

## Revisión

# La hipercalciuria idiopática revisada. ¿Anomalía metabólica o enfermedad?

Víctor M. García Nieto<sup>a,\*</sup>, María Isabel Luis Yanes<sup>a</sup>, Patricia Tejera Carreño<sup>a</sup>, German Perez Suarez<sup>b</sup> y Teresa Moraleda Mesa<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Sección de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

<sup>b</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Palabras clave:

Hipercalciuria idiopática  
Receptor de la vitamina D  
Litiasis urinaria  
Densidad mineral ósea  
Infección de vías urinarias

### R E S U M E N

La hipercalciuria idiopática (HI) se define como aquella situación clínica en la que se comprueba un incremento en la eliminación urinaria de calcio, en ausencia de hipercalcemia y de otras causas conocidas de hipercalciuria. En los últimos años, su diagnóstico en la edad pediátrica ha sido más frecuente debido a que se ha conocido que puede comenzar con síntomas muy diversos, en ausencia de formación de cálculos renales. El descubrimiento de las ratas hipercalcúricas ha permitido vislumbrar el mecanismo fisiopatológico de la HI ya que muestran muchos datos en común con los humanos con HI, como niveles normales de calcemia, hiperabsorción intestinal de calcio, incremento de la resorción ósea y un defecto en la reabsorción tubular renal de calcio. En 1993, se demostró que en esos animales existe un incremento en el número de receptores de la vitamina D (VDR) del intestino, lo que favorece un aumento de la capacidad funcional de los complejos calcitriol-VDR que explica el incremento en el transporte intestinal de calcio. Lo mismo ocurre a nivel óseo produciéndose una mayor resorción. En nuestra opinión, la HI es una «anomalía metabólica» o, mejor, una característica metabólica constitutiva heredable. En este sentido, lo que los pacientes con HI heredarían es la disponibilidad de tener en sus células un mayor número de VDR que aquellas personas con calciurias normales. La HI no se puede considerar una enfermedad *sensu stricto*, por lo que el tratamiento farmacológico debe ser individualizado.

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### The idiopathic hypercalciuria reviewed. Metabolic abnormality or disease?

#### A B S T R A C T

Idiopathic hypercalciuria (IH) is defined as that clinical situation in which an increase in urinary calcium excretion is observed, in the absence of hypercalcemia and other known causes of hypercalciuria. In recent years, its diagnosis in pediatric age has been more frequent because it has been known that it can debut with very different symptoms, in the

#### Keywords:

Idiopathic hypercalciuria  
Vitamin D receptor  
Urinary lithiasis

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [vgarcianieto@gmail.com](mailto:vgarcianieto@gmail.com) (V.M. García Nieto).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2019.02.011>

0211-6995/© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bone mineral density  
Urinary tract infection

absence of kidney stone formation. The discovery of genetic hypercalciuric stone-forming rats has allowed us to glimpse the pathophysiological mechanism of IH since they show many data in common with humans with IH as normal levels of blood calcium, intestinal calcium hyperabsorption, increased bone resorption and a defect in the renal tubular calcium reabsorption. In 1993, it was shown that in these animals there is an increase in the number of vitamin D receptors (VDR) in the intestine, which favors an increase in the functional capacity of calcitriol-VDR complexes that explains the increase in intestinal transport of calcium. The same happens at the bone level producing a greater resorption. In our opinion, IH is a 'metabolic anomaly' or, better, an inheritable constitutive metabolic characteristic. In this sense, what patients with IH would inherit is the availability of having a greater number of VDRs in their cells than those with normal urinary calcium excretion. IH cannot be considered a *sensu stricto* disease, so pharmacological treatment must be individualized.

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Definición. Apunte histórico

La hipercalciuria idiopática (HI) se define como aquella situación clínica en la que se comprueba un incremento 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). La HI es una de las anomalías metabólicas más frecuentes en el ser humano, de tal modo que se han referido tasas de prevalencia en población sana, según los países, de entre 0,6 y 12,5%. En España, las tasas de prevalencia descritas oscilan entre 3,8 y 7,8%.

La asociación entre una excesiva excreción urinaria de calcio y la formación de cálculos fue descrita por Flocks en 1940<sup>1</sup>. En 1953, Albright et al. emplearon por primera vez el término «hipercalciuria idiopática»<sup>2</sup>. Aunque inicialmente se creía que la HI no existía en niños, a finales de la década de los 50, Zetterström y Rosenkranz presentaron varios casos pediátricos en los que coincidían litiasis e HI. En 1962, Valverde publicó los primeros casos pediátricos españoles, algunos de ellos con infección de vías urinarias (IVU) concomitante<sup>3</sup>. Ese año, dos grupos pediátricos radicados en París dirigidos por Royer y Gentil, respectivamente, comunicaron 6 casos de niños con nanismo, osteopenia o raquitismo, alteración renal (proteinuria, poliuria) e hipercalciuria. Durante años, esa variedad fue conocida con el nombre de «HI tipo Royer»<sup>4</sup>. En las últimas décadas no se han descrito casos nuevos, lo que hace pensar que aquellos primeros pacientes eran portadores de otras tubulopatías bien definidas en el momento actual, como «raquitismo hipofosfatémico con hipercalciuria», «hipomagnesemia familiar con hipercalciuria» o «enfermedad de Dent».

### Clínica. Concepto de prelitiasis

Inicialmente, la HI solo se asoció con cólicos nefríticos y expulsión de cálculos. En los últimos años, su diagnóstico ha sido mucho más frecuente que antaño debido a que se ha conocido que puede comenzar en la edad pediátrica con síntomas muy diversos, en ausencia de formación de cálculos

renales. Por ello, a principios de los años 80, se introdujo un nuevo concepto, hoy en día evidente. Nos referimos a la capacidad de poder diagnosticar en la infancia a aquellos sujetos que podrían padecer cólicos nefríticos años después, especialmente, en la edad adulta. A esta situación, casi propia de la edad pediátrica, la hemos denominado «prelitiasis»<sup>5,6</sup>, aunque el término no ha tenido mucha fortuna. En este sentido, en 1981, tres grupos pediátricos diferentes publicaron que la hematuria macro- o microscópica podía ser una manifestación de HI y, por tanto, ser un dato indicativo de la capacidad potencial de padecer cólicos nefríticos años más tarde<sup>7-9</sup>. El autor del tercero de estos trabajos, Moore, apuntó que los niños afectados de HI podían empezar, aparte de con litiasis, con otros síntomas o signos como disuria, leucocituria estéril, enuresis nocturna, polaquiuria, urgencia miccional e, incluso, proteinuria discreta<sup>9</sup>. Poco después, se publicaría la asociación entre IVU e HI<sup>10</sup>.

Posteriormente, se confirmó en diversos trabajos la relación entre microhematuria o hematuria macroscópica y la presencia de HI, de tal modo que del 25 al 42% de los niños remitidos a centros de referencia por hematuria tienen HI. No obstante, la hematuria no es específica de la HI puesto que otras anomalías metabólicas causantes de litiasis, como hiperuricosuria o hiperoxaluria, pueden asociarse con hematuria. La producción de hipercalciuria experimental durante corto tiempo no se acompaña de hematuria<sup>11</sup>, por lo que se supone que cualquier anomalía metabólica causante de litiasis puede producir microcristales, una lesión del epitelio tubular renal y hematuria secundaria. Además, se ha descrito la asociación de hipercalciuria, hiperuricosuria y nefrolitiasis con nefropatía de las membranas basales finas<sup>12</sup>. La presencia de dolor abdominal recurrente «no típico de cólico renal» se ha asociado, asimismo, con HI.

