

## INCIDENCIA DE HIPERCALCIURIA E HIPERURICOSURIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SINTOMATOLOGÍA NEFROUROLÓGICA

JOSÉ REINALDO SALABARRÍA GONZÁLEZ<sup>1</sup>, CAROLINA HERRERA FUENTES<sup>1</sup>, ADOLFO GONZÁLEZ RODRÍGUEZ<sup>2</sup>,  
SERGIO SANTANA PORBÉN<sup>1</sup>, MAGALY MARTÍNEZ SILVA<sup>1</sup>, ESTHER ACOSTA MOYA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Pediátrico Universitario Juan Manuel Márquez

<sup>2</sup>Instituto Nacional de Oftalmología Ramón Pando Ferrer

### RESUMEN

**Introducción:** La hipercalciuria y la hiperuricosuria constituyen dos causas importantes de síntomas nefrourológicos en pacientes pediátricos que acuden a las consultas de Nefrología y Urología. Se ha reportado un aumento sostenido de la incidencia de estos trastornos y los síntomas asociados.

**Objetivo:** Mostrar la incidencia de hipercalciuria e hiperuricosuria en los pacientes que acuden a nuestras Consultas de Nefrología y Urología con síntomas nefrourológicos y la frecuencia de los distintos síntomas que presentaron.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo de 2770 pacientes a los que se indicó calciuria incluyendo la uricosuria en 2579 de estos, determinándoseles a cada paciente los índices Calcio/Creatinina y Ácido Úrico/Creatinina y estimándose la excreción en 24 horas mediante el modelo matemático elaborado por nuestro grupo.

**Resultados:** De los 2770 pacientes, 1165 (42,05%) presentaron hipercalciuria y 433 (16,8%) hiperuricosuria, y del total en 494 pacientes (17,84%) no se consignaron los datos clínicos. Los síntomas más frecuentes fueron la hematuria, la litiasis, el cólico nefrítico y la infección del tracto urinario en igual proporción, y con menor incidencia se reportaron el dolor abdominal/flanco, la disuria y las fracturas óseas.

**Conclusiones:** La incidencia de hipercalciuria e hiperuricosuria fue elevada en pacientes con sintomatología nefrourológica sugestiva de estos trastornos; hematuria macroscópica o microscópica, litiasis renal, infección del tracto urinario, cólico nefrítico y en menor proporción dolor abdominal/flanco recurrente, fueron los síntomas más frecuentemente consignados en las indicaciones. Hubo un predominio del sexo masculino en ambos trastornos metabólicos.

**Palabras clave:** hipercalciuria, hiperuricosuria, hematuria, litiasis renal

### INTRODUCCIÓN

La hipercalciuria (HC) y la hiperuricosuria (HU) en menor proporción, constituyen dos causas importantes de síntomas nefrourológicos en los pacientes que acuden a las consultas de Nefrología y Urología pediátricas, especialmente la hematuria, la litiasis, el cólico nefrítico, el dolor abdominal/flanco recurrente, la disuria, la infección del tracto urinario (ITU) y otros menos frecuentes.

La hipercalciuria es el trastorno metabólico más frecuente encontrado en pacientes con nefrolitiasis tanto en adultos como en niños. (1)

La hipercalciuria se define como la excreción urinaria de calcio de más de 0,1mmol/Kg./día (más de 4 mg/Kg./día).

Otra definición clínicamente útil especialmente en niños, es el índice calcio/creatinina en una muestra al azar, su ventaja es que no necesariamente precisa de

una colección de orina de 24 horas para la pesquisa de la hipercalciuria. Los niños pequeños y los lactantes tienden a tener una mayor excreción de calcio y niveles más bajos de creatininuria, de manera que los valores de referencia para el índice calcio/creatinina varían según la edad. (2)

Empleando datos obtenidos de 14 estudios Metz MP estableció puntos de corte para el índice calcio/creatinina para niños de 0 a 18 años de edad. (3)

En un estudio en 125 niños y adolescentes Penido MG et al., encontraron una buena correlación entre la calciuria de 24 horas y el índice calcio/creatinina en muestras simples de orina. (4) Otros autores han concluido que este índice es útil como prueba de despistaje poblacional de hipercalciuria, sin embargo para la confirmación diagnóstica se requiere ineludiblemente la mensuración de la calciuria por recolección de orina de 24 horas. (5)

La hipercalciuria idiopática (HI) es uno de los trastornos hereditarios más frecuentes con una tasa de prevalencia en la población sana entre 2,9% y 6,5% en el grupo de edad de 3 meses a 18 años. Alrededor del 80% de los pacientes con hipercalciuria idiopática tienen un miembro de la familia con urolitiasis. (6)

El diagnóstico se realiza en pacientes con una dieta no restringida de calcio y sin evidencia de otras causas secundarias (hiperparatiroidismo primario, acidosis tubular renal, neoplasias malignas, intoxicación con vitamina D, hipertiroidismo o el síndrome de Bartter). (7)

Una vez que se encuentra un valor anormal este debe confirmarse en relación con la excreción urinaria de sodio y repetir la determinación después de 2 a 4 semanas de restricción dietética de sodio.

