

Hipercalciuria idiopática: diagnóstico, clasificación y tratamiento

Idiopathic hypercalciuria: diagnosis, classification and treatment

Francisco Rodolfo Spivacow, Elisa Elena del Valle, Pedro Alejandro Rojas Pérez

RESUMEN

Introducción: La hipercalciuria idiopática se define como la excreción de calcio superior a 220 y 300 mg/día en mujeres y hombres respectivamente o bien mayor a 4 mg/kg peso bajo dieta habitual.

Objetivo: Revisar el diagnóstico, clasificación y tratamiento del paciente hipercalciúrico con litiasis renal. **Material y métodos:** Se incluyeron 250 pacientes con litiasis renal e hipercalciuria idiopática y 80 individuos sanos como controles. Todos realizaron un estudio bioquímico para litiasis renal.

Resultados: Si bien el estándar de oro es la medición de la calciuria en 24 h, en el presente estudio sugerimos considerar también la relación Ca/Kg >4 mg/Kg o bien el índice de calciuria >140 mg/gr de creatinina urinaria. Con respecto a los tipos de hipercalciuria, luego de someterlos a una dieta restringida, los dividimos en hipercalciuria dieta dependiente y dieta independiente del calcio. Con respecto al tratamiento sugerimos una diuresis entre 2 y 2 ½ litros/d. En casos de hipercalciuria dieta dependiente aconsejamos una dieta de 600-800 mg de calcio y moderada restricción de proteínas animales y sal. En caso de no respuesta y en aquellos con hipercalciuria dieta independiente, el agregado de tiazidas, clortalidona, indapamida y ocasionalmente bisfosfonatos pueden controlar la hipercalciuria con menor riesgo de recurrencia de litiasis renal y un mejor estado óseo. **Conclusiones:** Consideramos importante no solo tener en cuenta las distintas formas

de diagnóstico de hipercalciuria sino también la clasificación de esta, que permita un tratamiento más específico.

PALABRAS CLAVE: hipercalciuria idiopática; terapéutica; diagnóstico; clasificación; calcio; calciuria; litiasis renal

ABSTRACT

Introduction: Idiopathic hypercalciuria is defined as urine calcium excretion greater than 220 mg/day in women and 300 mg/day in men, or greater than 4 mg/kg under regular dietary conditions. **Objective:** The aim of this study is to review the diagnosis, classification, and treatment of hypercalciuric patients with renal lithiasis. **Methods:** We enrolled 250 patients suffering from renal lithiasis and idiopathic hypercalciuria and 80 healthy subjects as control group. Lab tests were performed to diagnose renal lithiasis. **Results:** Although the 24-hour urine test is the gold standard to determine calciuria, in this study we propose considering the Ca/Kg >4 mg/Kg ratio or an index of >140 mg of Ca per gram urine creatinine. Regarding the different types of hypercalciuria, after following a strict diet, subjects were divided into two groups: diet-dependent and diet-independent hypercalciuria. Concerning the treatment, we suggest diuretic therapy to achieve a urine output of 2-2.5 liters per day. In the case of subjects with diet-dependent hypercalciuria, we advise an intake of 600-800 mg of calcium and a moderate reduction in animal protein and salt

*Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM), Buenos Aires, Argentina
Universidad del Salvador (USAL), Facultad de Medicina, Buenos Aires, Argentina*

Correspondencia:

Dr. Francisco Rodolfo Spivacow
ORCID: 0000-0001-7048-3317
spiva@idim.com.ar

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 23-03-2021

Corregido: 30-05-2021

Aceptación: 27-06-2021

intake. In cases of non-response to treatment in subjects with diet-dependent hypercalcemia, thiazides, chlorthalidone, indapamide and, in some cases, bisphosphonates may help control hypercalcemia with a lower risk of lithiasis recurrence and healthier bones. **Conclusions:** We believe it is important to consider not only the methods to diagnose hypercalcemia but also its classification to provide a better treatment.

KEYWORDS: idiopathic hypercalcemia; therapy; diagnosis; classification; calcium; calcemia; nephrolithiasis

INTRODUCCIÓN

La hipercalcemia idiopática (HI) es la excreción urinaria de calcio (Ca) que excede la observada en la mayoría de los individuos sanos que consumen una dieta habitual. En la práctica es usualmente definida como la excreción de Ca superior a 250 y 300 mg/día en mujeres y hombres, respectivamente, o bien >4 mg/kg peso.⁽¹⁾ Consideramos HI en mujeres a una excreción mayor a 220 mg/día (media + 2 DS).⁽²⁾ Dos son las complicaciones conocidas de la HI; una es la formación de cálculos renales⁽³⁾ y otra es la disminución de la masa ósea en individuos con o sin litiasis renal, aumentando el riesgo de osteopenia, osteoporosis y fracturas.⁽⁴⁻⁵⁾ En la población general, la prevalencia de HI oscila entre el 5% y el 10%;⁽⁶⁾ en mujeres con osteoporosis postmenopáusicas Giannini *et al.*⁽⁷⁾ han reportado un 19%, mientras que en pacientes con litiasis renal la HI se presenta entre el 50% y el 70% de los casos.^(2,8) La homeostasis del Ca refleja el equilibrio entre la absorción intestinal, la excreción renal y el intercambio de “entrada y salida de calcio” del hueso.

