

# Diagnóstico de la hipercalciuria idiopática en la infancia

M. Roza, M. A. Miguel y M. Galbe

Sección de Nefrología Pediátrica del Hospital General de Asturias.

## RESUMEN

En el estudio de la hipercalciuria idiopática (HCI) en niños se utilizan protocolos diferentes en cuanto a la dosis de calcio administrada en la sobrecarga oral y se publica un porcentaje de hipercalciuria renal más elevado que en los adultos. Además no existen datos respecto a las dificultades en el diagnóstico discriminativo en algunos casos de HCI.

Nosotros estudiamos ocho niños normales (GC) y 27 con HCI con un test de Pak modificado. La dosis utilizada fue de 50 mg/kg. de calcio, sin sobrepasar 1.500. No se hizo dieta hipocálcica previa. Ambos grupos se sometieron a dos test consecutivos, el primer día con GGCa y el segundo con LactCa. Se obtuvo una respuesta calciúrica significativa en el GC con ambas sales de calcio ( $p < 0,001$ ) y la cifra de Ca/Cr en ayunas del segundo día fue similar a la del primero ( $p > 0,1$ ). En niños HC el incremento de la calciuria fue mayor con LactCa que con GGCa ( $p < 0,001$ ) y el índice Ca/Cr en ayunas del segundo día tampoco fue diferente al del primero ( $p > 0,1$ ).

De 11 niños con índice Ca/Cr elevado en el período de ayunas durante los test sometidos a dieta restringida, seis normalizaron su calciuria.

Se propone un test de estudio con sobrecarga de calcio de 50 mg/kg., sin sobrepasar 1.500, con LactCa, sin dieta hipocálcica previa, y se recomienda la instauración de dieta restringida en los casos con índice Ca/Cr en ayunas aumentado para evitar errores diagnósticos.

Palabras clave: **Hipercalciuria idiopática. Test de sobrecarga oral. Dieta restringida en calcio.**

## DIAGNOSIS OF IDIOPATHIC HYPERCALCIURIA IN CHILDREN

### SUMMARY

In the pediatric literature concerning idiopathic hypercalciuria (IHC), different loading tests have been used. The percentage of renal hypercalciuria (RHC) appears higher in children than in adults. On the other hand, the measurement of fasting calcium excretion seems to be an absolute criterion for patients classification.

Our study was performed on 8 normal children and 27 with idiopathic hypercalciuria. The oral calcium loading test previously described by Pak was modified in two ways: Firstly, we cut out the 7-day restricted diet preceding the test. And secondly, we changed the overload calcium dose, taking as our reference the test described by Barr and Forfar for hypercalcemic children.

On the first day we carried out the test with the same calcium compound—calcium gluconogalactogluconate—used by Pak, and on the following day we repeated the test with calcium lactate (Fig. 1).

*In both tests a significant increase in the calciuria of the normal children took place after the overload ( $p < 0.001$ ) but this was never higher than the normal level.*

*The calciuria increments in both tests were significantly higher when using lactate than with gluconogalacto gluconate.*

*The first overload test does not influence significantly ( $p > 0.1$ ) the calcium excretion in the 2-hour fast sample on the second day, either in normal or hypercalciuric children (Fig. 2).*

*When analysing the results of the tests, 11 children has fasting hypercalciuria. After restricted diet in 6 of them the Ca/Cr ratio was normal.*

*As a conclusion, we would like to point out that the calcium overloading dose should be individualized, that the restrictive diet preceding the test does not influence the results of the overload test, and that in all children with fasting hypercalciuria the restricted diet is necessary to avoid diagnostic errors.*

**Key words: Idiopathic hypercalciuria. Overloading test. Restricted diet.**

## Introducción

En el diagnóstico de la hipercalciuria idiopática (HCI), el test de Pak<sup>1, 2</sup> ha permitido clasificar las variantes de HCI<sup>3, 4</sup> y estandarizar los protocolos en los pacientes litiasicos adultos.