La mayoría de los niños afectados de HI no presentan síntomas clínicos durante la infancia. En los niños sintomáticos las manifestaciones clínicas más frecuentes son: hematuria, la hematuria macroscópica indolora o la micro hematuria mantenida son las formas de presentación clínica más frecuentes; síntomas miccionales como la polaquiuria, incontinencia, disuria o enuresis nocturna se han asociado a la presencia de HI sobre todo en niños pequeños; el reflujo vesicoureteral y la infección urinaria también se ha relacionado con una mayor incidencia de HI en el niño; la presencia de dolor abdominal o en flanco se ha relacionado a la presencia de litiasis o microlitiasis renal, aunque también ha sido descrito en pacientes sin formación de cálculos, tal vez secundario a la eliminación de cristaluria y lesión del urotelio. Incluso los cólicos del lactante se han asociado a la HI; osteopenia, la que puede pasar inadvertida y tener consecuencias futuras sobre la salud ósea de estos niños. (1, 8, 9,10,11,12)

En una serie descrita por Moore, la hipercalciuria idiopática (HI) se encontró en 9 de 17 (52,9%) niños con cálculos renales, mientras que Stapleton et al. reportaron su presencia en 17 de 21 niños (80,9%). (7, 13)

Roy S y Stapleton FB describieron 12 casos de HI asociados con hematuria macroscópica asintomática durante la infancia. La aparición de la hematuria precedió la formación de cálculos urinarios entre 14 meses y 8 años. (14)

El interés en la hiperuricosuria (HU) comenzó en los años 90, después que la hipercalciuria idiopática (HI) fuera reconocida como una causa importante de hematuria. Más tarde se hizo evidente que ambas, hiperuricosuria y/o hipercalciuria pueden ser causa de dolor abdominal, hematuria, y otros síntomas nefrourológicos. (17, 18)

La hiperuricosuria es un factor litogénico importante, aportando alrededor del 5-20% de las hematurias recurrentes en la infancia, asociándose con hipercalciuria en el 20% de los pacientes. (15, 17)

Debido a las dificultades que presenta la colección de la muestra de orina de 24 h, se ha propuesto el uso del índice analito/creatinina en muestras simples de orina, como una alternativa válida para la estimación de la

excreción, tanto de calcio como de ácido úrico y otros analitos. (4, 19-22)

Dado el incremento de pacientes pediátricos con sintomatología nefrourológica asociada a hipercalciuria y en menor medida a hiperuricosuria, nuestro grupo de trabajo decidió realizar este estudio. (15)

Objetivos: Determinar la incidencia de hipercalciuria e hiperuricosuria en pacientes con síntomas nefrourológicos, así como la frecuencia de los síntomas o trastornos específicos en pacientes con hipercalciuria o hiperuricosuria.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Locación del estudio: Laboratorio de Estudios de la Función Renal, Servicio de Laboratorio Clínico, Hospital Pediátrico Universitario «Juan Manuel Márquez» (Marianao, La Habana, Cuba).

Diseño del estudio: Estudio retrospectivo, observacional descriptivo. Los registros del laboratorio fueron escrutados para la recuperación de aquellas instancias que contuvieran datos sobre las características demográficas y bioquímicas de los pacientes atendidos en la institución de pertenencia de los autores. Los datos fueron almacenados en un contenedor digital creado con ACCESS 7.0 para OFFICE de Microsoft (Redmond, Virginia, Estados Unidos), descrito previamente. (19)

Analizamos 2770 pacientes con edades entre 1 y 18 años, a los que se les indicó la determinación de la excreción de calcio y se incluyó la de ácido úrico en 2579 de estos, en el período comprendido de febrero del 2009 a marzo del 2019. Las determinaciones se realizaron en muestras simples de orina obtenidas de la primera micción de la mañana.

Métodos analíticos: Las sustancias estudiadas fueron determinadas mediante los procedimientos analíticos implementados en el Servicio de Laboratorio Clínico. Los métodos analíticos empleados en las determinaciones de los analitos se implementaron en un autoanalizador HITACHI (Boehringer- Mannheim, Alemania).

