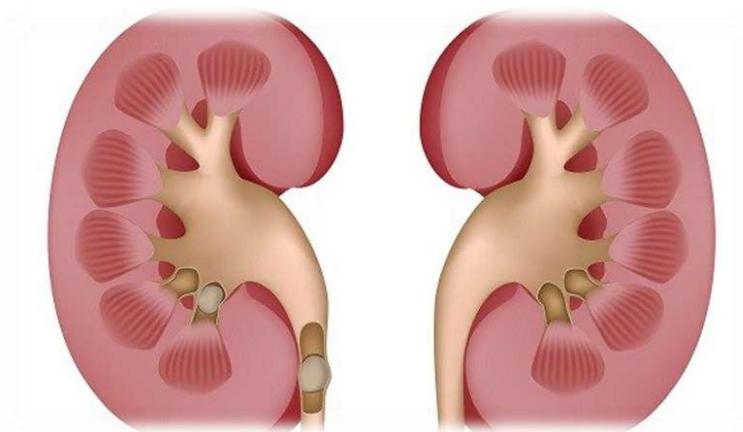




FACULTAD DE MEDICINA
TESIS DOCTORAL

“Evolución de la densidad mineral ósea y prevalencia de litiasis renal en pacientes adultos diagnosticados de hipercalcemia idiopática en la infancia”



Doctorando: Germán Pérez Suarez.

Director: Armando Torres Ramírez.

Co-Director: Víctor Manuel García Nieto.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |

DEDICATORIA

A Eli, mi mujer.

A mis hijos, Adrián, Álvaro y Martín.

A mi madre y a mi hermana.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo de tesis realizado en la Universidad de La Laguna en Tenerife, supone un esfuerzo personal, familiar y de las personas que han estado a mi lado orientándome, corrigiéndome, animándome y apoyandome en las etapas difíciles de este proyecto y espero disfrutar con ellos en este final del trabajo.

Quiero agradecer especialmente al Dr. Víctor Manuel García Nieto, Co-Director de este estudio, por brindarme este proyecto de tesis al que él ha dedicado muchos años de su vida profesional, así como por su asesoramiento, colaboración, estímulo continuo y por su inestimable ayuda en la realización de este trabajo.

Al Dr. Armando Torres Ramírez, director de esta tesis doctoral por su asesoramiento, correcciones y aportaciones que han contribuido a enriquecer aún más este proyecto.

A todos mis compañeros del servicio de Nefrología del Hospital Universitario Nuestra señora de la Candelaria que tanto me ayudaron en el tiempo que compartimos juntos.

Al servicio de Nefrología Pediátrica y al laboratorio de pruebas funcionales de Nefrología Pediátrica del Hospital Universitario Nuestra señora de la Candelaria.

A Isa y Tere del Laboratorio de Bioquímica del Hospital Universitario Nuestra señora de la Candelaria, por su ayuda con el procesamiento y análisis de las muestras de analítica y al servicio de Medicina nuclear del Universitario Nuestra señora de la Candelaria por facilitarme la realización de los estudios de la Densidad mineral ósea.

Finalmente, este trabajo nunca hubiera sido posible sin el apoyo incondicional, la comprensión y el cariño que me ha brindado mi familia en todo momento para poder culminar este proyecto.

A todos ustedes, mi mayor agradecimiento y gratitud.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |

“Hombres recogerá quien siembre escuela”

José Martí (1853-1895)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |

INDICE

| | |
|---------------------------|----------|
| ABREVIATURAS | 0 |
| INTRODUCCIÓN | 1 |

| | |
|--|---|
| 1.1. Aspectos fisiopatológicos de la hipercalcemia idiopática | 1 |
| 1.2. Relación de la hipercalcemia idiopática con la insularidad y/o consanguinidad y la formación de cálculos renales...11 | |

| | |
|----------------------------------|-----------|
| HIPÓTESIS | 14 |
| OBJETIVOS | 15 |
| PACIENTES Y MÉTODOS | 16 |

| | |
|--|----|
| 4.1. Tipos. Diseño del estudio y parámetros estudiados en ambas edades..... | 16 |
| HI: Hipercalcemia idiopática, IDMO: Primera densitometría ósea, 2 DMO: Segunda densitometría ósea, 3 DMO: Tercera densitometría ósea..... | 17 |
| 4.2. Selección de pacientes y duración del estudio. | 17 |
| 4.3. Criterios de inclusión. | 17 |
| 4.4. Duración del reclutamiento en la edad adulta. | 18 |
| 4.5. Desarrollo del estudio en la edad adulta..... | 18 |
| 4.6. Realización de una historia clínica dirigida a conocer los antecedentes, hábitos dietéticos y parámetros antropométricos en la edad adulta..... | 18 |
| 4.7. Exploración física, determinación de peso y talla y toma de la presión arterial. | 19 |
| 4.8. Cuantificación de la densidad mineral ósea. | 19 |
| 4.9. Definiciones. | 19 |
| 4.10. Estudios ecográficos en la edad adulta..... | 20 |
| 4.11. Revisión retrospectiva de las historias clínicas en la edad pediátrica | 20 |
| 4.12. Parámetros urinarios determinados en la infancia al diagnóstico. | 21 |
| 4.13. Parámetros determinados cuando se realizó la primera densitometría ósea..... | 21 |
| 4.14. Parámetros determinados cuando se realizó la segunda densitometría ósea | 22 |
| 4.15. Estudios analíticos y técnicas de determinación de las variables en la edad adulta..... | 22 |
| 4.16. Determinación de los marcadores de formación y resorción ósea. | 24 |
| 4.17. Valores de normalidad. | 25 |
| 4.18. Prueba de concentración con desmopresina..... | 26 |

| | |
|-----------------------------------|-----------|
| ASPECTOS ÉTICOS | 27 |
| ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 27 |
| RESULTADOS | 29 |

| | |
|--|----|
| 7.1. ESTUDIO TRANSVERSAL..... | 29 |
| 7.1.1. Estadística descriptiva y exámenes complementarios básicos. | 29 |
| 7.1.2. Estudio transversal. Correlaciones entre variables. | 33 |
| 7.2. ESTUDIO LONGITUDINAL | 36 |
| 7.2.1. Estudio longitudinal. Estadística descriptiva y exámenes complementarios básicos..... | 36 |
| 7.2.2. Estudio longitudinal. Edad y parámetros urinarios determinados al diagnóstico. | 38 |
| 7.2.3. Estudio longitudinal. Edad, variables somatométricas y parámetros sanguíneos y urinarios determinados en la infancia en el momento de la primera densitometría ósea. | 38 |
| 7.2.4. Estudio longitudinal. Edad, variables somatométricas y parámetros sanguíneos y urinarios determinados en la infancia en el momento de la segunda densitometría ósea..... | 40 |

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |

| | |
|---|------------|
| 7.2.5. Estudio longitudinal. Edad, variables somatométricas y parámetros sanguíneos y urinarios determinados en la edad adulta que corresponde a la tercera densitometría ósea..... | 42 |
| 7.2.6. Estudio longitudinal. Densidad mineral ósea (DMO). Metabolismo cálcico..... | 47 |
| 7.2.7. Estudio longitudinal. Evolución de la densidad mineral ósea..... | 47 |
| 7.2.8. Estudio longitudinal. Diferencias según la calciuria..... | 51 |
| 7.2.9. Estudio longitudinal. Diferencias según la densidad mineral ósea..... | 53 |
| 7.2.10. Estudio longitudinal. Marcadores óseos. Correlaciones..... | 54 |
| 7.2.11. Estudio longitudinal. Fracturas óseas..... | 56 |
| 7.2.12. Estudio longitudinal. Dolores óseos..... | 57 |
| 7.2.13. Estudio longitudinal. Prevalencia de litiasis renal. Antecedentes familiares de litiasis..... | 58 |
| 7.2.14. Estudio longitudinal. Manejo renal del agua. Capacidad de concentración renal..... | 64 |
| DISCUSIÓN..... | 67 |
| CONCLUSIONES..... | 95 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 96 |
| ANEXO I. Consentimiento informado..... | 121 |
| ABSTRACT DE ARTÍCULOS PUBLICADOS..... | 122 |

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |

ABREVIATURAS

β -CTX BetaCrosslaps (telopéptido C-terminal del colágeno tipo I).

| | |
|------------------------|--|
| <i>bFGF</i> | Factor de crecimiento fibroblástico básico. |
| <i>Ca/cr</i> | Cociente calcio/creatinina. |
| <i>Ca/citrato</i> | Cociente calcio/ citrato. |
| <i>Citrato/cr</i> | Cociente citrato/creatinina. |
| <i>CaR</i> | Receptor sensible a calcio. |
| <i>CKD EPI</i> | Chronic kidney disease epidemiology collaboration. |
| <i>Calcitriol-VDR</i> | Complejos calcitriol/Receptor de vitamina D. |
| <i>Dpir</i> | Deoxipiridolina. |
| <i>Dpir/creatinina</i> | Cociente Deoxipiridolina/creatinina. |
| <i>DMO</i> | Densidad mineral ósea. |
| <i>ENAC</i> | Canal epitelial de sodio. |
| <i>EFNa</i> | Excreción fraccional de sodio. |
| <i>EFK</i> | Excreción fraccional de potasio. |
| <i>EFúrico</i> | Excreción fraccional de ácido úrico. |
| <i>FATR</i> | Fosfatasa alcalina tartrato resistente. |
| <i>FGR_e</i> | Filtrado glomerular estimado. |
| <i>HI</i> | Hipercalciuria idiopática. |
| <i>IMC</i> | Índice de masa corporal. |
| <i>IL-1</i> | Interleucina 1. |
| <i>OPG</i> | Osteoprotegerina. |
| <i>ODF</i> | Factor de diferenciación de los osteoclastos. |
| <i>PTH</i> | Paratohormona intacta. |
| <i>PGE₂</i> | Prostaglandina E2. |
| <i>RANKL</i> | Receptor activador del factor nuclear kappa B. |
| <i>TRP</i> | Tasa de reabsorción de fosfatos. |
| <i>TNF</i> | Factor de necrosis tisular. |
| <i>U_{osm}</i> | Osmolalidad urinaria máxima. |
| <i>V/FGR</i> | Volumen urinario corregido por 100ml de filtrado glomerular. |

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |

| | |
|--|--|
| <i>VDR</i> | Receptor de vitamina D |
| <i>z-DMO</i> | Valor obtenido tras comparar de la densidad mineral promedio del hueso del paciente con el de personas sanas de su misma edad, sexo y etnia. |
| <i>25(OH) VitD</i> | Niveles de calcidiol. |
| <i>1,25(OH)₂D₃</i> | Niveles de calcitriol. |

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



INTRODUCCIÓN

1.1. Aspectos fisiopatológicos de la hipercalcemia idiopática

La hipercalcemia idiopática (HI) es la anomalía metabólica más frecuente presente en pacientes, tanto en niños como adultos, con litiasis de repetición. En el momento actual, existen algunos aspectos de su fisiopatología que no se conocen adecuadamente, así como la causa final que la origina. Asimismo, es controvertido su diagnóstico, especialmente en la edad pediátrica, así como las circunstancias en las que hay que optar por el tratamiento farmacológico y, en cuales, por el dietético.

En 1940, Flocks describió que algunos pacientes con litiasis renal mostraban una eliminación urinaria incrementada de calcio y fosfato¹. Pronto se pudo deslindar la HI de otras entidades, básicamente tubulopatías, que cursan con hipercalcemia tales como la acidosis tubular renal² o el síndrome de *Toni-Debré-Fanconi*³. Incluso, en los años 60 se describieron pacientes pediátricos afectados de un cuadro consistente en hipercalcemia, nanismo y otras anomalías funcionales renales que fue denominado “hipercalcemia tipo Royer”⁴. Desde hace años no se ha descrito ningún caso nuevo, lo que hace pensar que aquellos pacientes eran portadores de otras tubulopatías descritas años más tarde.

Los primeros estudios sobre la fisiopatología de la HI de los que tenemos conocimiento fueron divulgados en 1965 por Edwards y Hodgkinson⁵. Estos autores sometieron a sus pacientes a una dieta pobre en calcio y les administraron un quelante de la absorción del calcio (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 era

1

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



exclusivamente renal. A la luz de lo conocimientos actuales, es razonable pensar que esa pérdida prolongada de calcio urinario de origen renal 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 renal⁶. Incluso, 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 falsa idea de reducir los episodios de litiasis⁷. En el artículo de Pak et al.⁶, se difundió un test muy usado en su momento, que intentaba deslindar a los pacientes con HI en tres subtipos según el mecanismo fisiopatológico subyacente, el absortivo, el renal, o bien, el resortivo u óseo. Como veremos en su momento, el mecanismo fisiopatológico de la HI es mucho más complejo. Además, más tarde se describió que, en distintos momentos de la vida, el comportamiento ante el test era diferente⁸ y en la actualidad, ese test es obsoleto.

Posteriormente, el descubrimiento de que algunos pacientes tenían niveles elevados de PTH, impulsó a Alhava et al. a solicitar densitometrías en la porción distal del radio a 75 pacientes con urolitiasis⁹ y encontraron que los pacientes tenían valores significativamente inferiores de densidad mineral ósea con respecto a los controles, pero la causa no era el hiperparatiroidismo secundario. Trabajos posteriores confirmaron sus hallazgos^{10, 11}.

A principios de los años 80, se introdujo lentamente un nuevo concepto, hoy en día evidente. Nos referimos a la capacidad de poder diagnosticar en la infancia a aquellos sujetos que padecerían cólicos nefríticos años después, especialmente, en la edad adulta.

2

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



Así, en 1981, tres grupos pediátricos diferentes publicaron que la hematuria macro o microscópica podía denotar una predisposición genética a ser portadores de HI y, por tanto, a padecer de cálculos renales en la edad adulta^{12, 13, 14}. El autor del tercer de estos trabajos, Moore, reveló que los niños afectados de HI podían debutar, aparte de los cálculos, con otros síntomas o signos como disuria, leucocituria estéril, enuresis, polaquiuria, urgencia miccional e, incluso, proteinuria discreta¹⁴. Unos años después, se publicaría la asociación entre infección urinaria y HI¹⁵. Esta situación de predisposición genética para formar cálculos renales que se diagnostica, generalmente, en la infancia la denominamos prelitiasis, aunque el término no ha sido aceptado universalmente.

A mediados de los años 80, cuando se estuvo en condiciones de determinar los niveles de calcitriol [1,25(OH)₂D₃], se comprobó que algunos pacientes mostraban sus niveles elevados con lo que hubo un retorno a la teoría intestinal de la HI^{16,17}. Era conocido que la hipercalciuria observada en el síndrome de Bartter se reducía al inhibir la hiperproducción de prostaglandina E₂ (PGE₂) tras instaurar tratamiento con indometacina¹⁸. Buck et al. trataron a 43 pacientes con HI con el mismo inhibidor de las prostaglandinas durante 2-4 semanas y comprobaron la normalización de la calciuria, lo que podía indicar una implicación en su origen¹⁹. Poco después, se sugirió que la osteopenia observada en los pacientes con HI podía ser secundaria a un efecto resortivo prostaglandin-dependiente²⁰. El grupo de Rodríguez-Iturbe demostró que los niveles de urinarios de PGE₂ estaban incrementados en pacientes con HI y, lo que es más notorio, esos autores sugirieron que se trataba de un fenómeno primario en su etiología²¹.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



Broadus et al. resaltaron que la pérdida urinaria de fosfato podía ser la causa de la hiper calciuria observada en la HI²². En efecto, en los casos en los que la hiperfosfaturia es importante, se puede producir hipofosfatemia, lo que incrementa la producción de calcitriol que, a su vez, aumenta la absorción intestinal de calcio y, por ende, aparece hiper calciuria. Sin embargo, se demostró que este mecanismo es poco frecuente puesto que la pérdida de fosfato observada en la HI es infrecuente y no muy intensa. Ese es, por cierto, el mecanismo que explica la hiper calciuria en el déficit de fosfato²³ o en la tubulopatía denominada “hipofosfatemia hereditaria con hiper calciuria”²⁴.

Aún queda por recordar otro posible importante componente etiológico, el dietético. A pesar de que desde el último tercio del siglo XIX²⁵ se sabía que la urolitiasis tiene bases genéticas²⁶, en los años 80 y principios de los 90, se defendió que los excesos en la dieta 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^{27,28}. 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 hiper calciuria inducida por el exceso de sodio dietético se acompañaba de un incremento de la síntesis de calcitriol²⁷. A finales de los 80, cambiaron las tornas y se publicó que la HI debía ser secundaria a un incremento de la ingesta de proteínas en la dieta²⁹. Además, ese exceso dietético podía explicar la reducción de la densidad mineral ósea³⁰. Era la vuelta 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 los otros tampones corporales. Así, Bataille et al.

4

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



observaron en sus pacientes una correlación directa entre la calciuria y la eliminación urinaria de hidroxiprolina³⁰. Ambas teorías dietéticas de la HI se enfrentaban verdaderamente 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 pérdida de masa ósea al diagnóstico^{31, 32}.

Desde principios de los años 70 se conocía la existencia de un factor distinto de la PTH denominado factor activador de los osteoclastos que tenía un efecto resorptivo³³. Lo más llamativo es que este factor era producido por algunos de los leucocitos sanguíneos³⁴. Uno de los hitos más importantes en el desarrollo de una de las dos teorías fisiopatológicas de la HI vigentes en la actualidad, fue establecido por el trabajo de Pacifici et al³⁵. Estos autores demostraron que los monocitos sanguíneos aislados de pacientes con HI producían una cantidad incrementada de citocinas, tales como la interleucina-1 α (IL-1), el factor estimulante de colonias de los granulocitos-macrófagos y el factor de necrosis tumoral- α (TNF). Un incremento de la actividad de estas citocinas, el factor activador de los osteoclastos de los años 70 tendría la capacidad de reducir la densidad mineral ósea de los pacientes con HI. El hallazgo del grupo de Pacifici fue confirmado posteriormente^{36, 37}.

En 1996, Weissinger, postuló una teoría fisiopatológica que aunaba los diferentes hallazgos anteriormente publicados en la HI³⁸ (Figura 1). La IL-1 y las otras citocinas estimularían la resorción ósea^{34,35} y secundariamente la producción de prostaglandina E₂ (PGE₂)³⁹ que, a su vez, incrementaría la de calcitriol⁴⁰. Es conocido que el calcitriol tiene un efecto

5

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



paradójico sobre el hueso de tal modo que, en cantidades elevadas, estimula, también, su resorción^{41,42}. La hipercalcemia se ocasionaría, por tanto, por un incremento de resorción ósea y por un aumento de la reabsorción intestinal de calcio debido al efecto del calcitriol. Junto a ello, una dieta rica en sal o en proteínas de origen animal acrecentaría, aún más, la calciuria. García-Nieto et al. describieron la existencia de pérdida salina distal en algunos pacientes adultos con HI⁴³. Se sabe que los mediadores inflamatorios como IL-1 y TNF reducen el transporte epitelial de sodio gracias a que inducen un incremento de la síntesis de PGE₂⁴⁴ y a que reducen la expresión y la función del canal epitelial de sodio (ENAC) y/o de la Na/K ATPasa de la membrana basolateral⁴⁵. Esta pérdida renal de sodio incrementaría, asimismo, la calciuria, por lo que, en algunos pacientes con HI, la calciuria podría en teoría, tener un triple origen, óseo, intestinal y renal.

A pesar de este completo mecanismo, no se conoce la razón o la causa por la que los monocitos serían estimulados para incrementar la producción de citocinas y si el incremento de resorción ósea es constante, cual es la razón por la que no todos los pacientes tienen osteopenia.

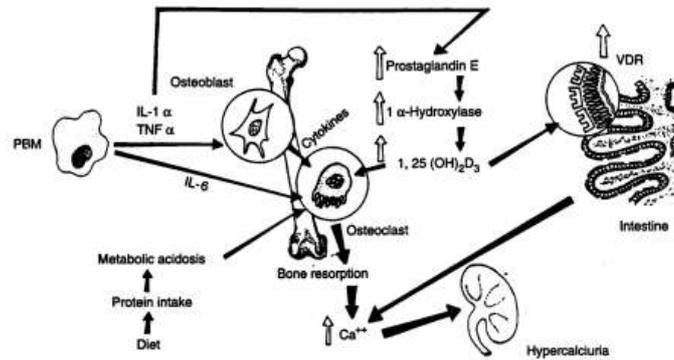
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |

Figura 1. Modelo patogénico de la hipercalcemia idiopática formulado por Weisinger et

al.³⁸



En un estudio realizado por García Nieto et al.⁴⁶ se determinaron marcadores de resorción ósea, la desoxipiridinolina (DPir) y la fracción telopeptídica C-terminal del colágeno (CrossLaps o CTx), ambos en orina. Los niños con HI, con o sin osteopenia mostraron valores significativamente más elevados del cociente CrossLaps/Cr que los controles. El cociente DPir/Cr también fue significativamente más elevado en los niños con HI. En ambos casos, ese incremento era expresión del aumento de la actividad resortiva ósea. En cambio, los niveles de osteocalcina fueron más elevados, en relación con los controles, sólo en aquellos pacientes que tenían una densidad mineral ósea normal por lo que dilucidar que la determinación de los marcadores de remodelado óseo sugiere que un incremento de la actividad osteoclástica parece estar presente en los niños con HI, aunque los portadores de una densidad mineral ósea normal serían, únicamente, aquellos que muestran una respuesta osteoblástica compensatoria adecuada⁴⁶.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



Por otro lado, estudios en modelo animal describieron ratas con hipercalcemia espontánea⁴⁷(*genetic hypercalciuric stone-forming*, GHS). Con el paso del tiempo se comprobó un sucesivo incremento de la calciuria en su descendencia⁴⁸. En busca del mecanismo de la hipercalcemia, Bushinsky y Favus observaron que las ratas de la cuarta generación tenían una marcada hipercalcemia gracias a un incremento de la absorción intestinal de calcio, si bien los niveles de calcitriol eran normales⁴⁸. Cuando se sometió a 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 animales⁴⁹. En 1993 se demostró que en éstos existía un incremento en el número de receptores de la vitamina D (VDR) en el intestino⁵⁰, lo que inducía un incremento 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 hiperrespuesta del VDR a mínimas dosis de calcitriol, lo que implica que no fueran necesarios niveles muy elevados del mismo para amplificar su respuesta e incrementar sobremanera la calciuria⁵¹. Como hemos indicado más arriba, cuando las ratas eran sometidas a una dieta baja en calcio, se reducía la excreción urinaria de calcio, pero ésta 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 en los huesos de esos animales induciendo una mayor resorción ósea⁵², lo que parecía demostrar que el hueso juega, asimismo, un papel en el desarrollo de la hipercalcemia. De este modo, Bushinsky et al. demostraron que el alendronato reduce en esos animales, al ser sometidos a una dieta baja

8

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



en calcio, la excreción urinaria de calcio a un nivel por debajo del correspondiente a la ingesta dietética⁵³.

Otro hallazgo es que en las ratas hiper calciuria existe, asimismo, un defecto en la reabsorción tubular renal de calcio⁵⁴. 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)⁵⁵. Este mismo mecanismo es el que se ha involucrado en la hipocalcemia hiper calciurica 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)^{56,57}.

En resumen, las ratas hiper calciuricas tienen muchos datos en común con los pacientes con HI, a saber, niveles normales de calcemia, hiper absorción intestinal de calcio, incremento de la resorción ósea y un defecto en la reabsorción tubular renal de calcio. Además, los niveles de calcitriol son normales en las ratas hiper calciúricas del mismo modo que en el 30 al 50% de los pacientes con HI⁵⁵.

En 2004, Favus et al., demostraron que los monocitos periféricos de los pacientes con HI tienen un incremento de receptores de la vitamina D⁵⁸, es decir, lo mismo que se había descrito previamente en las ratas hiper calciúricas⁵⁰.

Más reciente, el grupo de la Dra. Heilberg ha estudiado muestras procedentes de biopsias óseas realizadas a 36 pacientes con HI⁵⁹. Estos autores 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

9

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



osteoprotegerina también estaba incrementada, aunque esos autores suponen que sería secundaria a la activación de RANKL. Sorprendentemente, la expresión de IL-1 y del factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF) era similar a la de los controles. Además, observaron una reducida expresión del factor de crecimiento transformante-beta (TGF- β) que podría contribuir al retraso en la mineralización observado en esos pacientes. En razón a esos resultados, dichos autores consideran que la alta expresión de citocinas descrita previamente en pacientes con HI³⁵⁻³⁸ puede no tener una relación causal en la génesis de la pérdida de masa ósea observada en esos pacientes, puesto que, como hemos indicado, no observaron una elevada expresión de IL-1 local en el hueso⁵⁹.

En 1997, Simonet et al. comunicaron el hallazgo de un nuevo miembro de la superfamilia de los receptores del factor de necrosis tumoral, la osteoprotegerina (OPG: *to protect bone*), también conocido como factor de inhibición de la osteoclastogénesis que es necesario para el control del remodelado óseo⁶⁰. En segundo lugar, se describió otro péptido producido por los osteoblastos conocido, inicialmente, como ODF (factor de diferenciación de los osteoclastos) o RANKL, un factor que se sabía que estimulaba a las células dendríticas⁶¹. Estudios posteriores confirmaron que el balance entre los dos péptidos producidos por los osteoblastos, osteoprotegerina y RANKL, es fundamental en el proceso de resorción ósea⁶². La unión de RANKL a su receptor RANK induce la diferenciación, activación y prevención de la apoptosis de los osteoclastos, conduciendo a la resorción ósea y la pérdida de masa ósea⁶³. En cambio, los efectos de RANKL pueden ser neutralizados por su receptor señuelo, la osteoprotegerina, que al unirse asimismo a

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



RANK, produce un efecto de inhibición de la resorción ósea por parte de los osteoclastos⁶⁴.

Los niveles elevados de PTH aumentan la actividad de RANKL y disminuyen la expresión de OPG por parte de los osteoblastos, con lo que se produce un efecto catabólico sobre el hueso⁶⁵. De la misma manera, la asociación de RANKL con incremento de la resorción ósea, se ha identificado tanto en enfermedades renales como no renales⁶⁶⁻⁶⁸.

Pues bien, a partir de sus resultados, Heilberg et al.⁵⁹, consideran que lo primario en la fisiopatología de la HI sería el incremento ya descrito de los receptores de la vitamina D⁵⁸ 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. Este mecanismo se ha sugerido recientemente⁶⁹. Ésta sería la causa de la pérdida de masa ósea observada en los pacientes con HI. La hipercalciuria, por tanto, al igual que lo descrito en la hipótesis formulada por Weissinger³⁸ tendría, al menos, un doble origen, intestinal y óseo.