Mención especial merece la asociación entre HI e IVU. En 1987, Cervera et al. publicaron que la frecuencia de IVU en sus pacientes con HI era del 48,9%<sup>10</sup>, lo que contrasta con la prevalencia estimada de IVU en población general que es del orden del 1-2% en varones y del 3-5% en niñas<sup>13</sup>. Esos datos iniciales fueron confirmados posteriormente en varios trabajos<sup>5,14</sup>. Del mismo modo y a la inversa, se ha descrito que la frecuencia de hipercalciuria en series de niños con IVU oscila entre el

20%<sup>15</sup> y el 44%<sup>16</sup>. En un trabajo reciente publicado por nuestro Grupo hemos observado que la frecuencia de prelitiasis (incluyendo el cálculo del cociente calcio/citrato) en niños con IVU por *Escherichia coli* era del 47,5% y existía una historia familiar positiva para urolitiasis en el 68,3% de los casos<sup>17</sup>. En ese artículo postulamos que los niños con prelitiasis deben tener, de alguna forma, una capacidad defensiva constitutiva reducida frente a esas bacterias. En este sentido, es muy significativo el hallazgo comunicado en el mencionado trabajo en el que se observó una mayor frecuencia de cicatrices renales en los niños con prelitiasis en relación con aquellos con un estudio metabólico urinario normal<sup>17</sup>.

## Teorías patogénicas. Las ratas hipercalcémicas

### Los estudios iniciales

Los primeros estudios sobre la fisiopatología de la HI fueron publicados en 1965 por Edwards y Hodgkinson<sup>18</sup>. Estos autores sometieron a sus pacientes a una dieta pobre en calcio al tiempo que les administraban un quelante de la absorción enteral de ese ion (EDTA). Una vez abolido el componente intestinal, la calciuria se redujo, pero al observar que no se anulaba, esos autores concluyeron que el origen de la hipercalcemia debía ser exclusivamente renal. Es razonable pensar que esa pérdida prolongada de calcio urinario de origen renal, en el caso de ser exclusiva, debería reducir el calcio iónico e incrementar los niveles de PTH. Pues bien, cuando se pudo determinar la PTH, Pak et al., en 1974, observaron que sus niveles eran normales, por lo que se descartaba que la HI fuera de origen exclusivamente renal<sup>19</sup>. Es probable que los pocos pacientes con litiasis e HI que tenían hiperparatiroidismo debían ser aquellos a los que se les había suprimido los lácteos de la dieta con la errónea idea de reducir los episodios de litiasis<sup>20</sup>. En el citado artículo de Pak et al., se difundió una prueba etiquetada con su nombre que intentaba deslindar a pacientes adultos con HI en dos subtipos según el mecanismo fisiopatológico subyacente, absorptivo o renal<sup>19</sup>. En 1996, Aladjem et al. publicaron que, al menos en niños, el comportamiento de la calciuria difería de 3 a 7 años después de la primera prueba y que la clasificación de los pacientes en dos subtipos fisiopatológicos diferentes podía ser «artificial»<sup>21</sup>. En la actualidad, esa prueba no se utiliza.

El descubrimiento de que algunos pacientes tenían niveles elevados de PTH impulsó a Alhava et al. a solicitar densitometrías óseas en la porción distal del radio a 75 pacientes con urolitiasis<sup>22</sup>. Dentro del mejor ejemplo de serendipia, encontraron que los pacientes tenían valores significativamente inferiores de densidad mineral ósea con respecto a los controles. Trabajos posteriores confirmaron sus hallazgos<sup>23,24</sup>. Años después se supo que la causa de la osteopenia no era el hiperparatiroidismo secundario.

A mediados de los años 80, cuando se pudieron determinar los niveles de calcitriol [1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>], se comprobó que algunos pacientes mostraban niveles elevados, con lo que hubo un retorno a la teoría intestinal de la HI<sup>25,26</sup>. Además, en ese momento se sabía que la hipercalcemia observada en los casos con hiperproducción de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) se reducía tras instaurarse tratamiento con indometacina<sup>27</sup>.

En ese sentido, Buck et al. trataron a 43 pacientes con HI con ese inhibidor de las prostaglandinas durante 2-4 semanas y comprobaron la normalización de la calciuria, lo que podía indicar una implicación de PGE<sub>2</sub> en su origen<sup>28</sup>. Poco después, se sugirió que la osteopenia observada en los pacientes con HI podía ser secundaria a un efecto resortivo prostaglandin-dependiente<sup>29</sup>. El Grupo de Rodríguez-Iturbe, en Venezuela, demostró que los niveles urinarios de PGE<sub>2</sub> estaban incrementados en pacientes con HI. Estos autores sugirieron que se trataba de un fenómeno primario en su etiología<sup>30</sup>.

Para complicar aún más la cuestión, en los años 80 se publicó que la pérdida urinaria de fosfato podía ser la causa de la hipercalcemia observada en la HI<sup>31</sup>. Es conocido que en los casos en los que la hiperfosfatemia es importante, se puede producir hipofosfatemia, lo que favorece la síntesis de calcitriol que, a su vez, aumenta la absorción intestinal de calcio con la consecuencia de hipercalcemia. No obstante, la pérdida de fosfato observada en algunos casos de HI es poco intensa y, por tanto, insuficiente para reducir la fosfatemia. Ese mecanismo, cuando es intenso, explica la hipercalcemia observada en el déficit de fosfato<sup>32</sup> o en la tubulopatía denominada «hipofosfatemia hereditaria con hipercalcemia»<sup>33</sup>. Tanto mecanismo dispar dio lugar a que Martínez-Maldonado manifestara que se «estaba cambiando continuamente» la fisiopatología de la HI<sup>34</sup>.

Aún queda por recordar otro posible importante componente etiológico, el dietético. A pesar de que desde finales del siglo XIX<sup>35</sup> se sabía que la urolitiasis tiene bases genéticas<sup>36</sup>, en los años 80 y principios de los 90 se defendió que los excesos en la ingesta eran la causa de la HI. En 1982, dos grupos independientes notificaron que el exceso de sodio de la dieta podía ser la causa de la HI<sup>37,38</sup>. La diuresis osmótica producida por el incremento de sodio filtrado impediría parcialmente la reabsorción tubular renal de calcio. Además, Breslau et al. sugirieron que la hipercalcemia inducida por el exceso de sodio dietético se acompañaba de un incremento de la síntesis de calcitriol<sup>37</sup>. Por otra parte, a finales de los 80, se publicó que la HI debía ser secundaria a un incremento en la ingesta de proteínas de la dieta<sup>39</sup>. Ese exceso podía explicar la reducción de la densidad mineral ósea<sup>40</sup>. Se trataba del retorno a la hipótesis ósea de la HI. En efecto, con el exceso de proteínas de origen animal se produce una sobrecarga ácida que precisa tamponarse en el hueso, además de en los otros tampones corporales. Así, Bataille et al. observaron en sus pacientes una correlación directa entre la calciuria y la eliminación urinaria de hidroxiprolina<sup>40</sup>. Ambas teorías dietéticas de la HI se enfrentaban con algunas observaciones realizadas en los años 90 por dos grupos de nefrólogos pediátricos. Nos referimos a que los niños diagnosticados de HI, que no habían tenido tiempo de cometer excesos en la dieta, ya mostraban una reducción de la densidad mineral ósea al diagnóstico<sup>41,42</sup>.

### La producción incrementada de citocinas por parte de los monocitos. Integración de los hallazgos descritos hasta ese momento

Desde principios de los años 70 se conocía la existencia de un factor distinto de la PTH denominado «factor activador de los osteoclastos» con un efecto resortivo óseo<sup>43</sup>. Este factor podía ser producido por algunos de los leucocitos sanguíneos<sup>44</sup>.

Pacifici et al. demostraron que los monocitos sanguíneos aislados de pacientes con HI producían una cantidad incrementada de citocinas, tales como la interleucina-1 $\alpha$  (IL-1), el factor estimulante de colonias de los granulocitos-macrófagos y el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )<sup>45</sup>. Un incremento de la actividad de estas citocinas tendría la capacidad de reducir la densidad mineral ósea de los pacientes con HI. El hallazgo del Grupo de Pacifici fue confirmado posteriormente<sup>46,47</sup>.

Weisinger, en 1996, postuló una teoría fisiopatológica que aunaba los diferentes hallazgos anteriormente publicados sobre la fisiopatología de la HI<sup>48</sup>. La IL-1 y las otras citocinas estimularían la resorción ósea<sup>45-47</sup> y, secundariamente, la producción de PGE<sub>2</sub><sup>49</sup> que, a su vez, induciría la síntesis de calcitriol<sup>50</sup>. Es conocido que el calcitriol tiene un efecto paradójico sobre el hueso de tal modo que, en cantidades elevadas, estimula, también, su resorción<sup>51,52</sup>. La hipercalcemia sería ocasionada, por tanto, por un incremento de resorción ósea y por un aumento de la absorción intestinal de calcio debido al efecto del calcitriol. Junto con ello, una dieta rica en sal<sup>37,38</sup> o en proteínas de origen animal<sup>39,40</sup> acrecentaría, aún más, la calciuria.