La concentración urinaria de creatinina se determinó mediante el método cinético de la reacción de Jaffé; la calciuria se cuantificó con un test colorimétrico con el colorante Arsenazo III; y la uricosuria con un método enzimático basado en la reacción de la uricasa. (24-26) Los coeficientes de variación de todos los analitos (CV) se mantuvieron por debajo del 5%.

A todos los pacientes se les calculó el índice analito/creatinina correspondiente, aplicándosele el modelo matemático propuesto por nuestro grupo para la estimación de la excreción en 24 horas de ambos analitos en muestras simples de orina. (19-22)

Para el diagnóstico de la hipercalciuria se usaron los puntos de corte propuestos por Metz MP (2006) para el índice calcio/creatinina en pacientes pediátricos según la edad; y para la hiperuricosuria los valores de referencia propuestos por Penido y Exeni. (3,27) Se aplicaron los

estadígrafos porcentaje, promedio, y desviación estándar.

Valores de referencia propuestos por Metz MP para el índice calcio/creatinina.

#### Índice calcio/creatinina (3)

Edad	mg/mg	mmol/mmol
<1	0, 53	1, 5
1-<2	0, 44	1, 25
2-<5	0, 35	1, 0
5-<10	0, 25	0, 7
10-18	0, 21	0, 6

Índice ácido úrico/creatinina para cualquier edad y sexo (4,24) ¿?

Sujetos aparentemente sanos:  $\leq 0,80$

Excreción en 24 horas:  $13 \pm 2,5$  mg/Kg/día

< 1 año : <300 mg/día; 1-4 años: <300 mg/día; 5-12 años: <450 mg/día; 13-19 años: >600 mg/día.

#### RESULTADOS

De los 2770, 1165 (42,05%) presentaron hipercalcemia y 433 (16,8%) hiperuricemia, y de éstos en 2276 (82,16%) se consignó la sintomatología, no obstante, hubo 494 pacientes (17,84%) en que no se aportó ningún dato clínico.

En las tablas 1 y 2 se muestran las características de los pacientes estudiados. Ambas alteraciones coexistieron en el 12 % de los pacientes.

Las tablas 3 y 4 muestran los síntomas y trastornos más frecuentes en los pacientes con hipercalcemia e hiperuricemia.

#### DISCUSIÓN

Como era de esperar la incidencia de hipercalcemia (HC) e hiperuricemia (HU) en los pacientes de nuestro estudio fue mucho más elevada, 42,05% para la HC y 16,8% para la HU, que la que se describe para la población sana de la misma edad; esto se debió obviamente a la presencia en la mayoría de nuestros pacientes de síntomas nefrológicos que hacían sospechar clínicamente la existencia de estos trastornos metabólicos. (6, 15) Este resultado concuerda con el obtenido, referente a la hipercalcemia, en otro estudio realizado en nuestro país en el cual además se sugiere el uso de un punto de corte de 0,18 mg/mg para el índice calcio/creatinina basándose en los resultados obtenidos de las curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) utilizadas en su trabajo. (28)

Los resultados obtenidos en nuestro estudio, sin embargo, son similares a los encontrados en otros trabajos en los que se estudiaron pacientes con sintomatología nefrológica a los que se realizaron estudios metabólicos (29 - 31)

La presencia de hematuria, litiasis urinaria, cólico nefrítico e infección del tracto urinario (ITU) fueron los trastornos predominantes tanto en el grupo de los pacientes con hipercalcemia (HC) como con hiperuricemia (HU) (Tablas III y IV), aunque en nuestro estudio ambos trastornos se presentaron asociados en el mismo paciente con cierta frecuencia (12%) y algo mayor 12 a 40% en otros estudios; el dolor abdominal o en flanco (4,7% en la HC y 7,04% en la HU) y la disuria (2,1% en la HC y 4,02% en la HU) fueron significativamente menos frecuentes en nuestro estudio que en los estudios de Polito y La Manna (33% y 28%) respectivamente.(16,17, 32-35)

El 58,6 % de los pacientes con HC y el 54,6 % con HU de nuestra serie fueron del sexo masculino al igual que en otros trabajos, (22, 35) aunque el predominio del sexo masculino en la enfermedad litiasica tanto en niños como en adultos se ha reportado en varios artículos,(36, 37) no obstante, un número de trabajos recientes muestran claramente que la enfermedad renal litiasica es más común en el sexo femenino,(38, 39) particularmente en el grupo de edad de 10 a 17 años.