Sin embargo, los estudios encaminados a aclarar los mecanismos fisiopatológicos están cuestionando actualmente la validez del test para el diagnóstico de la hipercalciuria renal (HCR)<sup>5-11</sup>.

En la literatura pediátrica al respecto, se observa, por una parte, la existencia de al menos cuatro protocolos de estudio diferentes, casi uno por cada autor<sup>12-16</sup>, y por otra, sorprende la proporción de HCR diagnosticadas a partir de la valoración exclusiva del test de sobrecarga.

El propósito de este trabajo es tratar de homogeneizar la prueba de sobrecarga oral de calcio, adecuándola a los requerimientos e ingesta habitual de calcio en los niños, y simplificar la metodología, evitando los errores diagnósticos a los que puede inducir la sola valoración del test.

## Material y métodos

Se estudian 27 niños con HCI diagnosticados en el Hospital General de Asturias en los últimos ocho años y ocho niños normales, grupo control (GC).

La hipercalciuria se define por la excreción de calcio  $> 4$  mg/kg/día y un índice Ca/Cr superior a 0,21 mg/mg. en tres muestras de orina de la primera micción de la mañana. Estas cifras fueron obtenidas en un screening realizado por nosotros en 51 niños normales.

La edad en ambos grupos fue entre uno y catorce años. La HC fue sintomática en la mayoría de los niños, siendo los síntomas predominantes el dolor

abdominal en 17 casos, acompañado o no de hematuria macroscópica (12/27) o microscópica (15/27). Ocho niños tenían historia familiar de litiasis.

En todos los casos se descartaron otras causas de HC. Para ello se realizaron los siguientes estudios: filtrado glomerular, Ca, P, Mg y FA en plasma; TmP, excreción de Na, Mg, ácido úrico, oxalato, fosfato. Se realizó ecografía renal y/o UIV, PTH, pH y bicarbonato en plasma, osmolaridad máxima en O. y en cinco casos se realizó biopsia renal percutánea por hematuria macroscópica recidivante.

## Protocolo de estudio (Fig. 1)

El test de Pak se modificó en dos sentidos: primero, suprimiendo el período de dieta hipocálcica previo a la sobrecarga, y segundo, modificando la dosis de calcio; se administraron 50 mg/kg. La recogida de muestras y la ingesta de agua destilada se realizó como en el test original de Pak.

En los 27 con HC y en los ocho del GC se realizaron dos test de sobrecarga: el primer día con gluco-galacto-gluconato cálcico (GGGCa) y al día siguiente con lactato de calcio (LactCa), con el objeto de analizar la validez del test y la respuesta calciúrica con dos sales de calcio diferentes. Tras las pruebas los niños con índice Ca/Cr elevado en el período de ayunas siguieron una dieta sin leche y derivados durante una semana, haciendo determinaciones de excreción de Ca en veinticuatro horas y Ca/Cr al tercer y séptimo días.

Se consideró hipercalciuria absortiva (HCA) cuando el índice Ca/Cr en ayunas fue normal y aumentó tras la sobrecarga, y cuando a pesar de estar elevado en ayunas, se normalizó durante el período de dieta restringida. La HCR se diagnosticó cuando el índice Ca/Cr estaba elevado en ayunas y la excreción de