1.2. Relación de la hipercalciuria idiopática con la insularidad y/o consanguinidad y la formación de cálculos renales

En el estudio realizado en la isla de La Gomera por García Nieto et al., se estudió la eliminación urinaria de calcio de 549 niños escolares de la isla y de 100 niños integrados en el grupo control procedentes de un colegio de Santa Cruz de Tenerife. Las orinas se recogieron en la hora del recreo. El percentil 95 del cociente calcio/creatinina fue de 0,2 mg/mg en el grupo control, cifra que se tomó para calcular la prevalencia de hipercalciuria

11

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



de este grupo (3,8%) y del grupo de estudio (16,0%). En el análisis de la prevalencia por zonas de la isla y se comprobó que era más alta en aquellas más aisladas tradicionalmente (28,4%) y, por tanto, con historia de mayor endogamia que se estima próximo al 30%, en las mejor comunicadas (10,6%). Se observó que el riesgo de padecer hipercalcemia entre los niños que tenían los cuatro abuelos originarios de la isla era 2,85 veces superior al de aquellos que no tenían ningún abuelo procedente de la misma. Cuando se estudiaron grupos de hermanos se comprobó la presencia de hipercalcemia en el 50% de los mismos⁷⁰.

Se ha descrito una alta incidencia de urolitiasis y/o hipercalcemia en poblaciones insulares como las islas Fidji⁷¹⁻⁷³, Puerto Rico⁷⁴ o Islandia⁷⁵. Rudan et al., investigaron la susceptibilidad a padecer nefrolitiasis en algunos pueblos de tres islas croatas. Se estimó el coeficiente medio de endogamia (F) de cada población. La prevalencia estandarizada para padecer cálculos renales era del 1.5% en el grupo de pueblos con un coeficiente F bajo, de 2.3% en el grupo con un coeficiente F moderado y de 5.4% en el grupo con un coeficiente F elevado ($p < 0.001$)⁷⁶. No obstante, esa condición de “fortaleza” inmunológica no sería aplicable a todo tipo de infecciones puesto que la frecuencia de infección urinaria es mucho más elevada en niños con hipercalcemia idiopática (13-48.9%)⁷⁷ que en la población control (1-2% en varones y 3-5% en niñas)⁷⁸.

Finalmente, podemos definir la HI como una anomalía metabólica de origen genético que predispone a la formación de cálculos renales, a la aparición de infecciones urinarias y al desarrollo de osteoporosis. No obstante, existen personas que transmiten la condición a su descendencia pero que son asintomáticas, no forman cálculos ni tienen reducción de la

12

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



densidad mineral ósea y por esa razón el uso de tratamiento farmacológico debe ser individualizado. Falta por saber si existen dos tipos de HI, una de base inmune y otra secundaria a un exceso de VDR o si, en realidad, se trata de una única entidad en la que ambos mecanismos están interrelacionados.

Por todo ello, nos proponemos a estudiar una cohorte de pacientes diagnosticados de hipercalciuria idiopática en la infancia con un seguimiento a largo plazo, para conocer la evolución de hipercalciuria y sus efectos en la masa ósea y en la formación de cálculos renales.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



HIPÓTESIS

En la hipercalciuria idiopática existe un incremento de la pérdida urinaria de calcio y, por ende, una disminución de la densidad mineral ósea en un porcentaje amplio de casos. La recomendación de un tratamiento dietético inicial podría ser suficiente para reducir el riesgo de cálculos renales durante el desarrollo y crecimiento sin necesidad de precisar el uso de tratamiento farmacológico específico en la infancia, en espera de que la densidad mineral ósea mejore espontáneamente a partir de la adolescencia por el efecto estimulante de la actividad osteoblástica que inducen las hormonas sexuales.

La demostración de este hecho permitiría confirmar la indicación de únicamente medidas dietéticas de prevención desde el diagnóstico de la hipercalciuria, evitando el uso de fármacos en la infancia.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



OBJETIVOS

1. Cuantificar y conocer la evolución de la densidad mineral ósea en un grupo de pacientes adultos diagnosticados en la infancia de hipercalciuria idiopática.
2. Analizar y conocer la evolución de la calciuria, la citraturia y el riesgo litógeno en esos dos momentos de la vida.
3. Determinar la prevalencia de litiasis renal y su relación con los antecedentes familiares de litiasis y las anomalías metabólicas causales en ambos momentos de la vida.
4. Investigar si la capacidad de concentración se modifica en el tiempo en pacientes diagnosticados de hipercalciuria idiopática en la infancia.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



PACIENTES Y MÉTODOS

4.1. Tipos. Diseño del estudio y parámetros estudiados en ambas edades.

1. Estudio de corte transversal.
2. Estudio longitudinal retrospectivo, con los últimos datos correspondientes a la edad adulta adquiridos prospectivamente.

Fue realizado en pacientes diagnosticados de hipercalciuria idiopática en la infancia en la Sección de Nefrología Pediátrica del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria de Santa Cruz de Tenerife. El estudio ha constado de dos partes:

- La primera, fue un corte transversal, en la que se revisaron las historias clínicas de 107 pacientes correspondientes a la edad pediátrica (estudio transversal). Se recogieron los datos somatométricos, bioquímicos y ecográficos correspondientes al momento en el que se realizó por primera vez la densitometría ósea. Además, se utilizaron estos datos en 35 pacientes que fueron incluidos en el estudio longitudinal.
- La segunda parte, corresponde al estudio longitudinal realizado en 35 de los 107 pacientes incluidos en el estudio transversal y que no difieren en las características basales del grupo anterior. Estos pacientes fueron estudiados en la edad pediátrica y seguidos hasta la edad adulta.

En la figura 2 se muestra el diseño de los estudios.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |

Figura 2. Diseño de los estudios y parámetros estudiados en ambas edades.



HI: Hipercalciuria idiopática, 1DMO: Primera densitometría ósea, 2 DMO: Segunda densitometría ósea, 3 DMO: Tercera densitometría ósea.

4.2. Selección de pacientes y duración del estudio.

Se seleccionaron pacientes de ambos sexos diagnosticados en la edad pediátrica de Hipercalciuria idiopática en la sección de Nefrología pediátrica del Hospital Nuestra señora de la Candelaria.

4.3. Criterios de inclusión.

En el estudio transversal se estudiaron 107 pacientes que debían tener, al menos, determinada la calciuria y realizada la densitometría ósea en su evolución temprana.

En el estudio longitudinal se incluyeron 35 pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, que fueron diagnosticados de hipercalciuria idiopática en la infancia. Los pacientes, además de tener determinada la calciuria, debían tener realizados en al menos dos

| | |
|--|----------------------------------|
| Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/ | |
| Identificador del documento: 3402146 | Código de verificación: lpG7o12i |
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



momentos del estudio (infancia, edad adulta), al menos, una ecografía renal y cuantificada la densidad mineral ósea.

4.4. Duración del reclutamiento en la edad adulta.

La duración aproximada del estudio en la edad adulta ha sido de 12 meses, tras la inclusión del primer paciente.

4.5. Desarrollo del estudio en la edad adulta.

Al inicio del estudio, se obtuvo el consentimiento informado de todos los enfermos (Anexo I).

El trabajo se llevó a cabo, con la metodología expuesta en los siguientes apartados.

4.6. Realización de una historia clínica dirigida a conocer los antecedentes, hábitos dietéticos y parámetros antropométricos en la edad adulta.

A todos los pacientes se les realizó una entrevista sobre:

- Antecedentes familiares de hipercalcemia y litiasis.
- Antecedentes personales de litiasis, cólicos nefríticos, periodos expulsivos e infecciones urinarias
- Antecedentes de fracturas y dolores óseos.
- Historia de tratamiento farmacológico previo de la osteopenia/osteoporosis (calcio, vitamina D, antiresortivos)
- Historia previa de tratamiento farmacológico para la hipercalcemia (diuréticos tiazídicos)
- Consumo de tabaco.

18

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



- Conocer si el paciente realizaba deportes, tipo de deportes y tiempo de ejecución a la semana.

4.7. Exploración física, determinación de peso y talla y toma de la presión arterial.

Con los datos antropométricos del peso y la talla, se calculó el índice de masa corporal (IMC) en los tres periodos del estudio.

Además se realizó una exploración física completa y toma de tensión arterial.

4.8. Cuantificación de la densidad mineral ósea.

Para realizar la densitometría ósea, se utilizó el densitómetro *HOLOGIC QDR 4500 series* ubicado en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria en la edad adulta (DMO3). En este mismo equipo se habían realizado las densitometrías óseas cuando eran niños (DMO1). En 34/35 de los pacientes se disponía de un segundo estudio densitométrico (DMO2).

Se evaluó la densidad mineral ósea a nivel de columna lumbar (L1 - L4) y se cuantificó el Z-score para su edad y sexo.

4.9. Definiciones.

Z-score: Valor obtenido tras comparar de la densidad mineral promedio del hueso del paciente con el de personas sanas de su misma edad, sexo y etnia. Este valor es usado en mujeres pre-menopáusicas, hombres por debajo de los 50 años y en niños. También, sirve para establecer si el paciente tiene una densidad promedio mineral del hueso tan bajo con respecto a su grupo etario que haga presumir alguna causa secundaria.

19

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



4.10. Estudios ecográficos en la edad adulta.

A los pacientes se les realizó una ecografía renovesimal con un ecógrafo ESAOTE *MyLab25Gold*. El estudio fue realizado por un único radiólogo experto para evitar la variabilidad interobservador.

Se valoraron los siguientes parámetros:

- Presencia de cálculos o microcálculos. Ambos se diferenciaron por el diámetro, es decir, 0,3 cm o más en los cálculos y, a la inversa, en los microcálculos, en los que puede ser difícil definir la sombra sónica
- Presencia de dilatación en la vía urinaria
- Morfología renal (presencia de cicatrices) y diferenciación cortico-medular y grosor cortical.

4.11. Revisión retrospectiva de las historias clínicas en la edad pediátrica

Se revisaron los datos disponibles correspondientes al diagnóstico y a los dos momentos en los que se cuantificó la densidad mineral ósea en la infancia. Como en todo estudio retrospectivo, no se pudieron coleccionar las mismas variables que se recogieron en la edad adulta). En algunos casos, como el de los marcadores óseos, eran distintos según los momentos. Siguiendo los objetivos antes en enumerados se intentó recoger, al menos, además del resultado de las densitometrías óseas, la clínica que motivó el diagnóstico, los niveles de calciuria y citraturia, los hallazgos de la ecografía renal y el valor de la osmolalidad urinaria máxima. No obstante, en las tablas correspondientes aparecen todos los parámetros que se pudieron anotar, aunque el número fuera reducido.

20

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



4.12. Parámetros urinarios determinados en la infancia al diagnóstico.

De las historias clínicas pediátricas se recogieron los siguientes parámetros iniciales: calciuria, cocientes calcio/creatinina, citrato/creatinina y calcio/citrato correspondiente a la primera orina del día.

4.13. Parámetros determinados cuando se realizó la primera densitometría ósea.

a) Sangre. Técnicas de laboratorio

De las historias clínicas pediátricas se recogieron los siguientes parámetros: creatinina, sodio, potasio, fosfato, ácido úrico, osteocalcina y fosfatasa ácida tartrato-resistente. Los cinco primeros de esos parámetros fueron determinados por métodos estándar de laboratorio usando un autoanalizador Hitachi (Boehringer Mannheim)³². La osteocalcina (Inctar) fue determinada mediante radioinmunoensayo. La fosfatasa ácida tartrato-resistente se cuantificó mediante una técnica colorimétrica empleando 1-naphthyl fosfato en 4-chlorine-2-methylphenyldyazone y buffer L-tartrato (Boehringer Mannheim)³².

b) Orina. Técnicas de laboratorio

De las historias clínicas pediátricas se recogieron los siguientes parámetros: creatinina, sodio, potasio, fosfato, ácido úrico, calcio, citrato y deoxipiridinolina (Dpir). Se calcularon los cocientes mencionados en el apartado 3.5. y, además, el cociente Dpir/creatinina y los valores de las excreciones fraccionales de sodio (EFNa), potasio (EFK), ácido úrico (EFúrico) y la tasa de reabsorción de fosfato (TRP).

El cálculo de la EF de cualquier sustancia (S) se realiza de acuerdo a la siguiente fórmula:

$EFS = US \times PCr \times 100 / PS \times UCr^{83}$. La fórmula del TRP es: $100 - EFPO_4^{79}$

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



Además, se calculó el volumen urinario corregido por 100 ml de FGR (V/FGR) usando la siguiente fórmula: $V/FGR=(PCr \times 100)/UCr^{79}$.

En la determinación de la deoxipiridinolina se empleó quimioluminiscencia directa con un inmunoensayo competitivo en el que la Dpir de la muestra compite con piridinolina, acoplada a partículas paramagnéticas, por un anticuerpo monoclonal anti-Dpir (Chiron Diagnostics)^{80,81}.

4.14. Parámetros determinados cuando se realizó la segunda densitometría ósea.

En ese momento se pudieron recoger los siguientes datos:

a) Sangre

Se determinaron creatinina, sodio, potasio, fosfato, ácido úrico, osteocalcina y fosfatasa ácida tartrato-resistente

b) Orina

Se cuantificaron creatinina, calcio, ácido úrico, citrato y deoxipiridinolina (Dpir).

4.15. Estudios analíticos y técnicas de determinación de las variables en la edad adulta.

a) Sangre

La cuantificación de creatinina, sodio, potasio, calcio, fósforo y albúmina se realizaron en un Analizador *Cobas 702 Roche Diagnostics*.

Para el cálculo del filtrado glomerular estimado (FGRe) se utilizó la fórmula CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*)⁸²

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



Mujeres

creatinina < 0,7 mg/dL. FGRe= $144 \times (\text{creatinina}/0,7) - 0,329 \times (0,993)^{\text{edad}} \times 1,159$ si raza negra)

creatinina > 0,7 mg/dL. FGRe= $144 \times (\text{creatinina}/0,7) - 1,209 \times (0,993)^{\text{edad}} \times 1,159$ si raza negra)

Hombres

creatinina < 0,9 mg/dL. FGRe= $141 \times (\text{creatinina}/0,9) - 0,411 \times (0,993)^{\text{edad}} \times 1,159$ si raza negra)

creatinina > 0,9 mg/dL. FGRe= $141 \times (\text{creatinina}/0,9) - 1,209 \times (0,993)^{\text{edad}} \times 1,159$ si raza negra)

b) Determinaciones hormonales

Los niveles plasmáticos de paratohormona intacta (PTHi) se cuantificaron mediante un test inmunoradiométrico ELISA-PTH (Cisbio Bioassays). Se consideraron valores normales los comprendidos entre 10-65 pg/mL.

La determinación de los niveles de calcidiol (25-OH Vit-D) se realizó mediante RIA de IDS. Los niveles recomendados de normalidad están situados entre 30 y 100ng/ml. Se considera déficit por debajo de 20 ng/ml⁸³.

c) Determinaciones urinarias

Se realizaron en una muestra aislada correspondiente a la primera orina de la mañana. Además del estudio básico y el sedimento urinario, se determinaron las siguientes variables: calcio (NM-BAPTA), albumina (inmunoturbidimetria), creatinina (picrato alcalino cinético no compensado), citrato (técnica enzimática colorimétrica), oxalato

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



(técnica enzimática colorimétrica), sodio, potasio, cloro, magnesio, ácido úrico y fosfato.

Todas ellas se realizaron en un analizador *Cobas 501 Roche Diagnostics*.

4.16. Determinación de los marcadores de formación y resorción ósea.

Los marcadores óseos estudiados fueron diferentes en la edad pediátrica y en la edad adulta según la disponibilidad del laboratorio del hospital y según el progreso en el conocimiento de la sensibilidad de los mismos. Además, los valores de normalidad son distintos según la técnica empleada y la edad de los pacientes. Así, se sabe que sus niveles son más elevados en el recién nacido y el lactante^{84,85} y descienden en edades posteriores de la vida, aunque suele contemplarse otro incremento en la adolescencia⁸⁶.

Con respecto a la eliminación urinaria de Dpir, se sabe que los valores son más elevados en niños que en adultos y que, como la osteocalcina, se incrementan durante la pubertad^{87,88}.

La fosfatasa alcalina se cuantificó en la edad adulta por fotometría. La fosfatasa alcalina cataliza la hidrólisis del p-nitrofenilfosfato (pNPP) a pH 10,4 liberando p-nitrofenol y fosfato. La velocidad de formación del p-nitrofenol, determinado fotométricamente, es proporcional a la concentración catalítica de fosfatasa alcalina en la muestra problema.

Los valores normales oscilan entre 40 y 140 U/L.

Los niveles de BetaCrosslaps (β -CTX; telopéptido C-terminal del colágeno tipo I) como marcador de resorción ósea, se determinaron en la edad adulta mediante electroquimioluminiscencia en un analizador *E-170 Roche Diagnostics*. Los valores de referencia están comprendidos entre 0,025 y 0,573ng/ml⁸⁹.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



4.17. Valores de normalidad.

a) Edad pediátrica

Los niños se diagnosticaron como portadores de hipouricemia cuando los niveles de ácido úrico fueron inferiores a 2 mg/dl.

Se considera hipercalciuria, tanto en niños como en adultos, cuando la eliminación urinaria de calcio es superior a 4 mg/Kg/día. Con respecto al cociente calcio/creatinina, los valores se modifican según la edad. Así, entre uno y dos años de edad, se consideran elevados valores mayores de 0,47 mg/mg⁹⁰, entre dos años y cuatro años cuando son superiores de 0,28 mg/mg⁹¹ y a partir de cuatro años, como en adultos, cuando son más elevados de 0,20 mg/mg^{70,92}.

Los valores de normalidad publicados del cociente citrato/creatinina en niños muestran mucha variabilidad. Según las series, se han citado como normales los valores menores de 250 mg/g⁹³ o los inferiores a 400 mg/g⁹⁴. Por ello, hemos preferido utilizar el cociente calcio/citrato como marcador de riesgo litógeno. Se considera elevado cuando es superior a 0,33^{95,96}, independientemente de la edad y sexo.

Se considera normal un volumen urinario inferior a 1,03 ml/100ml FGR⁷⁹.

Los valores de normalidad de las excreciones fraccionales calculadas en niños son los siguientes⁷⁹:

EFNa: 0,63 ± 0,21 ml/100 ml FGR

EFK: 8,43 ± 3,24 ml/100 ml FGR

EFúrico: 7,22 ± 2,77 ml/100 ml FGR

TRP: 92,56 ± 2,30 ml/100 ml FGR

25

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



b) Valores de normalidad en adultos

Se clasificaron como portadores de hipouricemia e hipofosfatemia cuando los niveles de ácido úrico y fosfato fueron inferiores a 2,5 mg/dl, respectivamente.

Se consideraron valores deficitarios aquellos valores de calcidiol inferiores a 20 ng/ml y niveles elevados de PTH intacta a los superiores a 65 pg/ml.

Los valores de normalidad de los cocientes calculados en adultos son⁷⁹:

- Cociente calcio/creatinina: menos de 0,20 mg/mg
- Cociente citrato/creatinina: más de 250 mg/g
- Cociente oxalato/creatinina: menos de 39 mmol/mol
- Cociente albúmina/creatinina: menos de 30 mg/g

Se considera normal un volumen urinario inferior a 1,25 ml/100ml FGR⁷⁹ y FGR reducido si es inferior a 90 ml/min/1,73 m²⁸².

Los valores de normalidad de las excreciones fraccionales calculadas en adultos son los siguientes⁷⁹:

EFNa: 0,73 ± 0,27 ml/100 ml FGR

EFúrico: 7,25 ± 2,98 ml/100 ml FGR

4.18. Prueba de concentración con desmopresina.

Una vez vaciada la vejiga, se administró un comprimido de 120 microgramos por vía sublingual (Minurin Flas®). Se recogieron tres muestras de orina en intervalos de 90 minutos. Se permitió la ingestión de alimentos y se recomendó no abusar de líquidos. Se dio como resultado de la prueba el valor mayor de osmolalidad determinado. Se considera

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



normal un valor de osmolaridad urinaria máxima superior a 800 mOsm/Kg^{97,98}. Esta metodología es igual para niños mayores de dos años y adultos.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se realizó según las Normas de Buena Práctica Clínica de la Comunidad Europea y de los principios enunciados en la Declaración de Helsinki. El paciente fue adecuadamente informado sobre el estudio y firmó su consentimiento informado por escrito.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos de los pacientes fueron comprobados en cuanto a la realización y credibilidad antes de ser valorados estadísticamente. Se aplicaron procedimientos estándar computarizados para el análisis de los datos utilizando el programa informático SPSS 21 versión MAC (Chicago, IL, USA). Inicialmente, se realizó una estadística descriptiva de los datos analizados. El análisis estadístico fue realizado en los 3 momentos del estudio. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para estudiar la distribución de las variables. Para aquellas con distribución normal, se utilizó la notación de la media \pm desviación estándar. El resto de las variables cuantitativas se expresaron en términos de la mediana y el rango intercuartil. Para realizar una evaluación inicial de diferencias se usaron análisis bivariantes. Para la evaluación de diferencias entre variables cuantitativas con distribución normal, se utilizó la prueba de la “t” de Student para muestras independientes o para muestras relacionadas, según procediera. Para la evaluación de diferencias entre variables cuantitativas con una población no distribuida normalmente, se utilizaron las pruebas no

27

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



paramétricas de la U de Mann-Whitney y la de Wilcoxon, según procediera. Para estudiar la diferencia entre variables cualitativas se utilizó la prueba de la Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher.

Se implementaron modelos lineales mixtos para los resultados con pérdidas en el seguimiento para no eliminar a ningún paciente del análisis. Cada medición a lo largo del seguimiento (medidas repetidas) se ha considerado un factor fijo. Cuando los registros estuvieron completos (para todo el seguimiento) usamos ANOVA con medidas repetidas. Se realizaron múltiples comparaciones de cada medida en el seguimiento, para ambos métodos, ajustando el valor de p por Bonferroni.

La prueba de Pearson se usó para calcular la correlación entre variables cuantitativas. Por último, se realizó un análisis de regresión múltiple para intentar detectar los datos clínicos o analíticos que mejor pudieran predecir los cambios en la masa ósea. Un valor de probabilidad menor de 0,05 fue considerado estadísticamente significativo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



RESULTADOS

7.1. ESTUDIO TRANSVERSAL

7.1.1. Estadística descriptiva y exámenes complementarios básicos.

Se incluyeron en esta Sección 107 niños (46V, 61 M) diagnosticados inicialmente de HI a los que se les pudo recoger, al menos, los datos correspondientes a la densitometría ósea y la calciuria. Dentro de este grupo están incluidos los 35 pacientes estudiados hasta la edad adulta correspondiendo esta densitometría a la basal del estudio longitudinal. En la tabla I se cita la estadística descriptiva en la que figuran la edad, los parámetros somatométricos y las variables sanguíneas. Las tablas II y III están destinadas a las variables urinarias y a los datos densitométricos, respectivamente. En las tablas IV y V se comparan las variables antes mencionadas al distribuir la muestra según que el valor de Z-DMO fuera menor ($-1,83 \pm 0,62$; n= 66) o mayor de -1 ($-0,32 \pm 0,58$; n= 41). En la tabla VI se citan las variables con significación estadística que fueron resultado de dividir la muestra según que la calciuria se hubiera normalizado o no.