Por otra parte, mediante sobrecarga hiposalina, nuestro Grupo describió la existencia de una discreta pérdida salina distal en algunos pacientes adultos con HI<sup>53</sup>. Se sabe que los mediadores inflamatorios como IL-1 y TNF reducen el transporte epitelial de sodio gracias a que, como se ha indicado, inducen un incremento de la síntesis de PGE<sub>2</sub><sup>49,54</sup> y a que reducen la expresión del canal epitelial de sodio (ENaC) y/o de la Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPasa de la membrana basolateral<sup>55</sup>. Esta pérdida renal de sodio, incrementaría, asimismo, la calciuria por lo que, en algunos pacientes con HI, la calciuria podría tener un triple origen: óseo, intestinal y renal.

A pesar de este amplio abanico fisiopatológico, no se conocía la razón por la que los monocitos se estimulaban para incrementar la producción de citocinas.

### ¿Las ratas hipercalcémicas han aportado la solución a la fisiopatología de la hipercalcemia idiopática?

En 1979, se describió la existencia de ratas con hipercalcemia espontánea<sup>56</sup> (*genetic hypercalcemic stone-forming* [GHS]). Al cruzarse entre ellas se comprobó un sucesivo incremento de la calciuria en las siguientes generaciones<sup>57</sup>. En busca del mecanismo de la hipercalcemia, Bushinsky y Favus observaron que las ratas de la cuarta generación tenían una marcada eliminación urinaria de calcio gracias a la existencia de un incremento de la absorción intestinal de calcio, si bien los niveles de calcitriol eran normales<sup>57</sup>. Cuando se sometieron las ratas a una dieta reducida en calcio, se comprobó un descenso de la calciuria aunque sin normalizarse, lo que sugería que el incremento en la absorción intestinal de calcio era un mecanismo que explicaba, al menos en parte, la hipercalcemia observada en estos animales<sup>58</sup>. En 1993, se demostró que en estos existía un incremento en el número de receptores de la vitamina D (VDR) del intestino<sup>59</sup>, lo que favorecía un aumento de la capacidad funcional de los complejos calcitriol-VDR que explicaba, por ende, el incremento en el transporte intestinal de calcio previamente descrito. Además, Yao et al. comprobaron que, en estos animales, existía una respuesta incrementada de los VDR a mínimas dosis de calcitriol, lo que implica que no eran

necesarios niveles muy elevados del mismo para amplificar su respuesta e incrementar sobremanera la calciuria<sup>60</sup>. Como hemos indicado más arriba, cuando las ratas eran sometidas a una dieta baja en calcio, se reducía la excreción urinaria de calcio, pero esta aún era superior a la ingesta dietética, lo que sugería, además, otro componente patogénico. En efecto, Krieger et al. mostraron que ese incremento de la sensibilidad al calcitriol se expresaba, asimismo, en los huesos de esos animales induciendo una mayor resorción ósea<sup>61</sup>, con lo que parecía demostrarse que el hueso juega, asimismo, un papel en el desarrollo de la hipercalcemia. De este modo, Bushinsky et al. demostraron en estos animales sometidos a una dieta baja en calcio, que el bisfosfonato alendronato reducía la calciuria a un nivel por debajo del correspondiente a la ingesta dietética<sup>62</sup>.

Más tarde, se comprobó que en las ratas hipercalcémicas existe, asimismo, un defecto en la reabsorción tubular renal de calcio<sup>63</sup>. Este hecho se ha atribuido a una activación del receptor sensible a calcio (CaR) que suprimiría la actividad del canal de potasio sensible a calcio (ROMK) en la rama ascendente del asa de Henle<sup>64</sup>. Al menguar el gradiente eléctrico en la luz tubular dada la menor concentración de potasio, se reduciría la absorción de calcio por la vía paracelular, como ocurre en el síndrome de Bartter. Este mecanismo es el que se ha involucrado en la «hipocalcemia hipercalcémica familiar», causada por mutaciones de ganancia de función en el gen que codifica el receptor sensible a calcio. Esta entidad se acompaña, en ocasiones, de hipopotasemia (síndrome de Bartter tipo 5)<sup>65</sup>.

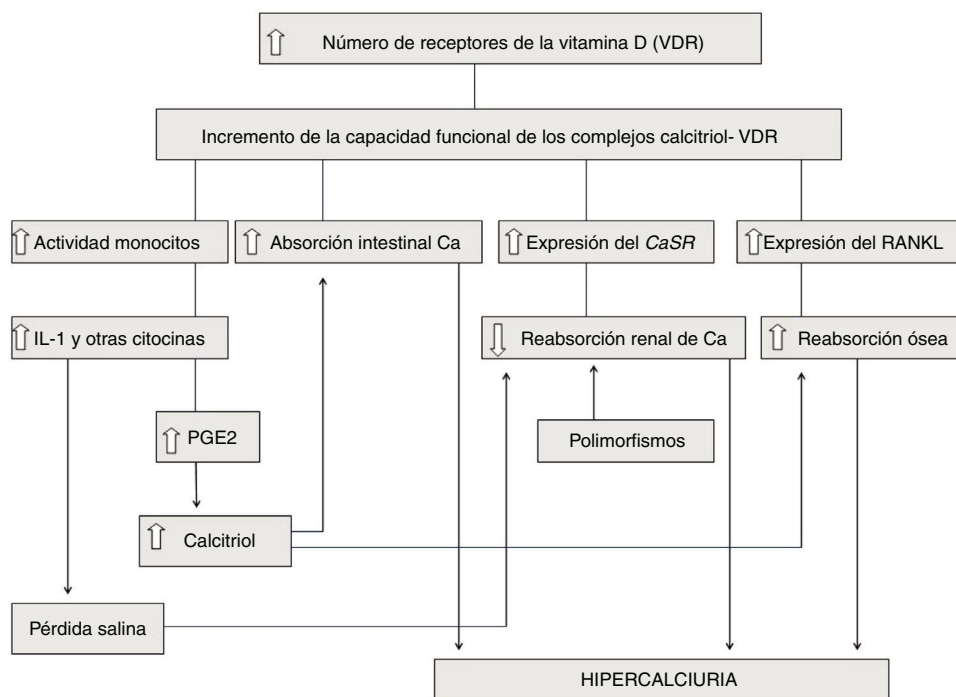
En resumen, las ratas hipercalcémicas tienen muchos datos en común con los humanos con HI, a saber, niveles normales de calcemia, hiperabsorción intestinal de calcio, incremento de la resorción ósea y un defecto en la reabsorción tubular renal de calcio. Además, sus niveles de calcitriol son normales<sup>64</sup>, del mismo modo que la mayoría de los pacientes con HI.

En 2004, Favus et al. demostraron que los monocitos periféricos de los humanos con HI tienen un incremento del número de VDR<sup>66</sup>, es decir, lo mismo que se había observado previamente en las ratas hipercalcémicas<sup>59</sup>. No obstante, es preciso recordar que unos años antes Zerwekh et al. no observaron diferencias en la concentración de VDR, al estudiar fibroblastos de la piel de sujetos con HI asintomáticos, en relación con el grupo control<sup>67</sup>.

### Algunos polimorfismos génicos implicados

En los últimos años, se ha descrito que los pacientes con litiasis hipercalcémica pueden ser portadores de ciertos polimorfismos en algunos genes que codifican determinadas proteínas involucradas en la reabsorción tubular de calcio o fosfato (VDR, SLC34A1, SLC34A4, CLDN14, CaSR, TRPV6), o bien, en la prevención de la precipitación de sales de calcio (CaSR, MGP, OPN, PLA2, UMOD)<sup>68-70</sup>.

