Hipercalciuria idiopática en pediatría. Experiencia de 5 años

Francisco Cano Sch.¹; Eugenio Rodríguez S.¹; M. Angela Delucchi B.¹
Eduardo Wolff P.¹; Angel Fuentes Z.²; Hilda Kunzagk S.³

Idiopathic hypercalciuria

Local reference values are important for the correct approach to the diagnosis and management of idiopathic hypercalciuria. Ninety seven healthy children were evaluated to determine daily normal urine calcium excretion. A mean value of 0.13 ($M = 0.08$), was obtained for the calcium/creatinine urinary index. We also studied the relationship between urinary calcium and sodium excretion ($n = 47$). A positive, statistically significant relation could be established ($p < 0.01$). To examine the relationship between calcium-creatinine urinary index and calcium excretion in a 24 hour urine sample, 44 children with hypercalciuria were evaluated. A strong correlation ($r = 0.89$) was obtained showing the close association among results from both methods, $p < 0.001$. Two test were evaluated in seventy eight patients with hypercalciuria in order to identify renal and absorptive hypercalciuria subtypes. A one week calcium restriction test showed less non diagnosis results (0/45 cases) than the classic calcium loading test (6/33 cases), leading to better classification of these patients.

(**Key words:** calcium metabolism disorders, idiopathic hypercalciuria, urine calcium/creatinine Index.)

La hipercalciuria idiopática ha sido objeto de creciente interés en los últimos años al confirmarse su asociación etiológica con la hematuria y la litiasis de vía urinaria, en frecuencias que oscilan entre 25 a 40%^{1,2} y 40 a 75% respectivamente³. Esta relación, de evidente significado terapéutico, ha permitido un enfoque más racional en el manejo de estas afecciones, que representan un alto porcentaje de la consulta en una policlínica de nefrourología. En 10 a 25% de pacientes hematúricos con hipercalciuria idiopática se ha evidenciado la posterior aparición de litiasis urinaria^{1,4}, como hemos comprobado en tres de cincuenta pacientes atendidos en nuestra unidad en tres años². Dicha asociación se ha observado con mayor frecuencia en pacientes con hematuria macroscópica e historia familiar de litiasis.

El estudio de la hipercalciuria idiopática es relativamente nuevo en nuestro país, efectuándose sistemáticamente en pediatría desde hace aproximadamente 5 años a la fecha. Después de confirmar dicho diagnóstico en más de cien pacientes nos hemos planteado algunas interrogantes sobre los datos utilizados para identificar el trastorno, pues, ellos provienen de mediciones efectuadas en poblaciones de otros países. Tal es el caso de la excreción de calcio urinario, que en la literatura foránea fluctúa entre 2 y 8 mg · kg · día como cifras máximas, aceptándose 4 mg · kg en la mayoría de las publicaciones¹⁻⁶. Otra duda dice relación con la posibilidad de obtener, en nuestro medio, buena correlación entre el contenido de calcio en orina de 24 horas y el índice calcio/creatinina en una muestra aislada de orina obtenida en ayunas, para lo cual el índice correspondiente a una excreción de calcio de 4 mg · kg · día sería 0,21⁸. También parece necesario aclarar si existe realmente una relación entre la excreción urinaria de sodio y la de calcio, cuya confirmación es de notable interés dadas las implicancias terapéuticas que reviste^{2,9}. Finalmente parece importante identificar la prueba más adecuada

1. Unidad de Nefrología y Hemodiálisis, Universidad de Chile, Departamento de Pediatría, Área Oriente, Hospital Luis Calvo Mackenna.
2. Unidad de Lactantes, Hospital Luis Calvo Mackenna.
3. Laboratorio de Bioquímica, Hospital Luis Calvo Mackenna.

para clasificar la hipercalcemia en los subtipos absorbivo y renal, ya que el ensayo clásico de restricción y sobrecarga de calcio adolece de ciertas limitaciones, especialmente alto porcentaje de resultados que no permiten hacer efectiva esta subdivisión, hasta 30% del total de estudios en una población hipercalcémica. Actualmente se usa con mayor frecuencia una prueba de restricción simple de calcio y sodio^{2,11}, de acuerdo con cuyos resultados se clasifican los pacientes en que se normaliza la calciuria como hipercalcemia idiopática (Hi) absorbiva, en tanto que aquellos en que persiste la excreción anormal como un subtipo renal de Hi. Esta experiencia se realizó con el propósito aportar información sobre la excreción urinaria de calcio y sodio, así como del índice sodio/creatinina en niños sanos y en pacientes con hipercalcemia idiopática.