Varias críticas se han señalado vinculadas a la definición de hipercalcemia. Por un lado, se menciona que los valores de corte son arbitrarios dado que la población general no tiene una distribución gaussiana⁽⁹⁾ y, por otro, que los rangos sugeridos son demasiado restrictivos dado que fueron elegidos en función del riesgo de formación de cálculos renales.⁽¹⁰⁾ Por este motivo, algunos autores sugieren otras formas de considerar la HI.⁽¹¹⁻¹²⁾

Si bien muchas investigaciones de alcance internacional consideran únicamente la HI, independiente del mecanismo que predomine,

sugerimos que, en los pacientes con hipercalcemia y litiasis renal, la diferenciación permite un tratamiento más adecuado.⁽¹³⁾ Teniendo en cuenta estas discrepancias, nos propusimos como objetivos:

- 1- Considerar los diferentes criterios diagnósticos de HI;
- 2- Clasificar los distintos tipos de hipercalcemias;
- 3- Evaluar la conducta terapéutica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para establecer el diagnóstico y clasificación de la HI se seleccionaron en forma retrospectiva 250 pacientes con litiasis renal (grupo 1: 194 mujeres de $43,2 \pm 11,8$ años y 56 hombres de $42 \pm 12,1$ años) que presentaban una calcemia >220 mg/d y >300 mg/d en mujeres y hombres, respectivamente, y que fueron considerados con diagnóstico de HI. Se incluyeron 80 individuos sanos considerados como controles (grupo 2: 56 mujeres de $48,2 \pm 14,9$ años y 24 varones de $46,6 \pm 14,9$ años), a los cuales se les realizaron los mismos estudios que los pacientes hipercalcémicos. Fueron excluidos aquellos con clearance de creatinina (Cl Cr) <60 ml/min, con inmovilidad prolongada o quienes tuvieran enfermedades o tomaran drogas que pudieran afectar el metabolismo fosfocálcico. En todos, en principio, se utilizó un protocolo de estudio bioquímico para litiasis renal bajo dieta e ingesta de líquidos habituales. Se recolectó una muestra de sangre y dos de orina de 24 horas. Se dosó Cr, Ca, fósforo, magnesio, ácido úrico, urea, potasio y sodio en sangre, mientras que en las dos orinas se determinó citrato, oxalato, pH urinario y cistina cualitativa. Se descartaron aquellos pacientes que tuvieran calcemia y Ca iónico-elevados, ante la sospecha de hiperparatiroidismo primario.

Los métodos de laboratorio fueron los siguientes: Cr, método cinético de Jaffe, VN: 0,60-1,20 mg/dl en sangre; Ca, método ISE, VN: 8,8-10,5 mg/dl en plasma y menor en orina a 220 y 300 mg/24 h en mujeres y hombres, respectivamente; fósforo, método cinético, VN: 2,7-4,5 mg/dl sérico; magnesio, método colorimétrico (magnesio calmagite); ácido úrico, enzimático automatizado; sodio y potasio, electrodo ion específico; citrato, enzimático-citrato liasa; oxalato, enzimático automatizado; cistina, test de Brand; urea, enzimático automatizado.

En plasma se dosó Ca iónico: electrodo específico VN: 4,5-5,2 mg, fósforo, parathormona intacta

sérica (PTHi): electro quimioluminiscencia, VN: 10-65 pg/ml y β crosslaps sérico: electro quimioluminiscencia, VN: 556 \pm 226 pg/ml, mientras que en la orina de 24 h se midió la calciuria, la Cr y el sodio, mediante fotometría de llama de 24 h.

Para los propósitos del estudio se calculó en todos los pacientes el Cl Cr (corregido por superficie corporal) y la relación Ca/kg de peso. En el promedio de ambas orinas se determinó la relación Ca/Cr en orina de 24 h, el cociente Ca/100 ml de FG, la calciuria en mg/gr de Cr en 24 h y la concentración de Ca en mg/dl.

