

Rev. Chil. Pediatr. 61 (4); 202-205, 1990

Hipercalciuria idiopática. Diagnóstico diferencial

M.C. Francisco Cano Sch.¹; M.C. Eugenio Rodríguez S.¹; M.C. María Angela Delucchi B.¹;
M.C. Eduardo Wolff P.¹

Idiopathic hypercalciuria. Urinary calcium/creatinine ratios

In 50 children with hematuria or urolithiasis and idiopathic hypercalciuria, and in 15 control children, urinary calcium/creatinine concentration rates were measured after fasting and after calcium loading. Patients were classified into two groups depending on the results of an orally administered calcium loading test. Children were considered to have absorptive hypercalciuria (42%) when they had low fasting urinary calcium/creatinine concentration ratio (< 0.21), and a large increase of this index after calcium administration (> 0.28). Patients were labeled as renal hypercalciuria (32%) if they had high fasting urinary calcium/creatinine concentration ratio (> 0.21), and variable increases of it after calcium overload. A third group of children (26%), were not classifiable by means of this test. Our data support the contention that this simple ambulatory test is very useful in the diagnostic workup of idiopathic hypercalciuria.

(Key words: hematuria, urinary calculi, hypercalciuria, idiopathic)

La hipercalciuria idiopática ha cobrado creciente interés en los últimos años al demostrarse su relación etiológica con la hematuria en porcentajes que oscilan entre 25 y 40% de los grupos estudiados¹⁻⁴. Por otra parte, su importancia en el estudio de las litiasis urinarias es reconocida desde que se determinara que entre 40 y 75% de los cálculos compuestos por calcio son secundarios a este trastorno.⁴⁻⁶

El estudio sistemático de esta enfermedad fue iniciado por Pak en 1975, con su clásica descripción de una prueba que permitió su clasificación en los subgrupos absorptivo y renal,⁷ con elementos fisiopatológicos propios, de relevante importancia para el enfoque terapéutico⁷⁻¹¹. Esta clasificación ha sido discutida por distintos autores que no han confirmado los hallazgos originales, postulándose formas intermedias a partir de una teoría unificadora de la hipercalciuria idiopática, en que los fenómenos absorptivos serían conse-

cuencia de las alteraciones metabólicas de origen renal^{6, 12-15}.

Este estudio tuvo como propósito evaluar prospectivamente en un grupo de pacientes hipercalciúricos la posibilidad de subdividirlos en los tipos absorptivo y renal, según su comportamiento en una prueba de restricción y sobrecarga de calcio, basada en modelos ya descritos^{6, 7, 10, 16, 17}, con el objeto de avanzar hacia un tratamiento racional de esta afección.

MATERIAL Y METODOS

Se evaluaron 50 pacientes hipercalciúricos detectados entre niños que consultaron por hematuria, litiasis o ambas, que en una muestra aislada de orina en ayunas tenían un índice calcio/creatinina mayor a 0,21 o calciuria en orina de 24 h superior a 4 mg · kg · día (valores considerados como límite máximo normal en niños). Se evaluaron como controles 15 pacientes sin hipercalciuria. Su distribución por sexo y promedio de edad es descrita en la tabla 1. Las formas secundarias de hipercalciuria se excluyeron a través de anamnesis y examen físico detallados y el estudio sistemático de normalidad de los exámenes de orina completa, urocul-

1. Unidad de Nefrología y Hemodiálisis, Hospital Luis Calvo Mackenna.

tivo, proteinuria, gases sanguíneos, electrolitos en plasma y orina, calcemia, fosfemia, fosfatasa alcalinas, radiografía de abdomen simple, ecotomografía renal, pielografía endovenosa. Sin embargo, en ninguno de ellos fue posible medir las concentraciones plasmáticas de hormona paratiroidea y 1-25 dihidroxivitamina D (dihidrocolecalciferol).

Todos los pacientes fueron sometidos a una dieta restringida en calcio (250 mg·día) y sodio (2 g·día) por una semana, a partir de una pauta supervisada por la unidad de nutrición del hospital, para medir al octavo día, después de 12 h de régimen hídrico, el índice calciuria/creatinina. Posteriormente, se indicó un régimen normal por 48 h y se administró a las 8 A.M. del tercer día un desayuno con carga de calcio de 1 g·1,73 m², en base a gluconato de calcio 10% diluido en 200 ml de leche. Se recolectó la orina entre 8 y 12 h, para repetir la medición inicial de calcio/creatinina.