Material y Método

Se evaluaron 97 niños actualmente sanos, de 3 a 14 años de edad, 52 varones. La mayoría eran pacientes que presentaron un episodio de infección urinaria hace más de 2 años, en los cuales se descartó la existencia de nefropatías o malformaciones de la vía urinaria. Seguidos con exámenes de orina por el tiempo señalado, éste fue negativo en forma permanente. No se hizo ningún intento por manipular la ingesta dietética en el período del estudio. De cada uno se obtuvo una muestra de orina en ayunas para medir el índice calcio/creatinina, lo que fue hecho en el laboratorio de bioquímica del Hospital Luis Calvo Mackenna. En 47 de estos niños se midió en forma concomitante la excreción urinaria de sodio.

Se evaluaron además 78 pacientes entre 3 y 14 años, 48 varones, portadores de hipercalcemia idiopática descubierta a raíz de hematuria o litiasis en un período de 3 años de seguimiento. En 44 de ellos, junto con medir el índice Ca/creatinina, se recolectó orina de 24 horas para determinar la calciuria y establecer la relación existente entre los resultados obtenidos con ambos procedimientos. Treinta y tres de los 78 pacientes hipercalcémicos fueron sometidos a prueba de restricción y sobrecarga de calcio (restricción y sobrecarga), para lo cual se aplicó el estudio descrito en detalle en comunicaciones previas^{7,8} y cuarenta y cinco a la prueba de restricción simple de calcio y sodio (restricción simple). Esta última consiste en hacer una medición basal del índice calciuria/creatininuria en ayunas, seguida de una semana de dieta restringida en calcio (250 mg/día) y sodio (2 g/día), para repetir la medición de calcio y creatinina en una muestra aislada de orina obtenida en ayunas al octavo día del estudio. Todos los pacientes en quienes disminuyó el valor del índice en la segunda muestra a menos de 0,21 fueron catalogados como Hi absorbiva, en los que se mantuvo sobre el valor indicado se diagnosticó Hi renal. El estudio estadístico incluyó análisis de correlación simple entre las variables determinadas, con la finalidad de encontrar asociaciones estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Resultados

En 97 pacientes sanos se obtuvo una excreción promedio de calcio en orina, medida a través del índice calciuria/creatininuria, de 0,13 (mediana 0,08). En los 47 niños en que se midió la excreción urinaria de sodio concomitantemente al índice Ca/creatinina, la natriuria fue 122 mg% (promedio), demostrándose correlación positiva entre ambos valores ($r = 0,41$; $p < 0,01$) (figura 1). La medición simultánea de calciuria en orina de 24 horas en 44 de los 78 niños hipercalcémicos estudiados ($4,37 \pm 3,5$, mediana 4,2 mg) mostró una correlación altamente significativa ($r = 0,89$; $p < 0,001$) entre ambos métodos, permitiendo de este modo formular una ecuación para la curva, donde la excreción urinaria de calcio en 24 horas es igual a $0,87 + 17,74$ (Ca/creatinina) en muestra aislada de orina (figura 2).

En la evaluación de los 78 pacientes portadores de Hi, considerados en conjunto, 58% respondieron de acuerdo al subtipo absorbivo, 35% como en la forma renal y 6 (7%) de un modo que no permitió clasificarlos con los ensayos aplicados, que en todos estos últimos casos fue la prueba de restricción y sobrecarga. La frecuencia de resultados no conducentes a diagnóstico, usando exclusivamente el ensayo de restricción y sobrecarga de calcio, había sido 25% en una publicación previa¹⁰. Al introducir -en este estudio- la

Figura 1: Relación entre excreción urinaria del calcio vs. sodio.