Luego de confirmarse el diagnóstico de HI, los 250 pacientes con litiasis renal fueron sometidos durante cuatro días a una dieta restringida en Ca (200-400 mg/día), en proteínas animales (menos de 1gr/kg/día) y en sodio (<100 mEq/d). Al cuarto día, cumpliendo esta dieta, se recolectó orina de 24 h y se extrajo una muestra de sangre. En plasma se determinó la calcemia, el Ca iónico, el fósforo, la PTHi (medida por IRMA, VN: 10-65 pg/ml), la fosfatasa alcalina total y su isoenzima ósea (método kinético, VN: 90-280 UI/l y 20-48%, respectivamente), osteocalcina (BGP), electro quimioluminiscencia (VN: mujeres: 11-43 ng/ml; hombres 14-42 ng/ml), β crosslaps sérico (CTX), electro quimioluminiscencia (VN: mujeres 556 \pm 226 pg/ml, hombres 304 \pm 200 pg/ml). Mientras que en orina de 24 h se midió la calciuria, creatininuria y natriuria.

No fueron objetivos de este trabajo la aparición de cálculos renales *de novo* o la recurrencia ni la evaluación del contenido mineral óseo, como tampoco la respuesta al tratamiento indicado en cada caso. Todos estos aspectos serán tema de un trabajo complementario.

Análisis estadístico

El análisis estadístico utilizó la media y el desvío estándar para expresar la excreción de los diferentes analitos en la población de estudio. Los resultados se expresaron como media \pm 1 DS. En las variables que no presentaban distribución normal, el tratamiento estadístico se realizó luego de transformación logarítmica. Una $p \leq 0,05$ se consideró un valor significativo. El programa estadístico utilizado fue el CSS 24: software Statistica (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, Estados Unidos).

RESULTADOS

En la **Tabla 1** se muestran las características antropométricas y bioquímicas de los 250 pacientes litiasicos con hipercalciuria (grupo 1) y los 80 individuos sanos, utilizados como controles (grupo 2). No observamos cambios significativos en la edad, talla, peso e índice de masa corporal (IMC), tanto en los individuos con litiasis renal como en los controles, considerando los diferentes sexos. Tampoco hubo diferencias en los parámetros bioquímicos en plasma, ni en el Cl Cr de ambos grupos. Sí encontramos diferencias en la calciuria de 24 h, en la relación Ca/kg, Ca/Cr 24h, Ca urinario en mg/dl y en el Ca 100 ml FG. De acuerdo con estos resultados, en la **Tabla 2** mostramos nuestros criterios para definir HI. La concentración del Ca urinario en mg/dl, la relación Ca/Cr en 24 h y el Ca/100 ml serían otros criterios menores, aunque en ocasiones importantes para alcanzar el diagnóstico. No se incluyó la relación Ca/Cr en 2 h debido a la falta de especificidad para definir hipercalciuria.

En la **Figura 1** se observa la relación directa del aumento de la calciuria con el aumento del sodio urinario. Por tal motivo en todo paciente con hipercalciuria es fundamental evaluar la excreción de sodio en 24 h, para no cometer un error en la definición de hipercalciuria. En nuestro estudio si bien hubo una mayor excreción de sodio, en los pacientes con litiasis renal, la diferencia no fue significativa con respecto a los controles.

Una vez definido el diagnóstico de HI el siguiente paso fue clasificarlas, para lo cual se consideraron los valores bioquímicos de los 250 pacientes con litiasis renal que fueron sometidos a una dieta restringida, ya explicitada. De acuerdo con los resultados luego de esta dieta, se consideró hipercalciuria dieta-dependiente (HI DD) cuando la calciuria se redujo por debajo de los 3 mg/kg de peso (7,5 mmol/24 h) o <200 mg de Ca en orina de 24 h, e hipercalciuria dieta-independiente (HI DI) cuando la calciuria fue mayor a estos valores de corte. Dentro de la variante dieta-independiente definimos a la hipercalciuria renal cuando la calciuria persistió por encima del valor de corte y fue acompañada por un hiperparatiroidismo secundario, con Ca sérico y Ca iónico en valores normales. Por otro lado, consideramos un "componente óseo" cuando la hipercalciuria dieta-independiente se asoció a un aumento de un marcador de resorción ósea, como el β crosslaps sérico.

Tabla 1. Parámetros antropométricos y bioquímicos en mujeres y hombres con litiasis renal hipercalciúrica e individuos controles