La hiper calciuria absortiva se definió como un índice calcio/creatinina en ayunas menor de 0,21, con ascenso después de la sobrecarga a más de 0,28. La hiper calciuria renal se definió como un índice en ayunas de más de 0,21, con ascenso postgluconato de calcio a más de 0,28.

Los resultados se expresan como promedio (\bar{X}) y desviación estándar; la evaluación estadística fue realizada mediante ensayo t de Student para evaluación comparativa de grupos aleatorios y análisis de observaciones pareadas para la comparación dentro de los grupos.

RESULTADOS

De acuerdo a la respuesta, 21 pacientes se clasificaron en el subtipo absortivo, 16 en el subtipo renal. En 13 pacientes la prueba no fue concluyente.

Los subgrupos hiper calciúricos estudiados no presentaron diferencias significativas respecto a edad y sexo (tabla 1). Los resultados de la prueba de restricción y sobrecarga se detallan en la tabla 2, donde se puede observar que el índice calcio/creatinina medido después de 7 días de restricción de calcio y sodio es significativamente distinto entre los grupos absortivo y renal ($p < 0,0005$).

Después de la sobrecarga con gluconato de calcio se registra un significativo aumento del índice en el grupo absortivo ($p < 0,0005$ respecto al valor previo); en el grupo renal el aumento en la excreción urinaria de calcio no es significativo respecto al valor en ayunas, marcando así una diferencia radical respecto al subtipo absortivo. Ambos subtipos difieren del grupo control al administrar el calcio, ya que este último no registra aumento del índice cal-

Tabla 1

Características clínicas de la población sometida a la prueba de restricción y sobrecarga de calcio

Tipo de hiper calciuria	n	(%)	Edad (años)	Sexo (masculino)	
				n	(%)
Absortiva	21	(42)	9,9	12	(63)
Renal	16	(32)	11,8	10	(66)
No concluyente	13	(26)	9,3	7	(70)
Control	15	(100)	10,6	11	(73)

Tabla 2

Resultados de la prueba de restricción y sobrecarga de calcio

Tipo de hiper calciuria	Índice calciuria/creatininuria		P
	postrestricción	postsobrecarga	
Absortiva	0,13 ± 0,05	0,44 ± 0,09	<0,0005
Renal	0,37 ± 0,13	0,43 ± 0,19	NS
No concluyente	0,14 ± 0,08	0,16 ± 0,04	-
Control	0,07 ± 0,03	0,20 ± 0,07	<0,025

NS = No significativo.

cio/creatinina por sobre el valor límite normal fijado. El ascenso entre los 2 índices medidos para el grupo control (pre y postcarga) es mayor que otros valores encontrados en la literatura ($p < 0,025$), lo que puede reflejar el pequeño número de pacientes evaluados y la presencia, entre ellos, de seis pacientes con índice post-sobrecarga mayor a 0,21. No es posible establecer una adecuada clasificación para 13 pacientes debido a su errático comportamiento frente a la prueba. En dos de ellos el índice es mayor que 0,21 después de la restricción y menor que 0,21 después de la sobrecarga. Los otros 11 presentan un patrón normal para ambos valores de calcio/creatinina.

COMENTARIO

El pediatra se ve enfrentado con cierta frecuencia al intrincado diagnóstico etiológico de la urolitiasis y la hematuria, enfermedades en las cuales se ha ido asignando un rol de creciente importancia a la hipercalcemia idiopática¹⁻⁶.

Los límites normales propuestos originalmente para la prueba aquí mencionada⁷ han sufrido modificaciones al ser evaluados en niños, con criterios más exigentes que fijan el límite normal en ayunas del índice calcio/creatinina en 0,21 y postsobrecarga en 0,28^{5, 16, 18-20}.