Figura 2: Relación entre índice calcio/creatinina en orina aislada en ayunas vs. calcio en orina de 24 h.

prueba de restricción simple de calcio este porcentaje disminuyó a 7% global; sin embargo, si consideramos por separado a los treinta y tres pacientes evaluados por restricción y sobrecarga, el diagnóstico no fue posible en 18% de los casos estudiados por este método.

La subclasificación de los enfermos a través de estos ensayos se basa en la observación del margen de variación que experimenta el índice inicial al repetir su determinación bajo distintas

condiciones. La variación experimentada por el índice calcio/creatinina entre la determinación basal y la del término de la prueba mostró una diferencia similar y estadísticamente significativa en ambos tipos de hipercalciuria (renal y absorptiva) cuando se aplicó la restricción y sobrecarga de calcio. En contraste, cuando se usó la restricción simple, el cambio experimentado por el índice en las formas absorptivas fue también estadísticamente significativo, no así la variación ocurrida en las formas renales, que lo hicieron en un estrecho margen, sin significación estadística, lo que otorga a este método una sensibilidad que no es evidente en el anterior (figura 3).

Comentario

En esta evaluación de la hipercalciuria idiopática hemos intentado contestar algunas interrogantes no estudiadas previamente en nuestra población infantil y que pueden servir de referencia para futuros estudios. Hemos observado que en niños sanos la mediana del índice calcio/creatinina en orina es baja e influida, en forma débil pero estadísticamente significativa, por la excreción

Figura 3: Sensibilidad del test de restricción y sobrecarga de calcio frente al test de restricción simple de calcio en el diagnóstico diferencial de la hipercalciuria idiopática.

de sodio en orina. Ello puede explicar la amplia dispersión en los valores finales del índice calcio/creatinina medido en condiciones basales. La relación entre natriuria y excreción de calcio en orina se estudió en sujetos normales, de donde se pudiera conjeturar que la asociación podría ser de mayor significación en pacientes con hipercalcemia.

Creemos igualmente que, dadas las marcadas diferencias en el medio ambiente y alimentación que se observa en distintas regiones del país, es necesario estudiar muestras locales, aunque los resultados obtenidos sugieren que el rango ofrecido en la literatura internacional^{4,21} es suficientemente amplio para acoger las variaciones que pudieran generarse en distintas poblaciones.

Se confirmó la validez del índice calcio/creatinina en orina aislada en ayunas, en reemplazo de la calciuria en orina de 24 horas, en el estudio clínico de la hipercalcemia idiopática. La comodidad de la muestra única aislada de orina y la sencillez de las determinaciones requeridas ponen el procedimiento al alcance de los pediatras en la mayoría de las regiones de nuestro país.

A pesar que los ensayos aplicados en nuestro estudio al diagnóstico diferencial de la hipercalcemia idiopática son objeto de controversia, se usan ampliamente debido a que permiten orientar una conducta terapéutica en la mayoría de los casos. Al compararlos observamos que las formas renal y absorbiva se comportan estadísticamente en forma similar en la prueba de restricción y sobrecarga de Ca, en tanto que la restricción simple de calcio y sodio genera diferencias significativas entre ambos subtipos, ya que sólo la forma absorbiva cambia sus valores en forma estadísticamente significativa. Ello puede interpretarse con mejor capacidad de la prueba de restricción simple para diferenciar los subtipos de hipercalcemia, lo que es confirmado por la diferencia de resultados no concluyentes entre los dos ensayos.

La mayoría de nuestros pacientes correspondieron al subtipo absorbivo, que es de difícil tratamiento debido a que el niño generalmente transgrede las indicaciones terapéuticas. Estas han sido analizadas en detalle en otras publicaciones^{2,4}. La influencia de factores dietéticos distintos al calcio sobre la calciuria, como el sodio y las proteínas, dificulta en gran medida el buen control de estos pacientes. Es probable que la hipercalcemia idiopática agrupe a dos tipos de

pacientes, uno de origen metabólico –secundario a trastorno de la absorción intestinal o la excreción renal de calcio– y otro en que la afección es de origen dietético, con resultados erráticos en las pruebas y el efecto obtenido con diferentes terapéuticas.