Tabla I. Estudio transversal. Edad, variables somatométricas y sanguíneas.

| | n | | Rango |
|---|-----|------------------|---------------|
| Edad (años) | 107 | $10,8 \pm 2,6$ | 6,1 - 16,7 |
| Peso (Kg) | 107 | $36,8 \pm 12,1$ | 17,5-88,0 |
| Talla (cm) | 107 | $140,5 \pm 14,8$ | 111,5 - 176 |
| IMC (Kg/m ²) | 107 | $18,2 \pm 3,1$ | 13,5 - 29,4 |
| Creatinina (mg/dl) | 62 | $0,51 \pm 0,16$ | 0,13 - 0,86 |
| Sodio (mEq/l) | 37 | $140,7 \pm 1,8$ | 137,0 - 144,0 |
| Potasio (mEq/l) | 38 | $4,8 \pm 0,3$ | 3,7 -5,2 |
| Fosfato (mg/dl) | 42 | $4,9 \pm 0,7$ | 3,4-6,3 |
| Ácido úrico (mg/dl) | 40 | $3,5 \pm 1,3$ | 0,45 -7,6 |
| Osteocalcina (ng/ml) | 44 | $52,7 \pm 32,8$ | 5,8-187,6 |
| Fosfatasa ácida tartrato-resistente (U/l) | 43 | $6,5 \pm 1,8$ | 2,5-10,8 |

29

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



IMC: Índice de masa corporal

Tabla II. Estudio transversal. Parámetros urinarios.

| | n | | Rango |
|---|----------|---------------|---------------|
| Calciuria (mg/Kg/día) | 107 | 4,51 ± 2,19 | 0,75– 13,88 |
| Cociente calcio/creatinina (mg/mg) | 107 | 0,23 ± 0,13 | 0,04–1,13 |
| Hipercalciuria persistente | 107 | 61/107 (57%) | |
| EFNa (ml/100 ml FGR) | 16 | 0,51 ± 0,19 | 0,16 - 0,99 |
| EFK (ml/100 ml FGR) | 17 | 6,74 ± 3,04 | 1,12 - 12,5 |
| TRP (ml/100 ml FGR) | 13 | 91,9 ± 2,82 | 87,3 - 96,1 |
| EFúrico (ml/100 ml FGR) | 22 | 8,62 ± 3,59 | 1,46 - 17,8 |
| Hiperuricosuria | 22 | 3/22 (13,6%) | |
| Cociente citrato/creatinina (mg/g) | 90 | 828,0 ± 345,8 | 122,1 –2012,5 |
| Cociente calcio/citrato | 90 | 0,33 ± 0,24 | 0,06 - 1,39 |
| Riesgo litógeno | 90 | 31/90 (34,4%) | |
| Cociente deoxipiridinolina/creatinina (nM/mM) | 15 | 34,5 ± 20,0 | 8,8 –113,3 |
| V/FGR (ml/100 ml FGR) | 27 | 0,88 ± 0,41 | 0,21 - 2,08 |
| Osmolalidad urinaria máxima (mOsm/Kg) | 18 | 871,3 ± 151,9 | 579 – 1146 |

EFNa: Excreción fraccional de sodio, EFK: Excreción fraccional de potasio, EFúrico: Excreción fraccional de ácido úrico, V/FGR: Volumen urinario por cada 100ml de filtrado glomerular.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



Tabla III. Estudio transversal. Parámetros densitométricos.

| | n | | Rango |
|--|-----|----------------|--------------|
| Densidad mineral ósea (DMO) (g/cm ²) | 107 | 0,63 ± 0,11 | 0,40–0,96 |
| Z-DMO | 107 | -1,25 ± 0,95 | -3,26 – 1,73 |
| Pacientes con Z-DMO menor de -1 | 107 | 66/107 (61,7%) | |

Tabla IV. Estudio transversal. Edad, variables somatométricas y sanguíneas obtenidas al distribuir la muestra según que el valor de Z-DMO fuera menor o mayor de -1.

| | Z-DMO < -1 (n= 66) | Z-DMO > -1 (n= 41) | P |
|---|------------------------|------------------------|------|
| Edad (años) | 11,0 ± 2,5 | 10,5 ± 2,7 | Ns |
| Peso (Kg) | 35,5 ± 9,9 | 38,8 ± 14,7 | Ns |
| Talla (cm) | 140,6 ± 12,9 | 140,3 ± 17,6 | Ns |
| IMC (Kg/m ²) | 17,7 ± 2,7 | 19,1 ± 3,4 | 0,03 |
| Creatinina (mg/dl) | 0,49 ± 0,14 (n= 43) | 0,53 ± 0,20 (n= 19) | Ns |
| Sodio (mEq/l) | 140,4 ± 1,6 (n= 27) | 141,3 ± 2,3 (n= 10) | Ns |
| Potasio (mEq/l) | 4,36 ± 0,29 (n= 29) | 4,39 ± 0,34 (n= 9) | Ns |
| Fosfato (mg/dl) | 4,80 ± 0,73 (n= 30) | 4,98 ± 0,72 (n= 12) | Ns |
| Ácido úrico (mg/dl) | 3,46 ± 1,25 (n= 27) | 3,55 ± 1,39 (n= 13) | Ns |
| Osteocalcina (ng/ml) | 59,9 ± 37,6 (n= 29) | 38,9 ± 12,4 (n= 15) | 0,01 |
| Fosfatasa ácida tartrato-resistente (U/l) | 6,82 ± 1,88 (n= 28) | 5,81 ± 1,35 (n= 15) | Ns |

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



Tabla V. Estudio transversal. Variables urinarias obtenidas al distribuir la muestra según que el valor de Z-DMO fuera menor o mayor de -1.

| | Z-DMO < -1 (n= 66) | Z-DMO > -1 (n= 41) | P |
|---|--------------------------|--------------------------|------|
| Calciuria (mg/Kg/día) | 4,22 ± 1,95 | 5,00 ± 2,51 | Ns |
| Cociente calcio/creatinina (mg/mg) | 0,21 ± 0,14 | 0,26 ± 0,12 | Ns |
| Hiper calciuria persistente | 34/66 (51,5%) | 27/41 (65,8%) | Ns |
| EFNa (ml/100 ml FGR) | 0,51 ± 0,21 (n= 11) | 0,51 ± 0,15 (n= 5) | Ns |
| EFK (ml/100 ml FGR) | 7,45 ± 2,94 (n= 12) | 5,05 ± 2,85 (n= 5) | Ns |
| TRP (ml/100 ml FGR) | 91,4 ± 2,9 (n= 9) | 93,3 ± 2,5 (n= 4) | Ns |
| EFúrico (ml/100 ml FGR) | 8,18 ± 2,81 (n= 16) | 9,81 ± 5,33 (n= 6) | Ns |
| Hiperuricosuria | 2/22 (9,1%) | - | |
| Cociente citrato/creatinina (mg/g) | 854,2 ± 349,7 (n= 61) | 766,8 ± 335,6 (n= 29) | Ns |
| Cociente calcio/citrato | 0,29 ± 0,19 (n= 61) | 0,42 ± 0,29 (n= 29) | 0,04 |
| Riesgo litógeno | 31/90 (34,4%) | 59/90 (65,6%) | Ns |
| Cociente deoxipiridinolina/creatinina (nM/mM) | 35,4 ± 22,3 (n= 34) | 32,4 ± 14,2 (n= 15) | Ns |
| V/FGR (ml/100 ml FGR) | 0,95 ± 0,41 (n= 21) | 0,65 ± 0,38 (n= 6) | Ns |
| Osmolalidad urinaria máxima (mOsm/Kg) | 882,7 ± 164,6 (n= 13) | 841,6 ± 123,9 (n= 5) | Ns |

EFNa: Excreción fraccional de sodio, EFK: Excreción fraccional de potasio, EFúrico: Excreción fraccional de ácido úrico, TRP: Tasa de reabsorción de fosfatos, V/FGR: Volumen urinario por cada 100ml de filtrado glomerular.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



Tabla VI. Estudio transversal. Variables con significación estadística obtenidas al dividir la muestra en función de que la calciuria se hubiera normalizado o no desde el diagnóstico de hipercalciuria idiopática hasta la realización de la primera densitometría ósea.

| | Calciuria normalizada (n= 46) | Hipercalciuria persistente (n= 61) | P |
|------------------------------------|---|--|----------|
| Calciuria (mg/Kg/día) | 2,97 ± 1,11 | 5,68 ± 2,09 | - |
| Cociente calcio/creatinina (mg/mg) | 0,14 ± 0,05 | 0,29 ± 0,13 | - |
| Cociente calcio/citrato | 0,23 ± 0,18 (n= 40) | 0,41 ± 0,25 (n= 50) | - |
| Osteocalcina (ng/ml) | 70,9 ± 45,5 (n= 16) | 42,4 ± 15,9 (n= 28) | 0,027 |
| Z-DMO | -1,49 ± 0,96 | -1,06 ± 0,91 | 0,019 |

7.1.2. Estudio transversal. Correlaciones entre variables.

En la tabla VII figuran las correlaciones entre el índice de masa corporal, los parámetros densitométricos, los cocientes urinarios y los marcadores óseos. Las correlaciones entre el índice de masa corporal y la densidad mineral ósea, entre la osteocalcina y el cociente calcio/creatinina y entre la fosfatasa ácida tartrato-resistente y la densidad mineral ósea aparecen en las figuras 3, 4 y 5, respectivamente.

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



Tabla VII. Estudio transversal. Correlaciones entre el Índice de masa corporal, los parámetros densitométricos, los cocientes urinarios y los marcadores óseos.

| | IMC | DMO | Z-DMO | Calcio/ creatinina | Citrato/ creatinina | Calcio/ citrato | Osteocalcina | FATR |
|------------------------|-----|---------------------|---------------------|-----------------------|------------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| IMC | - | r= 0,41 P< 0,001 | r= 0,21 P= 0,03 | Ns | r= -0,22 P= 0,04 | r= 0,31 P= 0,004 | Ns | Ns |
| DMO | - | - | r= 0,51 P< 0,001 | Ns | r= -0,23 P= 0,03 | r= 0,21 P= 0,04 | Ns | r= -0,27 P= 0,02 |
| Z-DMO | - | - | - | r= 0,21 P= 0,03 | Ns | r= 0,25 P= 0,02 | Ns | Ns |
| Calcio/ Creatinina | - | - | - | - | Ns | r= 0,60 P< 0,001 | r= -0,56 P< 0,001 | Ns |
| Citrato/ Creatinina | - | - | - | - | - | - | Ns | Ns |
| Calcio/ Citrato | - | - | - | - | - | - | r= -0,39 P= 0,02 | Ns |
| Osteocalcina | - | - | - | - | - | - | - | Ns |

IMC: Índice de masa corporal. DMO: Densidad mineral ósea. FATR: Fosfatasa ácida tartrato-resistente.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



Figura 3. Estudio transversal. Correlación entre el índice de masa corporal y la densidad mineral ósea ($r= 0,41$; $p< 0,001$).

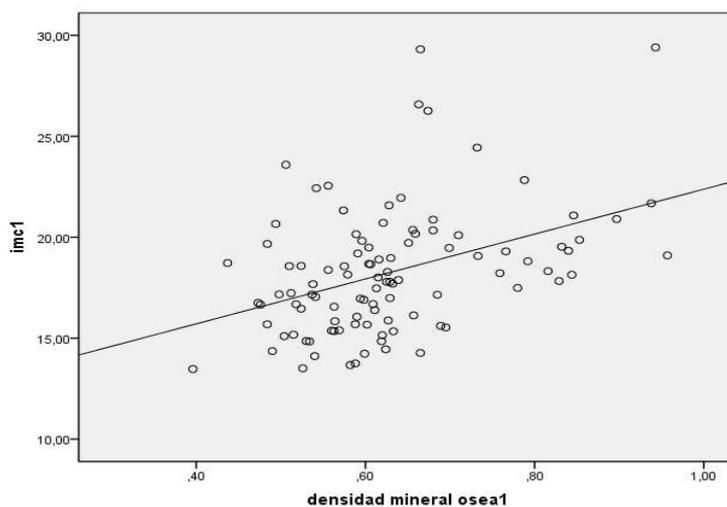
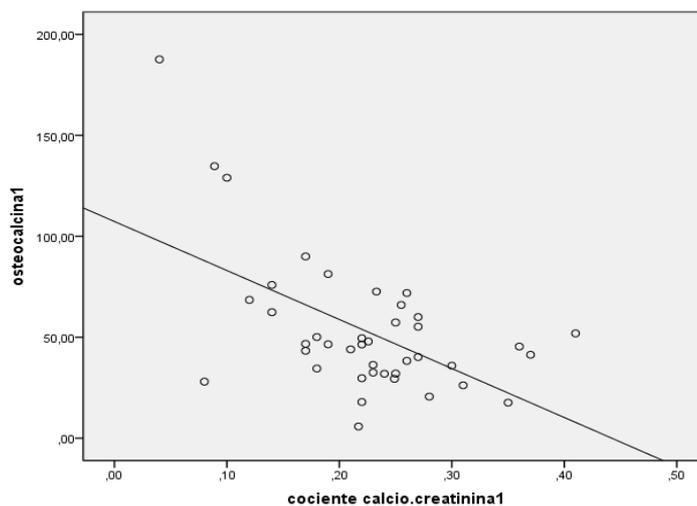


Figura 4. Estudio transversal. Correlación entre los niveles de osteocalcina y el cociente calcio/creatinina ($r= -0,56$; $p< 0,001$).



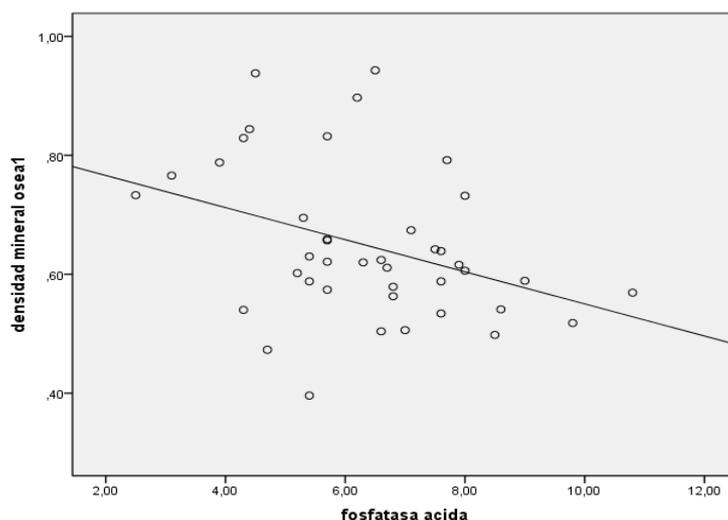
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



Figura 5. Estudio transversal. Correlación entre los niveles de fosfatasa ácida tartrato-resistente y la densidad mineral ósea ($r = -0,27$; $p = 0,02$).



7.2. ESTUDIO LONGITUDINAL

7.2.1. Estudio longitudinal. Estadística descriptiva y exámenes complementarios básicos.

Treinta y cinco pacientes fueron incluidos en el estudio, de ellos 23 mujeres (65,7%) y 12 varones (34,3%) (figura 6). Todos habían sido diagnosticados en la edad pediátrica de HI por presentar una calciuria superior a 4 mg/Kg/día determinado en dos ocasiones. En el momento del diagnóstico de HI en la edad pediátrica, los pacientes tenían una edad de $7,8 \pm 3,0$ años (rango: 1-14). La densidad mineral ósea (DMO1) se determinó a la edad de $10,5 \pm 2,7$ años (rango: 6,5-16,8). La segunda densitometría (DMO2) se realizó a la edad de $14,5 \pm 2,7$ años ($n = 34$; rango: 9,9-19,5). En el momento del estudio densitométrico

36

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

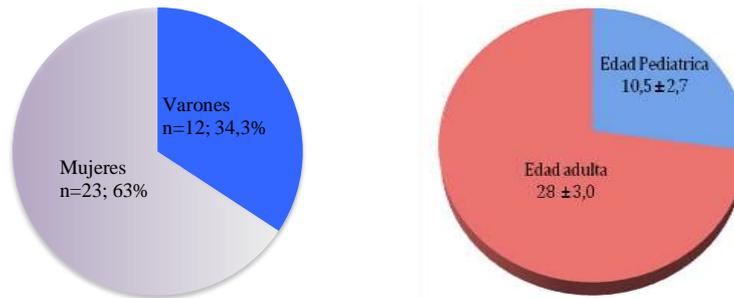
Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



realizado en la edad adulta (DMO3) la edad era de $28,0 \pm 3,0$ años (rango: 20,9-35,9) (figura 7). El periodo de seguimiento entre la primera y la tercera densitometría fue de $17,7 \pm 1,4$ años.

Figuras 6 y 7. Estudio longitudinal. Sexo y edad en ambos periodos (pediátrico y adulto).



Los síntomas clínicos iniciales que permitieron el diagnóstico de HI en la edad pediátrica fueron los siguientes: infección del tracto urinario con síntomas miccionales (n= 7) y sin síntomas asociados (n= 3), síntomas miccionales aislados (urgencia miccional, enuresis nocturna; n= 4), dolor abdominal no específico (n= 8), cólicos renales (n= 3), hematuria macroscópica (n= 1) y microscópica (n= 2). En los siete casos restantes, la determinación de la calciuria se realizó considerando la historia familiar de hipercalciuria.

En las tablas VIII a XIV (apartados 7.2.2. a 7.2.5.) aparece la estadística descriptiva correspondiente a los distintos momentos del estudio con respecto a la edad, los parámetros somatométricos y las variables sanguíneas y urinarias determinadas. Los parámetros relacionados con la densitometría ósea (Apartado 7.2.6.), la ecografía y antecedentes familiares de litiasis (Apartado 7.2.13.) y el manejo renal del agua (Apartado 7.2.14.) se mencionan en apartados posteriores de los Resultados.

| | |
|--|----------------------------------|
| Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/ | |
| Identificador del documento: 3402146 | Código de verificación: lpG7o12i |
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



7.2.2. Estudio longitudinal. Edad y parámetros urinarios determinados al diagnóstico.

Estas variables figuran en la tabla VIII.

Tabla VIII. *Estudio longitudinal. Edad y parámetros urinarios cuantificados al diagnóstico.*

| | n | | Rango |
|------------------------------------|----------|---------------|----------------|
| Edad (años) | 35 | 7,76 ± 3,04 | 1 - 14 |
| Calciuria (mg/Kg/día) | 35 | 5,52 ± 1,98 | 4,01 - 11,9 |
| Cociente calcio/creatinina (mg/mg) | 32 | 0,28 ± 0,10 | 0,20 - 0,5 |
| Cociente citrato/creatinina (mg/g) | 28 | 837,9 ± 355,5 | 122,0 - 1518,9 |
| Cociente calcio/citrato | 28 | 0,41 ± 0,33 | 0,04 - 1,68 |
| Riesgo litógeno | 28 | 15/28 (53,6%) | |

7.2.3. Estudio longitudinal. Edad, variables somatométricas y parámetros sanguíneos y urinarios determinados en la infancia en el momento de la primera densitometría ósea.

En la Tabla IX aparecen la edad, las variables somatométricas y sanguíneas correspondientes a ese momento. En la Tabla X se recogen los parámetros urinarios correspondientes. En dos casos se comprobó hipouricemia.

| | |
|--|----------------------------------|
| Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/ | |
| Identificador del documento: 3402146 | Código de verificación: lpG7o12i |
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



Tabla IX. Estudio longitudinal. Edad, variables somatométricas y variables sanguíneas determinados en la infancia en el momento de la primera densitometría ósea.

| | n | | Rango |
|---|----|--------------|-------------|
| Edad (años) | 35 | 10,5 ± 2,7 | 6,6-16,8 |
| Peso (Kg) | 35 | 34,0 ± 9,7 | 21,3-55,3 |
| Talla (cm) | 35 | 137,3 ± 13,2 | 111,5-164,8 |
| IMC (Kg/m ²) | 35 | 17,8 ± 2,6 | 13,5-26,6 |
| Creatinina (mg/dl) | 20 | 0,49 ± 0,16 | 0,13-0,82 |
| Sodio (mEq/l) | 11 | 140,7 ± 1,2 | 139,0-143,1 |
| Potasio (mEq/l) | 13 | 4,3 ± 0,2 | 3,8-4,6 |
| Fosfato (mg/dl) | 10 | 4,7 ± 0,5 | 3,7-5,5 |
| Ácido úrico (mg/dl) | 11 | 3,1 ± 1,2 | 1,45-4,9 |
| Osteocalcina (ng/ml) | 16 | 49,7 ± 19,3 | 17,9-90,0 |
| Fosfatasa ácida tartrato-resistente (U/l) | 15 | 6,9 ± 1,7 | 3,1-9,3 |

IMC: Índice de masa corporal

Tabla X. Estudio longitudinal. Parámetros urinarios determinados en la infancia en el momento de la primera densitometría ósea.

| | n | | Rango |
|------------------------------------|----|---------------|--------------|
| Calciuria (mg/Kg/día) | 35 | 4,10 ± 1,73 | 1,49 - 11,09 |
| Cociente calcio/creatinina (mg/mg) | 35 | 0,22 ± 0,09 | 0,09 - 0,50 |
| Hiper calciuria | 35 | 19/35 (54,3%) | |
| EFNa (ml/100 ml FGR) | 4 | 0,42 ± 0,12 | 0,29 - 0,54 |
| EFK (ml/100 ml FGR) | 5 | 6,65 ± 4,02 | 1,12 - 12,4 |
| TRP (ml/100 ml FGR) | 3 | 92,4 ± 4,48 | 87,4 - 96,1 |

39

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



| | | | |
|--|----|---------------|----------------|
| EFúrico (ml/100 ml FGR) | 8 | 8,6 ± 3,5 | 3,38 - 15,2 |
| Hiperuricosuria | 8 | 1/8 (12,5%) | |
| Cociente citrato/creatinina (mg/g) | 32 | 822,6 ± 362,0 | 121,1 - 1566,2 |
| Cociente calcio/citrato | 32 | 0,32 ± 0,21 | 0,10 - 1,15 |
| Riesgo litógeno | 32 | 13/32 (40,6%) | |
| Cociente deoxipiridinolina/creatinina(nM/mM) | 15 | 37,7 ± 20,0 | 15,8 - 86,7 |

EFNA: Excreción fraccional de sodio, EFK: Excreción fraccional de potasio, EFúrico: Excreción fraccional de ácido úrico, TRP: Tasa de reabsorción de fosfatos.

7.2.4. Estudio longitudinal. Edad, variables somatométricas y parámetros sanguíneos y urinarios determinados en la infancia en el momento de la segunda densitometría ósea.

En la Tabla XI aparecen la edad, las variables somatométricas y sanguíneas correspondientes a ese momento. En la Tabla XII se recogen los parámetros urinarios correspondientes.

Tabla XI. Estudio longitudinal. Edad, variables somatométricas y variables sanguíneas determinados en la infancia en el momento de la segunda densitometría ósea.

| | n | | Rango |
|--------------------------|----|--------------|---------------|
| Edad (años) | 34 | 14,5 ± 2,7 | 9,9 - 19,5 |
| Peso (Kg) | 34 | 48,7 ± 11,9 | 30,5 - 71,1 |
| Talla (cm) | 34 | 155,8 ± 11,3 | 134,8 - 176,5 |
| IMC (Kg/m ²) | 34 | 19,9 ± 3,4 | 14,7 - 27,9 |
| Creatinina (mg/dl) | 21 | 0,60 ± 0,14 | 0,45 - 0,98 |
| Sodio(mEq/l) | 10 | 140,0 ± 2,6 | 135,8 - 145,0 |

40

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



| | | | |
|---|----|-------------|-------------|
| Potasio (mEq/l) | 10 | 4,34 ± 0,32 | 3,59 - 4,78 |
| Calcio | 19 | 10,2 ± 0,39 | 8,7- 10,8 |
| Fosfato (mg/dl) | 13 | 4,21 ± 0,64 | 3,2 - 5,6 |
| Ácido úrico (mg/dl) | 12 | 3,99 ± 0,89 | 2,80 - 5,89 |
| Osteocalcina (ng/ml) | 6 | 59,1 ± 36,4 | 11,5 - 93,9 |
| Fosfatasa ácida tartrato-resistente (U/l) | 7 | 6,37 ± 2,51 | 2 - 7,2 |
| PTH intacta (pcg/ml) | 10 | 15,8 ± 7,4 | 13,0 – 18,4 |

IMC: Índice de masa corporal, PTH: Paratohormona intacta

Tabla XII. Estudio longitudinal. Parámetros urinarios determinados en la infancia en el momento de la segunda densitometría.

| | n | | Rango |
|---|----|---------------|---------------|
| Calciuria (mg/Kg/día) | 34 | 3,63 ± 2,16 | 0,32 -8,53 |
| Cociente calcio/creatinina (mg/mg) | 34 | 0,17 ± 0,10 | 0,02 - 0,43 |
| Hiper calciuria | 34 | 9/34 (26,5%) | |
| EFÚrico (ml/100 ml FGR) | 3 | 5,6 ± 0,5 | 5,13 - 6,04 |
| Hiperuricosuria | 3 | 0/3 | |
| Cociente citrato/creatinina (mg/g) | 28 | 603,3 ± 280,7 | 14,2 - 1207,6 |
| Cociente calcio/citrato | 28 | 0,66 ± 1,39 | 0,05 - 5,65 |
| Riesgo litógeno | 28 | 8/28 (28,6%) | |
| Cociente deoxipiridinolina/creatinina (nM/mM) | 11 | 21,5 ± 8,5 | 7,7 - 33,7 |

EFÚrico: Excreción fraccional de ácido úrico.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



7.2.5. Estudio longitudinal. Edad, variables somatométricas y parámetros sanguíneos y urinarios determinados en la edad adulta que corresponde a la tercera densitometría ósea. En la Tabla XIII aparecen la edad y las variables somatométricas y sanguíneas correspondientes a ese momento. Tres pacientes tenían un FGR menor de 90 ml/min/1,73m² (8,6%) (no se observó relación con la litiasis; solo una paciente tuvo microcálculos en la infancia), cuatro presentaron hipofosfatemia (dos con normocalciuria y otros dos con hipercalciuria) y siete, valores de calcidiol inferiores a 20 ng/ml (tres de ellos tenían un valor de Z-DMO3 menor de -1 y otros tres, hipercalciuria. Ambas situaciones solo coincidían en uno de los pacientes). En todos los casos, los niveles de PTH intacta fueron normales.

En la Tabla XIV se recogen los parámetros urinarios correspondientes. Ningún paciente tenía hiperuricosuria. En tres casos, la EFNa estaba incrementada, pero sin afectar la calciuria, puesto que era normal en los tres pacientes. La albuminuria solo estaba incrementada en un caso en el que el FGR era normal.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



Tabla XIII. Estudio longitudinal. Edad, variables somatométricas y sanguíneas determinadas en la edad adulta.

| | n | | Rango |
|--|----------|--------------|---------------|
| Edad (años) | 35 | 28,2 ± 2,7 | 24,1- 35,9 |
| Peso (Kg) | 35 | 63,8 ± 12,6 | 39-86 |
| Talla (cm) | 35 | 166,0 ± 0,09 | 150- 181 |
| IMC (Kg/m ²) | 35 | 23,2 ± 3,9 | 16,0-35,8 |
| Creatinina (mg/dl) | 35 | 0,78 ± 0,18 | 0,53-1,23 |
| FGR (ml/min/1,73 m ²) | 35 | 114,1 ± 14,3 | 81 - 138,7 |
| Sodio (mEq/l) | 35 | 140,3 ± 1,9 | 136,0 - 144,0 |
| Potasio (mEq/l) | 35 | 4,42 ± 0,33 | 3,7-5,2 |
| Calcemia (mg/dl) | 35 | 9,57 ± 0,32 | 9,1 - 10,6 |
| Calcemia corregida por la albumina (mg/dl) | 35 | 8,99 ± 0,27 | 8,49 - 9,95 |
| Fosfato (mg/dl) | 32 | 3,08 ± 0,46 | 2,2 -4,1 |
| Ácido úrico (mg/dl) | 35 | 4,16 ± 0,94 | 2,46 - 6,10 |
| Albumina (g/dl) | 35 | 4,73 ± 2,07 | 4,22 -5,25 |
| PTH intacta (pg/ml) | 35 | 25,8 ± 10,5 | 10,5 - 58 |
| Calcidiol (ng/ml) | 35 | 24,5 ± 7,8 | 10,3 - 44,6 |
| Fosfatasa alcalina (UI/l) | 35 | 59,5 ± 13,4 | 16 - 90 |
| Beta Crosslaps (pg/ml) | 35 | 0,52 ± 0,20 | 0,19 - 1,03 |

IMC: Índice de masa corporal, EFÚrico: Excreción fraccional de ácido úrico, PTH intacta: Paratohormona intacta, FGR: Filtrado glomerular.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



Tabla XIV. Estudio longitudinal. Parámetros urinarios determinados en la edad adulta.

| | n | | Rango |
|-------------------------------------|----|---------------|--------------|
| Densidad urinaria | 35 | 1016,8 ± 5,9 | 1006-1027 |
| Cociente calcio/creatinina (mg/mg) | 35 | 0,15 ± 0,09 | 0,02 - 0,37 |
| Hipercalciuria | 35 | 9/35 (25,7%) | |
| EFNa (ml/100 ml FGR) | 35 | 0,85 ± 1,31 | 0,15–5,8 |
| EFÚrico (ml/100 ml FGR) | 35 | 6,67 ± 2,33 | 2,87 – 11,82 |
| Hiperuricosuria | 35 | - | |
| Cociente citrato/creatinina (mg/g) | 29 | 350.5 ± 335,4 | 51,9 – 1839 |
| Cociente calcio/citrato | 30 | 0,66 ± 0,49 | 0,02 - 1,89 |
| Riesgo litógeno | 30 | 21/30 (70%) | |
| Cociente oxalato/creatinina (mg/g) | 35 | 11,65 ± 4,75 | 3,6 - 21,4 |
| Cociente albumina/creatinina (mg/g) | 35 | 8,24 ± 10,8 | 0 - 59,4 |

EFÚrico: Excreción fraccional de ácido úrico, EFNa: Excreción fraccional de sodio.