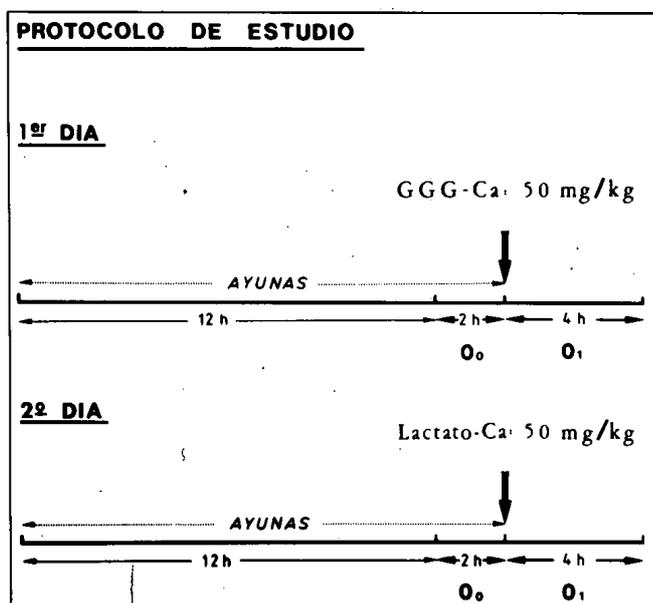


Fig. 1.—GGGCa: Glucogalactogluconato de calcio. LactCa: Lactato de calcio. O<sub>0</sub>: Muestra de orina en ayunas. O<sub>1</sub>: Muestra tras sobrecarga.

calcio continuaba siendo elevada al séptimo día de dieta restringida.

La determinación de Ca y Mg se realizó por absorción atómica. La PTH se determinó por INC (C terminal), ácido úrico y Cr en plasma por autoanalizador Technicon AA<sub>2</sub> (método de Jaffé).

Para los cálculos estadísticos se aplicó el test de Student para medias pareadas y no pareadas.

## Resultados

**Test de sobrecarga en el GC (N = 8)** (Fig. 2 en columnas sombreadas).

GGGCa: El valor del Ca/Cr en la muestra de ayunas (A1) fue  $0,04 \pm 0,02$  ( $\pm 1$  DS) y aumentó tras la sobrecarga (S1) a  $0,10 \pm 0,05$ , con un incremento ( $\Delta_1$ ) de  $0,06 \pm 0,03$ .

LactCa: En el período de ayunas (A2) la media fue de  $0,033 \pm 0,019$ , aumentando después de la sobrecarga (S2) a  $0,08 \pm 0,03$ . El  $\Delta_2$  fue en este caso de  $0,06 \pm 0,04$ .

El aumento de la calciuria fue muy significativo, tanto con GGGCa ( $t = 7,18$ ,  $p < 0,001$ ) como con LactCa ( $t = 5,5$ ,  $p < 0,001$ ), siendo los incrementos similares ( $t = 0,09$ ) en ambos test.

El índice Ca/Cr, tanto en S1 como en S2, no superó el valor normal  $\bar{x} \pm 2$  DS =  $0,20$ , con GGGCa y  $0,1$  con LactCa.

La ingesta de calcio del primer día no influyó en los valores obtenidos en el período de ayunas del segundo día ( $t = 1,5$ ,  $p > 0,1$ ).

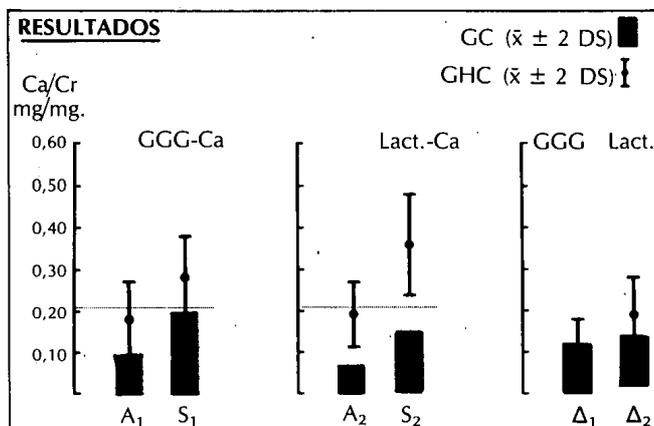


Fig. 2.—A1/S1:  $p < 0,001$ ; A2/S2:  $p = 0,001$ ;  $\Delta_1/\Delta_2$ :  $p < 0,001$ ; A1/A2:  $p > 0,1$  (n.s.). A1: Ayunas 1.<sup>er</sup> día; A2: Ayunas 2.<sup>o</sup> día;  $\Delta_1$ : Incremento Ca/Cr con GGGCa;  $\Delta_2$ : Incremento con LactCa; GC: Grupo control; GHC: Grupo hipercalciuria; S1: Ca/Cr tras GGGCa; S2: Ca/Cr tras LactCa.