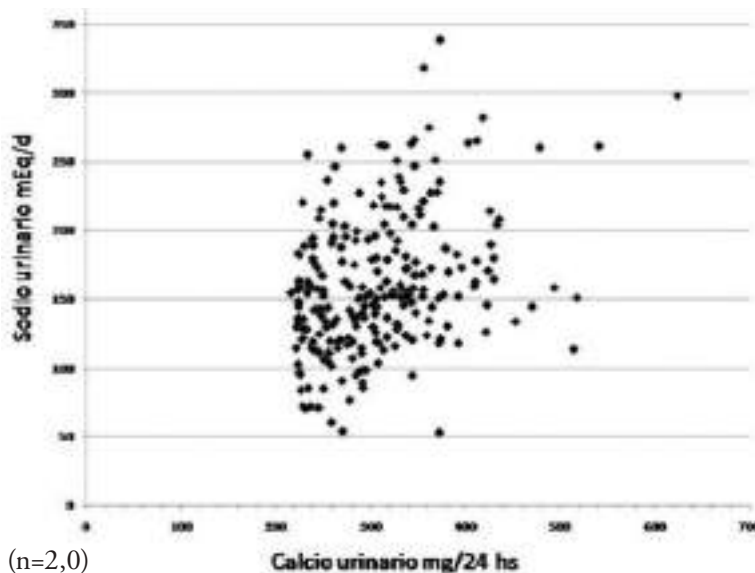
Parámetros	GRUPO 1		GRUPO 2	
	Mujeres (n = 194)	Hombres (n = 56)	Mujeres (n = 56)	Hombres (n = 24)
Peso	64,0 ± 14	78,6 ± 13,4	62,8 ± 10,4	80,5 ± 10,5
Talla	1,60 ± 0,5	1,72 ± 3,6	1,60 ± 0,6	1,75 ± 7,7
IMC	24,9 ± 5,5	26,4 ± 4,4	24,2 ± 4,0	26,2 ± 3,4
Cl Cr	98,8 ± 19,3	108,4 ± 17,5	96,9 ± 19,9	104 ± 16,01
Calcemia	9,6 ± 0,3	9,8 ± 0,3	9,7 ± 0,4	9,6 ± 0,3
Calcio iónico	4,7 ± 0,6	4,7 ± 0,9	4,9 ± 0,2	4,7 ± 0,4
Fósforo	3,5 ± 0,7	3,3 ± 0,5	3,7 ± 0,4	3,8 ± 0,9
Calcio urinario (24 h)	288,3 ± 57*	367,1 ± 63,1*	127 ± 49*	168,7 ± 59,7*
Ca/Kg de peso	4,7 ± 1,2*	4,7 ± 0,9*	2,05 ± 0,8*	2,1 ± 0,7*
Ca/Cr 24 h	0,24 ± 0,06*	0,20 ± 0,04*	0,12 ± 0,05*	0,10 ± 0,04*
Calcio urinario (mg/dl)	15,7 ± 5,9**	19,1 ± 6,6**	7,02 ± 4,3**	8,8 ± 6,2**
Ca/100 ml FG	0,22 ± 0,05*	0,23 ± 0,04*	0,10 ± 0,07*	0,10 ± 0,04*
Na urinario (mEq/24 h)	152 ± 46	188 ± 52,6	121 ± 44,5	170 ± 62

IMC: índice de masa corporal. * p= <0,001, ** p= <0,05 entre mujeres y hombres con litiasis renal e HI vs controles

Tabla 2. Variantes para diagnosticar hipercalciuria idiopática

Criterios diagnósticos	Hipercalciuria idiopática
Calciuria de 24 h	• 220 y 300 mg en mujeres y hombres respectivamente
Ca/Kg de peso	• 4 mg/kg en ambos sexos
Calciuria en orina de 24 h	• 140 mg/gr de creatinina

Figura 1. Correlación sodio/calcio urinario en litiasis hipercalciúricas (n=2,0)

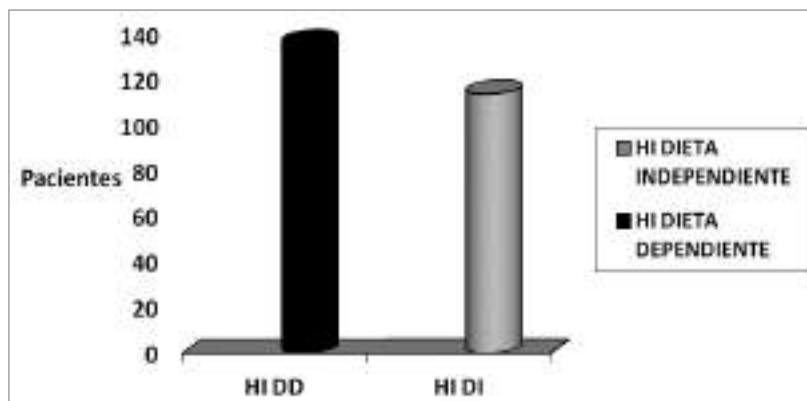


En el **Gráfico 1** se muestran los resultados de los tipos de hipercalcemia. HI dieta-dependiente se observó en 134 pacientes e HI dieta-independiente en 116, relación 1,15:1. Dentro de este grupo, dos pacientes (1,6%) presentaron hipercalcemia renal (con hiperparatiroidismo secundario) y en 4 mujeres premenopáusicas (3,2%) observamos aumento del β crosslaps sérico como expresión del aumento del remodelado óseo, definida esta hipercalcemia dieta-independiente, con predominio de origen óseo.