En la tabla XV se comparan los parámetros relativos a la edad, somatometría y niveles plasmáticos básicos correspondientes a los momentos en que se realizaron las tres densitometrías óseas en los 35 pacientes incluidos en el estudio longitudinal. No encontramos diferencias en los tres períodos del estudio en los niveles de sodio, potasio y GFR. Las diferencias en los niveles sanguíneos de creatinina, ácido úrico y fosfato son las que se corresponden fisiológicamente con las distintas edades de los pacientes en que fueron estudiados. Los niveles de calcio en sangre fueron significativamente más altos en BMD1 que en BMD3; se observó lo contrario con respecto a los niveles de PTHi.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



Tabla XV. Estudio longitudinal. Edad, parámetros somatométricos y niveles plasmáticos básicos en el momento de la primera, segunda y tercera densitometrías óseas.

| | DMO1 | DMO2 | DMO3 | Modelo F; Valor P | P DMO1 vs. DMO2 | P DMO1 vs. DMO3 | P DMO2 vs. DMO3 |
|--------------------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Edad (Años) | 10,5 ± 2,7 | 14,5 ± 2,7 | 28,3 ± 2,9 | - | | | |
| Peso (Kg) | 34,0 ± 9,7 | 4,7 ± 12,0 | 63,8 ± 12,6 | - | | | |
| Talla (cm) (media ± DS) | 137,4 ± 13,4 | 156,0 ± 11,4 | 166,0 ± 8,7 | - | | | |
| IMC (kg/m ²) | 17,8 ± 2,6 | 19,9 ± 3,4 | 23,2 ± 4,0 | - | | | |
| Creatinina (mg/dl) | 0,51 ± 0,14 (n = 19) | 0,61 ± 0,14 (n = 22) | 0,77 ± 0,18 (n = 31) | F= 17,44; P < 0,001 | 0,159 | 0,001 | <0,001 |
| FGRe (ml/min/1.73m ²) | 118,8 ± 29,4 (n = 19) | 109,4 ± 1,9 (n = 21) | 113,3 ± 13,9 (n = 32) | F= 1,19; P = 0,310 | - | - | - |
| Sodio (mEq/l) | 140,7 ± 1,23 (n = 11) | 140,04 ± 2,55 (n = 10) | 140,3 ± 1,95 (n = 31) | F = 0,345; P = 0,710 | | | |
| Potasio (mEq/l) | 4,30 ± 0,25 (n = 13) | 4,34 ± 0,32 (n = 10) | 4,43 ± 0,33 (n = 31) | F = 0,86; P = 0,428 | - | - | - |
| Calcio (mg/dl) | 10,2 ± 0,39 (n = 19) | - | 9,57 ± 0,32 (n = 34) | - | | - | <0,001 |
| Fósforo (mg/dl) | 4,7 ± 0,55 (n = 10) | 4,2 ± 0,64 (n = 13) | 3,1 ± 0,47 (n = 32) | F = 46,89; P < 0,001 | 0,082 | < 0,001 | <0,001 |
| Ácido úrico (mg/dl) | 3,1 ± 1,18 (n = 11) | 4,0 ± 0,89 (n = 12) | 4,2 ± 0,90 (n = 31) | F = 5,54; P = 0,007 | 0,088 | 0,999 | 0,005 |
| PTH intacta (pg/ml) | 15,8 ± 7,4 (n = 19) | - | 25,8 ± 1,5 (n = 34) | - | | - | 0,007 |

IMC: Índice de masa corporal, FGRe: Filtrado glomerular estimado, PTH: Paratohormona intacta, DMO1: Densidad mineral ósea 1, DMO2: Densidad mineral ósea 2, DMO3: Densidad mineral ósea 3.

Valor de P corregida por Bonferroni.

En la tabla XVI se comparan los parámetros urinarios en el momento de la primera densitometría ósea y se comparan con la segunda y tercera DMO.



Tabla XVI. Estudio longitudinal. Comparación entre los parámetros urinarios correspondientes a la primera, segunda y la tercera densitometrías óseas.

| | DMO1 | DMO2 | DMO3 | Modelo F; Valor P | P DMO1 vs. DMO2 | P DMO1 vs. DMO3 | P DMO2 vs. DMO3 |
|--|-------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Edad (Años) | 10,5 ± 2,7 | 14,5 ± 2,7 | 28,3 ± 2,9 | - | | | |
| Peso (Kg) | 34,0 ± 9,7 | 4,7 ± 12,0 | 63,8 ± 12,6 | - | | | |
| Talla (cm) | 137,4 ± 13,4 | 156,0 ± 11,4 | 166,0 ± 8,7 | - | | | |
| IMC (kg/m ²) | 17,8 ± 2,6 | 19,9 ± 3,4 | 23,2 ± 4,0 | - | | | |
| Cociente Calcio/Creatinina orina (mg/mg) | 0,22 ± 0,09 (n = 34) | 0,17 ± 0,10 (n = 32) | 0,16 ± 0,10 (n = 32) | F= 10,83; P < 0,001 | 0,004 | 0,591 | 0,001 |
| Cociente Citrato/Cr orina (mg/g) | 822,6 ± 36,0 (n= 32) | 603,0 ± 280,4 (n= 28) | 350,5 ± 335,4 (n= 29) | F= 15,61; P < 0,001 | 0,036 | 0,014 | <0,001 |
| Cociente Ca/citrato orina (mg/mg) | 0,29 ± 0,16 | 0,73 ± 1,50 | 0,70 ± 0,54 | F = 8,90; P = 0,001 | 0,480 | 0,999 | 0,003 |

IMC: Índice de masa corporal, DMO1: Densidad mineral ósea 1, DMO2: Densidad mineral ósea 2, DMO3: Densidad mineral ósea 3

Valor de P corregida por Bonferroni.

Se observó una disminución gradual significativa de los cocientes calcio/creatinina y citrato/creatinina. El porcentaje de pacientes con cociente calcio/creatinina superior a 0,20 mg/mg disminuyó del 100% en el momento del diagnóstico al 52,9% (18/34) en el primer estudio densitométrico, al 28,1% (9/32) en el segundo y se mantuvo constante posteriormente [8/32 (25,0%)] en BMD3.

En la revisión de las historias clínicas, se recogió que 29 pacientes recibieron únicamente tratamiento dietético conservador (tres de estos pacientes recibieron sales de calcio en la adolescencia y otro más, vitamina D por tener niveles reducidos de calcidiol). Además,

46

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |

dos fueron tratados con tiazidas, dos con citrato potásico y, otros dos, recibieron tanto tiazidas como citrato potásico en diferentes momentos de la evolución (Tabla XVII).

Tabla XVII. *Tratamiento farmacológico recibido en la infancia.*

| | n | % |
|--------------------|---|------|
| Tiazidas | 2 | 6,1% |
| Citrato potásico | 2 | 6,1% |
| Citrato + tiazidas | 2 | 6,1% |
| Calcio | 3 | 9,4% |
| Vitamina D | 1 | 3,1% |

7.2.6. Estudio longitudinal. Densidad mineral ósea (DMO). Metabolismo cálcico.

7.2.7. Estudio longitudinal. Evolución de la densidad mineral ósea.

Al realizar la primera densitometría ósea en la edad pediátrica, (DMO1), 24 pacientes (68,6%) mostraron un valor de Z-DMO1 menor de -1 (doce de ellos con un valor menor de -2). Al realizar la segunda densitometría ósea (DMO2), 20 pacientes (58,8%) tenían un valor Z-DMO2 menor de -1 (diez de ellos con un valor menor de -2). En la tabla XVIII y en las figuras 8 y 9, se muestra los valores de DMO y Z-DMO en los tres periodos de estudio.

En la edad adulta (DMO3), el 52,9% de los pacientes mostró un valor de Z-DMO menor de -1 (n= 19) (solo cuatro de ellos con un valor menor de -2). (figura 10).

Se comprobaron diferencias estadísticamente significativas en el valor de Z-DMO3 con respecto tanto con el valor de Z-DMO1 (p= 0,008) como con el valor de Z-DMO2 (p= 0,005). En cambio, no existían diferencias entre estos dos últimos.



Figura 8. Estudio longitudinal. Evolución de la densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar.

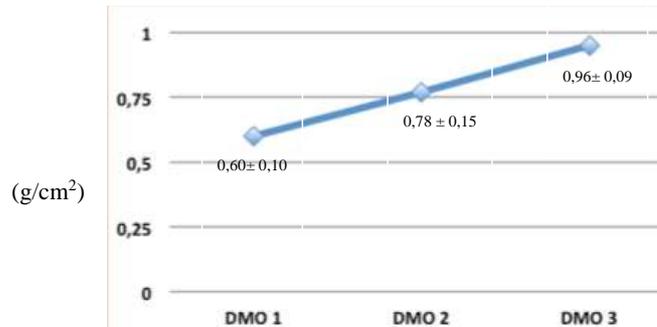


Tabla XVIII. Estudio longitudinal. Evolución de la densidad mineral ósea (DMO)(g/cm²) y z-DMO en columna lumbar en los tres periodos estudiados.

| | DMO1 | DMO2 | DMO3 | Modelo F; P | P DMO1 vs. DMO2 | P DMO1 vs. DMO3 | P DMO2 vs. DMO3 |
|------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Edad (Años) | 10,5 ± 2,7 | 14,5 ± 2,7 | 28,3 ± 2,9 | - | | | |
| Peso (Kg) | 34,0 ± 9,7 | 4,7 ± 12,0 | 63,8 ± 12,6 | - | | | |
| Talla (cm) | 137,4 ± 13,4 | 156,0 ± 11,4 | 166,0 ± 8,7 | - | | | |
| IMC (kg/m ²) | 17,8 ± 2,6 | 19,9 ± 3,4 | 23,2 ± 4,0 | - | | | |
| DMO (gm/cm ²) | 0,60 ± 0,10 (n = 32) | 0,78 ± 0,15 (n = 32) | 0,96 ± 0,09 (n = 32) | F =204,69 P < 0,001 | < 0,001 | <0,001 | <0,001 |
| z-DMO | - 1,47 ± 0,99 (n = 34) | - 1,33 ± 1,20 (n = 34) | - 0,85 ± 1,10 (n = 34) | F= 8,6; P = 0,001 | 0,999 | 0,016 | 0,001 |

IMC: Índice de masa corporal, DMO: Densidad mineral ósea, DMO1: Densidad mineral ósea 1, DMO2: Densidad mineral ósea 2, DMO3: Densidad mineral ósea 3.

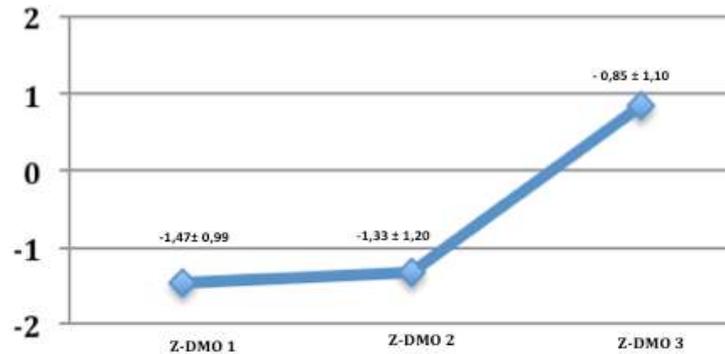
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



Figura 9. Estudio longitudinal. Evolución del valor Z de la densidad mineral ósea (Z-DMO) en columna lumbar.



Al analizar el valor Z de la DMO por sexos, tanto los varones como las mujeres acrecentaron su masa ósea en el tiempo. No obstante, las mujeres incrementaron más adecuadamente el valor de Z-DMO (tabla XIX).

Tabla XIX. Estudio longitudinal. Valor de z-DMO en la columna lumbar según sexos en los tres periodos de estudio.

| | DMO1 | DMO2 | DMO3 | Modelo F P | P DMO1 vs. DMO2 | P DMO1 vs. DMO3 | P DMO2 vs. DMO3 |
|--------------------------------|--------------|--------------|---------------|-----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Edad (Años) | 10,5 ± 2,7 | 14,5 ± 2,7 | 28,3 ± 2,9 | - | | | |
| Peso (Kg) | 34,0 ± 9,7 | 4,7 ± 12,0 | 63,8 ± 12,6 | - | | | |
| Talla (cm) | 137,4 ± 13,4 | 156,0 ± 11,4 | 166,0 ± 8,7 | - | | | |
| IMC (kg/m2) | 17,8 ± 2,6 | 19,9 ± 3,4 | 23,2 ± 4,0 | - | | | |
| z-DMO (Varones) (n = 12) | -1,62 ± 0,63 | - 1,83 ± 1,1 | -1,28 ± 1,1 | F= 1,36; P = 0,217 | -- | -- | -- |
| z-DMO (Mujeres) (n = 23) | -1,38 ± 1,14 | - 1,05 ± 1,2 | - 0,61 ± 1,04 | F= 10,55 P < 0,001 | 0,171 | 0,001 | 0,026 |

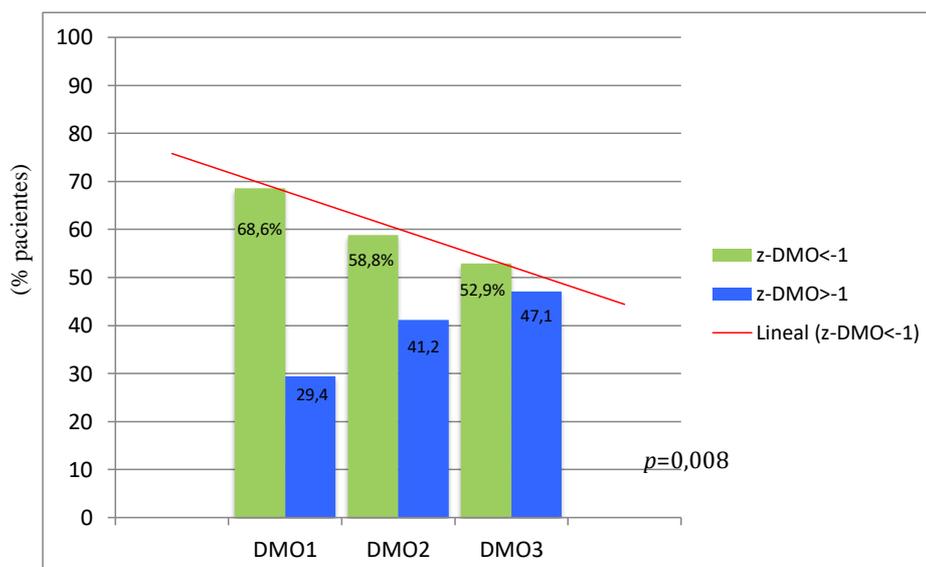
IMC: Índice de masa corporal, DMO1: Densidad mineral ósea 1, DMO2: Densidad mineral ósea 2, DMO3: Densidad mineral ósea 3.

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



Al final del estudio; en 23 pacientes (67,6%) Z-DMO3 fue superior a Z-DMO1, siendo inferior en 11 pacientes (5M, 6F; 32,4%) y solo uno (2,9%) redujo el valor de Z-DMO por debajo de -2,5. No encontramos diferencias en estos dos subgrupos con respecto al IMC, cocientes citrato/creatinina y calcio/citrato, calcidiol, PTH intacta, fosforo ni con los marcadores de remodelado óseo. Sin embargo, el calcio plasmático [9.4 (0.3) vs. 9.7 (0.3) mg/dl; $p= 0.01$) y el cociente calcio/creatinina 0.10 (0.12) vs. 0.18 (0.19) mg/mg; $p= 0.008$] eran inferiores en el subgrupo que mejoró la z-DMO, comparado con el subgrupo que empeoró la misma. Figuras 11 y 12.

Figura 10. Estudio longitudinal. Densidad mineral ósea (Z-DMO) en columna lumbar al inicio y al final del periodo de seguimiento.



| | |
|--|----------------------------------|
| Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/ | |
| Identificador del documento: 3402146 | Código de verificación: lpG7o12i |
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



Figura 11. Estudio longitudinal. Comportamiento del calcio plasmático en los pacientes que mejoran y empeoran la densidad mineral ósea.

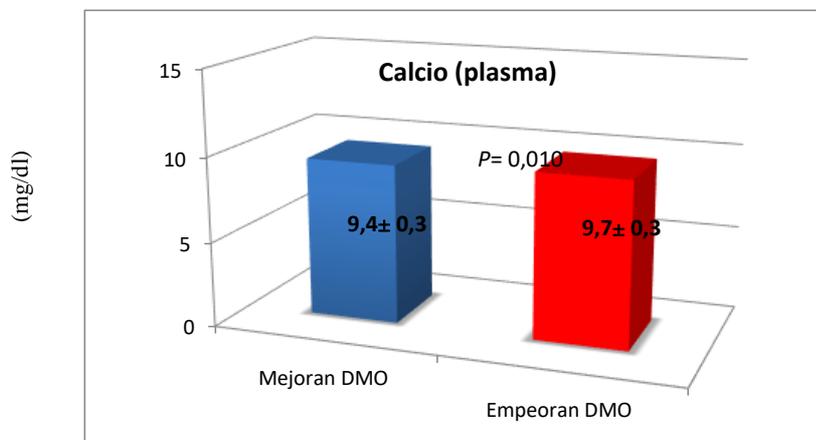
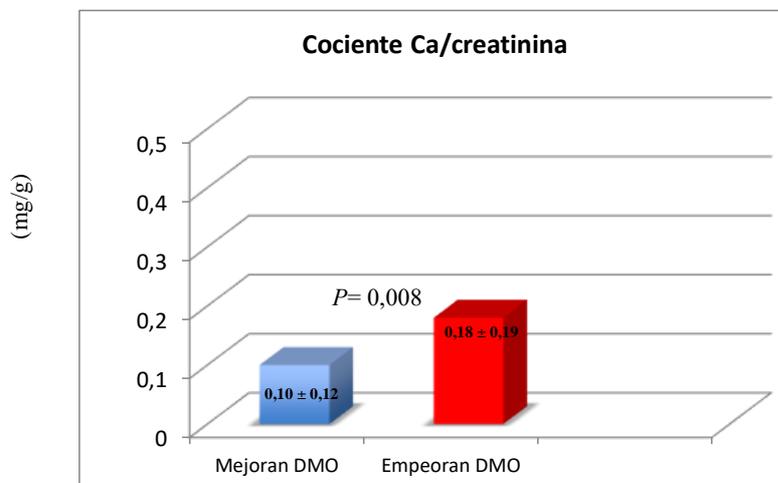


Figura 12. Estudio longitudinal. Comportamiento del cociente calcio/creatinina en los pacientes que mejoran y empeoran la densidad mineral ósea.



7.2.8. Estudio longitudinal. Diferencias según la calciuria.

Primera densitometría ósea. Al dividir la muestra en función de que la calciuria fuera normal o no, aparte de las diferencias obvias en la eliminación urinaria de calcio, se

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



observaron diferencias en los niveles de fosfatasa ácida tartrato-resistente y en los del valor del Z-DMO1 (Tabla XX).

Segunda densitometría ósea. Al dividir la muestra en función de que la calciuria fuera normal o no, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros estudiados. El valor de Z-DMO2 estaba en el límite de la significación [-1,57 ± 1,08 (n= 25) vs. - 0,66 ± 1,57 (n= 9; p= 0,05)]. El número de pacientes a los que se les determinó los marcadores de resorción fue muy escaso.

Tercera densitometría ósea. Al dividir la muestra en función de que la calciuria fuera normal o no, solo se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de fosfatemia [3,19 ± 0,45 (n= 23) vs. 2,81 ± 0,41 mg/dl (n= 9; p= 0,04)]. Tabla XXI.

Tabla XX. *Estudio longitudinal. Variables con significación estadística en los pacientes que persistían con la calciuria elevada o con la calciuria normal en el momento de la primera densitometría ósea.*

| | Calciuria normal (n= 16) | Calciuria elevada (n= 19) | P |
|---|------------------------------------|-------------------------------------|----------|
| Fosfatasa ácida tartrato-resistente (U/l) | 5,68 ± 1,68 | 7,64 ± 1,46 | 0,02 |
| Z-DMO1 | -1,79 ± 1,01 | -1,02 ± 1,09 | 0,037 |



Tabla XXI. Estudio longitudinal. Variables con significación estadística en los pacientes que persistían con la calciuria elevada o con la calciuria normal en el momento de la tercera densitometría ósea.

| | Calciuria normal (n= 23) | Calciuria elevada (n= 9) | P |
|-----------------|-----------------------------|-----------------------------|------|
| Fosfato (mg/dl) | 3,19 ± 0,45 | 2,81 ± 0,41 | 0,04 |

7.2.9. Estudio longitudinal. Diferencias según la densidad mineral ósea.

Primera densitometría ósea. Al separar a los pacientes en dos subtipos según que Z-DMO fuera menor o mayor de -1, no se obtuvieron diferencias en los parámetros estudiados. Tampoco se obtuvieron diferencias al subdividir la muestra según que el Z-DMO1 fuera mayor (n= 23) o menor de -2 (n= 12), ni al clasificarlos en función de que Z-DMO1 fuera mayor de -1 (n= 10) o menor de -2 (n= 12).

Segunda densitometría ósea. Al separar a los pacientes en dos subtipos según que z-DMO2 fuera menor o mayor de -1, los primeros mostraron un IMC significativamente inferior ($18,69 \pm 2,89$ vs. $21,43 \pm 3,55$ kg/m²) (p= 0,02). No se obtuvieron diferencias al subdividir la muestra según que el Z-DMO2 fuera mayor (n= 24) o menor de -2 (n= 10).

Tercera densitometría ósea. Al dividir a los pacientes en dos subtipos según que Z-DMO3 fuera menor o mayor de -1, los primeros mostraron un IMC y un peso significativamente inferior ($21,37 \pm 3,28$ vs. $25,35 \pm 3,68$ kg/m²; p= 0,003) ($58,88 \pm 11,76$ vs $69,71 \pm 11,28$ Kg; p= 0,015). Al subdividir la muestra según que el Z-DMO3 fuera mayor (n= 31) o

| | |
|--|----------------------------------|
| Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/ | |
| Identificador del documento: 3402146 | Código de verificación: lpG7o12i |
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



menor de -2 (n= 4), se observó que estos últimos tenían valores más elevados de potasio y creatinina plasmáticos y más reducidos de fosfatemia con significación estadística. Estos datos no se amplían por la cortedad de la muestra.

7.2.10. Estudio longitudinal. Marcadores óseos. Correlaciones.

Los marcadores de remodelado óseo utilizados fueron diferentes en los periodos de estudio. En la edad pediátrica (DMO1 y DMO2) se utilizó la osteocalcina como marcador de formación ósea, así como y la Fosfatasa ácida tartrato-resistente y Deoxipiridinolina (Dpir) en orina como marcadores de resorción ósea.

Se observó un aumento de osteocalcina en esta etapa en 6 niños, cuatro de ellos mujeres (57%; ns). La mediana de osteocalcina fue de 48,7 ng/ml (RI: 17.9 – 90).

Entre la población pediátrica con valor de Z-DMO menor de -1, cinco niños (71.4%) presentaron aumento de la osteocalcina, mientras que 6 niños con Z-DMO menor de -1 (66.7%) presentaron valores dentro de la normalidad (ns).

Ninguno de los niños con elevación de los niveles de osteocalcina presentó alteraciones de la PTH intacta, ni se observó relación con los niveles de calcidiol, peso, talla o IMC, así como tampoco con la calciuria estimada por el cociente calcio/creatinina urinaria (ns).

En la edad adulta (DMO3), se utilizaron los niveles de Beta Crosslaps, como marcadores de resorción ósea. La mediana fue de 0,48 ng/mgl (RI: 0,19- 1,03). El 35,7% de los pacientes presentaron niveles de Beta Crosslaps elevados (mujeres: n=7; 70%, ns). De los

54

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



pacientes que persistieron con hipercalcemia en la edad adulta, el 40% tuvo un aumento de este marcador, aunque sin significación estadística.

Entre los pacientes con Z-DMO menor de -1 en la edad adulta, solo cuatro pacientes (27%) mostraron un aumento de los niveles de BetaCrosslaps (ns).

Con el resto de los parámetros estudiados como la PTH intacta, los niveles de calcidiol, IMC, hábito de fumar, práctica de ejercicios físicos, el metabolismo calcio-fosfato y la masa ósea no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Correlaciones.

a) Primera densitometría ósea

Se observó una relación del valor de DMO1 tanto con IMC1 ($r= 0,44$; $p= 0,01$) como con los niveles de fosfatasa ácida tartrato-resistente ($r= -0,56$; $p= 0,036$; $n= 15$).

b) Segunda densitometría ósea

Se observó una correlación del valor de DMO2 tanto con IMC2 ($r= 0,37$; $p= 0,04$) como con los niveles del cociente DPir/creatinina ($r= -0,67$; $p= 0,03$; $n= 11$) Asimismo, el valor de ZDMO2 se relacionó de forma directa con el de IMC2 ($r= 0,38$; $p= 0,03$).

c) Tercera densitometría ósea

Se comprobó la existencia de una correlación directa del valor de Z-DMO3 con el cociente calcio/creatinina ($r= 0,4$; $p= 0,02$). Además, se observó una relación inversa entre la fosfatemia y el cociente calcio/creatinina ($r= -0,375$; $p= 0$,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



7.2.11. Estudio longitudinal. Fracturas óseas.

Cinco pacientes (15,2%) (3V, 2 M) padecieron fracturas óseas traumáticas durante el tiempo de seguimiento. Cuatro de ellos mostraron en algunas de las densitometrías, valores de Z-DMO ubicados entre -1,94 y -2,93. Solo uno de ellos indicó tener dolores óseos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el valor de DMO3 o de ZDMO3 al subdividir la muestra entre los que habían tenido o no fracturas óseas. Tampoco se apreciaron diferencias en los otros parámetros estudiados, como se puede observar en la tabla XXII.

Tabla XXII. Estudio longitudinal. Fracturas óseas. Posibles factores relacionados

| | Fracturas (n= 5) | Ausencia de fracturas (n= 28) | P |
|---|----------------------------|--------------------------------------|----------|
| Sexo | | | |
| Mujeres (n;%) | 2 (40%) | 19 (68%) | |
| Varones (n;%) | 3 (60%) | 9 (32%) | Ns |
| IMC adultos (Kg/m ²)(n; media ± DS) | 5 (23,3 ± 2,5) | 27 (22,9 ± 4,2) | Ns |
| Dolores óseos (n; %) | 1 (20%) | 4 (80%) | Ns |
| Práctica de ejercicios (n; %) | 3 (60%) | 14 (50%) | Ns |
| Fumadores (n; %) | 0 (-) | 3 (19%) | Ns |
| Z-DMO < -1 infancia (n; %) | 4 (17%) | 20 (83%) | Ns |
| Z-DMO < -1 adultos (n; %) | 3 (60%) | 14 (52%) | Ns |
| Cociente calcio/creatinina Infancia (mg/mg) (n; media ± DS) | 5 (0,16 ± 0,7) | 28 (0,22 ± 0,09) | Ns |
| Cociente calcio/creatinina adultos (mg/mg) (n; media ± DS) | 5 (0,12 ± 0,05) | 28 (0,16 ± 0,10) | Ns |
| PTHi (pg/ml) (n; media ± DS) | 4 (20,4 ± 6,7) | 27 (25,7 ± 10,8) | Ns |

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



| | | | |
|---|--------------------|---------------------|----|
| Niveles de calcidiol (ng/ml) (n; media \pm DS) | 4 (21,7 \pm 4,8) | 25 (25,2 \pm 8,5) | Ns |
| Osteocalcina infancia (ng/mg)(n; media \pm DS) | 2 (58,0 \pm 25) | 14(48,4 \pm 19) | Ns |
| Beta Crosslaps adultos (ng/mg)(n; media \pm DS) | 4 (0,53 \pm 0,2) | 24 (0,51 \pm 0,2) | Ns |

PTHi: Paratohormona intacta.