**Test de sobrecarga en el grupo de HCI (N = 27)** (Fig. 2 en la barra).

GGGCa: El índice Ca/Cr fue de  $0,18 \pm 0,09$  en A1, aumentando a  $0,28 \pm 0,10$  en S1, con un  $\Delta_1$  de  $0,10 \pm 0,08$ .

LactCa: Partiendo de un valor de Ca/Cr en A2 de  $0,19 \pm 0,08$ , se alcanzó en S2  $0,36 \pm 0,12$ , con  $\Delta_2$  de  $0,19 \pm 0,09$ .

El incremento de la calciuria fue significativamente mayor cuando la sobrecarga se hizo con LactCa ( $t = 4,5$ ,  $p < 0,001$ ).

Al igual que en el GC, la sobrecarga del primer día no influyó en el valor de A2 ( $t = 1,5$ ,  $p > 0,1$ ).

Once niños mantuvieron calciurias elevadas en ayunas ( $\bar{x} = 0,25 \pm 0,04$ ). Sometidos a una dieta sin leche ni derivados, seis normalizaron su calciuria al tercer día ( $\bar{x} = 0,16 \pm 0,2$ ), siendo al séptimo día  $\bar{x} = 0,15 \pm 0,03$ . Los cinco casos restantes con Ca/Cr en ayunas de  $0,35 \pm 0,11$  mantuvieron calciurias elevadas, tanto al tercer ( $\bar{x} = 0,33 \pm 0,09$ ) como al séptimo día ( $\bar{x} = 0,30 \pm 0,09$ ) (Fig. 3).

Por tanto, el resultado de este estudio, desde el punto de vista diagnóstico, es de 21 niños con HCA (77 %) y seis con HCR (23 %).

## Discusión

La hipercalciuria es un factor de riesgo importante en la formación de cálculos<sup>17-21</sup>. En niños tiene además el interés de ser una anomalía previa a la instauración de la litiasis<sup>22, 23</sup>. En muchos casos produce síntomas como hematuria macroscópica recidivante, típicos de una glomerulonefritis, lo que induce a la realización de estudios innecesarios y no carentes de riesgo, como la biopsia renal percutánea<sup>24, 25</sup>. Por otra parte, la incidencia de HC en niños<sup>26, 27</sup> es se-

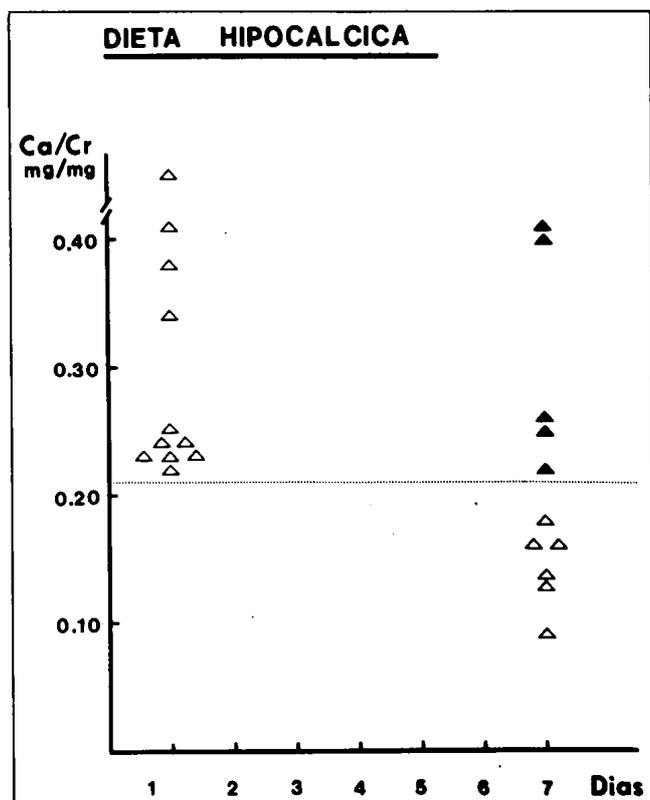


Fig. 3.—Línea de puntos: Límite valor normal Ca/Cr; triángulo blanco: Hc en ayunas al 7.º día HCA; triángulo negro: HCR.

mejante a la de la litiasis en el adulto<sup>28</sup>, por lo que se puede considerar que la HCl es la primera manifestación de la litiasis. Por esta razón el diagnóstico preciso es fundamental para obtener un buen resultado final, que es evitar la aparición de la litiasis.