En la figura 1 se resumen e integran todos los hallazgos implicados en la fisiopatología de la HI que han sido enumerados. Obsérvese, por tanto, como en algunos casos de HI podrían sumarse ambos mecanismos, a saber, un incremento de la capacidad funcional de los complejos calcitriol-VDR y la existencia de polimorfismos génicos



**Figura 1 – Esquema fisiopatológico propuesto de la hipercalcemia idiopática.**

favorecedores de la formación de cálculos. Queda por determinar si la hiperactividad de los monocitos productores de citocinas descrita en la HI (apartado anterior) está igualmente relacionada con un incremento de VDR en esas células.

### Hipercalcemia e insularidad. El caso de la isla de La Gomera. ¿Una forma de ser inmunológica?

En la década de los 90 comprobamos que en la población pediátrica de la isla de La Gomera (Islas Canarias) existía una frecuencia muy elevada de hipercalcemia, una de las más altas del mundo (16% frente al 3,8% en el grupo control). La morfología insular es abrupta y surcada radialmente por barrancos que surgen desde el centro de la isla, con lo que es difícil la comunicación entre las distintas zonas de la misma. Se analizó la prevalencia en distintas poblaciones de la isla y se comprobó que era más elevada en las más aisladas geográficamente (Valle Gran Rey, 28,4%; Chipude-La Dama, 19,6%) con respecto a Vallehermoso (14,9%) y Hermigua (13,7%), más cercanas a San Sebastián (10,6%), capital insular<sup>71</sup>. Se observó que el riesgo de padecer hipercalcemia entre los niños que tenían los 4 abuelos originarios de la isla (16,6%) era 2,85 veces superior al de aquellos que no tenían ningún abuelo procedente de la misma (7,3%). Cuando se estudiaron grupos de hermanos se comprobó la presencia de hipercalcemia en el 50% de los mismos<sup>71</sup>. Esta mayor frecuencia de hipercalcemia en las zonas más alejadas y, por ende, peor comunicadas podría tener relación con una mayor frecuencia de endogamia que en las poblaciones mejor comunicadas.

En la isla de La Gomera se ha comprobado, hasta principios de este siglo, un índice endogámico (matrimonios entre primos hermanos) que se estima en un 25,8%<sup>72</sup>. La hipótesis fisiopatológica de nuestro Grupo que pudiera explicar nuestros hallazgos fue publicada en 2006<sup>73</sup>. En el pasado y durante siglos, en la isla existieron unas condiciones sanitarias, económicas y nutricionales muy deficientes. Es razonable que solo llegaran a la edad adulta los niños mejor nutridos y los que, presuntamente, se defendían mejor de ciertas infecciones de las que están actualmente protegidos gracias a los antibióticos y a las vacunas. Es, pues, probable que tuvieran más opciones de alcanzar la edad adulta los que podríamos definir como «fuertes» inmunológicos. Nuestra hipótesis es que los niños de La Gomera con HI serían descendientes de esos sujetos más aptos desde el punto de vista inmunológico. Por consiguiente, la insularidad y la alta tasa de consanguinidad asociada, no serían la causa sino la forma de perpetuar esas condiciones inmunológicas favorecedoras de los sujetos que sobrevivían<sup>73</sup>. ¿Esa aptitud era debida a un exceso de VDR favorecido por la consanguinidad, similar a lo descrito en las ratas hipercalcémicas<sup>59</sup>? ¿Es la HI la expresión de una forma de ser inmunológica? No debe olvidarse que la vitamina D es un modulador del sistema inmune<sup>74,75</sup>. ¿Un incremento de la capacidad funcional de los complejos calcitriol-VDR era beneficioso para facilitar la supervivencia de esos niños? No obstante, esa condición de superior aptitud inmunológica no sería aplicable a todo tipo de infecciones puesto que, como se ha indicado antes, la frecuencia de IVU es mucho más elevada en niños con HI que en la población control<sup>5,10,14-17</sup>. Los conceptos mencionados pueden esconder mecanismos epigenéticos, es decir, modificaciones en la expresión de genes que no obedecen a una alteración de la secuencia del ADN y

que establecen una relación entre las influencias genéticas y ambientales que determinan un fenotipo.

En relación con el tema, se ha descrito una alta incidencia de urolitiasis y/o hipercalcemia en otras poblaciones insulares como las islas Fidji<sup>76-78</sup>, Puerto Rico<sup>79</sup> o Islandia<sup>80</sup>. Rudan et al. investigaron la susceptibilidad para padecer nefrolitiasis en los pobladores de 3 islas croatas. Se estimó el coeficiente medio de endogamia (F) de cada población. La prevalencia de cálculos renales era del 1,5% en el grupo de pueblos con un coeficiente F bajo, del 2,3% en el grupo con un coeficiente F moderado y del 5,4% en el grupo con un coeficiente F elevado<sup>81</sup>.

Falta por saber, especialmente, si en lugares en los que en el pasado fue habitual la consanguinidad son más frecuentes, además, ciertos polimorfismos favorecedores de litiasis, como se ha indicado previamente. En el caso de La Gomera, el polimorfismo encontrado está ubicado en el gen SLC34A3 (9q33.2-34.2) que codifica el transportador de fosfato NPT2c y que es responsable del 15% de la reabsorción proximal de fosfato<sup>68,70</sup>. Mutaciones en este gen originan el cuadro denominado «raquitismo hipofosfatémico con hipercalcemia»<sup>33</sup>. Este dato explicaría, por ejemplo, la pérdida renal de fosfato descrita en algunos pacientes con HI<sup>31</sup>. En el caso de Islandia, el polimorfismo descrito está ubicado en el gen CLDN14 que está involucrado en la reabsorción tubular de calcio en la rama ascendente del asa de Henle<sup>69</sup>.

## La densidad mineral ósea. La hipocitraturia asociada

En párrafos precedentes se ha indicado que la osteopenia propia de los pacientes litiasicos con HI fue descrita por Alhava et al. en 1976<sup>22</sup>, confirmada por otros autores en los años 80<sup>23,24</sup> y relacionada con un incremento de la resorción ósea ligada a una mayor producción de citocinas<sup>45-47</sup>, PGE<sub>2</sub><sup>29</sup> y/o calcitriol<sup>51,52</sup>. Esta acción resortiva incrementada estaría relacionada con una mayor sensibilidad al calcitriol, como se ha descrito en las ratas hipercalcémicas<sup>61</sup>.

En los pocos casos de HI en los que se han realizado biopsias óseas se observó un incremento de la actividad osteoclástica<sup>82</sup>. No obstante, en algunas series, se ha descrito una reducción de la actividad osteoblástica<sup>23</sup>, que se ha atribuido al infrecuente déficit de fosfato<sup>83</sup> o a un cierto grado de «hipoparatiroidismo funcional» en algunos de estos pacientes (bajo remodelado), al exhibir niveles de calcemia cerca del límite alto de la normalidad<sup>84</sup>.

Heilberg et al. estudiaron muestras procedentes de biopsias óseas realizadas a 36 pacientes adultos con HI<sup>85</sup>. Observaron, en relación con los controles, una alta expresión del ligando de unión al receptor activador del factor nuclear kappaB (NF-κB) (RANKL), lo que sugiere que el incremento en la resorción ósea presente en los pacientes con HI sería mediado por este péptido. La expresión de IL-1 y del factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF) fue similar a la de los controles. En razón a esos resultados, esos autores consideran que la alta expresión de citocinas descrita previamente en pacientes con HI podría no tener una relación causal en la pérdida de densidad mineral ósea previamente descrita. A partir de

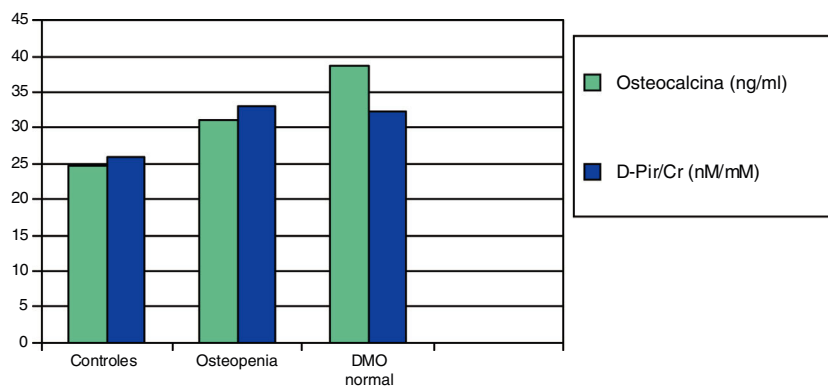
estos resultados, Heilberg et al. consideran que lo primario en la fisiopatología de la HI sería el incremento ya descrito de los VDR que, al favorecer un aumento de la capacidad funcional de los complejos calcitriol-VDR, además de incrementar la absorción intestinal de calcio, podría estimular la expresión ósea de RANKL<sup>85</sup>.