7.2.12. Estudio longitudinal. Dolores óseos.

Siete pacientes (20,6%; 1V, 6M) declararon tener dolores óseos. De ellos, cuatro presentaron el valor de Z-DMO3 entre -1 y -2,5, y uno tuvo valores por debajo de -2,5 ($p=0,046$). Los otros dos pacientes presentaron un Z-DMO3 >1 .

Al subdividir la muestra entre los que habían tenido o no ese síntoma, los valores de DMO3 se ubicaron en el límite de la significación [$0,88 \pm 0,06$ ($n= 6$) vs. $0,97 \pm 0,08$ ($n= 29$), $p= 0,05$], así como los valores de Z-DMO3 <-1 ($p=0,046$) y Z-DMO3 $< -2,5$ ($p=0,031$). Tabla XXIII.

Tabla XXIII. Estudio longitudinal. Dolores óseos. Posibles efectos relacionados.

| | Dolor óseo (n= 7) | Ausencia de dolor óseo (n=27) | P |
|---|----------------------|----------------------------------|-------|
| Sexo | | | |
| Mujeres (n;%) | 6 (27%) | 16 (73%) | Ns |
| Varones (n;%) | 1 (8%) | 11 (82%) | |
| IMC adultos (Kg/m ²)(n; media \pm DS) | 6 (21,5 \pm 4,0) | 25 (23,4 \pm 4,0) | Ns |
| Práctica de ejercicios (n; %) | 3 (43%) | 14 (52%) | Ns |
| Fumadores (n; %) | 2 (67%) | 1 (33%) | 0,035 |
| Z-DMO 1 < -1 (n; %) | 6 (25%) | 18 (75%) | 0,097 |
| Z-DMO3 <-1 (n; %) | 4 (28%) | 13 (72%) | 0,046 |
| Z-DMO3 $<-2,5$ (n; %) | 1 (100%) | 0 (0%) | 0,031 |

57

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



| | | | |
|---|--------------------|----------------------|----|
| Cociente calcio/creatinina infancia (mg/mg) (n; media \pm DS) | 6 (0,19 \pm 0,6) | 26 (0,22 \pm 0,9) | Ns |
| Cociente calcio/creatinina adultos (mg/mg) (n; media \pm DS) | 7 (0,17 \pm 0,1) | 26 (0,15 \pm 0,09) | Ns |
| Niveles de calcidiol < 15 ng/ml (n; %) | 0 (0%) | 3 (12,5%) | Ns |
| PTHi (pg/ml)(n; media \pm DS) | 6 (27,3 \pm 17) | 25 (24,5 \pm 8,3) | Ns |
| Osteocalcina (ng/ml) (n; media \pm DS) | 2 (40,1 \pm 31) | 14 (51,0 \pm 18) | Ns |
| Beta Crosslaps (ng/ml) (n; media \pm DS) | 5 (0,42 \pm 0,1) | 23 (0,53 \pm 0,2) | Ns |

PTHi: Paratohormona intacta.

7.2.13. Estudio longitudinal. Prevalencia de litiasis renal. Antecedentes familiares de litiasis.

Ocho de los 31 pacientes a los que se les pudo realizar una ecografía renal (3V, 5M) (25,7%) mostraron datos ecográficos de litiasis en la infancia (cuatro con cálculos y, otros cuatro, con microcálculos) y uno más, había padecido un cólico nefrítico (9/31; 29%). Cinco de ellos tenían el cociente calcio/citrato (riesgo litógeno) elevado. Tres de los pacientes tenían antecedentes familiares de litiasis de primer o segundo grado. No se observaron diferencias en ninguno de los parámetros que aparecen en la tabla XXIV al distribuir a los niños en función de que tuvieran o no litiasis ecográfica.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |

Tabla XXIV. Estudio longitudinal. Características de los pacientes con y sin litiasis en la infancia.

| Ecografía en la infancia (DMO1) | Litiasis (n= 8) | Ausencia de litiasis (n=23) | P |
|--|--------------------|--------------------------------|----|
| Sexo | | | |
| Mujeres (%) | 5 (55,6%) | 16 (70%) | Ns |
| Varones (%) | 4 (44,5%) | 7 (30%) | |
| Edad (años) (media ± DS) | 9,2 ± 2,9 | 11,1 ± 2,6 | Ns |
| Peso (Kg) (media ± DS) | 33,3± 11 | 34,9 ± 9,0 | Ns |
| Talla (cm) (media ± DS) | 134,9 ± 17 | 138,3 ± 11 | Ns |
| IMC(Kg/m ²) (media ± DS) | 17,7± 1,9 | 18,1 ± 2,8 | Ns |
| Antecedentes familiares de litiasis (n, %) | 5 (62,5%) | 16 (84%) | Ns |
| ITU (%) | 0 (0%) | 2 (9,1%) | Ns |
| Fosfatemia (mg/dl)(media ± DS) | 4,5 ± 0,6 | 4,6 ± 0,5 | Ns |
| Sodio en plasma (mEq/l) (media ± DS) | 142,4 ± 0,9 | 140,3± 0,9 | Ns |
| Potasio en plasma (mEq/l) (media ±DS) | 4,3 ± 0,2 | 4,1± 0,3 | Ns |
| Acido urico en plasma (mg/dl) (media ±DS) | 2,8 ± 1,0 | 3,6 ± 1,0 | Ns |
| Z-DMO | - 1,3 ± 0,5 | - 1,6 ± 1,1 | Ns |
| Cociente calcio/creatinina (mg/mg) (media ± DS) | 0,29± 0,1 | 0,27± 0,1 | Ns |
| Cociente calcio/citrato (mg/mg) (media ± DS) | 0,40± 0,3 | 0,29± 0,1 | Ns |
| Riesgo litógeno | 5/8 | | |
| Cociente citrato/creatinina (mg/g) (media ± DS) | 803,1 ± 377 | 821,6± 361 | Ns |

IMC: Índice de masa corporal.



Trece (6V, 7M) de los 32 pacientes adultos a los que se les realizó una ecografía renal (31,2%), mostraron datos ecográficos de litiasis. Nueve de ellos habían tenido episodios de cólicos nefríticos; en dos, se constató la expulsión de un cálculo.

En la tabla XXV, se muestran las características de los pacientes con y sin litiasis ecográfica en la edad adulta, donde llama la atención la reducción de la citraturia en los que presentaron litiasis comparado con los pacientes sin litiasis ($p < 0,032$).

Tabla XXV. Estudio longitudinal. Características de los pacientes con y sin litiasis en la edad adulta.

| Ecografía en la edad adulta (DMO3) | Litiasis (n= 14) | Ausencia de litiasis (n=18) | P |
|--|------------------|-----------------------------|----|
| Sexo | | | Ns |
| Mujeres (n, %) | 8 (57%) | 13 (72%) | |
| Varones (n, %) | 6 (43%) | 5 (28%) | |
| Edad (media \pm DS) | 28,3 \pm 4,0 | 28,2 \pm 2,5 | Ns |
| IMC(Kg/m ²) (media \pm DS) | 23,7 \pm 4,6 | 22,3 \pm 3,5 | Ns |
| Antecedentes familiares de litiasis (%) | 11 (79%) | 12 (80%) | Ns |
| ITU (n, %) | 1 (7,1%) | 1 (5,9%) | Ns |
| Z-DMO (media \pm DS) | 0,90 \pm 1,01 | 0,86 \pm 1,11 | Ns |
| Fosfatemia (mg/dl) (media \pm DS) | 4,6 \pm 0,5 | 3,0 \pm 0,4 | Ns |
| Sodio plasma (mEq/l) (media \pm DS) | 139,8 \pm 2,1 | 140,2 \pm 1,8 | Ns |
| Potasio en plasma (mEq/L) (media \pm DS) | 4,3 \pm 0,3 | 4,4 \pm 0,3 | Ns |
| PTHi (pg/mL) (media \pm DS) | 25,3 \pm 8,2 | 25,0 \pm 11 | Ns |
| Niveles de 25 OH VitD (ng/mL) (media \pm DS) | 27,9 \pm 8,7 | 24,2 \pm 7,3 | Ns |
| Densidad urinaria (mOsm/l) (media \pm DS) | 1016 \pm 6,2 | 1016 \pm 5,6 | Ns |

60

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



| | | | |
|---|--------------|-------------|-------|
| DS) | | | |
| Cociente calcio/creatinina (mg/mg) (media ± DS) | 0,17± 0,11 | 0,15± 0,8 | Ns |
| Cociente citrato/creatinina (mg/g) (media ± DS) | 303,16 ± 164 | 363,68± 343 | 0,032 |
| Cociente oxalato/creatinina (mg/g) (media ± DS) | 18,2 ± 22 | 12,3 ± 5,5 | Ns |

IMC: Índice de masa corporal, ITU: Infección del tracto urinario, PTHI: Paratohormona intacta.

Las características litiásicas ecográficas y el número de pacientes con riesgo litógeno aparecen en la tabla XXVI. En los pacientes con microcálculos existía riesgo litógeno en 2/5 (40%) de los mismos. En cambio, en los pacientes con cálculos, el valor del cociente calcio/citrato estaba elevado en 6/8 (75%). Diez de esos trece pacientes tenían antecedentes familiares de litiasis de primer o segundo grado. En contraste, en doce de 17 pacientes con ecografía normal el riesgo litógeno también estaba incrementado (70,6%).

Tabla XXVI. Estudio longitudinal. Características de los pacientes con litiasis ecográfica. Riesgo litógeno.

| | n | Riesgo litógeno** |
|--|---|-------------------|
| Microcálculos unilaterales | 3 | 1/3 |
| Microcálculos bilaterales | 3 | 1/3 |
| Cálculos* unilaterales | 5 | 4/5 |
| Cálculos* unilaterales y microcálculos en el riñón contralateral | 3 | 2/3 |

* Longitud de 0,3 cm. o mayor. **Cociente calcio/citrato > 0,33

En 30 pacientes se pudo constatar los antecedentes familiares de litiasis renal. Dichos antecedentes fueron positivos en 24 de los casos (80%). La relación entre esos antecedentes y la existencia o no de riesgo litógeno aparece en la tabla XXVII (Ns).

61

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



Tabla XXVII. *Estudio longitudinal. Relación entre los antecedentes familiares de litiasis renal y el riesgo litógeno.*

| | Riesgo litógeno | Ausencia de riesgo litógeno |
|---|-----------------|-----------------------------|
| Ausencia de antecedentes familiares de litiasis. | 5 | 1 |
| Presencia de antecedentes familiares de litiasis. | 16 | 8 |

Los valores de la eliminación urinaria de calcio y citrato en ambos periodos de la vida junto con el dato calculado del cociente calcio/citrato se expresan en la tabla XXVIII. Llama la atención, que, en la edad adulta con respecto a la infancia, existe una disminución de la hipercalciuria (cociente calcio/creatinina) y una menor citraturia (cociente calcio/creatinina). El porcentaje de pacientes con riesgo litógeno (calcio/citrato urinario > 0,33mg/mg) disminuyó entre el diagnóstico (15/28; 53,6%), el primer estudio (13/32; 40,6%) y segundo estudio densitométrico (8/28; 28,6%). Sin embargo, aumentó significativamente en la edad adulta (21/30; 70%) (Tabla XXIII y figura 13).

Tabla XXVIII. *Anomalías metabólicas causantes de cálculos en los tres periodos estudiados.*

| | DMO1 | DMO2 | DMO3 | Modelo F; P | P DMO1 vs. DMO2 | P DMO1 vs. DMO3 | P DMO2 vs. DMO3 |
|---------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Cociente Ca/Cr (mg/mg) | 0,22 ± 0,09 (n = 33) | 0,17 ± 0,10 (n = 32) | 0,16 ± 0,10 (n = 32) | F= 10,83; P < 0,001 | 0,004 | 0,001 | 0,591 |
| Cociente | 822,6 ± 362,0 | 603,0 ± 280,4 | 350,5 ± 335,4 (n= | F= 15,61; P < 0,001 | 0,036 | <0,001 | 0,014 |

62

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

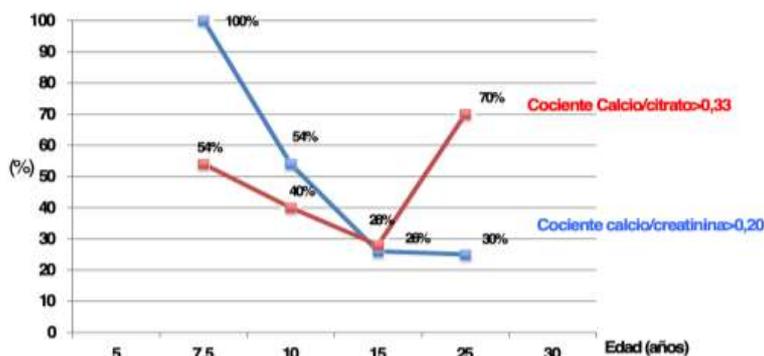
| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



| | | | | | | | |
|---|------------------|-----------------|----------------|------------------------|-------|-------|-------|
| citrato/Cr orina (mg/g) | (n= 32) | (n= 28) | 29) | | | | |
| Cociente Ca/citrato orina (mg/mg) | 0,29 ± 0,16 | 0,73 ± 1,50 | 0,70 ± 0,54 | F = 8,90; P = 0,001 | 0,480 | 0,003 | 0,999 |
| Riesgo litógeno | 13/32 (40,6%) | 8/28 (28,6%) | 21/30 (70%) | | | | |

Cociente Ca/Cr: Cociente calcio/creatinina, Cociente citrato/cr: Cociente citrato/creatinina, Cociente ca/citrato: Cociente calcio/citrato.

Figura 13. Representación gráfica de la frecuencia de hipercalciuria y del cociente calcio/citrato elevado al diagnóstico y en los momentos en los que se realizaron las tres densitometrías óseas sucesivas.



Solo cuatro pacientes padecieron nefrolitiasis en ambas edades. Finalmente, se analizó si los pacientes que persistían con hipercalciuria en la edad adulta fueron los que presentaban mayor prevalencia de litiasis. Se comprobó que solo cuatro pacientes mostraron litiasis de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



los que continuaban con hipercalcemia comparado con seis pacientes con litiasis en los que la calciuria se había normalizado.

7.2.14. Estudio longitudinal. Manejo renal del agua. Capacidad de concentración renal.

Desde el punto de vista cualitativo, el manejo renal del agua estuvo alterado en la edad pediátrica en 9/29 casos (31%) [cuatro con osmolalidad urinaria máxima (UOsm) reducida y cinco con V/GFR elevado], mientras que en adultos esta alteración fue observada en 7/29 casos (24.1%) (seis con UOsm máxima reducida y uno con V/GFR elevado).

En ambas edades de la vida, se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de V/FGR pero no en los de la UOsm urinaria máxima (tabla XXIX).

No se observó concordancia en los resultados de los parámetros que estudian el manejo renal del agua, en ambos momentos de la vida. Así, solo tres de los nueve niños con el manejo renal del agua mostraron el mismo defecto en la edad adulta.

Tabla XXIX. Estudio longitudinal. Parámetros que estudian el manejo renal del agua en ambos momentos de la vida

| | Edad pediátrica | Edad adulta | P |
|-----------------------------------|-----------------|---------------|-------|
| UOsm* máxima (mOsm/kg) (n= 16) | 867,8 ± 159,8 | 917,2 ± 120,2 | Ns |
| V/FGR (ml/100 ml FGR) (n= 24) | 0,85± 0,42 | 0,59± 0,24 | 0,009 |

Uosm máxima: Osmolalidad urinaria máxima, V/FGR: Volumen urinario por cada 100ml de filtrado glomerular.*

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



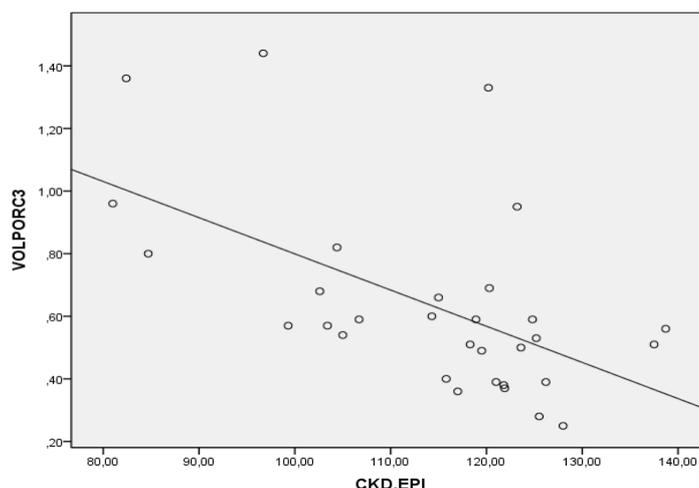
No se demostraron diferencias estadísticas de la UOsm y de V/GFR en relación con la presencia o ausencia de cálculos renales en la ecografía realizada en la edad adulta.

Como ya se ha indicado, en la edad adulta tres pacientes mostraron un FGR estimado por CKD-EPI entre 80 y 90 ml/min/1,73 m². Dos de ellos, tenían alteración en el manejo renal del agua (uno, la UOsm urinaria máxima reducida y, el otro, el V/FGR elevado).

No se encontró una relación entre el cociente Ca/Cr y los parámetros que estudian el manejo renal del agua en las edades pediátricas y adulta. En cambio, en la edad adulta, se observó una correlación negativa de V/FGR tanto con el FGR CKD-EPI ($r = -0,56$; $p = 0,001$) (figura 14) como con la Uosm urinaria máxima ($r = -0,38$; $p = 0,04$).

Finalmente, se observó una correlación negativa entre la edad y la osmolalidad urinaria máxima en la edad adulta ($r = -0,39$; $p = 0,03$) (figura 15).

Figura 14. Estudio longitudinal. Relación negativa entre V/FGR y FGR CKD-EPI en la edad adulta ($r = -0,56$; $p = 0,001$)



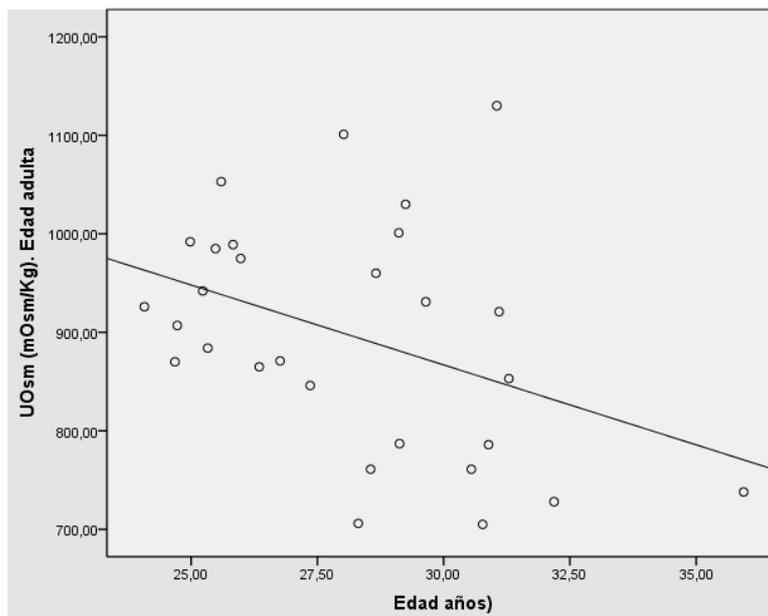
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



Figura 15. Estudio longitudinal. Relación entre edad y la osmolaridad urinaria máxima en la edad adulta ($r = -0,39$; $p = 0,03$)



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



DISCUSIÓN

En este trabajo se han incluido 35 pacientes con HI que fueron estudiados tanto en la edad pediátrica (DMO1) como en la edad adulta (DMO3). La diferencia entre ambos momentos fue 17,7 años de media (figura 7) con un punto intermedio de realización de la densitometría alrededor de la adolescencia (DMO2). En nuestro conocimiento, es la primera vez que se emprende un estudio de estas características.

Los síntomas y signos que indujeron a determinar la calciuria inicialmente a esos pacientes en la infancia fueron muy dispares, como se ha descrito en la Introducción y se ha confirmado en la sección de Resultados^{12-15,77}. Así, fueron frecuentes las infecciones urinarias y los síntomas miccionales, a veces, asociados entre sí. Otros síntomas de presentación fueron el dolor abdominal inespecífico o en forma de cólico renal y la hematuria macro o microscópica.

El concepto actual de la HI incide en el concepto de que no se debe considerar una enfermedad sino una anomalía metabólica que se asocia con la posibilidad de la formación, en algún momento de la vida, de cálculos renales o de padecer fracturas o infecciones urinarias. La frecuencia de estas tres opciones es baja con lo que, al diagnóstico en la edad pediátrica, se insiste a los padres, uno de los cuales, al menos, es portador de la misma entidad, en que no se trata de una enfermedad *sensu stricto*⁹⁹. Por ello, al diagnóstico se recomiendan siempre normas dietéticas para prevenir, en lo posible, la formación de cálculos renales. Han pasado afortunadamente los tiempos en que se instauraba universalmente tratamiento con tiazidas por un tiempo indeterminado¹⁰⁰⁻¹⁰¹. En nuestra serie, seis de los niños (17,1%) recibieron tratamiento farmacológico y solo cuatro

67

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



de ellos, tiazidas. El uso de sales de calcio o de vitamina D, especialmente, en la adolescencia, no estuvo en relación con la propia HI (tabla XVII).

Al diagnóstico, puede observarse como, a pesar de la hipercalciuria, solo el 53,6% de los pacientes tenían riesgo litógeno, debido a unos adecuados niveles de citraturia (tabla VIII).

En los estudios transversal y longitudinal en el momento de la primera densitometría ósea, el cociente calcio/citrato estaba incrementado en el 34,4% (tabla II) y 40,6% (tabla X), respectivamente.

Los parámetros relativos a la edad, somatométricos y los niveles plasmáticos y urinarios determinados correspondientes a la primera densitometría ósea se citan en las tablas IX y X. Los valores de creatinina, iones, calcio, fosfato y PTH intacta fueron normales en ese momento.

Solo en dos casos se comprobó hipouricemia. A principios de los años 70 se describió en Israel la asociación de hipouricemia, hipercalciuria y pérdida de masa ósea^{102,103}. En los años 90, nuestro Grupo observó dicha agrupación en niños¹⁰⁴ que, poco después, asociamos de alguna forma con la alta frecuencia de HI en la isla de La Gomera⁷⁰. Desde hace más de 20 años no se publica nada sobre esta asociación, lo que revela que no se contempla en la actualidad como una entidad clínica independiente.

Respecto a los marcadores óseos, como ya se ha señalado, es difícil saber sus niveles estaban elevados o no dada la gran variabilidad de sus valores en distintos momentos de la infancia⁸⁴⁻⁸⁸.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



En el estudio longitudinal, es digno de mención que desde el diagnóstico (7,8 años de media) (tabla VIII) hasta la realización de la primera densitometría ósea (10,5 años de media), casi la mitad de los pacientes había reducido y normalizado la calciuria (45,7%) (Tabla X). Ello se tradujo, como ya se ha referido, en una reducción del riesgo litógeno (40,6%). 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. Este hecho fue publicado por Aladjem et al. en 1996 ¹⁰⁵, pero es un dato muy poco reconocido en la literatura sobre el tema. Es probable que esta circunstancia esté en relación con una situación de recuperación de masa ósea (*catch up*) y de mayor aporte de calcio al hueso, como se comentará más adelante.

Los parámetros relativos a la edad, somatométricos y los niveles plasmáticos y urinarios de los parámetros determinados correspondientes a la segunda densitometría ósea aparecen en las tablas XI y XII. La edad media en este momento era de 14,5 años con un rango amplio (9,9-19,5 años).

Los valores sanguíneos eran normales, incluida la uricemia, con las salvedades descritas para los marcadores óseos. En este momento, la frecuencia de hipercalciuria era muy baja (26,5%), así como la de riesgo litógeno (28,6%) (Tabla XII).

Los parámetros relativos a la edad, somatométricos y los niveles plasmáticos y urinarios de los parámetros determinados correspondientes a la tercera densitometría ósea (edad adulta) se mencionan en las tablas XIII y XIV.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



En este momento, tres pacientes tenían un FGR menor de 90 ml/min/1,73 m² (entre 80-90 ml/min/1,73 m²), cuatro hipofosfatemia (2,2-2,4 mg/dl) y siete valores de calcidiol inferiores a 20 ng/ml (10,3-18,8 ng/ml). En todos los casos, los niveles de PTH intacta fueron normales.

Tres de los pacientes se ubicaron en el estadio G2-KDIGO (8,6%). La reducción del FGR en pacientes con HI ha sido descrita escasamente. En una de las primeras series dedicada a la relación entre FGR y urolitiasis, Kristensen et al. comunicaron que el aumento en los niveles séricos de creatinina y la reducción del aclaramiento de creatinina eran comunes en pacientes con cálculos de estruvita, aunque no en aquellos con cálculos mixtos de estruvita y oxalato de calcio. Esos autores indicaron que los cálculos mixtos ocurren presumiblemente debido a una infección secundaria que acontece en pacientes hipercalcémicos que comienzan formando cálculos de oxalato de calcio¹⁰⁶.

Se ha comunicado que la asociación de nefrolitiasis con enfermedad renal terminal oscila entre 1,8 %¹⁰⁷ y 3,2% de los casos¹⁰⁸. En la última de estas series (Jungers et al.) se encontraron, según la composición de los cálculos y las bases genéticas presentes en los pacientes, las siguientes causas de daño glomerular renal grave: cálculos de origen infeccioso (estruvita) (42,2%), cálculos de calcio (26,7%), nefrolitiasis de ácido úrico (17,8%) y enfermedades hereditarias (incluyendo hiperoxaluria primaria tipo 1 y cistinuria; 13.3%)¹⁰⁸.

En una cohorte constituida por 171 pacientes que habían formado cálculos de calcio de origen idiopático comunicada por Marangella et al., el 18% padecía insuficiencia renal

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



leve pero ningún paciente alcanzó enfermedad renal terminal durante un seguimiento medio de 3,5 años¹⁰⁹.

Entre 2000 sujetos formadores de cálculos no seleccionados consecutivos reunidos por Gupta et al., solo 33 pacientes (1,7%) tenían insuficiencia renal leve o moderada¹¹⁰.

En otra serie publicada por Ounissi et al., la proporción de pacientes con nefrolitiasis y enfermedad renal terminal fue de solo 0,63%. Las causas de esa última fueron cálculos de origen infeccioso (estruvita) (40%), cálculos de calcio como componente principal (hiperparatiroidismo primario, 15,56%; hipercalciuria familiar: 4,44%, etiología desconocida, 6.66%; 26,67%), hiperoxaluria primaria tipo 1 (17,78%) y litiasis de ácido úrico (15,56%)¹¹¹. En fin, en dos trabajos firmados por Rule et al. no se cita la HI como causa de enfermedad renal crónica^{112,113}.