En los protocolos de estudio publicados hasta ahora para la población pediátrica, la dosis y los preparados de calcio administrados en la sobrecarga oral son distintos en cada trabajo<sup>12, 13, 15, 17</sup>, lo que no es indiferente para la absorción y respuesta calciúrica que se obtiene<sup>29</sup>. Nosotros utilizamos la dosis propuesta por Barr y Forfar<sup>30</sup> porque permite individualizar la dosis de calcio, aproximándose en gran medida a los requerimientos e ingesta de calcio en las diferentes edades, si no se sobrepasan 1.500 mg. en niños mayores<sup>31, 32</sup>. Quisimos comprobar además el comportamiento del LactCa, ya que es una sal que se absorbe rápidamente a nivel intestinal<sup>30</sup> a través de mecanismos probablemente similares a los de la lactosa (producción de ácido láctico y disminución del pH intestinal)<sup>29, 33, 34</sup>, disacárido que claramente estimula la absorción de calcio y está presente en gran medida en la dieta de los niños.

Al analizar los resultados, si se compara la sobrecarga con LactCa y GGGCa, se comprueba que en el GC ambas se comportan de manera similar, incre-

mentando la calciuria significativamente sin producir HC. Se observa también que a pesar del aumento de la ingesta de calcio del primer día, el índice de Ca/Cr en ayunas del segundo día es en todo comparable al primero e inferior al publicado por Stapleton<sup>13</sup> en niños normales sometidos a dieta hipocalcica.

En el grupo de niños hipercalcúricos, sin embargo, con lactato se obtiene una respuesta calciúrica significativamente superior a la obtenida con el GGGCa. Si se comparan los incrementos de calciuria en normales e hipercalcúricos, se observa que con GGGCa el incremento de la calciuria es mayor en los hipercalcúricos que en los normales, pero este incremento es claramente inferior al que se produce con el lactato, lo que parece indicar que en situación de hiperabsorción, como es el caso de la HCl, el LactCa es más idóneo (Fig. 2).

En el grupo de hipercalcúrias la cifra de ayunas del segundo día tampoco se modificó por la sobrecarga del primero. Estos datos nos parecen suficientes para dar validez a la prueba propuesta de sobrecarga con lactato, pudiendo afirmar que la dieta hipocalcica previa al test no modifica los resultados, que la dosis que utilizamos es adecuada para obtener una buena respuesta calciúrica en niños y que con el lactato se obtienen unos resultados inequívocos en estos niños.

El análisis de los valores obtenidos mediante el test no siempre permite una clara diferenciación entre HCA y HCR<sup>8, 10, 11</sup>. En nuestra casuística, 11 niños, según los test, se comportaron como HCR. Sin embargo, después de tres días de dieta baja en calcio, la calciuria se normalizó en seis, lo que supone un hecho concluyente para encuadrarlos en el diagnóstico de HCA. Estos hallazgos, referidos repetidamente por Broadus, y recientemente por Pak, no se encuentran en los trabajos pediátricos<sup>13, 14, 16, 17, 35</sup>. Sin embargo, cuando Stapleton<sup>36</sup> estudia el comportamiento de la 1-25 (OH)<sub>2</sub> D3 y PTH en un grupo de niños diagnosticados de HCR por el test de sobrecarga, obtiene resultados similares a los que se encuentran en la HCA. Esta sería probablemente la razón por la que la HCR en niños se describe en una proporción mucho más elevada que en los adultos.