En el ámbito pediátrico, nuestro Grupo describió por primera vez que el valor Z de la densidad mineral ósea (Z-DMO) era menor de -1 en el 30,1% de los niños estudiados con HI<sup>42</sup>. En un estudio posterior, comprobamos la existencia de un valor de Z-DMO menor de -1 en la columna lumbar en el 42,5% de un grupo de niñas y en el 47,5% de sus madres (columna lumbar y/o cuello femoral) con las que compartían el incremento en la calciuria<sup>86</sup>.

Nuestro Grupo cuantificó, asimismo, algunos marcadores óseos para intentar confirmar el mecanismo resortivo en los pacientes pediátricos con HI. Así, en los niños con densidad mineral ósea normal se observó una correlación directa entre los niveles de osteocalcina (marcador de formación ósea) y los de fosfatasa ácida tartrato-resistente (marcador de resorción). Esta relación desaparecía en los niños osteopénicos<sup>42</sup>.

En un trabajo posterior, estudiamos dos marcadores de resorción más sensibles, la desoxipiridinolina (DPir) y la fracción telopeptídica C-terminal del colágeno en orina (CrossLaps o CTx). Los niños con HI, con o sin osteopenia, mostraron valores significativamente más elevados de los cocientes DPir/Cr y CrossLaps/Cr que los controles. En cambio, los niveles de osteocalcina solo fueron significativamente más elevados en aquellos pacientes que tenían una densidad mineral ósea normal (fig. 2). Estos datos confirmarían que en los niños con HI existe un incremento de la actividad osteoclástica y que aquellos con densidad mineral ósea normal serían aquellos con una respuesta osteoblástica adecuada compensatoria<sup>87</sup>.

Finalmente, es difícil explicar la razón por la que algunos pacientes con HI a lo largo de la evolución, generalmente en la adolescencia, normalizan la calciuria<sup>21</sup> y reducen la citraturia<sup>88-90</sup>. En nuestra práctica clínica hemos observado, además, que en algunas de las familias de niños con HI, algunos de sus padres con urolitiasis tienen hipocitraturia y normocalciuria. En dos estudios longitudinales, nuestro Grupo ha observado que en muchos pacientes, tanto en la adolescencia<sup>91</sup> como en la edad adulta<sup>90</sup>, se produce una cierta recuperación (catch-up) espontánea de la densidad mineral ósea. Para formar hueso es necesario el concurso de álcalis. No debe olvidarse que el hueso es la mayor reserva de sales alcalinas del organismo<sup>92,93</sup>. Nuestra hipótesis es que la hipocitraturia tardía observada en la HI sería un signo indirecto de la existencia de una mayor actividad osteoblástica que precisaría, además de mayores cantidades de calcio (se normaliza la calciuria) y fosfato, el concurso de cantidades suplementarias de álcalis. Es conocido que el citrato filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal para producir nuevo bicarbonato gracias a la existencia de la anhidrasa carbónica, tanto luminal como intracelular. En resumen, la reabsorción proximal de citrato estaría incrementada cuando existe una mayor actividad ósea. Podría ser esta una explicación para la hipocitraturia tardía observada en algunos de estos pacientes.



**Figura 2 – Valores medios de osteocalcina y de desoxipiridinolina (D-Pir/Cr) en niños hipercalcémicos con densidad mineral ósea normal y con osteopenia, en relación con los controles<sup>87</sup>.**

### Consideraciones genéticas ¿Anomalía metabólica o enfermedad?

En 1874, Clubbe dirigió una carta al editor de la revista *The Lancet* en la que mencionaba que había atendido una familia en la que 5 de sus miembros habían padecido cálculos urinarios<sup>35</sup>. Tuvo que pasar casi un siglo hasta que Resnick et al. describieron una mayor frecuencia de urolitiasis en los 625 padres y hermanos de 106 sujetos propensos a la formación de cálculos de oxalato de calcio, en comparación con los 576 familiares de los cónyuges de los probandos. Los autores descartaron una herencia monogénica y formularon la hipótesis de que la tendencia a formar cálculos renales de oxalato de calcio está regulada por un sistema poligénico<sup>94</sup>. En 1979, Coe et al. estudiaron los familiares de 9 pacientes con HI que habían eliminado cálculos de oxalato cálcico y comprobaron la existencia de HI en 26 de los 76 familiares estudiados, sin diferencias en la edad y el sexo; además, el 43% de los familiares en primer grado tenían HI. Los autores sugirieron que se trataba de una herencia autosómica dominante<sup>95</sup>. Posteriormente, varios trabajos insistieron en el carácter genético poligénico de la HI<sup>36,96-98</sup>. En efecto, los estudios dirigidos a buscar un único gen causal de la HI han sido infructuosos tanto con respecto a genes desconocidos<sup>99-101</sup> como a los ya conocidos relacionados de alguna forma con el metabolismo del calcio<sup>102-104</sup>.

En nuestra opinión, la HI es una «anomalía metabólica» o, mejor, una característica metabólica constitutiva que se hereda como el color de la piel, el número de dedos de la mano o la talla final. En este sentido, lo que los pacientes con HI heredarían es la disponibilidad de tener en sus células un mayor número de VDR que aquellas personas con calciurias normales. Por esta razón, no se puede considerar una enfermedad *sensu stricto* aunque pueda predisponer en algunos casos a la formación de cálculos renales, a la aparición de infecciones urinarias y al desarrollo de osteoporosis a largo plazo. Además, muchas personas transmiten la condición a su descendencia pero son asintomáticas, no forman cálculos ni tienen reducción de la densidad mineral ósea. Esta es la razón fundamental por la que el uso de tratamiento farmacológico debe ser seleccionado.

**Tabla 1 – Valores normales del cociente calcio/creatinina según la edad**

Edad	Cociente calcio/creatinina (mg/mg)	Cociente calcio/creatinina (mmol/mmol) <sup>a</sup>
0-6 meses	< 0,80 <sup>b</sup>	< 2,3
7-12 meses	< 0,60 <sup>b</sup>	< 1,7
12-24 meses	< 0,47 <sup>c</sup>	< 1,33
2-4 años	< 0,28 <sup>d</sup>	< 0,79
≥ 4 años	< 0,20 <sup>d,e</sup>	< 0,57

<sup>a</sup> mg/mg × 2,83 = mmol/mmol.  
<sup>b</sup> Stapleton et al. (*Pediatr Nephrol.* 1994; 8:756-61).  
<sup>c</sup> Ubalde et al. (*Nefrología.* 1988; 8:224-30).  
<sup>d</sup> So et al. (*Pediatr Nephrol.* 2001; 16:133-9). Orina no recogida en ayunas.  
<sup>e</sup> Kruse et al. (*Eur J Pediatr.* 1984; 143:25-31) y Melián et al.<sup>71</sup>. Orina no recogida en ayunas.

### Diagnóstico, seguimiento y tratamiento

Una calciuria en orina de 24 h superior a 4 mg/kg/día en pacientes continentales es el criterio aceptado para el diagnóstico de hipercalcemia. Para confirmarlo debe repetirse esa determinación o cuantificar el cociente calcio/creatinina en orina aislada (tabla 1). En un ambiente familiar de hipercalcemia y/o litiasis renal pueden obviarse o retrasarse las determinaciones sanguíneas puesto que, habitualmente, serán normales. No obstante, para confirmar que una hipercalcemia se trata de una HI, deben ser normales los niveles de calcemia, PTH intacta, iones (incluido el cloro) y equilibrio ácido base. En el seguimiento, para simplificar el manejo de los pacientes con HI se ha postulado determinar calcio, citrato y creatinina en orina aislada en dos momentos del día, a saber, antes de la cena y en la primera orina de la mañana, por lo que no sería necesario recoger orina de 24 h<sup>105</sup>. Si el cociente calcio/citrato en cualquiera de las dos orinas es superior a 0,33 mg/mg existe riesgo de cristalización urinaria<sup>106,107</sup>. Con esa metodología se ha demostrado que las concentraciones urinarias de calcio y del cociente calcio/citrato se modifican a lo largo del día de tal modo que las orinas formadas durante la noche son las más litógenas<sup>105</sup>. En la adolescencia ocurre,

en ocasiones, que se reducen al mismo tiempo la calciuria y la citraturia<sup>88-90</sup>, con lo que el riesgo litógeno puede ser menor de 0,33 dada la reducción de la calciuria, a pesar de la hipocitraturia.