Una vez diagnosticada y clasificada la HI, la primera sugerencia terapéutica en todos fue mantener una diuresis entre 2 y 2 ½ litros/d. En la hipercalcemia dieta-dependiente se indicó una dieta entre 600-800 mg de Ca, con un aporte de proteínas animales \sim 1gr/Kg del peso teórico/día y moderada restricción de sal. En el caso de las hipercalcemias dieta-independiente, en

cualquiera de sus variantes, se indicó diuréticos tiazídicos como la clortalidona, la asociación de hidroclorotiazida + amiloride (la más utilizada por nosotros) o bien indapamida. Las dosis aconsejadas de inicio fueron 12,5 o 25 mg tanto para la clortalidona como la asociación de hidroclorotiazida/amiloride (1,25/2,5 mg de amiloride) o 1,5 mg de indapamida de liberación prolongada. Las dosis se modificaron de acuerdo con la respuesta bioquímica. En caso de comprobarse un remodelado óseo aumentado se agregó un bisfosfonato durante el tiempo que demandó controlar el aumento de la resorción. Es importante mencionar que en este tipo de hipercalcemias no es necesaria la restricción de la dieta, dado que por definición no responden a la misma, aunque es prudente que no superen 1 gr/día de Ca.

Gráfico 1. Clasificación de las hipercalcemias idiopáticas (n=250)



DISCUSIÓN

El objetivo del presente trabajo es aportar nuestro criterio en pacientes con litiasis renal e HI, para lo cual evaluamos el diagnóstico, la clasificación y el tratamiento de esta última. La definición convencional de HI en adultos o “Gold standard” fue propuesta por Hodgkinson *et al.*⁽¹⁰⁾ en 1958, estableciendo un valor de 250 mg (6,25 mmol/24 h) y 300 mg (7,5 mmol/24 h) en mujeres y hombres, respectivamente, como límite superior normal. Esta definición es sostenida por otros autores hasta la actualidad^(8,14) y, si bien compartimos esos criterios, en mujeres consideramos como límite superior 220 mg/24 h, tal como lo confirmamos en el presente trabajo y en un estudio previo.⁽²⁾ Además de esta definición de HI, posteriormente, tanto en hombres como

mujeres y en niños se consideró HI a la excreción de Ca superior a 4 mg/kg peso corporal (0,1 mmol/kg peso corporal).⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ Sostenemos, como la mayoría de los autores,^(1,8,17-18) que la excreción de Ca en 24 h es la mejor manera de definir hipercalcemia, aunque no la única. En este sentido, la relación Ca/kg en orina de 24 h es otra forma muy utilizada como criterio diagnóstico,⁽¹⁸⁻²⁰⁾ una vez descartados los valores extremos de peso de algunos pacientes, por lo cual individuos con bajo peso, aun con calciurias dentro de límites normales, pueden resultar hipercalcémicos. Mientras que excreciones altas, pero con pesos corporales elevados, pueden dar valores normales. Es decir, esta relación debe ser interpretada en el contexto de la historia clínica, teniendo en cuenta los errores que puede producir

el peso corporal de los individuos. Además de la excreción en 24 h y la relación Ca/Kg, encontramos que el índice $\text{Ca} > 140 \text{ mg/gr}$ de Cr urinaria, tanto en mujeres como hombres, podría ser otra forma de diagnosticar hipercalcemia, sobre todo entre los valores marginales como fue considerado por Worcester *et al.*⁽¹¹⁾ y Coe *et al.*⁽²⁵⁾ críticos en principio con la excreción de Ca en orina de 24 h como método diagnóstico, dada la gran variabilidad de la calciuria, en trabajos posteriores^(1,11) se acepta para diagnosticar HI, no solo medir la calciuria en orina de 24 h, sino que consideran igualmente confiable la calciuria $> 140 \text{ mg/gr}$ de Cr y la relación $\text{Ca/kg} > 4 \text{ mg/kg}$ en ambos sexos. En cambio, Weisinger *et al.*⁽²⁶⁾ consideran a la excreción de $\text{Ca} > 140 \text{ mg/gr}$ de Cr y la relación $> 4 \text{ mg}$ de Ca/kg de peso como los criterios diagnósticos para la HI, dejando de lado la excreción en 24 h. La concentración de Ca en mg/dl , podría ser de ayuda en el caso de variaciones extremas de la calciuria y del volumen urinario. El índice Ca/Cr en orina de 2 h en nuestra serie (datos no aportados), si bien presentó correlación con la excreción de Ca en 24 h, no debería utilizarse como diagnóstico de hipercalcemia, dada la poca especificidad de este, como sugiere Farias *et al.*⁽²⁷⁾ Si bien la excreción de Ca en orina de 24 h es, en la actualidad, el modo más preciso para definir HI también puede provocar errores. Por ejemplo, individuos con altos volúmenes urinarios pueden presentar falsos positivos (hipercalcemia), mientras que aquellos con bajo volumen urinario pueden dar falsos negativos, pudiendo no tener en ninguno de estos casos importancia clínica.