En nuestro caso, es desconocida la razón por la que esos tres pacientes tenían el FGR levemente reducido, al no tener relación con la litiasis (solo uno tuvo microcálculos en la infancia). La única explicación factible es que nacieran con una menor dotación nefronal. En todo caso, queda por definir para el futuro si la HI debe considerarse como una nueva causa de enfermedad renal crónica en ausencia, incluso, de urolitiasis.

Como se indicó en la Introducción, Broadus et al. sugirieron que la pérdida urinaria de fosfato podía ser la causa de la hipercalciuria observada en la HI²². Ello podría ser debido a que la hipofosfatemia estimula la síntesis de calcitriol y, por ende, incrementa la absorción intestinal de calcio. En nuestros cuatro pacientes adultos con hipofosfatemia no

71

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



se pueden sacar conclusiones al respecto puesto que dos tenían normocalciuria y los otros dos, hipercalciuria. Ninguno de ellos tenía los niveles de PTH intacta elevados. Más bien, se podría pensar que la hipofosfatemia podría ser secundaria a un aumento de las necesidades corporales debido a un incremento de la actividad osteoblástica, o bien, a que esos pacientes fueran portadores de un polimorfismo en algún transportador tubular que pudiera favorecer una pérdida urinaria de fosfato. En este último sentido, aunque la muestra es corta, en el momento de la tercera densitometría de nuestro estudio (Apartado 7.2.8.) se observó que los pacientes que mantenían hipercalciuria tenían niveles de fosfatemia más bajos que aquellos con calciuria normal e, igualmente, existía una relación inversa entre la fosfatemia y el cociente calcio/creatinina (Apartado 7.2.10.).

En 2005, varios grupos de investigación alemanes y el nuestro propio, comunicamos que en pacientes de la isla de La Gomera existía un locus que se relacionaba con la presencia de HI¹¹⁴. El gen presuntamente involucrado es *SLC34A3* (9q33.2-34.2) que codifica el transportador de fosfato NPT2c que es el responsable del 15% de la reabsorción proximal de fosfato. Mutaciones en este gen originan el cuadro denominado *raquitismo hipofosfatémico con hipercalciuria*²⁴. Este hecho no es de extrañar puesto se han asociado con litiasis hipercalciurica algunos polimorfismos presentes en doce genes. Algunos de ellos codifican proteínas relacionadas en la reabsorción tubular de calcio y fosfato (*VDR*, *SLC34A1*, *SLC34A4*, *CLDN14*, *CaSR*, *TRPV6*), otros están involucrados en la prevención de la precipitación de sales de calcio (*CaSR*, *MGP*, *OPN*, *PLAU*, *UMOD*) y otro más interviene en el manejo renal del agua en el túbulo proximal renal (*AQP1*). La actividad del último de esos genes (*DGKH*) es desconocida¹¹⁵.

72

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

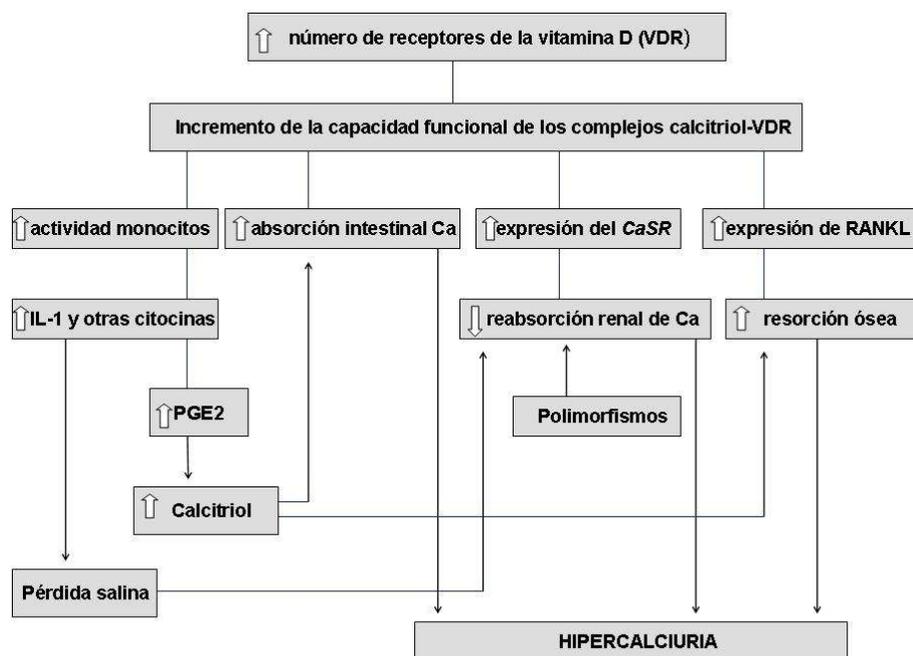
Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



En definitiva, en la actualidad se asume que, en la litiasis cálcica asociada generalmente a HI, pueden intervenir dos tipos de factores causales, a saber, un incremento de los receptores de la vitamina D (hipercalciuria idiopática) asociado o no a la presencia de ciertos polimorfismos en algunos genes que codifican algunas proteínas involucradas en la reabsorción tubular de calcio y fosfato y en la prevención de la precipitación de las sales de calcio (nefrolitiasis cálcica) (figura 16)⁹⁹.

Figura 16. Fisiopatología de la HI propuesta recientemente por nuestro Grupo⁹⁹



Respecto a los niveles de calcidiol reducidos observados en siete de los pacientes, no creemos que tengan relación con la HI ni con sus consecuencias. Así, tres de ellos tenían

| | |
|--|----------------------------------|
| Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/ | |
| Identificador del documento: 3402146 | Código de verificación: lpG7o12i |
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



un valor de Z-DMO3 menor de -1 y otros tres, hipercalcemia. Ambas situaciones solo coincidían en uno de los pacientes. Como se ha indicado, en ninguno de esos casos los niveles de PTH intacta estaban elevados.

En relación con los parámetros urinarios en la edad adulta (Tabla XIV), ningún paciente tenía hiperuricosuria. En tres casos, la EFNa estaba incrementada, pero sin afectar la calciuria, puesto que era normal en los tres pacientes. La albuminuria solo estaba incrementada en un caso en el que el FGR era normal. El porcentaje de hipercalcemia era similar al referido en el momento de la segunda densitometría ósea (Tabla XII) (25,7% vs. 26,5%), pero el riesgo litógeno era muy superior (70% vs. 28,6%), debido al importante descenso de la citraturia.

Al comparar los parámetros sanguíneos determinados en ambas edades, se observaron diferencias entre algunos parámetros que son ya bien conocidas en situación fisiológica, a saber, incremento de los niveles de creatinina y ácido úrico y descenso de los de fosfatemia (tabla XV).

Es difícil explicar la razón por la que algunos pacientes con HI a lo largo de la evolución, generalmente en la adolescencia y edad adulta, reducen tanto la calciuria¹⁰⁵ como la citraturia, lo que repercute en el valor del cociente calcio/citrato.

En la figura 13 se representa el comportamiento de la calciuria y del cociente calcio/citrato en los cuatro puntos de observación que configuran este estudio. El porcentaje de

74

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



hipercalciuria desciende desde el 100 % de los pacientes (por definición) hasta la cuarta parte de los mismos con porcentajes similares en el tercer (segunda densitometría) y cuarto punto del estudio (tercera densitometría). La representación del cociente calcio/citrato es irregular con sus porcentajes más elevados en el primer punto (diagnóstico) y en el cuarto momento del estudio (tercera densitometría).

Dos grupos brasileños han descrito la asociación de HI con hipocitraturia, pero sin delimitar la causa ni el momento de esa reducción^{116,117}. En nuestra práctica clínica hemos observado, además, en algunas de las familias de niños con HI, que algunos de sus padres con urolitiasis tenían hipocitraturia y normocalciuria. En un estudio longitudinal, nuestro grupo observó que, en algunos pacientes en la adolescencia, se produce una cierta recuperación (*catch-up*) espontánea de la densidad mineral ósea¹¹⁸ hecho que, como se ha comprobado en el estudio que nos ocupa, es más evidente en adultos jóvenes. Para formar hueso es necesario el concurso adecuado de álcalis. No debe olvidarse que el hueso es la mayor reserva de sales alcalinas del organismo^{119,120}. Nuestra hipótesis es que la hipocitraturia tardía observada en la HI sería un signo indirecto de la existencia de una mayor actividad osteoblástica junto a una menor actividad osteoclástica que precisaría, además de mayores cantidades de calcio (se normaliza la calciuria) y de fosfato, el concurso de cantidades suplementarias de álcalis. Una vez que se reabsorbe desde la luz al interior de la célula, el citrato se puede metabolizar por la *ATP citrato liasa citoplásmica* a oxaloacetato y acetyl-CoA o ser transportado a las mitocondrias en las que la aconitasa mitocondrial lo transforma en isocitrato para incorporarse al ciclo de Krebs^{121,122}(figura 17). Un aumento en la excreción urinaria de citrato se asocia con una disminución en la

75

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



actividad de la *ATP citrato liasa citoplásmica* cortical renal y de la aconitasa mitocondrial¹²². A la inversa, también es válido¹²³. Cuando, en el ciclo de Krebs el citrato^{2-/3-} se convierte en CO₂ y H₂O, se consumen dos o tres iones H⁺, una reacción equivalente a generar bicarbonato. En resumen, la reabsorción proximal de citrato estaría incrementada cuando existe una mayor actividad osteoblástica. La hipocitraturia sería un signo indirecto indicativo de una mayor formación de bicarbonato que es necesario cuando se incrementa la actividad osteoblástica. Podría ser ésta una explicación para la hipocitraturia tardía observada en algunos de los pacientes con HI¹²⁴. Otra posibilidad sería el desarrollo de una acidosis tubular distal incompleta (ATRD_i). Ninguno de nuestros pacientes tuvo nefrocalcinosis ni niveles bajos de potasio. Si los pacientes tuvieran una ATRD_i, permanecerían con hipercalciuria e hipocitraturia. En este sentido, no existirían diferencias en los niveles de citrato urinario cuando comparamos los pacientes adultos que mantenían una excreción urinaria de calcio elevada comparado con aquellos que la habían normalizado. Además, en una ATR distal incompleta, se observaría una pérdida de masa ósea y no una ganancia.¹²⁵⁻¹²⁶ Así, de los ocho pacientes que mantuvieron una elevada excreción urinaria de calcio en la edad adulta, solo tres tenían un cociente citrato/creatinina menor de 250 mg/g y los tres habían aumentado la z-DMO entre la primera y la tercera densitometría, por lo que es poco probable que sufrieran una ATR distal incompleta.

En la literatura existen varias series de adultos con hipocitraturia idiopática asociada a litiasis renal.¹²⁷⁻¹²⁸ En ninguno de estos trabajos se reconoce el origen de la reducción de los niveles de citrato en orina. A la vista de nuestros resultados, se puede plantear la

76

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

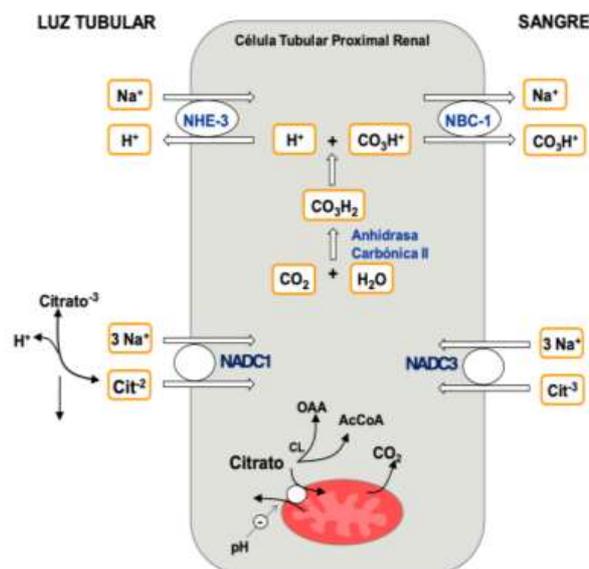
Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |

hipótesis de que algunos de estos adultos con hipocitraturia idiopática tenían HI en la infancia.

En todo caso, en la práctica diaria, algunos pacientes adultos con litiasis cálcica “idiopática” en los que la calciuria sea normal, es probable que de niños fueran portadores de HI. En la edad adulta, solo se hallaría hipocitraturia y, quizás, una cierta reducción de masa ósea.

Figura 17: Manejo renal del citrato en túbulo proximal renal.



En la figura 17 se observa como el citrato (cit^{2-}) se reabsorbe en la membrana apical de las células del túbulo proximal renal, gracias al cotransportador sodio-dicarboxilato, NADC1. Se acoplan tres iones Na^+ por cada anión divalente. Una vez reabsorbido, en el interior de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



la célula se puede metabolizar por la *ATP citrato liasa citoplásmica* a oxaloacetato (OAA) y acetyl-CoA (AcCoA) o ser transportado a las mitocondrias en las que la aconitasa mitocondrial lo transforma en isocitrato para entrar en el ciclo de Krebs. Aunque en menor proporción, el cotransportador NaDC3 de la membrana basolateral introduce cit^{3-} en la célula. Cuando el citrato^{2-/3-} se convierte en CO_2 y H_2O , se consumen dos o tres iones H^+ , una reacción equivalente a generar bicarbonato. Es sugestivo pensar que un incremento de la concentración de CO_2 intracelular procedente de las mitocondrias, podría generar gracias a la acción de la anhidrasa carbónica intracelular (AC II), nuevo bicarbonato que pasaría a la sangre por el lado basolateral gracias al cotransportador $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ (NBC-1) (supra), pero este posible mecanismo no lo hemos visto descrito¹²⁴.

El estudio del comportamiento de la densidad mineral ósea es el objetivo fundamental de este trabajo. La explicación de nuestros resultados es difícil debido a la complejidad de un órgano como el hueso en el que pueden estar involucrados múltiples factores en la ganancia o pérdida de masa ósea. Básicamente, no se observaron diferencias entre los valores de Z-DMO1 y de Z-DMO2 pero el valor de Z-DMO3 fue significativamente superior al de los otros dos previos (Tabla XVIII, Figuras 8 y 9).

En la edad pediátrica, en el estudio transversal, el 61,7% de los pacientes mostró un valor de Z-DMO menor de -1 (tablas III y IV). En el estudio longitudinal, en la primera y segunda densitometrías, el 70,6% y el 58,8% de los pacientes tenían un valor de Z-DMO menor de -1, respectivamente. En la edad adulta, ese porcentaje se redujo a 52,9%.

Es frecuente en estudios realizados en niños con HI la observación de que existe una disminución en la densidad mineral ósea (DMO), particularmente en la columna

78

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



vertebral¹²⁹. Un tema de preocupación actual es que la hipercalciuria persistente podría ser un factor contribuyente importante de disminución de la masa ósea a largo plazo. Una de las preguntas más importantes en este contexto es si la osteoporosis se inicia durante la infancia en niños con HI debido a una imposibilidad para alcanzar un adecuado pico de masa ósea en la edad adulta. En un estudio previo, nuestro grupo observó que el 30% entre 73 niños hipercalciúricos investigados, tenía valores de Z.DMO menores de -1³². Esta asociación de osteopenia e HI fue confirmada más tarde por Freundlich¹³⁰, Penido¹³¹ y Schwaderer y sus colaboradores¹³², quienes informaron que 38, 37 y 47%, respectivamente, de los niños estudiados con HI mostraron un valor de Z-DMO menor de -1.

Como ya se ha indicado en la Introducción de este trabajo, una porción importante del calcio que se elimina por la orina en los casos de HI, procede del hueso debido a un incremento de la resorción ósea. Este incremento podría ser secundario al efecto del estímulo de la resorción ósea secundario a un aumento en la producción de IL-1 y de otras citocinas por parte de los monocitos^{34,35} (Figura 1). El otro mecanismo explicativo del incremento de resorción ósea estaría asociado a un incremento de receptores de la vitamina D presentes en el hueso y, por ende, a un aumento de la sensibilidad al calcitriol^{52,53}

Sea como fuere, algunos hallazgos encontrados en nuestros pacientes ratifican la existencia de ese mecanismo resortivo incrementado, al menos, en niños. Así, en el estudio transversal se observó una correlación negativa entre los niveles de fosfatasa ácida tartrato-resistente y la densidad mineral ósea ($r = -0,27$; $p = 0,02$; figura 4), dato confirmado en la sección longitudinal en el momento de realizar la primera densitometría ósea

79

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



(Apartado 7.2.10 de los Resultados). En ese momento de la primera densitometría, los niveles de fosfatasa ácida tartrato-resistente estaban más elevados en los niños que mantenían la hipercalciuria (Tabla XX). Asimismo, en el momento de la segunda densitometría ósea, también se comprobó una correlación negativa entre el valor de DMO2 y los niveles del cociente DPir/creatinina (Apartado 7.2.10 de los Resultados).

Cuando existe un incremento de resorción, es decir, de actividad osteoclástica que se acompaña simultáneamente de un aumento compensatorio de la actividad osteoblástica, no existe repercusión en la masa ósea. Cuando la actividad compensatoria osteoblástica es inadecuada, se traduce en una pérdida progresiva de masa ósea⁴⁶.

En el estudio transversal, los niños con Z-DMO menor de -1 mostraron niveles de osteocalcina estadísticamente superiores que aquellos con valores superiores de Z-DMO (tabla IV) en un intento, seguramente, compensatorio. Igualmente, en el mismo estudio transversal, los niños con calciuria normalizada tenían niveles de osteocalcina significativamente superiores (tabla VI) y existía una correlación negativa esos niveles y los del cociente calcio/creatinina (figura 3). Este hallazgo debe interpretarse el sentido de que la calciuria se normaliza porque existe un mayor aporte al hueso como reflejan los niveles de osteocalcina. En este sentido, en el estudio transversal, la calciuria se reducía en los niños con Z-DMO menor de -1, lo que repercutía en un mayor valor del cociente calcio/citrato en los pacientes con Z-DMO mayor de -1 (tabla V). Además, se observó una correlación directa entre DMO y Z-DMO con el cociente calcio/citrato (tabla VII).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



A partir de la adolescencia y en los adultos jóvenes, aparecería un mecanismo “nuevo” de recuperación de masa ósea en los pacientes con HI. Este fenómeno, no descrito en la literatura sobre el tema, lo hemos corroborado en nuestro estudio (tabla XVIII, figura 8), con una mayor eficacia en mujeres (tabla XIX). Esta mejora debe estar relacionada con una mejora en la función osteoblástica y una reducción de la actividad osteoclástica. Sea como fuere, en nuestro trabajo dejó de observarse una relación entre la DMO (tercera densitometría) y los marcadores óseos que había sido comprobada en la infancia, si bien es verdad que la fosfatasa alcalina por su origen múltiple no es buen marcador de actividad osteoblástica.

La mejoría y recuperación parcial de la DMO en adultos jóvenes debe estar en relación con dos factores, a saber, el efecto positivo de las hormonas sexuales y el incremento de masa corporal.

En fisiología, el pico óptimo de masa ósea parece estar relacionado con una secreción de andrógenos adecuadamente sincronizada. En adultos, los andrógenos están involucrados en el mantenimiento del esqueleto masculino¹³³ y pueden influir en la salud ósea al unirse directamente a los receptores de andrógenos o a los receptores de estrógenos indirectamente por la vía de aromatización a estrógenos. Los estudios celulares han mostrado que los andrógenos estimulan la proliferación de preosteoblastos y la diferenciación de los osteoblastos. El estrógeno convertido suprime la formación de osteoclastos y la actividad de resorción, al bloquear el activador del receptor de la vía del ligando del factor nuclear k-B. Los estudios epidemiológicos en humanos han demostrado

81

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



una relación significativa entre los niveles de estrógenos y testosterona con la DMO y el riesgo de fractura^{134,135}. Los estudios experimentales en humanos han mostrado que los estrógenos son necesarios para suprimir la resorción ósea, pero tanto los andrógenos como los estrógenos son indispensables para la formación de hueso¹³⁶.

Quizás, este efecto prioritario de los estrógenos en la formación de masa ósea¹³⁷, explique que las mujeres mostraran una mayor recuperación de DMO que los hombres (tabla XIX). El segundo componente en la mejoría de la DMO, en nuestra serie, es el aumento de masa corporal. Es conocido que tanto el aumento de peso¹³⁸ como la práctica de ejercicio físico conducen a un aumento de la DMO.¹³⁹ Un estudio realizado en Brasil informó que la masa corporal magra es el principal predictor de masa ósea al final de la adolescencia, independientemente del sexo¹⁴⁰. En el caso de niños enfermos, se ha comunicado una correlación positiva entre DMO reducida y un índice de masa corporal reducido. Un claro ejemplo es el caso de la anorexia nerviosa en la que la ganancia el peso se asocia con un ascenso en la DMO¹⁴¹. A este respecto, dos trabajos de nuestro Grupo apoyan el efecto positivo de la masa corporal. En el primero, se estudió un conjunto de niños afectos de síndrome nefrótico idiopático, en los que se observó que aquellos que tenían osteopenia exhibían un valor significativamente menor de IMC que aquellos con una DMO normal¹⁴². En el segundo, se incluyeron 22 niños con una edad media de 11,7 años que habían recibido tratamiento con tiazidas durante un periodo medio de 2,4 años. Al final del seguimiento, el valor de Z-DMO había mejorado espontáneamente en 23 de los 32 niños controles (72%) y en 12 de los 22 pacientes tratados con tiazidas (54%). La conclusión que se obtuvo es que la mejoría observada en ambos grupos estaba en relación con el

82

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



incremento de masa corporal y no con el posible efecto positivo del fármaco en el caso de los pacientes.¹⁴³

En un trabajo en el que se estudiaron los efectos del ejercicio físico en niños japoneses, se llegó a la conclusión de que la densidad ósea aumenta al tiempo que un incremento en la masa muscular cuando los niños participaron en juego moderado y actividades de ejercicio físico durante aproximadamente dos horas diarias¹⁴⁴. En relación con el tema, Sardinha et al. informaron recientemente que la actividad física vigorosa diaria durante, al menos, 25 minutos diarios parece mejorar la salud del cuello femoral óseo en niños¹⁴⁵.

En nuestra serie, el efecto de la masa corporal ya estaba presente desde el primer momento. Así, en el estudio transversal se observó un valor de IMC inferior en aquellos niños con Z-DMO menor de -1 (tabla IV) y una correlación positiva entre IMC y la DMO (figura 3). Además, en el estudio longitudinal se apreció una correlación directa del valor de DMO1 con el de IMC1 (Apartado 7.2.10). En el momento de la segunda densitometría, aquellos pacientes con un Z-DMO2 menor de -1 mostraron un IMC significativamente inferior que aquellos con un Z-DMO2 mayor de -1 (Apartado 7.2.9). En este sentido, los valores de DMO2 y de ZDMO2 se correlacionaron de forma directa con el de IMC2 (Apartado 7.2.10). Igualmente, al realizar la tercera densitometría ósea, los pacientes con un valor de Z-DMO3 menor de -1, mostraron un IMC y un peso significativamente inferior que aquellos con un valor de Z-DMO3 mayor de -1 (Apartado 7.2.9).

En relación con la presencia de fracturas y dolores óseos, poco se puede concluir dada la cortedad, afortunada, de casos patológicos. Se observó una cierta relación en ambas

83

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



circunstancias con valores bajos de Z-DMO (Apartado 7.2.11 y 7.2.12, respectivamente), aunque no en todos los casos. Un valor reducido de DMO predispone a la aparición de fracturas, pero no debe desdeñarse el factor más importante, es decir, la naturaleza e intensidad del impacto o caída causal. Los médicos que trabajan en estos temas saben que, por supuesto, no siempre que el Z-DMO es menor de -2 o -2,5 se producen fracturas espontáneas. Es evidente que, aunque una DMO reducida identifica a las personas con mayor riesgo de fracturas, la mayoría de ellas ocurren en individuos que tienen reducciones menos marcadas en la masa ósea o una DMO normal, ya que, aunque individualmente tienen menor riesgo, numéricamente se incluyen muchas más personas más en esa zona de la población¹⁴⁶. En nuestros pacientes adultos tampoco hemos podido usar algoritmos de riesgo de fracturas como el *Garvan Fracture Risk Calculator*, FRAX Index, por tener nuestros casos menos de 50 años de edad¹⁴⁷⁻¹⁴⁸. La dificultad conceptual se amplía hacia la propia definición de osteoporosis en niños y adolescentes. Así, en la creada por la *Sociedad Internacional de Densitometría Clínica* (ISDC), se incluye no solo el valor de Z-DMO sino, también, el haber padecido fracturas: “Combinación de una densidad mineral ósea (DMO) reducida de más 2DS por debajo de la media corregida por el tamaño y una historia significativa de fracturas causadas por traumas pequeños definida, arbitrariamente, como la presencia de dos o más fracturas de huesos largos a los 10 años de edad o de tres o más fracturas óseas de huesos largos a cualquier edad hasta la edad de 19 años”. En la segunda definición, no se incluye el valor de la DMO: “Una o más fracturas vertebrales en ausencia de traumatismos de alta energía o de enfermedad local, independientemente de la DMO”¹⁴⁹.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



En relación con los dolores óseos, el primer comentario a realizar es de que se trata de un síntoma y, por ello, difícil de cuantificar y de valorar. Su relación con la osteoporosis es conocida desde antiguo¹⁵⁰. También, es necesario distinguir entre el dolor óseo *sensu stricto* y los episodios de dolor agudo de espalda causados por una compresión vertebral debido a una fractura patológica¹⁵¹. La presencia del primero es conocida en pacientes afectados de causas secundarias conocidas de osteoporosis como leucemia¹⁵² y mieloma¹⁵³. En adolescentes, el dolor óseo se ha asociado con la denominada osteoporosis idiopática juvenil¹⁵⁴, que en algunos de los casos se acompaña de hipercalciuria¹⁵⁵⁻¹⁵⁷. En esta variante de osteoporosis, no parece que existe una predilección por el sexo¹⁵⁸. No obstante, al menos, las dos pacientes con dolor óseo y valores de Z-DMO3 por debajo de -2, hubieran sido etiquetadas en otro contexto de *osteoporosis idiopática juvenil*.

Pasando a la litiasis ecográfica, su frecuencia aumentó desde un 29 a un 40,6% al pasar desde la infancia a la edad adulta (Apartado 7.2.13 de los Resultados del estudio longitudinal). Esto podría aducirse que debe estar en relación con un incremento del riesgo litógeno que se incrementa desde 40,6% en la primera densitometría (tabla X) a 70% en la tercera (tabla XIV). No obstante, es preciso tener en cuenta que el crecimiento de un cálculo en las papilas renales es muy lento y depende de muchos factores favorecedores y protectores¹⁵⁹, entre ellos, las normas dietéticas que debimos inculcar a nuestros pacientes cuando eran niños.