Puesto que, como hemos razonado previamente, la HI es una anomalía metabólica y no una enfermedad, debe insistirse inicialmente en el tratamiento dietético estimulando la ingesta de agua, frutas (sobre todo, cítricos), verduras, pescado azul (por su riqueza en ácidos grasos  $\omega$ -3) y cereales integrales (por su riqueza en fitato). Además, debe evitarse el abuso de sal y proteínas. El tratamiento farmacológico debe reservarse para dos circunstancias. En primer lugar, cuando existen datos clínicos marcados como disuria mantenida, hematuria macroscópica frecuente, o bien, cólicos nefríticos de repetición. En segundo lugar, cuando en la ecografía se observan cálculos o nefrocalcinosis. Incluso, ante la presencia de microcálculos, podría estar indicado el tratamiento dietético, al menos durante un año, para observar la evolución. Aunque los detalles terapéuticos quedan fuera del objetivo de esta revisión, se dispone de un producto comercializado a base de fitato (Broken<sup>®</sup>) y de 3 tipos de fármacos, a saber, tiazidas, citrato potásico y bisfosfonatos.

Comentario especial merece la densidad mineral ósea. Como hemos indicado antes, tanto en la adolescencia<sup>91</sup> como en la edad adulta<sup>90</sup> se produce una cierta recuperación espontánea de la densidad mineral ósea. En un estudio longitudinal, nuestro Grupo observó que, al menos en niños, la mejoría de la densidad mineral ósea estaba más relacionada con el incremento de la masa corporal que con el uso de tiazidas<sup>108</sup>. En el momento actual la realización de la densitometría ósea en niños con HI parece indicada, especialmente, en los casos de fracturas o de dolores óseos marcados. Esta postura es la opuesta a la que se debería fomentar en ancianos con HI y/o urolitiasis.

## Financiación

Algunos de los trabajos referidos en esta revisión fueron financiados por la Consejería de Educación, Cultura y Deportes del Gobierno de Canarias (B.O.C. de la Resolución de concesión: n° 110 [17/08/93]), el Excmo. Cabildo Insular de La Gomera (fecha de la Resolución: 29/12/94) y por el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) (Número del proyecto: 98/1179).

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Flocks RH. Calcium and phosphorus excretion in the urine of patients with renal or ureteral calculi. *J Urol*. 1940; 44:183.
- Albright F, Henneman P, Benedict PH, Forbes AP. Idiopathic hypercalciuria (A preliminary report). *Proc R Soc Med*. 1953;46:1077-81.
- Valverde A. A propos de lithiase urinaire infantile. *Acta Urol Belg*. 1962;30:568-72.
- Royer P, Mathieu H, Gerbeaux S, Fréderich A, Rodríguez-Soriano J, Dartois AM, et al. L'hypercalciurie idiopathique avec nanisme et atteinte rénale chez l'enfant. *Ann Pediatr (Paris)*. 1962;38:767-83.
- Kamińska A, Jung A. Results of the treatment of pre-urolithiasis state in children with recurrent urinary tract infections. *Pol Merkur Lekarski*. 2000;8:209-10.
- García-Nieto V, Luis-Yanes MI. The nephrologist and nephrolithiasis. Take it or leave it? *Nefrologia*. 2013;33:155-9.
- Roy S 3rd, Stapleton FB, Noe HN, Jerkins G. Hematuria preceding renal calculus formation in children with hypercalciuria. *J Pediatr*. 1981;99:712-5.
- Kalia A, Travis LB, Brouhard BH. The association of idiopathic hypercalciuria and asymptomatic gross hematuria in children. *J Pediatr*. 1981;99:716-9.
- Moore ES. Hypercalciuria in children. *Contr Nephrol*. 1981;27:20-32.
- Servera A, Corral MJ, Gómez Campdera FJ, de Lecea AM, Luque A, López Gómez JM. Idiopathic hypercalciuria in children. Classification, clinical manifestations and outcome. *Acta Paediatr Scand*. 1987;76:271-8.
- Welch TR, Shely E, de Rovetto CR. Short-term experimental hypercalciuria does not produce hematuria in normal subjects. *Nephron*. 1996;73:165-8.
- Praga M, Martínez MA, Andrés A, Alegre R, Vara J, Morales E, et al. Association of thin basement membrane nephropathy with hypercalciuria, hyperuricosuria and nephrolithiasis. *Kidney Int*. 1998;54:915-20.
- Jodal U, Winberg J. Management of children with unobstructed urinary tract infection. *Pediatr Nephrol*. 1987;1:647-56.
- Escribano J, Balaguer A, Martín R, Feliu A, Espax R. Childhood idiopathic hypercalciuria. *Scand J Urol Nephrol*. 2004;38:422-6.
- Balestracci A, Meni Battaglia LM, Toledo I, Martín SM, Wainsztein RE. Hipercalciuria idiopática en niños con infección del tracto urinario. *Arch Argent Pediatr*. 2014;112:428-33.
- Stojanović VD, Milosević BO, Djapić MB, Bubalo JD. Idiopathic hypercalciuria associated with urinary tract infection in children. *Pediatr Nephrol*. 2007;22: 1291-5.
- Sotoca Fernández J, O'Hagan M, Arango Sancho P, Luis Yanes MI, García Nieto V. A family history of renal lithiasis in children diagnosed of urinary tract infection by *Escherichia coli*. *An Pediatr (Barc)*. 2018;88:204-8.
- Edwards NA, Hodgkinson A. Metabolic studies in patients with idiopathic hypercalciuria. *Clin Sci*. 1965;29:143-57.
- Pak CY, Oata M, Lawrence EC, Snyder W. The hypercalciurias. Causes, parathyroid functions, and diagnostic criteria. *J Clin Invest*. 1974;54:387-400.
- Olmer M, Berland Y, Argemi B. Absence of secondary hyperparathyroidism in most patients with renal hypercalciuria. *Kidney Int Suppl*. 1983;16:S175-9.
- Aladjem M, Barr J, Lahat E, Bistrizter T. Renal and absorptive hypercalciuria: a metabolic disturbance with varying and interchanging modes of expression. *Pediatrics*. 1996;97:216-9.
- Alhava EM, Juuti M, Karjalainen P. Bone mineral density in patients with urolithiasis. A preliminary report. *Scand J Urol Nephrol*. 1976;10:154-6.
- Malluche HH, Tschoepe W, Ritz E, Meyer-Sabellek W, Massry SG. Abnormal bone histology in idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980;50:654-8.
- Messa P, Mioni G, Montanaro D, Adorati M, Antonucci F, Favazza A, et al. About a primitive osseous origin of the so-called 'renal hypercalciuria'. *Contrib Nephrol*. 1987;58:106-10.