La base fisiopatológica, para que en algunos casos de HCA el Ca/Cr se encuentre elevado en el período de ayunas, no está todavía suficientemente clara. Una explicación sería la respuesta aumentada de 1-25 (OH)<sub>2</sub> D3 en condiciones de ingesta normal o restringida en calcio en pacientes litiasicos e hipercalcúricos<sup>10, 11</sup> y otra la relativa acidosis producida por el ayuno de más de doce horas, que induce a un aumento de la excreción de calcio<sup>9</sup>.

Pak y Broadus proponen en estos casos una dieta controlada con determinación de calciuria, lo que supone una nueva prueba antes de llegar al diagnóstico. Con los conocimientos actuales tampoco parece

que la determinación sistemática de 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, AMPc y PTH resuelva el problema en todos los casos, y por otro lado, parece excesivo. Lo que se describió como un «simple test para el diagnóstico de las HCl» se convertiría en un estudio exhaustivo del metabolismo Ca-P.

Creemos que con la dieta postsobrecarga que nosotros proponemos se evita la prolongación de los estudios en un gran número de niños que no necesitan dieta hipocálcica ni antes ni después del test y se evitan errores en el diagnóstico discriminativo entre HCA-HCR, y por tanto, en las recomendaciones terapéuticas.

En conclusión, creemos que la dosis de calcio en los niños debe ser modificada e individualizada, que la dieta hipocálcica previa a la sobrecarga no añada nada a los resultados del test y, por último, que en todos los niños con calciuria elevada en ayunas deben determinarse calciurias durante una dieta hipocálcica antes de diagnosticarlos de HCR y tratarlos como tal.