Sin embargo, el clásico y tranquilizador modelo fisiopatológico estudiado por Pak no ha sido corroborado por otros autores, que han objetado la utilidad de la prueba y encontrado diferencias con la secuencia fisiopatológica original, postulando la existencia de una gama en la cual las formas absorptivas y renales puras son extremos de un trastorno renal primario, probablemente en el metabolismo de la vitamina D, en la reabsorción tubular de fósforo o ambos^{6, 12-15}. Así, se ha confirmado la existencia de hipercalcemia en ayunas en pacientes portadores de formas absorptivas a partir de la simulación de excesos de vitamina D¹⁵, como también se han evidenciado hipercalcemias idiopáticas renales con niveles normales de hormona paratiroidea y aumento de las concentraciones plasmáticas de vitamina D¹⁴. En otros estudios no se encontraron diferencias en los niveles plasmáticos de PTH, vitamina D y adenosina monofosfato cíclico urinario al estudiar en grupo de pacientes con hipercalcemia idiopática separados en subtipos absorptivo y renal mediante restricción de cal-

cio¹⁹. Todos estos elementos de apoyo y duda han sido previamente delineados por Pak en su revisión del tema⁶. Nuestro estudio confirma la existencia de dos grupos distintos de pacientes hipercalcémicos al enfrentarlos a una restricción y sobrecarga de calcio, hecho de evidente interés terapéutico; sin embargo, la presencia de ciertos pacientes en los que la prueba no es concluyente indica que la separación propuesta no es absoluta. Además, el subgrupo de tipo renal parece dividido en dos poblaciones que difieren en su respuesta a la prueba aplicada; la primera, presenta aumento de la excreción urinaria de calcio después de la sobrecarga, en tanto que en los demás la hipercalcemia disminuye frente a la administración de calcio oral, lo que permite suponer que correspondan a una forma primariamente perdedora de fósforo a nivel renal, cuya caracterización definitiva, igual que para el resto de los pacientes, requiere de un estudio más completo que incluye PTH y concentración de vitamina D en el plasma.

La influencia de la dieta en la excreción urinaria de calcio ha sido recientemente revisada en forma exhaustiva, concluyéndose que existen condiciones que generan hipercalcemia, tales como las dietas con alto contenido de sodio, de calcio y de proteínas^{8, 19, 21, 22}.

El manejo del paciente portador de hipercalcemia idiopática debería basarse, en los casos en que sea posible su caracterización, en restricción dietética de calcio y sodio para el subtipo absorptivo o en administración de medicamentos que disminuyan la calcemia en los casos de origen renal, lo que se consigue eficientemente con hidroclorotiazida. La mala indicación terapéutica de cualquiera de estas dos medidas puede producir desbalance de calcio en el organismo, lo que es un serio trastorno para un paciente en crecimiento^{5, 23-25}.

Falta mucho para afirmar que este tema ha sido aclarado. El seguimiento periódico y el estudio sistemático de los pacientes, con mejores recursos de laboratorio, hará seguramente posible responder algunas de las cuestiones pendientes para manejar correctamente al paciente pediátrico portador de este trastorno.

RESUMEN

Se evaluaron 50 pacientes portadores de hipercalcemia idiopática pesquizados a través

de hematuria o litiasis y a 15 niños sanos controles. Todos ellos fueron sometidos a una prueba de restricción y sobrecarga de calcio, observándose tres distintos tipos de respuesta. El primer grupo (n = 21; 42%) presentó índices de calciuria/creatininuria postrestricción de calcio inferiores a 0,21 y mayores de 0,28 después de la sobrecarga, lo que permitió catalogarlos de hipercalcemia absorbente. El segundo grupo (n = 16; 32%) presentó ambos índices sobre 0,21, por lo que se catalogaron como subtipo renal, y en el tercero (n = 16; 26%) las cifras obtenidas no permitieron su inclusión dentro de alguno de los dos subtipos precedentes. Nuestros resultados permiten concluir que mediante la aplicación ambulatoria de una prueba de restricción y sobrecarga de calcio es posible separar a los pacientes portadores de hipercalcemia idiopática en los subgrupos absorbente y renal, lo que resulta una valiosa ayuda desde el punto de vista terapéutico. Es necesario realizar estudios más completos para explicar la existencia de un subgrupo de errático comportamiento frente al ensayo, que probablemente representa formas intermedias entre los subtipos descritos.

(Palabras clave: hematuria, litiasis urinaria, cálculos urinarios, hipercalcemia idiopática, índice urinario de calcio/creatinina).