Dada la elevada incidencia de hipercalcemia, en primer lugar, e hiperuricemia en pacientes pediátricos con síntomas nefrológicos que se muestra en nuestro estudio, es evidente la necesidad de la realización de estas determinaciones siempre que alguno de estos síntomas estén presentes, con la ventaja adicional de que se pueden determinar empleando muestras simples de orina, lo que brinda resultados con un alto valor diagnóstico.(22)

#### CONCLUSIONES

La incidencia de hipercalcemia en pacientes con sintomatología nefrológica fue elevada, siendo menor la de hiperuricemia. Los síntomas y trastornos que con mayor frecuencia se asociaron con la hipercalcemia e hiperuricemia fueron: la hematuria, la litiasis, la ITU, el cólico nefrítico y otros con menor incidencia como el dolor abdominal/flanco y la disuria. Los pacientes del sexo masculino tuvieron una incidencia algo mayor de ambos trastornos que los del sexo femenino.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jiménez R, Calderón C V. Litiasis renal e hipercalcemia idiopática. *Protoc diagn ter pediatr.* 2014; 1:155-70.
2. Leslie SW, Bhimji SS. *Hypercalcemia.* 2019; Statpearls- NCBI Bookshelf (Internet).
3. Metz MP: Determining urinary calcium/creatinine cut-offs for the paediatric population using published data. *Ann Clin Biochem.* 2006; 43 (Pt 5): 398-401.
4. Penido MG, Moreira F LC, Diniz S JS: Hematuria. En: *Pediatría Ambulatorial.* COOPMED ed. Belo Horizonte. 2005; ISBN: 85-85 002-63-8.
5. Bacallao Méndez R, Badell Moore A, Gutierrez García F, Mañalich Comas R, et al: Índice calcio creatinina en el diagnóstico de la hipercalcemia en población pediátrica litiasica. *Rev cubana Invest Biomed.* 2014; 33 (4).On -line ISSN 1561-3011.

6. García-Nieto V, García-Perez J, Rodrigo D. Idiopathic hypercalciuria. In: García-Nieto V, Santos F, editor(s). *Nefrología Pediátrica 1* Madrid: Aula Medica Ediciones, 2000; 475-483.
7. Langman CB, Moore S: Hypercalciuria in clinical pediatrics. A review. *Clin Pediatr* 1984; 23 (3): 135-7.
8. Spivacow FR, Del Valle EE, Rey PG. Metabolic risk factors in children with asymptomatic hematuria. *Pediatric Nephrology*. 2016; 31 (7)1101-1106.
9. Teek Lee S, Cho H. Metabolic features and renal outcomes of urolithiasis in children. *Renal failure*. 2016; 38 (6): 927-932.
10. Mahyar A, Dalirani R, Ayasi P. The association of hypercalciuria and hyperuricosuria with vesicoureteral reflux in children. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2017; 21 (1): 112-116.
11. Chacón Hernández G, Delgado Arguedas J. Hematuria. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*. 2015; LXXII (614):77 – 81.
12. González Lamuña D. Hipercalciuria. *Pediatr Integral*. 2017; 21 (8): 529 – 540
13. Stapleton FB, Noe HN, Jerkins GR. Hypercalciuria in children with urolithiasis. *Am J Dis Child*. 1982; 136: 675-678
14. Roy S, Stapleton FB, Noe HN. Hematuria preceding renal calculus formation in children with hypercalciuria. *J Pediatr*. 1981; 99: 712-715.
15. Reddy Gouri V, Reddy Pogula V, Prakash Vaddi S, Manne V, et al. Metabolic evaluation of children with Urolithiasis. *Urol Ann*. 2018; 10 (1): 94-99.
16. Akl K, Gawanmeh R. The clinical spectrum of idiopathic hiperuricosuria in children; isolated and associated with hipercalciuria/hyperoxaluria. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2001; 23: 979-84.
17. Perrone HC, Stapleton FB, Toporowski J, Schor N. Hematuria due to hypercalciuria in children. *Clin Nephron* 1997; 48 (5):288-91.
18. Mahyar A, Dalirani R, Ayazi P. Et al: The association of hypercalciuria and hyperuricosuria with vesicoureteral reflux in children. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2017; 21 (1): 112-116.
19. Salabarría J.S.; González M.; Costa E.; Montoto A; Blanco B. Nueva fórmula matemática para el cálculo de la proteinuria de 24 horas en niños. *Rev. Cubana Pediatr*. 1996; 68(2): 99-104.
20. Santana Porbén S, Salabarría González JR, Liriano Ricabal MR, Quiñones Vázquez S. On the Urinary Excretion of a Substance as Predicted from the Substance- to- Creatinine Ratio. *European Journal of Clinical and Biomedical Sciences*. 2019; 5(1): 1-4.
21. Salabarría G JR, Santana P S. Laboratorio Clínico y Función renal. EAE 2011; ISBN 978-3-8465-6863-7.
22. Quiñones-Vázquez S, Liriano- Ricabal MR, Santana- Porbén S, Salabarría- González JR. Índice calcio-creatinina en una muestra matutina de orina para la estimación de hipercalciuria asociada a hematuria no glomerular observada en edades infanto-juveniles. *Hosp Infant Mex*, 2018; 75: 1-6.
23. Rath B, Aggarwal MK, Mishra TK et al. Urinary calcium creatinine ratio and hypercalciuria. *Indian Pediatrics*,.1994; 31: 311-316
24. Bartels H, Cikes M. Ueber Chromogene der Kreatininbestimmung nach Jaffé Chromogens in the creatinine determination of Jaffé. *Clin Chim Acta*. 1969; 26: 1-10 [Artículo aparecido originalmente en alemán].