Actualmente se considera que esta enfermedad pudiera no ser tan inocua como se pensaba antes. La constatación de litiasis al cabo de unos años de seguimiento en los pacientes que consultaron por hematuria, indica la conveniencia de su pesquisa oportuna y adecuado manejo en pediatría. Publicaciones recientes han destacado la existencia de alteraciones en el metabolismo óseo de estos enfermos, con disminución de hasta 10% de la densidad ósea frente a controles normales. En un estudio preliminar de las concentraciones séricas de hormona paratiroidea en nuestros pacientes, nos ha llamado la atención el estado de supresión en que se encuentra esta hormona. Sin duda se han logrado avances en el diagnóstico y tratamiento de los niños portadores de este trastorno, con positiva repercusión en el estudio de las hematurias y litiasis nefrourológicas, pero todavía quedan muchas interrogantes por responder.

Resumen

El estudio de la hipercalcemia idiopática en pediatría requiere contar con información local. Se presentan los resultados de la medición de excreción urinaria de calcio en 97 niños sanos, medido a través del índice calciuria creatininuria, resultando un promedio de 0,13 y una mediana de 0,08. Se evalúa igualmente la relación entre calciuria así determinada y la excreción urinaria de sodio (n: 47), demostrándose una correlación estadísticamente significativa, r de 0,41, $p < 0,01$. La validez del índice calcio/creatinina en orina aislada frente al calcio en orina de 24 horas (n: 44) se confirmó al obtener una alta correlación (r : 0,89, $p < 0,001$) entrambos. Al comparar la eficacia de la prueba de restricción y sobrecarga de calcio con la de restricción simple de calcio en el diagnóstico diferencial de las hipercalcemias idiopáticas (n: 78) absorbiva y renal, se observó que la exactitud del ensayo de restricción simple es mayor.

(Palabras clave: trastornos metabólicos del calcio, hipercalcemia idiopática, absorbiva, renal, índice calcio/creatinina en orina.)

Referencias

1. Stapleton FB, Roy III Sh, Noe HN: Hypercalciuria in Children with Hematuria. *N Engl J Med* 1984; 310: 1345-1348.
2. Cano FJ: Hipercalciuria Idiopática en Pediatría. Puesta al día. *Pediatría al día* en prensa.
3. Flocks RH: Calcium excretion in the urine of Patients with renal or ureteral calculi. *JAMA* 1939; 113: 1466-1468.
4. Roy III Sh, Stapleton FB, Noe HN, Jerkins J: Hematuria Preceding Renal Calculus formation in children with Hypercalciuria. *J Pediatr* 1981; 99: 712-715.
5. Stapleton FB: Hypercalciuria in Children with Hematuria: an update. In: Strauss J; Growth, Immunosuppression and Renal Disorders in Children, 1989. University of Miami Press, Coral Gables, Florida.
6. Prossman W, Favere N, Goos L: Urinary Calcium Creatinine Ratio in Healthy Newborns Symposium, Ninth Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Israel, 1992.
7. Stapleton FB, Mac Kay Ch, Noe HN: Urolithiasis in Children: The Role of Hypercalciuria. *Pediatr Am*, 1987; 16: 980-982.
8. Heiliczer JD, Canonigo BB, Bishoff NP, Moore ES: Noncalculi Urinary Tract Disorders secondary to Idiopathic Hypercalciuria. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 711-718.
9. Goldfard S: Dietary Factors in the Pathogenesis and Prophylaxis of Nephrolithiasis *Kidney Int* 1988; 34: 544-555.
10. Cano FJ, Rodriguez E, Delucchi A, Wolff E: Hipercalciuria Idiopática. Diagnóstico Diferencial. *Rev Chil Pediatr* 1990; 61: 202-205
11. Stapleton FB: Ask the Expert. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 29-31.