Esta situación ya la definió el urólogo estadounidense Alexander Randall (1883-1951) quien escribió que “un cálculo renal es conocido clínicamente tan solo después de que su

85

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



crecimiento haya alcanzado lo que podríamos llamar su madurez. Es evidente el hecho de que este crecimiento ha requerido tiempo, así como también lo es que durante este tiempo ha existido un silencio sintomático”¹⁶⁰.

En los pacientes adultos con microcálculos existía riesgo litógeno en el 40% de los mismos y en los portadores de cálculos de 0,3 cm o más, el valor del cociente calcio/citrato estaba elevado en el 75% de los mismos. No obstante, en el 70,6% de los pacientes con ecografía normal el riesgo litógeno también estaba incrementado. Esto explica la complejidad inherente en la formación de los cálculos.

La litiasis renal puede definirse como una alteración de las condiciones naturales de cristalización de la orina. Los factores que participan en la formación de cristales pueden ser muy diversos y por este motivo la litiasis renal es una patología claramente multifactorial. El tiempo que se requiere para generar un cristal depende fundamentalmente de su propia naturaleza, de la sobresaturación de la disolución (exceso de soluto en la disolución), de la presencia de partículas sólidas preexistentes (los llamados nucleantes heterogéneos) y de la presencia de inhibidores de la cristalización^{161,162}. Estos últimos son sustancias que debido a su estructura química interaccionan con el núcleo o las caras del cristal, interfiriendo notablemente en su formación y/o desarrollo, reduciendo o previniendo los procesos de cristalización. El citrato, magnesio, pirofosfato, ciertos glicosaminoglicanos, nefrocalcina y fitato son los principales inhibidores de la cristalización. El más importante de ellos, es el citrato, razón por la que interviene en la fórmula del riesgo litógeno que hemos usado en este trabajo. El

86

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



citrato no reabsorbido en el túbulo proximal se une al calcio en la orina tubular y forma una sal soluble, el citrato de calcio. Además, al disminuir la concentración de calcio, se reduce la saturación urinaria tanto del oxalato como del fosfato cálcicos¹⁶³.

El citrato es un potente inhibidor de la agregación de cristales preformados de OxCa, especialmente la forma trivalente. Se une a la superficie de los cristales y forma un complejo OxCa-citrato que impide la agregación de cristales. La importancia de esta acción reside en que la agregación de cristales juega un papel básico en el proceso de formación de los cálculos. Por lo tanto, un mecanismo protector de la formación de los mismos renales es la de disponer de una adecuada capacidad para inhibir la agregación de cristales^{164,165}.

Todas las orinas humanas están sobresaturadas con respecto al oxalato cálcico, de tal manera que el grado de sobresaturación resulta más elevado para los individuos hipercalcúricos y/o hiperoxalúricos¹⁶⁶.

La orina humana puede contener además una amplia variedad de nucleantes heterogéneos tales como agregados proteicos, residuos celulares, bacterias, etc.; además, en este aspecto, también, debe considerarse la capacidad nucleante de los epitelios renales alterados. De hecho, estudios recientes han demostrado que los factores morfo-anatómicos pueden jugar un importante papel en la calculogénesis. Así se explicaría que un paciente recidivante en el que la orina generada es de suponer que tendrá la misma composición en los dos riñones, sólo forme cálculos en uno de ellos. Cuando el desarrollo de cristales se produce en la vejiga urinaria, éstos normalmente se eliminan sin dificultad como cristaluria asintomática.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



Se debe establecer claramente la diferencia entre los parámetros de riesgo litógeno, que son aquellos que suponen un riesgo de cristalización y que únicamente dependen de las concentraciones urinarias de las sustancias implicadas en dicha cristalización, de aquellos parámetros de riesgo metabólico, asociados a los hábitos, estilos de vida. Además, individuos sin riesgo metabólico pueden presentar riesgo litógeno. La clave radica en la diuresis, parámetro enormemente importante y determinante en la litogénesis.

Además, se debe resaltar que un único parámetro urinario alterado no es suficiente para suponer riesgo litógeno. Es necesario que coincidan varias concentraciones o parámetros alterados para que se inicie el proceso de cristalización, motivo por el cual la litiasis renal es una patología claramente multifactorial, como ya se ha comentado.

En nuestro estudio, no se observaron diferencias en ninguno de los parámetros estudiados en la infancia al distribuir los pacientes en función de que fueran portadores o no de litiasis ecográfica. Sin embargo, en la edad adulta se observó una disminución del cociente calcio/citrato en los pacientes con litiasis ecográfica.

Finalizando con el manejo renal del agua, éste se analizó mediante la determinación de la capacidad de concentración urinaria y del V/FGR en orina. La concentración de orina es el resultado de un complejo mecanismo glomerulo-tubular que culmina en la estimulación de la arginina vasopresina (ADH) mediada por la estimulación de acuaporinas y diseñadas para reabsorber agua en el túbulo colector renal. La capacidad de concentración renal depende de un suministro adecuado del ultrafiltrado glomerular a los túbulos, un

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



intersticio medular hipertónico, un mecanismo de contracorriente medular estructuralmente intacto y de la permeabilidad normal al agua en los túbulos colectores en respuesta a la ADH¹⁶⁷. La capacidad de concentración es altamente dependiente de la médula renal¹⁶⁸. No es sorprendente, por lo tanto, que cuando hay un defecto en cualquiera de los muchos factores involucrados en un mecanismo muy complejo, la capacidad de concentrar la orina se deteriora tempranamente.

En datos publicados recientemente por nuestro Grupo, observamos que la osmolalidad urinaria máxima se altera cuando existe pérdida de parénquima renal (una o más cicatrices, riñón único, hipodisplasia, enfermedad renal crónica), en los casos en los que existe un aumento de presión en las nefronas (reflujo vesicoureteral, obstrucción de la unión ureteropélvica) y en los casos de inflamación aguda en el parénquima renal (pielonefritis aguda)¹⁶⁹.

El volumen de orina está estrechamente relacionado con la función glomerulo-tubular y la capacidad de concentración. Se ha establecido que el 99% del contenido de fluido en el ultrafiltrado glomerular se reabsorbe a lo largo de los túbulos renales. Cuando se altera cualquiera de los diferentes mecanismos implicados en la capacidad de concentración, existe un aumento en el volumen urinario que, sin embargo, puede no ser clínicamente detectable en los casos leves. Se sabe desde hace muchos años que el volumen urinario aumenta y la capacidad de concentración empeora progresivamente en relación con el deterioro de la filtración glomerular¹⁷⁰.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



El volumen urinario corregido por 100 ml de FGR rara vez se usa en la práctica diaria. Los resultados obtenidos por nuestro grupo en un estudio previo muestran que el volumen urinario corregido por 100 ml de FGR es un parámetro fácil de calcular que puede usarse como marcador para detectar la pérdida de parénquima renal y es casi tan sensible como la osmolaridad urinaria máxima¹⁷¹. Este aserto se confirma por la correlación inversa demostrada en nuestro estudio entre ambos parámetros (Apartado 7.2.14)

La alteración del manejo renal de agua en pacientes adultos con HI fue descrita por primera vez por Gill and Bartter en 1961. Estos autores verificaron que este defecto podría estar relacionado con el exceso de calcio y que no dependía de un fallo grave del transporte de sodio¹⁷². Gill y Bartter observaron una alteración de la reabsorción máxima de agua libre (TcH₂O) durante la diuresis osmótica en tres individuos con hipercalciuria. El aclaramiento de agua máximo negativo fue normal en estos mismos pacientes cuando se corrigió la hipercalciuria. En 1976, Backman estudió 41 pacientes adultos con cálculos renales recurrentes idiopáticos e investigó la excreción de electrolitos durante la hidropenia y la diuresis acuosa. Todos los pacientes tenían una capacidad de concentración normal según la determinación de TcH₂O¹⁷³. En un trabajo posterior sobre este tema realizado en pacientes adultos, Heilberg et al. confirmaron que el calcio urinario alto no interfiere en la concentración urinaria¹⁷⁴. Por el contrario, Suki et al. observó una reducción de la osmolaridad urinaria máxima en adultos con HI (701 ± 138 mOsm/kg) en relación con los controles (1108 ± 72 mOsm/kg). Estos autores postularon que este defecto de concentración no es consecuencia de la hipercalciuria ya que la reducción de la excreción de calcio por administración oral de fosfato no logró corregir ese defecto¹⁷⁵.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



En pacientes pediátricos con HI estudiados por Stapleton y Miller, la osmolaridad urinaria después de 18 horas de privación de líquidos varió de 700 a 1018 mOsm/kg, con un valor medio de 864 ± 34 mOsm/kg que fue estadísticamente menor que los controles ($1059 \pm 31,2$ mOsm/kg). Tres de los diez niños estudiados (30 %) mostraron valores por debajo de 800 mOsm/kg¹⁷². En otro estudio pediátrico, el 10,2% (5/49) de pacientes con HI tenían una osmolaridad urinaria máxima reducida¹⁷⁶.

La existencia de un posible defecto en la capacidad de concentración en pacientes con HI se ha relacionado con la misma hipercalcemia a través de su posible efecto estimulante sobre el receptor sensible al calcio (CaSR) o el deterioro en el mecanismo de concentración debido a depósitos de sales de calcio en el parénquima renal.

En este sentido, ha sido descrito que la activación del CaSR de la superficie celular en las membranas apicales de las células principales del ducto medular interno (IMCD)^{177,178} reduce la acuaporina-2 y por lo tanto, la tasa de reabsorción de agua¹⁷⁹. Incluso, se ha postulado que en la modulación del volumen urinario a través de la activación de IMCD, CaSR podría ser un mecanismo importante de protección contra la formación de cálculos¹⁸⁰.

Aunque los mecanismos que relacionan la concentración de iones de calcio con la abundancia de acuaporinas en la membrana están bien respaldados por experimentos en células y animales¹⁸¹⁻¹⁸³. Sin embargo, la relevancia de este mecanismo en humanos con cálculos renales cálcicos no parece ser significativa¹⁸⁴. Este efecto, sería mucho más notable en casos de hipercalcemia¹⁸⁵. Además, en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, CaSR reduce la reabsorción activa de Na^+ y Cl^- por inhibición del canal de potasio

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



ROMK (y de forma indirecta, del cotransportador NKCC2), lo que induce una disminución de la carga luminal positiva necesaria para la reabsorción pasiva de Ca^{2+} , Mg^{2+} y Na^{+} ¹⁸⁶. Este defecto de reabsorción de Na^{+} se acompañaría de una pérdida obligada de agua.

En nuestro estudio, el manejo renal del agua se alteró en el 31% de los niños y en el 24,1% de los adultos, por lo que la activación del CaSR de la superficie celular debe ser contemplada como probable. Además, en este estudio, no se encontraron diferencias en los valores de la osmolalidad urinaria máxima al comparar los valores correspondientes a ambas edades. Incluso el V/FGR fue significativamente inferior en la edad adulta (Tabla XXIX). Es sugestivo indicar que la cierta mejoría en el manejo renal del agua en la edad adulta temprana coincide con una reducción de la frecuencia de la hipercalciuria (figura 13).

Dos de los tres pacientes con reducción del FGR tenían alteración en el manejo renal del agua. Como se ha indicado previamente, ambas situaciones son coincidentes¹⁶⁹⁻¹⁷¹. Así, Franklin Epstein en 1966 escribió: “La capacidad de los riñones para excretar una orina concentrada se deteriora junto con otras funciones renales cuando los riñones se cicatrizan progresivamente y se reduce la cantidad de parénquima renal funcional. El filtrado glomerular renal y la capacidad de concentración se reducen, por lo tanto, aproximadamente en paralelo en muchas enfermedades comunes que provocan una cicatrización generalizada de los riñones”¹⁷⁰. En este sentido, observamos una correlación negativa estadísticamente significativa entre V/FGR y el FGR (figura 14).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



Nuestro Grupo, en dos estudios transversales previos, encontró una reducción de la osmolalidad urinaria máxima en el 14 % de los niños ($n= 42$; $8,3 \pm 3,1$ años) y en el 48 % de los adultos ($n= 52$; $39,7 \pm 11,8$ años) con HI^{183,184}. Aunque los resultados no son exactamente comparables porque en el presente estudio también hemos incluido el valor de V/FGR, la frecuencia de alteración en el manejo renal del agua en los adultos incluidos en el primer trabajo fue mucho más elevada que la actual.

En ese estudio previo, se observó que los adultos con HI y capacidad de concentración deteriorada, en relación con aquellos con manejo renal del agua normal, tenían una mayor eliminación urinaria de prostaglandina E2 y una mayor frecuencia de cálculos ecográficos en el parénquima renal^{187, 188}.

La menor frecuencia de defecto en la capacidad de concentración en la edad adulta en el estudio actual en comparación con el estudio transversal anterior se puede explicar por tres razones:

- a) Una edad más joven (media: 28,2 años) que la de los pacientes del estudio previo (media: 39,7 años). En teoría, existiría una menor opción de depósitos cálcicos en el parénquima renal y, por lo tanto, de alterar el mecanismo de concentración urinario. En este sentido, la correlación negativa observada en el estudio actual entre la edad y la osmolalidad urinaria máxima en la edad adulta es significativa.
- b) Calciuria inferior (19 pacientes habían normalizado la relación calcio/creatinina) que la observada en pacientes en el estudio transversal inicial en el que todos eran hipercalcémicos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



- c) El posible efecto preventivo sobre los depósitos cristalinos en el parénquima renal debido al tratamiento dietético y farmacológico recomendado a nuestros pacientes en la edad pediátrica.

La alteración del manejo renal del agua fue observada en aproximadamente un tercio de los pacientes con HI, y esta no se alteró tras 20 años después del diagnóstico. Es difícil saber si estos resultados positivos pueden ocurrir, además de la reducción de la frecuencia de hipercalciuria, por un cierto cumplimiento de la dieta protectora recomendada y el tratamiento farmacológico administrado en el diagnóstico de HI en la edad pediátrica.

Finalmente, debemos mencionar las limitaciones inherentes a nuestro estudio: a) El número de pacientes incluidos en el estudio longitudinal fue limitado, b) Los marcadores de remodelado óseo estudiados fueron diferentes en la infancia y edad adulta, lo que impidió correlacionar los mismos marcadores en ambas etapas. c) La ausencia de un grupo control de niños sanos para comparar la densidad mineral ósea basal y tras el seguimiento limita la interpretación de nuestros resultados. Por otro lado, la fortaleza de nuestro estudio es que es la primera vez, que nosotros sepamos, que se describe en la literatura la evolución de la densidad mineral ósea así como de los parámetros bioquímicos y de litogenicidad en una población con hipercalciuria idiopática desde la infancia hasta la edad adulta con una media de seguimiento de $17,7 \pm 1,4$ años.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



CONCLUSIONES

1. La eliminación urinaria de calcio en pacientes con hipercalciuria idiopática no es permanente, de tal modo que, en la adolescencia y edad adulta temprana, el cociente calcio/creatinina en la primera orina del día solo se mantiene elevado en un 25% de los casos.
2. La densidad mineral ósea está disminuída en una proporción elevada de niños con hipercalciuria idiopática. Sin embargo, se observa una recuperación parcial de la misma en la edad adulta temprana que es más marcada en el sexo femenino y en los casos con mayor incremento de la masa corporal.
3. La normalización de la excreción urinaria de calcio en el tiempo puede ser un signo bioquímico indirecto de recuperación de la masa ósea.
4. El riesgo litógeno se incrementa en la edad adulta temprana debido a un descenso notable en los niveles de citrato urinario.
5. La alteración de la capacidad de concentración urinaria fue observada en aproximadamente un tercio de los pacientes y no se alteró tras casi 20 años después del diagnóstico.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



BIBLIOGRAFÍA

1. Flocks RH. Calcium and phosphorus excretion in the urine of patients with renal or ureteral calculi. J Urol 1940; 44:183.
2. Butler AM, Wilson JL, Farber S. Dehydration and acidosis with calcification at renal tubules. J Pediatr 1936; 8:489-499.
3. De Toni G. Remarks on the relations between renal rickets (renal dwarfism) and renal diabetes. Acta Paediatr 1933; 16:479-484.
4. Royer P, Mathieu H, Gerbeaux S, Frédérick A, Rodríguez-Soriano J, Dartois AM et al. L'hypercalciurie idiopathique avec nanisme et atteinte rénale chez l'enfant. Ann Pediatr (Paris) 1962; 38:767-783.
5. Edwards NA, Hodgkinson A. Metabolic studies in patients with idiopathic hypercalciuria. Clin Sci 1965; 29:143-157.
6. Pak CY, Ohta M, Lawrence EC, Snyder W. The hypercalciurias. Causes, parathyroid functions, and diagnostic criteria. J Clin Invest 1974; 54:387-400.
7. Olmer M, Berland Y, Argemi B. Absence of secondary hyperparathyroidism in most patients with renal hypercalciuria. Kidney Int Suppl 1983; 16:S175-179.
8. Alhava EM, Juuti M, Karjalainen P. Bone mineral density in patients with urolithiasis. A preliminary report. Scand J Urol Nephrol 1976; 10:154-156.
9. Aladjem M, Barr J, Lahat E, Bistritzer T. Renal and absorptive hypercalciuria: a metabolic disturbance with varying and interchanging modes of expression. Pediatrics 1996; 97:216-219.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



10. Malluche HH, Tschoepe W, Ritz E, Meyer-Sabellek W, Massry SG. Abnormal bone histology in idiopathic hypercalciuria. J Clin Endocrinol Metab 1980; 50:654-658.
11. Messa P, Mioni G, Montanaro D, Adorati M, Antonucci F, Favazza A et al. About a primitive osseous origin of theseo-called 'renal hypercalciuria'. Contrib Nephrol 1987; 58:106-110.
12. Roy S 3rd, Stapleton FB, Noe HN, Jerkins G. Hematuria preceding renal calculus formation in children with hypercalciuria. J Pediatr 1981; 99:712-715.
13. Kalia A, Travis LB, Brouhard BH. The association of idiopathic hypercalciuria and asymptomatic gross hematuria in children. J Pediatr 1981; 99:716-719.
14. Moore ES. Hypercalciuria in children. Contrib Nephrol 1981; 27:20-32.
15. Cervera 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; 76:271-278.
16. 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.
17. 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; 61:490-495.
18. Verberckmoes R, van Damme B B, Clement J, Amery A, Michielsen P. Bartter's syndrome with hyperplasia of renomedullary cells: successful treatment with domethacin. Kidney Int 1976; 9:302-307.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



19. Buck AC, Lote CJ, Sampson WF. The influence of renal prostaglandins on urinary calcium excretion in idiopathic urolithiasis. *J Urol* 1983; 129:421-426.
20. 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; 43:61-66.
21. Henriquez-La Roche C, Rodríguez-Iturbe B, Parra G. Increased urinary excretion of prostaglandin E₂ in patients with idiopathic hypercalciuria is a primary phenomenon. *Clin Sci (Lond)* 1992; 83:75-80.
22. 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; 58:161-169.
23. 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; 104:112-117.
24. Tieder M, Modai D, Samuel R, Arie R, Halabe A, Bab I et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria. *N Engl J Med* 1985; 312:611-617.
25. Clubbe WH. Family disposition to urinary concretions. *Lancet* 1874; 2:823.
26. Pak CY, McGuire J, Peterson R, Britton F, Harrod MJ. Familial absorptive hypercalciuria in a large kindred. *J Urol* 1981; 126:717-719.
27. 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; 55:369-373.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



28. Muldowney FP, Freaney R, Moloney MF. Importance of dietary sodium in the hypercalciuria syndrome. *Kidney Int* 1982; 22:292-296.
29. 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; 66:140-146.
30. 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; 39:1193-1205.
31. 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.
32. García-Nieto V, Ferrández C, Monge M, de Sequera M, Rodrigo MD. Bone mineral density in pediatric patients with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 1997; 11:578-583.
33. Mundy GR, Luben RA, Raisz LG, Oppenheim JJ, Buell DN. Bone-resorbing activity in supernatants from lymphoid cell lines. *N Engl J Med* 1974; 290:867-871.
34. 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; 56:408-413.
35. Pacifici R, Rothstein M, Rifas L, Lau KW, Baylink DJ, Avioli LV, Hruska K. Increased monocyte interleukin-1 activity and decreased vertebral bone density in

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



- patients with fasting idiopathic hypercalciuria. J Clin Endocrinol Metab 1990; 71: 138-145.
36. Ghazali A, Fuentès V, Desaint C, Bataille P, Westeel A, Brazier M, Prin L, Fournier A. Low bone mineral density and peripheral blood monocyte activation profile in calcium stone formers with idiopathic hypercalciuria. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82:32-38.
37. 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; 57:183-191.
38. Weisinger JR. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria: The role of bone. Kidney Int 1996; 49:1507-1518.
39. 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 E₂ by cells cultured from rheumatoid synovial tissues. FEBS Lett 1981; 124:253.
40. Wark JD, Taft JL, Michelangeli VP, Veroni MC, Larkins RG. Biphasic action of prostaglandin E₂ on conversion of 25-hydroxyvitamin D₃ to 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in chick renal tubules. Prostaglandins 1984; 27:453-463.
41. Maierhofer WJ, Gray RW, Cheung HS, Lemann J Jr. Bone resorption stimulated by elevated serum 1,25-(OH)₂-vitamin D concentrations in healthy men. Kidney Int 1983; 24:555-560.
42. Roodman GD, Ibbotson KJ, MacDonald BR, Kuehl TJ, Mundy GR. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ causes formation of multinucleated cells with

100

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



- several osteoclast characteristics in cultures of primate marrow. Proc Natl Acad Sci USA 1985; 82:8213-8217.
43. 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, eds. Renal Stone Disease. Crystallization Process, Pathophysiology, Metabolic disorders and Prevention. Paris: Elsevier, 1997:99-100.
44. Beasley D, Dinarello CA, Cannon JG. Interleukin-1 induces natriuresis in conscious rats: role of renal prostaglandins. Kidney Int 1988; 33:1059-1065.
45. 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; 22:1041-1048.
46. García Nieto V, Ruiz Rabaza A, Monge M, Vázquez C. Biochemical markers of bone activity in children with idiopathic hypercalciuria. Pediatr Nephrol 2001; 16:C15.
47. Favus MJ, Coe FL. Evidence for spontaneous hypercalciuria in the rat. Miner Electrol Metab 1979; 2:150-154.
48. Bushinsky DA, Favus MJ. Mechanism of hypercalciuria in genetic hypercalciuric rats. Inherited defect in intestinal calcium transport. J Clin Invest 1988; 82:1585-1591.
49. Kim M, Sessler NE, Tembe V, Favus MJ, Bushinsky DA. Response of genetic hypercalciuric rats to a low calcium diet. Kidney Int 1993; 43:189-196.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| Firmado por: | Fecha: |
|---|---------------------|
| GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



50. 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; 91:661-667.
51. Yao J, Kathpalia P, Bushinsky DA, Favus MJ. Hyperresponsiveness of vitamin D receptor gene expression to 1,25-dihydroxyvitamin D₃. A new characteristic of genetic hypercalciuric stone-forming rats. *J Clin Invest* 1998; 101:2223-2232.
52. Krieger NS, Stathopoulos VM, Bushinsky DA. Increased sensitivity to 1,25(OH)₂D₃ in bone from genetic hypercalciuric rats. *Am J Physiol* 1996; 271:C130-C135.
53. Bushinsky DA, Neumann KJ, Asplin J, Krieger NS. Alendronate decreases urine calcium and supersaturation in genetic hypercalciuric rats. *Kidney Int* 1999; 55:234-243.
54. Tsuruoka S, Bushinsky DA, Schwartz GJ. Defective renal calcium reabsorption in genetic hypercalciuric rats. *Kidney Int* 1997; 51:1540-1547.
55. Yao JJ, Bai S, Karnauskas AJ, Bushinsky DA, Favus MJ. Regulation of renal calcium receptor gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in genetic hypercalciuric stone-forming rats. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1300-1308.
56. 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; 360:692-694.
57. Vezzoli G, Arcidiacono T, Paloschi V, Terranegra A, Biasion R, Weber G et al. Autosomal dominant hypocalcemia with mild type 5 Bartter syndrome. *J Nephrol* 2006; 19:525-528.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



58. 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;89:4937-4943.
59. 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; 3:1446-1452
60. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Lüthy R et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89:309-319.
61. Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, Dougall WC, Tometsko ME, Roux ER et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature* 1997; 390:175-179.
62. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ, Riggs BL. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2000; 15:2-12.
63. Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 2001; 142:5050-5055.
64. Kostenuik PJ, Shalhoub V. Osteoprotegerin: a physiological and pharmacological inhibitor of bone resorption. *Curr Pharm Des* 2001, 7:613-635.
65. Lee SK, Lorenzo JA. Parathyroid hormone stimulates TRANCE and inhibits osteoprotegerin messenger ribonucleic acid expression in murine bone marrow cultures: correlation with osteoclast-like cell formation. *Endocrinology* 1999; 140:3552-3561.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



66. Freundlich M, Alonzo E, Vellorin-Font E, Weisinger JR. Increased osteoblastic activity and expression of receptor activator of NF-kappaB ligand in nonuremic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2198-2204.
67. Roux S, Meignin V, Quillard J, Meduri G, Guiochon-Mantel A, Femand JP et al. RANK (receptor activator of nuclear factor-kappaB) and RANKL expression in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2002; 117:86-92.
68. Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, Hicks DG, Schwarz EM. Mechanisms of TNF-alpha and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest* 2003; 111:821-831.
69. Gonzalez EA. The role of cytokines in skeletal remodelling: Possible consequences for renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:945-950.
70. Melián JS, García Nieto V, Sosa AM. Herencia y prevalencia de hipercalciuria en la población infantil de la isla de La Gomera. *Nefrología* 2000; 20:510-526.
71. Holmes G. Urinary calculi in Fiji Indians. The curry kidney. *Med J Aust* 1971; 2:755-756.
72. Sorokin M. Hospital morbidity in the Fiji islands with special reference to the saccharine disease. *S Afr Med J* 1975; 49:1481-1485.
73. Editorial. Curry kidney. *Br Med J* 1976; 2:69-70.
74. Soucie JM, Thun MJ, Coates RJ, McClellan W, Austin H. Demographic and geographic variability of kidney stones in the United States. *Kidney Int* 1994; 46:893-899.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



75. Edvardsson V, Elidottir H, Indridason OS, Palsson R. High incidence of kidney stones in Icelandic children. *PediatrNephrol* 2005; 20:940-944.
76. 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.
77. López MM, Castillo LA, Chávez JB, Ramones C. Hypercalciuria and recurrent urinary tract infection in Venezuelan children. *Pediatr Nephrol* 1999; 13:433-437.
78. Jodal U, Winberg J. Management of children with unobstructed urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 1987; 1:647-656.
79. Santos F, García Nieto V. Función renal basal. En: *Nefrología Pediátrica*, 2ª ed. García Nieto V, Santos F, Rodríguez-Iturbe B, eds. Madrid: Aula Médica 2006, pp. 39-49
80. Riesco M, Barceló A, Castanyer B, Pérez G, Vila M. Desoxipiridinolina en orina como marcador de resorción ósea *Rev Diagn Biol* 2001; 50:70-73.
81. Galván Fernández C, Oliva Hernández C, Suárez López de Vergara RS, Rodríguez Hernández PJ, Allende Riera A, García-Nieto V et al. Glucocorticoides inhalados y metabolismo óseo en niños asmáticos. *An Pediatr* 2007; 66:468-474
82. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI et al.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150:604-612.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| Firmado por: | Fecha: |
|---|---------------------|
| GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



83. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, Holick MF, Gunton JE. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endoc Rev* 2013;34:33-83.
84. Delmas PD, Glorieux FH, Delvin EE, Salle BL, Melki I. Perinatal serum bone Gla-protein and vitamin D metabolites in preterm and fullterm neonates. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65:588-591.
85. Loughead JL, Mimouni F, Ross R, Tsang RC. Postnatal changes in serum osteocalcin and parathyroid hormone concentrations. *J Am Coll Nutr* 1990; 9:358-362.
86. Gundberg CM, Lian JB, Gallop PM. Measurements of gamma-carboxyglutamate and circulating osteocalcin in normal children and adults. *Clin Chim Acta* 1983 28; 128:1-8.
87. Fujimoto S, Kubo T, Tanaka H, Miura M, Seino Y. Urinary pyridinoline and deoxypyridinoline in healthy children and in children with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1922-1928.
88. Shaw NJ, Dutton J, Fraser WD, Smith CS. Urinary pyridinoline and deoxypyridinoline excretion in children. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42:607-612.
89. Bonde M, Qvist P, Fledelius C, Riis BJ, Christiansen C. Applications of an enzyme immunoassay for a new marker of bone resorption (CrossLaps): follow-up on hormone replacement therapy and osteoporosis risk assessment. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:864-868.
90. Ubalde E, García de Jalón A, Abad A, Loris C. Excreción urinaria de calcio en niños sanos. Estudio colaborativo multicéntrico. *Nefrología* 1988;8:224-230.