Un aspecto importante para una adecuada definición de HI, independiente del criterio utilizado, es tener en cuenta otros parámetros confundidores, entre los que se destacan: la ingesta de sodio, de proteínas animales, de lácteos, el volumen de orina, los errores en la recolección de las muestras, el método utilizado para medir la calciuria y la creatinuria.

Si bien la fisiopatología de la HI se apoya en un trípode de factores (absorción intestinal, excreción renal y recambio óseo), consideramos que en muchos pacientes con litiasis renal suele predominar alguno de estos mecanismos, que permitirían un tratamiento más preciso, evitando en ocasiones el uso de diuréticos.⁽¹³⁾ Por lo tanto, una vez definida la HI, sugerimos clasificar la

misma evaluando qué alteración patogénica predomina (intestino, riñón, hueso). Utilizando la prueba diagnóstica con dieta restringida, referidas por Bataille⁽¹⁵⁾ y Breslau,⁽²⁸⁾ encontramos en nuestra serie una leve prevalencia, aunque no significativa, de hipercalcemia dieta-dependiente con respecto a la HI dieta-independiente. Una proporción muy baja de esta última puede tener un componente óseo o tratarse de una hipercalcemia renal, con aumento secundario de PTHi. Por otro lado, es común que los pacientes con hipercalcemia dieta-dependiente, que responden en principio a dietas específicas, necesiten, dada la pérdida de respuesta, pasar a tratamientos con diuréticos en el curso del seguimiento. En el caso de las hipercalcemias dieta-independiente con probable componente óseo, Weisinger *et al.*⁽²⁴⁾ encuentran un incremento de interleukina 1 α como responsable del aumento de la resorción ósea, elevando la calcemia en valores normales altos, llevando a un aumento de la calciuria. Pacifici,⁽²⁹⁾ por otro lado, encuentra aumento en los niveles de interleukina 1 β y también sugiere su importancia en la fisiopatología de esta entidad. Ambos autores y otros⁽³¹⁻³²⁾ sugieren además un rol de otras interleukinas como la IL-6 y el FNT, junto con algunas prostaglandinas que favorecerían la salida de Ca del hueso, aumentando la calciuria. Con respecto al tratamiento, en todos los casos es necesario mantener una diuresis alta (2000-2500 ml/d). La variante dieta-dependiente en principio se trata con ajustes de la dieta, como fue ya mencionado, controlando la respuesta cada tres meses el primer año y cada seis meses los años subsiguientes. En caso de falla en la corrección se aconseja utilizar diuréticos tiazídicos, nuestro grupo es partidario del uso combinado de hidroclorotiazida con amiloride. El agregado de amiloride impediría la pérdida de potasio, frecuente cuando se administra solo una tiazida y, además, agrega un leve efecto hipocalcémico. El mecanismo de acción de las tiazidas es inhibir el cotransportador Na/Cl en el túbulo contorneado distal, son consideradas las drogas de elección en la corrección de la hipercalcemia.⁽³³⁾ Recientemente, Hye Ryoung *et al.*⁽³⁴⁾ han sugerido que el receptor TRPV5 es un determinante crítico en el efecto hipocalcémico crónico de estas drogas. En un trabajo previo,⁽³⁵⁾ utilizando dosis bajas de tiazidas, hemos observado una reducción del 38% en la calciuria, llegando a valores normales en la

mayoría de los pacientes. Por otro lado, el efecto positivo sobre el balance cálcico puede producir resultados beneficiosos sobre la masa ósea.⁽³⁶⁾ Los efectos adversos en tratamientos a largo plazo (71,3 meses) fueron mínimos, la hipocalcemia fue el más común (9,6% de los pacientes) y se corrigió con el agregado de potasio, sin necesidad de suspender el tratamiento.⁽³⁵⁾ El uso de indapamida, un diurético con estructura y efectos similares a todas las tiazidas, en dosis de 1,5 mg/d, de liberación prolongada, puede lograr un descenso significativo de la calciuria.⁽³⁷⁾ El efecto parecería ser menor que con las tiazidas, su uso estaría justificado en hipercalcemias leves a moderadas. Los efectos adversos son escasos, siendo también la hipokalemia el más frecuente. Respecto al tratamiento con bisfosfonatos, están indicados cuando no se puede corregir la hipercalcemia con dieta y tiazidas, y cuando existe un componente óseo que demuestre un remodelado óseo elevado.⁽²¹⁾

En resumen, la HI es muy frecuente en ciertas patologías, principalmente la litiasis renal y la baja masa ósea, aunque también se encuentra en individuos sanos. La definición de esta necesita de la interpretación de los parámetros, la excreción de calcio en 24 h es el "Gold estándar", aunque la relación Ca/Kg y la excreción de Ca >140 mg/gr de Cr son parámetros muy sólidos para su definición.