25. Broadus AE, Insogna KL, Lang R, Ellison AF, Dreyer BE. Evidence for disordered control of 1,25-dihydroxyvitamin D production in absorptive hypercalciuria. *N Engl J Med.* 1984;311:73-80.
26. Insogna KL, Broadus AE, Dreyer BE, Ellison AF, Gertner JM. Elevated production rate of 1,25-dihydroxyvitamin D in patients with absorptive hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;61:490-5.
27. Verberckmoes R, van Damme BB, Clement J, Amery A, Michielsens P. Bartter's syndrome with hyperplasia of renomedullary cells: successful treatment with indomethacin. *Kidney Int.* 1976;9:302-7.
28. Buck AC, Lote CJ, Sampson WF. The influence of renal prostaglandins on urinary calcium excretion in idiopathic urolithiasis. *J Urol.* 1983;129:421-6.
29. Filipponi P, Mannarelli C, Pacifici R, Grossi E, Moretti I, Tini S, et al. Evidence for a prostaglandin-mediated bone resorptive mechanism in subjects with fasting hypercalciuria. *Calcif Tissue Int.* 1988;43:61-6.
30. Henriquez-La Roche C, Rodríguez-Iturbe B, Parra G. Increased urinary excretion of prostaglandin E<sub>2</sub> in patients with idiopathic hypercalciuria is a primary phenomenon. *Clin Sci (Lond).* 1992;83:75-80.
31. Broadus AE, Insogna KL, Lang R, Mallette LE, Oren DA, Gertner JM, et al. A consideration of the hormonal basis and phosphate leak hypothesis of absorptive hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984;58:161-9.
32. Rowe J, Rowe D, Horak E, Spackman T, Saltzman R, Robinson S, et al. Hypophosphatemia and hypercalciuria in small premature infants fed human milk: evidence for inadequate dietary phosphorus. *J Pediatr.* 1984;104:112-7.
33. Tieder M, Modai D, Samuel R, Arie R, Halabe A, Bab I, et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria. *N Engl J Med.* 1985;312:611-7.
34. Martínez-Maldonado M. Continuing challenges to the understanding of the definition and pathophysiology of hypercalciuria. *Nephron.* 1979;24:209-11.
35. Clubbe WH. Family disposition to urinary concretions. *Lancet.* 1874;2:823.
36. Pak CY, McGuire J, Peterson R, Britton F, Harrod MJ. Familial absorptive hypercalciuria in a large kindred. *J Urol.* 1981;126:717-9.
37. Breslau NA, McGuire JL, Zerwekh JE, Pak CY. The role of dietary sodium on renal excretion and intestinal absorption of calcium and on vitamin D metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;55:369-73.
38. Muldowney FP, Freaney R, Moloney MF. Importance of dietary sodium in the hypercalciuria syndrome. *Kidney Int.* 1982;22:292-6.
39. Breslau NA, Brinkley L, Hill KD, Pak CY. Relationship of animal protein-rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;66:140-6.
40. Bataille P, Achard JM, Fournier A, Boudailliez B, Westeel PF, Esper NE, et al. Diet, vitamin D and vertebral mineral density in hypercalciuric calcium stone formers. *Kidney Int.* 1991;39:1193-205.
41. Perrone HC, Marone MMS, Bianco AC, Toporovski J, Malvestiti LF, Schor N. Bone mineral density in hypercalciuric children: a 5 year follow-up. *Pediatr Nephrol.* 1995;9:C121.
42. 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.
43. Mundy GR, Luben RA, Raisz LG, Oppenheim JJ, Buell DN. Bone-resorbing activity in supernatants from lymphoid cell lines. *N Engl J Med.* 1974;290:867-71.
44. Raisz LG, Luben RA, Mundy GR, Dietrich JW, Horton JE, Trummel CL. Effect of osteoclast activating factor from human leukocytes on bone metabolism. *J Clin Invest.* 1975;56:408-13.
45. Pacifici R, Rothstein M, Rifas L, Lau KW, Baylink DJ, Avioli LV, et al. Increased monocyte interleukin-1 activity and decreased vertebral bone density in patients with fasting idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:138-45.
46. Ghazali A, Fuentès V, Desaint C, Bataille P, Westeel A, Brazier M, et al. Low bone mineral density and peripheral blood monocyte activation profile in calcium stone formers with idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:32-8.
47. Misael da Silva AM, dos Reis LM, Pereira RC, Futata E, Branco-Martins CT, Noronha IL, et al. Bone involvement in idiopathic hypercalciuria. *Clin Nephrol.* 2002;57:183-91.
48. Weisinger JR. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria: the role of bone. *Kidney Int.* 1996;49:1507-18.
49. Dayer JM, Stephenson ML, Schmidt E, Karge W, Krane SM. Purification of a factor from human blood monocyte-macrophages which stimulates the production of collagenase and prostaglandin E<sub>2</sub> by cells cultured from rheumatoid synovial tissues. *FEBS Lett.* 1981;124:253.
50. Wark JD, Taft JL, Michelangeli VP, Veroni MC, Larkins RG. Biphasic action of prostaglandin E<sub>2</sub> on conversion of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> to 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in chick renal tubules. *Prostaglandins.* 1984;27:453-63.
51. Maierhofer WJ, Gray RW, Cheung HS, Lemann J Jr. Bone resorption stimulated by elevated serum 1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamin D concentrations in healthy men. *Kidney Int.* 1983;24:555-60.
52. Roodman GD, Ibbotson KJ, MacDonald BR, Kuehl TJ, Mundy GR. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> causes formation of multinucleated cells with several osteoclast characteristics in cultures of primate marrow. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1985;82:8213-7.
53. García-Nieto V, Monge M, Navarro-González JF, Chahin J, del Castillo N, Rivero A. Differences in renal handling of sodium after hyposaline loading between children and adults with idiopathic hypercalciuria. En: Jungers P, Daudon M, editores. *Renal stone disease. Crystallization process, pathophysiology, metabolic disorders and prevention.* Paris: Elsevier; 1997. p. 99-100.
54. Beasley D, Dinarello CA, Cannon JG. Interleukin-1 induces natriuresis in conscious rats: role of renal prostaglandins. *Kidney Int.* 1988;33:1059-65.
55. Kreydiyyeh SI, Al-Sadi R. Interleukin-1beta increases urine flow rate and inhibits protein expression of Na(+)/K(+)-ATPase in the rat jejunum and kidney. *J Interferon Cytokine Res.* 2002;22:1041-8.
56. Favus MJ, Coe FL. Evidence for spontaneous hypercalciuria in the rat. *Miner Electrol Metab.* 1979;2:150-4.
57. Bushinsky DA, Favus MJ. Mechanism of hypercalciuria in genetic hypercalciuric rats. Inherited defect in intestinal calcium transport. *J Clin Invest.* 1988;82:1585-91.
58. Kim M, Sessler NE, Tembe V, Favus MJ, Bushinsky DA. Response of genetic hypercalciuric rats to a low calcium diet. *Kidney Int.* 1993;43:189-96.
59. Li XQ, Tembe V, Horwitz GM, Bushinsky DA, Favus MJ. Increased intestinal vitamin D receptor in genetic hypercalciuric rats. A cause of intestinal calcium hyperabsorption. *J Clin Invest.* 1993;91:661-7.
60. Yao J, Kathpalia P, Bushinsky DA, Favus MJ. Hyperresponsiveness of vitamin D receptor gene expression to 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. A new characteristic of genetic hypercalciuric stone-forming rats. *J Clin Invest.* 1998;101:2223-32.