## Bibliografía

- Pak CYC, Kaplan R, Bone H, Townsend J y Waters O: A simple test for the diagnosis for absorptive and renal hypercalciurias. *N Engl J Med* 292:497-500, 1975.
- Pak CYC, Fetner C, Townsend J, Brinkley L, Northcutt C, Barilla DE, Kadesky M y Peters P: Evaluation of calcium urolithiasis in ambulatory patients. Comparison of results with those of inpatient evaluation. *Am J Med* 64:979-987, 1978.
- Pak CYC, Britton F, Peterson R, Ward D, Northcutt C, Breslau NA, McGuire J, Sakhae K, Bush S, Nicar M, Norman DA y Peters P: Ambulatory evaluation of nephrolithiasis. Classification, clinical presentation and diagnostic criteria. *Am J Med* 69:19-30, 1980.
- Pak CYC y Galosy RA: Fasting urinary calcium and adenosine 3',5'-monophosphate: A discriminant analysis for the identification of renal and absorptive hypercalciurias. *J Clin Endocrinol Metab* 48:260-265, 1979.
- Broadus AE, Domínguez M y Bartter FC: Pathophysiological studies in idiopathic hypercalciuria: Use of an oral calcium tolerance test to characterize distinctive hypercalciuric subgroups. *J Clin Endocrinol Metab* 47:751-760, 1978.
- Muldowney FP, Freaney R y Ryan JG: The pathogenesis of idiopathic hypercalciuria: Evidence for renal tubular calcium leak. *Q J Med* 193:87-94, 1980.
- Broadus AE, Erickson SB, Gertner JM, Cooper K y Dobbins JW: An experimental human model of 1,25-dihydroxyvitamin D-mediated hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 59:202-206, 1984.
- Broadus AE, Insogna KL, Lang R, Mallele LE, Oren DA, Klinger AS y Ellison AF: A consideration of the hormonal basis and phosphate-leak hypothesis of absorptive hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 58:161-169, 1984.
- Lemann J, Gray RW, Maierhofer WJ y Cheung S: The importance of renal net acid excretion as a determinant of fasting urinary calcium excretion. *Kidney Int* 29:743-746, 1986.
- Broadus AE, Burtis WJ, Oren DA, Sartori L, Gay L, Ellison AF e Insogna KL: Concerning the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. *Contr Nephrol* 58:127-136, 1987.
- Pak CYC: Pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. Coe FL. Hypercalciuria states. Grune & Stratton, 205-220, Orlando, Florida, 1984.
- Ghazali S y Barratt TM: Urinary excretion of calcium and magnesium in children. *Arch Dis Child* 49:97-101, 1974.
- Stapleton FB, Noe HN, Jerkins G y Roy S: Urinary excretion of calcium following an oral calcium loading test in healthy children. *Pediatrics* 69:594-597, 1982.
- Stapleton FB, Roy S, Noe HN y Jerkins G: Hypercalciuria in children with hematuria. *N Engl J Med* 310:1345-1348, 1984.
- Hymes LC y Warshaw L: Idiopathic hypercalciuria. *Am J Dis Child* 138:176-180, 1984.
- Hymes LC: Idiopathic hypercalciuria of childhood: response to oral calcium loading in children with and without urolithiasis. *J Urol* 133:436-438, 1985.
- Cervera A, Corral MJ, Gómez Campdera FJ, De Lecea AM, Luque A y López Gómez JM: Hipercalciuria idiopática en la infancia. *Acta Paediatr Scand* 4:289-296, 1987. (Ed. española.)
- Wasserstein AG, Stolley PD, Soper KA, Golfarb S, Maislin G y Agus Z: Case-control study of risk factors for idiopathic calcium nephrolithiasis. *Mineral Electrolyte Metab* 13:85-95, 1987.
- Caniggia A, Gennari C y Cesari L: Intestinal absorption of Ca in stone-forming patients. *Br Med J* 1:427-429, 1965.
- Flocks RH: Calcium and phosphorus excretion in the urine. *JAMA* 113:1466-1471, 1939.
- Ghazali S, Barrat TM y Williams DI: Childhood urolithiasis in Britain. *Arch Dis Child* 48:291-295, 1973.
- Litaka K y West C: The renal calculus and asymptomatic hematuria. *J Pediatr* 92:774-776, 1978.
- Kalia A, Travis LB y Brouhard BH: The association of idiopathic hypercalciuria and asymptomatic hematuria in children. *J Pediatr* 99:716-719, 1981.
- Roza M, Galbe M, Miguel MA y Fernández Martínez M: Hypercalciuria in children: diagnosis and treatment. *Eur J Pediatr* 140:181, 1983 (abstract).
- López Gómez JM, Gómez Campdera F, López Ramos A, Luque A y De Lecea AM: Hipercalciuria idiopática asociada a hematuria en la infancia. *Nefrología* 3:85-88, 1983.
- Moore ES, Coe FL, McMann J y Favus MJ: Idiopathic hypercalciuria in children: prevalence and metabolic characteristics. *J Pediatr* 92:906-910, 1978.
- Moore ES: Hypercalciuria in children. *Contr Nephrol* 27:20-32. Karger, Basel, 1981.
- Ljunghali S: Incidence of upper urinary tract stones. *Mineral Electrolyte Metab* 13:220-227, 1987.
- Favus MJ: Transport of calcium by intestinal mucosa. *Semin Nephrol* 1:306-318, 1981.
- Barr DGD y Forfar JO: Oral calcium-loading test in infancy, with particular reference to idiopathic hypercalcaemia. *Br Med J* 1:477-480, 1969.
- Moore ES: Mineral homeostasis during maturation: an overview. *Semin Nephrol* 3:77-80, 1983.
- Suskind RM: Tratado de nutrición en pediatría. Salvat ed., p. 1985.
- Ziegler EE y Fomon SJ: Lactose enhances mineral absorption in infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2:288-298, 1983.
- Favus M: Intestinal calcium transport. Coe FL. Hypercalciuria states. Grune & Stratton, pp. 37-63, Orlando, Florida, 1984.
- Santos F, Suárez D, Málaga S y Crespo M: Idiopathic hypercalciuria in children: pathophysiologic considerations of renal and absorptive subtypes. *J Pediatr* 110:238-243, 1987.
- Stapleton FB, Longman CB, Bittle J y Miller LA: Increased serum concentrations of 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamin D in children with fasting hypercalciuria. *J Pediatr* 110:234-237, 1987.