REFERENCIAS

1. Stapleton F.B., Roy III Sh., Noe H.N., Jerkins J.: Hypercalcemia in children with Hematuria. *N Engl J Med* 1984; 310: 1345-1348.
2. Kalia A., Travis L.B., Brouhard B.H.: The association of idiopathic hypercalcemia and asymptomatic gross hematuria in children. *J Pediatr* 1981; 99: 716-719.
3. Roy III Sh., Stapleton F.B., Noe H.N., Jerkins J.: Hematuria preceding renal calculus formation in children with hypercalcemia. *J Pediatr* 1981; 99: 712-715.
4. Langman C.B., Moore E.S.: Hypercalcemia in clinical pediatric. *Clin Pediatr* 1984; 23: 135-137.
5. Stapleton F.B., Mc Kay Ch. P., Noe H.N.: Urolithiasis in children: The role of hypercalcemia. *Pediatr Ann*, 1987; 16: 980-982.
6. Pak Ch. Y.C.: Kidney Stones. In: Williams. Textbook of Endocrinology. Philadelphia. W.B. Saunders Co., 1985; 1256-1273.
7. Pak Ch. Y. C., Kaplan R., Bone H. et al.: A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalcemias. *N Engl J Med* 1975; 292: 497-500.
8. Bordier Ph., Ryckewart A., Gueris J., Rassmussen H.: On the pathogenesis of so called Idiopathic Hypercalcemia. *Am J Med* 1977; 63: 398-408.
9. Coe F.L., Brushinsky D.A.: Pathophysiology of Hypercalcemia. *Am J Physiol* 1984; 247: f1-f13.
10. Pak Ch. Y.C., Okata M., Lawrence E.C., Snyder W.: The hypercalcemias: causes, parathyroid function and diagnosis criteria. *J Clin Invest* 1974; 54: 387-400.
11. Santos F., Suárez D., Málaga S., Crespo M.: Idiopathic hypercalcemia in children pathophysiologic considerations of renal and absorptive subtypes. *J Pediatr* 1987; 110: 238-243.
12. Lein J.W., Keane P.M.: Limitation of the oral calcium loading test in the management of the recurrent calcareous renal stone former. *Am J Kidney Dis* 1983; 3: 76-78.
13. Hellen J.E., Konnak J.E., Lau Y.: Potential pitfalls of the calcium creatinine ratio and urinary cyclic adenosine monophosphate excretion in the differential diagnosis of idiopathic hypercalcemia. *J Urol* 1984; 131: 911-913.
14. Stapleton F.B., Langman C.B., Bittle J., Miller L.A.: Increased serum concentrations of 1,25(OH)₂ vitamin D in children with fasting hypercalcemia. *J Pediatr* 1987; 110: 234-237.
15. Broadus A.E., Erickson S.B., Gertner J.M. et al.: An experimental human model of 1-25 dihydroxyvitamin D mediated hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 202-206.
16. Stapleton F.B., Noe H.N., Jerkins J., Roy III Sh.: Urinary excretion of calcium following an oral calcium loading test in healthy children. *Pediatrics* 1982; 69: 594-597.
17. Lein J., Keane P.M.: Urinary cAMP and calcium excretion in the fasting state and the response to oral calcium loading in patients with calcium nephrolithiasis. *J Urol* 1983; 129: 401-404.
18. Krusse K., Kracht U., Krusse V.: Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalcemia in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 1984; 143: 25-31.
19. Coe F.L., Fauns L.J., Crochetti T. et al.: Effects of low calcium diet on calcium excretion, parathyroid function and serum 1,25 Vit D levels in nine patients with idiopathic hypercalcemia and five normal subjects. *Am J Med* 1982; 72: 25-32.
20. Sutton R.A.: Disorders of renal calcium excretion. *Kidney Int* 1983; 23: 665-673.
21. Breslau N.A., Mc Guire J.L., Zcwekh J.E., Pak Ch. Y.C.: The role of dietary sodium on renal excretion and intestinal absorption on calcium and Vitamin D metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 369-373.
22. Goldfarb S.: Dietary factors in the pathogenesis and prophylaxis of calcium nephrolithiasis. *Kidney Int* 1988; 34: 544-555.