61. Krieger NS, Stathopoulos VM, Bushinsky DA. Increased sensitivity to 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> in bone from genetic hypercalciuric rats. *Am J Physiol.* 1996;271:C130-5.
62. Bushinsky DA, Neumann KJ, Asplin J, Krieger NS. Alendronate decreases urine calcium and supersaturation in genetic hypercalciuric rats. *Kidney Int.* 1999;55:234-43.
63. Tsuruoka S, Bushinsky DA, Schwartz GJ. Defective renal calcium reabsorption in genetic hypercalciuric rats. *Kidney Int.* 1997;51:1540-7.
64. Yao JJ, Bai S, Karnauskas AJ, Bushinsky DA, Favus MJ. Regulation of renal calcium receptor gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in genetic hypercalciuric stone-forming rats. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:1300-8.
65. Watanabe S, Fukumoto S, Chang H, Takeuchi Y, Hasegawa Y, Okazaki R, et al. Association between activating mutations of calcium-sensing receptor and Bartter syndrome. *Lancet.* 2002;360:692-4.
66. Favus MJ, Karnauskas AJ, Parks JH, Coe FL. Peripheral blood monocyte vitamin D receptor levels are elevated in patients with idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4937-43.
67. Zerwekh JE, Reed BY, Heller HJ, González GB, Haussler MR, Pak CY. Normal vitamin D receptor concentration and responsiveness to 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in skin fibroblasts from patients with absorptive hypercalciuria. *Miner Electrolyte Metab.* 1998;24:307-13.
68. Arcidiacono T, Mingione A, Macrina L, Pivari F, Soldati L, Vezzoli G. Idiopathic calcium nephrolithiasis: a review of pathogenic mechanisms in the light of genetic studies. *Am J Nephrol.* 2014;40:499-506.
69. Thorleifsson G, Holm H, Edvardsson V, Walters GB, Styrkarsdottir U, Gudbjartsson DF, et al. Sequence variants in the CLDN14 gene associate with kidney stones and bone mineral density. *Nat Genet.* 2009;41:926-30.
70. Wolf MT, Zalewski I, Martin FC, Ruf R, Müller D, Hennies HC, et al. Mapping a new suggestive gene locus for autosomal dominant nephrolithiasis to chromosome 9q33.2-q34.2 by total genome search for linkage. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:909-14.
71. Melián JS, García Nieto V, Sosa AM. Herencia y prevalencia de hipercalciuria en la población infantil de la isla de La Gomera. *Nefrología.* 2000;20:510-26.
72. Perera López J. La toponimia de La Gomera. Un estudio sobre los nombres de lugar, las voces indígenas y los nombres de plantas, animales y hongos de La Gomera. San Sebastián de La Gomera: Asociación Insular de Desarrollo Rural; 2005.
73. García-Nieto V, Claverie-Martín F. Urolithiasis, idiopathic hypercalciuria and insularity. *Pediatr Nephrol.* 2006;21:1331-2.
74. Hayes CE, Nashold FE, Spach KM, Pedersen LB. The immunological functions of the vitamin D endocrine system. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2003;49:277-300.
75. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol.* 2010;10:482-96.
76. Holmes G. Urinary calculi in Fiji Indians. The curry kidney. *Med J Aust.* 1971;2:755-6.
77. Sorokin M. Hospital morbidity in the Fiji islands with special reference to the saccharine disease. *S Afr Med J.* 1975;49:1481-5.
78. Anónimo. Curry kidney. *Br Med J.* 1976;2:69-70.
79. Soucie JM, Thun MJ, Coates RJ, McClellan W, Austin H. Demographic and geographic variability of kidney stones in the United States. *Kidney Int.* 1994;46:893-9.
80. Edvardsson V, Elidottir H, Idnidason OS, Palsson R. High incidence of kidney stones in Icelandic children. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:940-4.
81. Rudan I, Padovan M, Rudan D, Campbell H, Biloglav Z, Janicjevic B, et al. Inbreeding and nephrolithiasis in Croatian island isolates. *Coll Antropol.* 2002;26:11-21.
82. Sutton RAL, Walker VR. Bone resorption and hypercalciuria in calcium stone formers. *Metabolism.* 1986;35:485-8.
83. Steiniche T, Mosekilde L, Christensen MS, Melsen F. A histomorphometric determination of iliac bone remodeling in patients with recurrent renal stone formation and idiopathic hypercalciuria. *APMIS.* 1989;97:309-16.
84. Heilberg IP, Martini LA, Szejnfeld VL, Carvalho AB, Draibe SA, Ajzen H, et al. Bone disease in calcium stone forming patients. *Clin Nephrol.* 1994;42:175-82.
85. Gomes SA, dos Reis LM, Noronha IL, Jorgetti V, Heilberg IP. RANKL is a mediator of bone resorption in idiopathic hypercalciuria. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1446-52.
86. García-Nieto V, Navarro JF, Monge M, García-Rodríguez VE. Bone mineral density in girls and their mothers with idiopathic hypercalciuria. *Nephron Clin Pract.* 2003;94:c89-93.
87. García-Nieto V, Claverie-Martín F, Carballo-Trujillo I, Ruiz-Rabaza A, Vázquez C. Biochemical markers of bone activity in children with idiopathic hypercalciuria. En: Kok DJ, Romijn HC, Verhagen PCMS, Verkoelen CF, editores. *Euroolithiasis.* Maastricht: Shaker Publishing; 2001. p. 31.
88. Perrone HC, Toporovski J, Schor N. Urinary inhibitors of crystallization in hypercalciuric children with hematuria and nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol.* 1996;10:435-7.
89. Penido MG, Lima EM, Souto MF, Marino VS, Tupinambá AL, França A. Hypocitratúria: A risk factor for reduced bone mineral density in idiopathic hypercalciuria? *Pediatr Nephrol.* 2006;21:74-8.
90. Pérez Suárez G, Rivero Y, Rodenas AC, Arango Sancho P, Luis Yanes MI, Serrano A, et al. Estudio longitudinal de la densidad mineral ósea en pacientes con hipercalciuria idiopática. Más de dos décadas de seguimiento. *Nefrología.* 2017;37 Supl. 1:144.
91. García Nieto V, Sánchez Almeida E, Monge M, Luis Yanes MI, Hernández-González MJ, Ibáñez A. Longitudinal study, bone mineral density in children diagnosed with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol.* 2009;24:2083.
92. Vatassery GT, Armstrong WD, Singer L. Determination of hydroxyl content of calcified tissue mineral. *Calcif Tissue Res.* 1970;5:183-8.
93. Poyart CF, Bursaux E, Fréminet A. The bone CO<sub>2</sub> compartment: evidence for a bicarbonate pool. *Respir Physiol.* 1975;25:89-99.
94. Resnick M, Pridgen DB, Goodman HO. Genetic predisposition to formation of calcium oxalate renal calculi. *N Engl J Med.* 1968;278:1313-8.
95. Coe FL, Parks JH, Moore ES. Familial idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med.* 1979;300:337-40.
96. Favus MJ. Familial forms of hypercalciuria. *J Urol.* 1989;141 Pt 2:719-22.
97. Gambaro G, Vezzoli G, Casari G, Rampoldi L, d'Angelo A, Borghi L. Genetics of hypercalciuria and calcium nephrolithiasis: from the rare monogenic to the common polygenic forms. *Am J Kidney Dis.* 2004;44:963-86.
98. Moe OW, Bonny O. Genetic hypercalciuria. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:729-45.
99. Imamura K, Tonoki H, Wakui K, Fukushima Y, Sasaki S, Yausda K, et al. 4q33-qter deletion and absorptive hypercalciuria: report of two unrelated girls. *Am J Med Genet.* 1998;78:52-4.
100. Reed BY, Heller HJ, Gitomer WL, Pak CY. Mapping a gene defect in absorptive hypercalciuria to chromosome 1q23.3-q24. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3907-13.

101. Reed BY, Gitomer WL, Heller HJ, Hsu MC, Lemke M, Padalino P, et al. Identification and characterization of a gene with base substitutions associated with the absorptive hypercalciuria phenotype and low spinal bone density. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1476-85.
102. Scheinman SJ, Cox JP, Lloyd SE, Pearce SH, Salenger PV, Hoopes RR, et al. Isolated hypercalciuria with mutation in *CLCN5*: relevance to idiopathic hypercalciuria. *Kidney Int.* 2000;57:232-9.
103. Petrucci M, Scott P, Ouimet D, Trouvé ML, Proulx Y, Valiquette L, et al. Evaluation of the calcium-sensing receptor gene in idiopathic hypercalciuria and calcium nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2000;58:38-42.
104. Müller D, Hoenderop JG, Vennekens R, Eggert P, Harangi F, Méhes K, et al. Epithelial Ca(2+) channel (*ECAC1*) in autosomal dominant idiopathic hypercalciuria. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:1614-20.
105. García Nieto VM, Pérez Bastida XI, Salvador Cañibano M, García Rodríguez VE, Monge Zamorano M, Luis Yanes MI. Quantification of the risk of urinary calcium stone formation in the urine collected at two times of the day in a group of children studied to rule out prelithiasis. *Nefrologia.* 2018;38:267-72.
106. Hodgkinson A. The aetiology and treatment of urinary calculus. *Postgrad Med J.* 1964;40:130-5.
107. Grases F, García-Ferragut L, Costa-Bauzá A, Conte A, García-Raja A. Simple test to evaluate the risk of urinary calcium stone formation. *Clin Chim Acta.* 1997;263:43-55.
108. García-Nieto V, Monge-Zamorano M, González-García M, Luis-Yanes MI. Effect of thiazides on bone mineral density in children with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:261-8.