106

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



91. So NP, Osorio AV, Simon SD, Alon US. Normal urinary calcium/creatinine ratios in African-American and Caucasian children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16:133-139.
92. Kruse K, Kracht U, Kruse U. Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 1984; 143:25-31.
93. Hoppe B, Kemper MJ. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:403-413.
94. Stapleton FB, Kroovand RL. Stones in childhood. En: *Kidney stones. Medical and surgical management*. Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM, eds. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996, pp. 1065-1080.
95. 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.
96. Srivastava T, Winston MJ, Auron A, Alon US. Urine calcium/citrate ratio in children with hypercalciuric stones. *Pediatr Res* 2009; 66:85-90.
97. Aronson AS, Svenningsen NW. DDAVP test for estimation of renal concentrating capacity in infants and children. *Arch Dis Child* 1974; 49: 654-659.
98. Monnens L, Smulders Y, van Lier H, de Boo T. DDAVP test for assessment of renal concentrating capacity in infants and children. *Nephron* 1981; 29: 151-154.
99. García Nieto VM, Luis Yanes MI, Tejera Carreño P, Perez Suarez G, Moraleda Mesa T. La hipercalciuria idiopática revisada. Anomalía metabólica o

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



- enfermedad? Nefrologia 2019; 39:592-602. pii: S0211-6995(19)30091-8. doi: 10.1016/j.nefro.2019.02.011.
100. Alon US, Zimmerman H, Alon M. Evaluation and treatment of pediatric idiopathic urolithiasis-revisited. *Pediatr Nephrol* 2004 19:516 - 520
101. Spivacow FR, Pailler M, Martínez P. [Idiopathic hypercalciuria: can the diuretics be avoided?]. *Medicina (B Aires)* 2019; 79:477- 482
102. Sperling O, Weinberger A, Oliver I, Liberman UA, De Vries A. Hypouricemia, hypercalciuria and decreased bone density. A new hereditary syndrome. *Adv Exp Med Biol* 1974; 41:717-721.
103. Uribarri J, Oh MS. Renal hypouricemia and absorptive hypercalciuria: a real syndrome. *Nephron* 1993; 63:172-175.
104. García Nieto V, Fernández González JL, Chahin J, Gallego E, Macía M, Del Castillo N et al. Síndrome de hipouricemia e hipercalciuria. Descripción de ocho casos en la infancia. *Nefrología* 1995; 15:95.
105. Aladjem M, Barr J, Lahat E, Bistritzer T. Renal and absorptive hypercalciuria: a metabolic disturbance with varying and interchanging modes of expression. *Pediatrics* 1996; 97:216-219.
106. Kristensen C, Parks JH, Lindheimer M, Coe FL. Reduced glomerular filtration rate and hypercalciuria in primary struvite nephrolithiasis. *Kidney Int* 1987; 32:749-753.
107. Jungers P, Choukroun G, Robino C, Massy ZA, Taupin P, Labrunie Met al. Epidemiology of end-stage renal disease in the Ile-de-France area: a prospective study in 1998. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:2000-2006.

108

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



108. Jungers P, Joly D, Barbey F, Choukroun G, Daudon M. ESRD caused by nephrolithiasis: Prevalence, mechanisms and prevention. Am J Kidney Dis 2004; 44:799-805.
109. Marangella M, Bruno M, Cosseddu D, Manganaro M, Tricerri A, Vitale C et al. Prevalence of chronic renal insufficiency in the course of idiopathic recurrent calcium stone disease: risk factors and patterns of progression. Nephron 1990; 54:302-306.
110. Gupta M, Bolton DM, Gupta PN, Stoller ML. Improved renal function following aggressive treatment of urolithiasis and concurrent mild to moderate renal insufficiency. J Urol 1994; 152:1086-1090.
111. Ounissi M, Gargueh T, Mahfoudhi M, Boubaker K, Hedri H, Goucha R et al. Nephrolithiasis-induced end stage renal disease. Int J Nephrol Renovasc Dis 2010;3:21-26.
112. Rule AD, Bergstralh EJ, Melton LJ 3rd, Li X, Weaver AL, Lieske JC. Kidney stones and the risk for chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4:804-811.
113. Rule AD, Krambeck AE, Lieske JC. Chronic kidney disease in kidney stone formers. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6:2069-2075.
114. 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; 20:909-914.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



115. 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.
116. Perrone HC, Toporovski J, Schor N. Urinary inhibitors of crystallization in hypercalciuric children with hematuria and nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol* 1996; 10:435-437.
117. Penido MG, Lima EM, Souto MF, Marino VS, Tupinambá AL, França A. Hypocitraturia: A risk factor for reduced bone mineral density in idiopathic hypercalciuria? *Pediatr Nephrol* 2006; 21:74-78.
118. 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.
119. Vatassery GT, Armstrong WD, Singer L. Determination of hydroxyl content of calcified tissue mineral. *Calcif Tissue Res* 1970; 5:183-188.
120. Poyart CF, Bursaux E, Fréminet A. The bone CO₂ compartment: evidence for a bicarbonate pool. *Respir Physiol* 1975; 25:89-99.
121. Simpson DP. Citrate excretion: a window on renal metabolism. *Am J Physiol* 1983; 244:F223-234.
122. Tosukhowong P, Tungsanga K, Phongudom S, Sriboonlue P. Effects of potassium-magnesium citrate supplementation on cytosolic ATP citrate lyase and mitochondrial aconitase activity in leukocytes: a window on renal citrate metabolism. *Int J Urol* 2005; 12:140-144.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



123. Melnick JZ, Preisig PA, Moe OW, Srere P, Alpern RJ. Renal cortical mitochondrial aconitase is regulated in hypo- and hypercitraturia. *Kidney Int* 1998; 54:160-165.
124. García Nieto VM, Tejera Carreño P, Urisarri Ruiz de Cortázar A, de la Cruz Marín M, Luis Yanes MI. Historia de la acidosis tubular renal. El citrato. Evolución a largo plazo. En: Actualización en acidosis tubular renal distal. Santos Rodriguez F, Garcia Nieto VM, Ariceta G, eds. Majadahonda (Madrid): Comunicacion y Ediciones Sanitarias 2019, pp. 7-18
125. Weger M, Deutschmann H, Weger W, Kotanko P, Skrabal F. Incomplete renal tubular acidosis in 'primary' osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999; 10:325-329.
126. Sromicki JJ, Hess B (2017) Abnormal distal renal tubular acidification in patients with low bone mass: prevalence and impact of alkali treatment. *Urolithiasis* 45:263-269.
127. Barcelo P, Wuhl O, Servitge E, Rousaud A, Pak CY. Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol* 1993; 150:1761-1764.
128. Strohmaier WL, Seilnacht J, Schubert G. Urinary stone formers with hypocitraturia and 'normal' urinary pH are at high risk for recurrence. *Urol Int* 2012; 88:294-297.
129. Zerwekh JE. Bone disease and hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:395-401.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



130. Freundlich M, Alonzo E, Bellorin-Font E, Weisinger JR. Reduced bone mass in children with idiopathic hypercalciuria and in their asymptomatic mothers. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1396-1401.
131. Penido MG, Lima EM, Marino VS, Tupinambá AL, França A, Souto MF. Bone alterations in children with idiopathic hypercalciuria at the time of diagnosis. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:133-139.
132. Schwaderer AL, Cronin R, Mahan JD, Bates CM. Low bone density in children with hypercalciuria and/or nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:2209-2214
133. Vanderschueren D, Bouillon R. Androgens and bone. *Calcif Tissue Int* 1995; 56:341-346.
134. LeBlanc ES, Nielson CM, Marshall LM, Lapidus JA, Barrett-Connor E, Ensrud KE et al. The effects of serum testosterone, estradiol, and sex hormone binding globulin levels on fracture risk in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:3337-3346.
135. Meier C, Nguyen TV, Handelsman DJ, Schindler C, Kushnir MM, Rockwood AL et al. Endogenous sex hormones and incident fracture risk in older men: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Arch Intern Med* 2008; 168:47-54.
136. Mohamad NV, Soelaiman IN, Chin KY. A concise review of testosterone and bone health. *Clin Interv Aging* 2016; 11:1317-1324.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



137. Tomkinson A, Reeve J, Shaw R, Noble B. The death of osteocytes via apoptosis accompanies estrogen withdrawal in human bone 1. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82:3128-3135
138. El Hage R, Jacob C, Moussa E, Groussard C, Pineau JC, Benhamou CL et al. Influence of the weight status on bone mineral content and bone mineral density in a group of Lebanese adolescent girls. Joint Bone Spine 2009; 76:680-684
139. Eliakim A, Raisz LG, Brasel JA, Cooper DM. Evidence for increased bone formation following a brief endurance-type training intervention in adolescent males. J Bone Miner Res 1997; 12:1708-1713
140. Fonseca RM, de França NM, Van Praagh E. Relationship between indicators of fitness and bone density in adolescent Brazilian children. Pediatr Exerc Sci 2008; 20:40-49
141. Caillot-Augusseau A, Lafage-Proust MH, Margailan P, Vergely N, Faure S, Paillet S et al. Weight gain reverses bone turnover and restores circadian variation of bone resorption in anorexic patients. Clin Endocrinol (Oxf) 2000, 52:113-121
142. García Nieto V, Luis Yanes MI, Quintana Herrera MC, Marrero Pérez C. Osteopenia en niños afectos de síndrome nefrótico idiopático. ¿Son los corticoides? Nefrología 2004; 24 (Suppl 5):44.
143. 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; 27:261-268.

113

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



144. Inomoto T. Physical activity/sports and bone mineral density. Clin Calcium 2008; 18:1339-1348
145. Sardinha LB, Baptista F, Ekelund U. Objectively measured physical activity and bone strength in 9-year-old boys and girls. Pediatrics 2008, 122:e728-736
146. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. Osteoporos Int 2007; 18:1033-1046.
147. Curtis EM, Moon RJ, Harvey NC, Cooper C. The impact of fragility fracture and approaches to osteoporosis risk assessment worldwide. Bone 2017; 104:29-38.
148. Harvey NC, Johansson H, Odén A, Karlsson MK, Rosengren BE, Ljunggren Ö, et al. FRAX predicts incident falls in elderly men: findings from MrOs Sweden. Osteoporos Int 2016; 27:267-274.
149. Bishop N, Arundel P, Clark E, Dimitri P, Farr J, Jones G et al.; International Society of Clinical Densitometry. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2013. Pediatric Official Positions. J Clin Densitom 2014; 17:275-280.
150. Bastianelli R. Referred Pain from Bone. Br Med J 1939 11; 1:491-493.
151. Glaser DL, Kaplan FS. Osteoporosis. Definition and clinical presentation. Spine (Phila Pa 1976) 1997; 22(24 Suppl):12S-16S.

114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



152. Lavoie DCT, Robinson ME, Johnston D, Pagé M, Konji VN, Rauch F et al. The bone phenotype and pain response to pamidronate in tyrosine kinase inhibitor-treated chronic myelogenous leukemia. *J Endocr Soc* 2019; 3:857-864.
153. Panaroni C, Yee AJ, Raje NS. Myeloma and bone disease. *Curr Osteoporos Rep* 2017; 15:483-498.
154. Bacchetta J, Wesseling-Perry K, Gilsanz V, Gales B, Pereira RC, Salusky IB. Idiopathic juvenile osteoporosis: a cross-sectional single-centre experience with bone histomorphometry and quantitative computed tomography. *Pediatr Rheumatol Online J* 2013; 11:6.
155. Jowsey J, Johnson KA. Juvenile osteoporosis: bone findings in seven patients. *J Pediatr* 1972; 81:511-517.
156. Hoekman K, Papapoulos SE, Peters AC, Bijvoet OL. Characteristics and bisphosphonate treatment of a patient with juvenile osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:952-956.
157. Fernández MV, García-Nieto V, Oliva C, Calvo E. Osteoporosis idiopática juvenil. Utilidad del tratamiento conjunto con calcitonina y tiazidas. *REEMO* 1995; 4:20-2
158. Smith R. Idiopathic juvenile osteoporosis: experience of twenty-one patients. *Br J Rheumatol* 1995; 34:68-77.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



159. Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, Parks JH, Bledsoe SB, Shao Y et al. Randall's plaque of patients with nephrolithiasis begins in basement membranes of thin loops of Henle. *J Clin Invest* 2003; 111:607-616
160. Randall A. The etiology of primary renal calculus. *Proceedings of the VII Congress of the International Society of Urology*. New York 1939, pp. 209-240.
161. Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, Shao Y, Parks JH, Bledsoe SB et al. Crystal-associated nephropathy in patients with brushite nephrolithiasis. *Kidney Int* 2005; 67:576-591.
162. Evan AP, Coe FL, Lingeman JE Shao Y, Matlaga BR, Kim SC et al. Renal crystal deposits and histopathology in patients with cystine stones. *Kidney Int* 2006; 69:2227-2235.
163. Meyer JL, Smith LH. Growth of calcium oxalate crystals. II. Inhibition by natural urinary crystal growth inhibitors. *Invest Urol* 1975; 13:36-39
164. Kok DJ, Papapoulos SE, Bijvoet OLM. Excessive crystal agglomeration with low citrate excretion in recurrent stone-formers. *Lancet* 1986; 10:1056-1058
165. Kok DJ, Papapoulos SE, Bijvoet OLM. Crystal agglomeration is a major element in calcium oxalate urinary stone formation. *Kidney Int* 1990; 37:51-56
166. Finlayson B. Physicochemical aspects of urolithiasis. *Kidney Int* 1978; 13:344-360.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



167. Bricker NS, Dewey RR, Lubowitz H, Stokes J, Kirkensgaard T. Observations on the concentrating and diluting mechanisms of the diseased kidney. J Clin Invest 1959; 38:516-523.
168. Kokko JP, Rector FC Jr. Countercurrent multiplication system without active transport in inner medulla. Kidney Int 1972; 2:214-223.
169. García Nieto VM, Luis Yanes MI, Arango Sancho P, Sotoca Fernández JV. Usefulness of basic renal function tests in decision-making in children with loss of renal parenchyma and/or dilation of the urinary tract. Nefrología 2016; 36:222-231.
170. Epstein FH. Disorders of renal concentrating ability. Yale J Biol Med 1966; 39:186-95.
171. García-Nieto VM, Fortich F, Luis-Yanes MI, Tripodi C, Arango-Sancho P. Water renal management is altered more frequently than albuminuria in children in the G1 stage of the 2012 KDIGO Guideline. Nefrología 2015; 35:66-71.
172. Gill JR Jr, Bartter FC. On the impairment of renal concentrating ability in prolonged hypercalcemia and hypercalciuria in man. J Clin Invest 1961; 40:716-722.
173. Backman U. Kidney function during hydropenia and water diuresis in patients with idiopathic recurring nephrolithiasis. Scand J Urol Nephrol 1976; 10:243-251.
174. Yumiya ST, Teixeira SH, Boim MA; Schor N, Heilberg IP. Urinary volume in normocalciuric and hypercalciuric lithiasic patients. Nephrol Dial Transplant 1997; 12:1789.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



175. Suki WN, Eknayan G, Somaan N, Dichoso C, Johnson PC, Martinez Maldonado M. Idiopathic hypercalciuria: its diagnosis, pathogenesis and treatment. En: Becker EL (ed). Cornell Seminars in Nephrology. Wiley, New York 1973, pp. 229-246.
176. Stapleton FB, Miller LA. Renal function in children with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 1988; 2:229-235.
177. Cervera A, Corral MJ, Gomez Campdera FJ, DeLeca AM, Luque A, López Gomez JM. Idiopathic hypercalciuria in children, classification, clinical manifestations and outcome. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76:271-278.
178. Brown EM, Pollak M, Hebert SC. The extracellular calcium-sensing receptor: its role in health and disease. *Annu Rev Med* 1998; 49:15-29.
179. Procino G, Mastrofrancesco L, Mira A, Tamma G, Carmosino M, Emma F et al. Aquaporin 2 and apical calcium-sensingreceptor: new players in polyuric disorders associated with hypercalciuria. *Semin Nephrol* 2008; 28:297-305.
180. Sands JM, Naruse M, Baum M, Jo I, Hebert SC, Brown EM et al. Apical extracellular calcium/polyvalent cation-sensing receptor regulates vasopressin-elicited water permeability in rat kidney inner medullary collecting duct. *J Clin Invest* 1997; 99:1399-1405.
181. Procino G, Mastrofrancesco L, Tamma G, Lasorsa DR, Ranieri M, Stringini G et al. Calcium-sensing receptor and aquaporin 2 interplay in hypercalciuria-associated renal concentrating defect in humans. An in vivo and in vitro study. *PLoS One* 2012; 7:e33145.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



182. Bustamante M, Hasler U, Leroy V, de Seigneux S, Dimitrov M, Mordasini D et al. Calcium-sensing receptor attenuates AVP-induced aquaporin-2 expression via a calmodulin-dependent mechanism. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:109-116.
183. Lam GS, Asplin JR, Halperin ML. Does a high concentration of calcium in the urine cause an important renal concentrating defect in human subjects? *Clin Sci (Lond)* 2000; 98:313-319.
184. Bergsland KJ, Coe FL, Gillen DL, Worcester EM. A test of the hypothesis that the collecting duct calcium-sensing receptor limits rise of urine calcium molarity in hypercalciuric calcium kidney stone formers. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297: F1017-123.
185. Earm JH, Christensen BM, Frokiaer J, Marples D, Han JS, Knepper MA et al. Decreased aquaporin-2 expression and apical plasma membrane delivery in kidney collecting ducts of polyuric hypercalcemic rats. *J Am Soc Nephrol* 1998;9: 2181-2193.
186. Edwards A. Regulation of calcium reabsorption along the rat nephron: a modeling study. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015; 308: F553-566.
187. García-Nieto V, Monge M, Navarro-González JF, Chahin J, Rodrigo MD, Ferrández C. Differences in renal handling of water between children and adults with idiopathic hypercalciuria. En: Jungers P, Daudon M, eds. *Renal stone disease. Crystallization process, pathophysiology, metabolic disorders and prevention*. Paris: Elsevier, 1997:106.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



188. García-Nieto V, Chahin J, Macía M, Velasco JL, Navarro JF. Comparative study of renal tubular function in children and adults diagnosed of idiopathic hypercalciuria. Nephrology 1997; 3 (Supl.1): S213.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



ANEXO I. Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO POR ESCRITO

Nombre del paciente:

Proyecto: **EVOLUCIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y PREVALENCIA DE LITIAISIS RENAL EN PACIENTES CON HIPERCALCIURIA IDIOPÁTICA DIAGNÓSTICADOS EN LA INFANCIA.**

DECLARO QUE:

Me ha sido solicitada autorización para la realización de pruebas complementarias para evaluar la Densidad mineral ósea mediante una densitometría y realizar determinación analítica para conocer la evolución de la hipercalciuria que se me diagnosticó en la infancia, así como la realización de una ecografía renovesical.

La solicitud ha sido hecha por el médico especialista Dr. D..... del proyecto de investigación de que se trata, el cual presto mi colaboración libre y voluntaria pudiendo suspenderla en cualquier momento que desee.

Santa Cruz de Tenerife, a.....de.....de.....

Asentimiento del enfermo

El médico responsable

Firmado:

Recibí

121

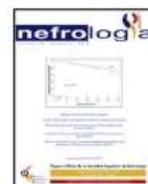
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| Firmado por: | Fecha: |
|---|---------------------|
| GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |

ABSTRACT DE ARTÍCULOS PUBLICADOS

NEFROLOGIA 2020;40(2):190-196



Original

Estudio longitudinal del manejo renal del agua en pacientes diagnosticados de hipercalciuria idiopática en la infancia

Germán Pérez Suárez^{a,*}, Alma Serrano^b, María Victoria Magallanes^b,
Pedro Arango Sancho^c, María Isabel Luis Yanes^c y Víctor M. García Nieto^c

^a Servicio de Nefrología, Hospital Insular de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, España

^b Servicio de Nefrología Pediátrica, Centro Médico Nacional La Raza, México DF, México

^c Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de enero de 2019
Aceptado el 15 de julio de 2019
On-line el 2 de diciembre de 2019

Palabras clave:

Hipercalciuria idiopática
Capacidad de concentración
Volumen de orina
Urolitiasis

RESUMEN

Existe controversia si la hipercalciuria idiopática (HI) produce alteraciones en el manejo renal del agua. Por primera vez en la literatura, llevamos a cabo un estudio longitudinal del manejo renal del agua (MRA) en pacientes diagnosticados de HI en edad pediátrica y con seguimiento hasta la edad adulta (media de seguimiento de $17,7 \pm 1,4$ años).

Métodos: Veintinueve pacientes (7 M, 22 F) mayores de 24 años (media $28,2 \pm 2,9$ años, rango: 24,1-35,9) que fueron diagnosticados de HI en la edad pediátrica (media $7,6 \pm 3,2$ años, rango: 1-14) fueron incluidos. Se determinaron la osmolaridad urinaria máxima (OsU) y/o el volumen urinario ajustado para 100 ml de tasa de filtrado glomerular (V/TFG) en ambos tiempos (pediátrico y adulto). Además, siempre que fue posible, en ambas edades se recogieron los niveles plasmáticos de creatinina, sodio plasmático, ácido úrico, cociente citrato/creatinina y calcio/citrato y, además, se realizó una ecografía renovascular.

Resultados: El MRA estuvo alterado en edad pediátrica en 9/29 casos (31%) (4 con OsU máxima reducida y 5 con V/TFG elevado). En la edad adulta, 7/29 (24,1%) presentaron alteración del MRA (6 OsU reducidos y uno con V/TFG elevado). En comparación con el grupo de edad pediátrica, los pacientes adultos mostraron valores reducidos de V/TFG, cociente calcio/creatinina y citrato/creatinina, así como aumento de creatinina plasmática, ácido úrico y del cociente calcio/citrato. No hubo diferencias en la OsU máxima en ambos tiempos. Sin embargo, la OsU en la edad adulta fue significativamente menor en aquellos que tenían cólicos renales comparado con aquellos que no los tuvieron ($p = 0,04$).

Conclusiones: La alteración del MRA ocurrió en aproximadamente un tercio de los pacientes con HI, y no se alteró tras 20 años después de su diagnóstico. Nosotros pensamos que estos resultados pueden ser debido a un cierto cumplimiento de la dieta protectora recomendada y al tratamiento farmacológico administrado en el diagnóstico de HI en la edad pediátrica.

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

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| Firmado por: | Fecha: |
|---|---------------------|
| GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |



Evolution of bone mineral density in patients with idiopathic hypercalciuria: a 20-year longitudinal study

German Perez-Suarez¹ · Ma Isabel Luis Yanes² · Maria Cecilia Martín Fernández de Basoa³ · Elena Sánchez Almeida⁴ · Víctor M. García Nieto²

Received: 12 April 2020 / Revised: 6 July 2020 / Accepted: 1 September 2020
© IPNA 2020

Abstract

Background Several recent studies reported bone mineral density (BMD) reduction in pediatric patients with idiopathic hypercalciuria (IH). This longitudinal study aimed to evaluate BMD evolution in IH patients through three bone densitometry studies conducted over 20 years on average. A second objective was to evaluate urine calcium and citrate excretion during this period.

Methods Case notes of 34 patients diagnosed with IH at age 7.9 ± 3 , alongside results of two bone densitometry studies, performed at 10.5 ± 2.7 (BMD1) and 14.5 ± 2.7 (BMD2) years of age, were reviewed. Patients underwent a third densitometry study in adulthood (BMD3) aged 28.3 ± 2.9 . Mean follow-up duration (time-lapse between BMD1 and BMD3) was 17.7 ± 1.4 years.

Results Statistically significant differences were found between z-BMD3 (-0.85 ± 1.10) and z-BMD1 (-1.47 ± 0.99) ($P = 0.001$) as well as between z-BMD3 and z-BMD2 (-1.33 ± 1.20) ($P = 0.016$). At the end of follow-up, z-BMD3 was superior to z-BMD2 in 23 adult patients (67.6%) and lower in 11 patients (5M, 6F; 32.3%). Both men and women showed increased bone mass over time, although such increases were significant only for women. The gradual decrease observed in calcium/creatinine and citrate/creatinine ratios could be related to improvement in osteoblastic activity and especially reduction in osteoclastic activity.

Conclusions In patients with IH, BMD improves, which may be related especially to female sex, increment of body mass, and reduction in bone resorption. Upon reaching adulthood, urine calcium and citrate excretion tend to decrease so lithogenic risk still remains. The cause of the latter is unknown, although it likely relates to changes in bone activity.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3402146 Código de verificación: lpG7o12i

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: GERMAN PEREZ SUAREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 29/04/2021 16:45:52 |
| Armando Torres Ramírez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 12/05/2021 13:59:51 |
| Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/05/2021 14:24:11 |
| María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 14/06/2021 15:23:42 |