## **Incidence of Hypercalciuria and Hyperuricosuria in Pediatric Patients With Nephrourological Symptoms**

### **ABSTRACT**

**Objective:** to show the prevalence of hypercalciuria and hyperuricosuria in patients who attend our Nephrology and Urology Consultations with nephrourological symptoms and the frequency of the different symptoms they presented.

**Method:** a retrospective analytical study was carried out of 2770 patients in whom calciuria was indicated, including uricosuria in 2579 of these, determining the Calcium / Creatinine and Uric Acid / Creatinine indices for each patient and estimating the excretion in 24 hours by means of the mathematical model developed by our group.

**Results:** of the 2770 patients, 1165 (42.05%) had hypercalciuria and 433 (16.8%) had hyperuricosuria, and of the total in 494 patients (17.84%) the clinical data were not recorded. The most frequent symptoms were hematuria, lithiasis, renal colic, and urinary tract infection in the same proportion, and abdominal / flank pain, dysuria, and bone fractures were reported with a lower incidence.

**Conclusions:** the prevalence of hypercalciuria and hyperuricosuria was high in patients with nephrourological symptoms suggestive of these disorders; Gross or microscopic hematuria, kidney stones, urinary tract infection, renal colic and, to a lesser extent, recurrent abdominal / flank pain, were the symptoms most frequently reported in the indications. There was a male predominance in both metabolic disorders.

**Keywords:** hypercalciuria; hyperuricosuria; hematuria; nephrolithiasis.

**Dirección para la correspondencia:** José Reinaldo Salabarría González

**Correo electrónico:** vdtecnicaajmm@infomed.sld.cu

**Tabla 1. Características de los pacientes con hipercalcemia****N= 1165**

Edad	7,86±4,36*
Sexo: M/F	681/484 (60/40)
Ca/Cr mg/mg	0,33±0,15*
Calciuria estimada mg/Kg/día	6,6±2,98*

\* Promedio y DS (%) Fuente: Base de datos de Nefrocalc

**Tabla 2. Características de los pacientes con hiperuricemia****N= 433**

Edad	10,35±4,45*
Sexo: M/F	236/197 (54,6/45,4)
AU mg/mg	1,06±0,29*
Uricosuria estimada mg/día	540±329*
Uricosuria mg/Kg/día	20,34±5,01*

\*Promedio y DS (%) Fuente: Base de datos de Nefrocalc

**Tabla 3. Síntomas y trastornos más frecuentes en los pacientes con hipercalcemia****n=806 (359 SIN DATOS CLÍNICOS)**

HEMATURIA	405	(50,24)
LITIASIS	218	(27,04)
CÓLICO NEFRÍTICO	63	(7,81)
ITU	61	(7,56)
DOLOR ABDOMINAL/FLANCO	38	(4,71)
DISURIA	17	(2,10)
FRACTURAS ÓSEAS	4	(0,49)

(%) Fuente: Base de datos de Nefrocalc

**Tabla 4. Síntomas y trastornos más frecuentes en los pacientes****CON HIPERURICOSURIA n=298 (Sin datos clínicos: 135)**

HEMATURIA	124	(41,61)
LITIASIS	60	(20,13)
ITU	41	(13,75)
CÓLICO NEFRÍTICO	36	(12,08)
DOLOR ABDOMINAL/FLANCO	21	(7,04)
DISURIA	12	(4,02)
FRACTURAS ÓSEAS	4	(1,34)

(%) Fuente: Base de datos de Nefrocalc