Si bien se trata de una alteración única con diferentes comportamientos, la división en dieta-dependiente y dieta-independiente permite sugerir un tratamiento más específico, sin tener que descartar la modificación de este durante el seguimiento. El tratamiento con dieta o con tiazidas ayudan a controlar la HI, evitando la recurrencia de litiasis renal o la pérdida de masa ósea en osteopénico u osteoporóticos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Worcester EM, Coe FL. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. *Semin Nephrol.* 2008;28(2):120-32. doi: 10.1016/j.semnephrol.2008.01.005.
- 2) del Valle EE, Spivacow FR, Zanchetta JR. Alteraciones metabólicas en 2612 pacientes con litiasis renal. *Medicina (B Aires).* 1999;59(5/1):417-22.
- 3) Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease. *J Clin Invest.* 2005;115(10):2598-608. doi: 10.1172/JCI26662.
- 4) Lauderdale DS, Thisted RA, Wen M, Favus MJ. Bone mineral density and fracture among prevalent kidney stone cases in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Bone Miner Res.* 2001;16(10):1893-8. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.10.1893.
- 5) Melton LJ 3rd, Crowson CS, Khosla S, Wilson DM, O'Fallon WM. Fracture risk among patients with urolithiasis: a population-based cohort study. *Kidney Int.* 1998;53(2):459-64. doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.00779.x.
- 6) Vezzoli G, Soldati L, Gambaro G. Hypercalciuria revisited: one or many conditions? *Pediatr Nephrol.* 2008;23(4):503-6. doi: 10.1007/s00467-007-0574-3.
- 7) Giannini S, Nobile M, Dalle Carbonare L, Lodetti MG, Sella S, Vittadello G, et al. Hypercalciuria is a common and important finding in postmenopausal women with osteoporosis. *Eur J Endocrinol.* 2003;149(3):209-13. doi: 10.1530/eje.0.1490209.
- 8) Coe FL, Parks JH, Asplin JR. The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N Engl J Med.* 1992;327(16):1141-52. doi: 10.1056/NEJM199210153271607.
- 9) Manz F, Kehrt R, Lausen B, Merkel A. Urinary calcium excretion in healthy children and adolescents. *Pediatr Nephrol.* 1999;13(9):894-9. doi: 10.1007/s004670050723.
- 10) Hodgkinson A, Pyrah LN. The urinary excretion of calcium and inorganic phosphate in 344 patients with calcium stone of renal origin. *Br J Surg.* 1958;46(195):10-8. doi: 10.1002/bjs.18004619504.
- 11) Worcester EM, Coe FL. Evidence for altered renal tubule function in idiopathic calcium stone formers. *Urol Res.* 2010;38(4):263-9. doi: 10.1007/s00240-010-0299-9.
- 12) Coe FL, Parks JH. *Nephrolithiasis: Pathogenesis and treatment.* 2nd ed. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1998, pp. 109-10.
- 13) Spivacow FR, Pailler M, Martínez P. Hipercalcemia Idiopática: ¿se pueden evitar los diuréticos? *Medicina (B Aires).* 2019;79(6):477-82.
- 14) Pak CY. Medical stone management: 35 years of advances. *J Urol.* 2008;180(3):813-9. doi: 10.1016/j.juro.2008.05.048.
- 15) Bataille P, Fardellone P, Ghazali A, Cayrolle G, Hottelart C, Achard JM, et al. Pathophysiology and treatment of idiopathic hypercalciuria. *Curr Opin Rheumatol.* 1998;10(4):373-88. doi: 10.1097/00002281-199807000-00017.
- 16) McDonald MW, Stoller ML. Urinary stone disease:

- a practical guide to metabolic evaluation. *Geriatrics*. 1997;52(5):38-40, 49-52, 55-6.
- 17) Ghazali S, Barratt TM. Urinary excretion of calcium and magnesium in children. *Arch Dis Child*. 1974;49(2):97-101. doi: 10.1136/adc.49.2.97.
 - 18) Tekin A, Tekgul S, Atsu N, Sahin A, Ozen H, Bakkaloglu M. A study of the etiology of idiopathic calcium urolithiasis in children: hypocitruria is the most important risk factor. *J Urol*. 2000;164(1):162-5.
 - 19) Nordin BE. Assessment of calcium excretion from the urinary calcium/creatinine ratio. *Lancet*. 1959;2(7099):368-71. doi: 10.1016/s0140-6736(59)91635-6.
 - 20) Coe FL, Favus MJ, Crockett T, Strauss AL, Parks JH, Porat A, et al. Effects of low-calcium diet on urine calcium excretion, parathyroid function, and serum 1,25(OH)2D3 levels in patients with idiopathic hypercalciuria and in normal subjects. *Am J Med*. 1982;72(1):25-32. doi: 10.1016/0002-9343(82)90567-8.
 - 21) Giusti A, Barone A, Pioli G, Girasole G, Siccardi V, Palummeri E, et al. Alendronate and indapamide alone or in combination in the management of hypercalciuria associated with osteoporosis: a randomized controlled trial of two drugs and three treatments. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(5):1472-7. doi: 10.1093/ndt/gfn690.
 - 22) Lerolle N, Lantz B, Paillard F, Gattegno B, Flahault A, Ronco P, et al. Risk factors for nephrolithiasis in patients with familial idiopathic hypercalciuria. *Am J Med*. 2002;113(2):99-103. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01152-x.
 - 23) Bihl G, Meyers A. Recurrent renal stone disease—advances in pathogenesis and clinical management. *Lancet*. 2001;358(9282):651-6. doi: 10.1016/S0140-6736(01)05782-8.
 - 24) Weisinger JR, Alonzo E, Machado C, Carlini R, Martinis R, Paz-Martinez V, et al. Papel del hueso en la fisiopatología de la hipercalciuria idiopática. *Medicina (B. Aires)*. 1997;57(supl. 1):45-8.
 - 25) Coe FL, Parks JH. New insights into the pathophysiology and treatment of nephrolithiasis: new research venues. *J Bone Miner Res*. 1997;12(4):522-33. doi: 10.1359/jbmr.1997.12.4.522.
 - 26) Weisinger JR, Alonzo E, Bellorín-Font E, Blasini AM, Rodríguez MA, Paz-Martínez V, et al. Possible role of cytokines on the bone mineral loss in idiopathic hypercalciuria. *Kidney Int*. 1996;49(1):244-50. doi: 10.1038/ki.1996.34.
 - 27) Fariás ML, Delgado AG, Rosenthal D, Vieira JG, Kasamatsu T, Lazarevitch MJ, et al. The cause of maintained hypercalciuria after the surgical cure of primary hyperparathyroidism is a defect in renal calcium reabsorption. *J Endocrinol Invest*. 1996;19(1):12-20. doi: 10.1007/BF03347852.
 - 28) Breslau NA. Pathogenesis and management of hypercalciuric nephrolithiasis. *Miner Electrolyte Metab*. 1994;20(6):328-39.
 - 29) Pacifici R. Idiopathic hypercalciuria and osteoporosis: distinct clinical manifestations of increased cytokine-induced bone resorption? *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(1):29-31. doi: 10.1210/jcem.82.1.3706.
 - 30) Ishimi Y, Miyaura C, Jin CH, Akatsu T, Abe E, Nakamura Y, et al. IL-6 is produced by osteoblasts and induces bone resorption. *J Immunol*. 1990;145(10):3297-303.
 - 31) Passeri G, Girasole G, Jilka RL, Manolagas SC. Increased interleukin-6 production by murine bone marrow and bone cells after estrogen withdrawal. *Endocrinology*. 1993;133(2):822-8. doi: 10.1210/endo.133.2.8393776.
 - 32) Costanzo LS, Weiner IM. On the hypocalciuric action of chlorothiazide. *J Clin Invest*. 1974;54(3):628-37. doi: 10.1172/JCI107800.
 - 33) Jang HR, Kim S, Heo NJ, Lee JH, Kim HS, Nielsen S, et al. Effects of thiazide on the expression of TRPV5, calbindin-D28K, and sodium transporters in hypercalciuric rats. *J Korean Med Sci*. 2009;24 Suppl(Suppl 1):S161-9. doi: 10.3346/jkms.2009.24.S1.S161.
 - 34) Spivacow FR, Negri AL, del Valle E. Efecto a largo plazo de tiazidas sobre la masa ósea en mujeres con nefrolitiasis hipercalciúrica. *Rev Nefrol Dial Traspl*. 2013;33(4):180-7.
 - 35) Zanchetta JR, Rodríguez G, Negri AL, del Valle E, Spivacow FR. Bone mineral density in patients with hypercalciuric nephrolithiasis. *Nephron*. 1996;73(4):557-60. doi: 10.1159/000189140.
 - 36) Ceylan K, Topal C, Erkoc R, Sayarlioglu H, Can S, Yilmaz Y, et al. Effect of indapamide on urinary calcium excretion in patients with and without urinary stone disease. *Ann Pharmacother*. 2005;39(6):1034-8. doi: 10.1345/aph.1E544.