

Hipercalciuria, hipocitraturia y dieta cetogénica: ¿tropezando con la misma piedra?

Álvaro Martín Rivada^a, Concepción Bonet de Luna^b

Publicado en Internet:
24-noviembre-2016

Álvaro Martín Rivada:
amrivada@correo.salud.madrid.org

^aMIR-Pediatría. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. España • ^bPediatra. CS Segre. Madrid. España.

- Palabras clave:**
- Hipercalciuria
 - Dieta cetogénica
 - Fármacos antiepilepticos

Resumen

Cada vez es más frecuente que en Atención Primaria (AP) se atiendan casos de pacientes crónicos complejos. Presentamos el caso de un paciente con hipercalciuria, afecto de síndrome de West, que empeoró al instaurar tratamiento con dieta cetogénica para el control de su epilepsia. La hipercalciuria (idiopática o secundaria) es una entidad frecuente en Pediatría. En este artículo se hace una revisión del manejo práctico de la misma.

Hypercalciuria, hypocitraturia and ketogenic diet: stumbling over the same stone?

Abstract

Pediatric chronic and complex patients are now frequently seen in Primary Health care. A seven years old patient, affected with epilepsy (West syndrome) who was on a ketogenic diet is discussed. This patient had mild hypercalciuria, that worsened with this diet. Hypercalciuria (idiopathic or secondary) is a frequent entity in pediatric patients. This article provides primary care pediatricians a practical handling of it.

- Key words:**
- Hypercalciuria
 - Ketogenic diet
 - Antiepileptic drugs

INTRODUCCIÓN

*Si tienes prisa en conseguir algo,
pídeselo a alguien que esté ocupado.*

Proverbio chino

En Atención Primaria (AP), el seguimiento de pacientes crónicos complejos se está incrementando.

La subespecialización de Atención Hospitalaria hace que niños y padres vean en el pediatra de cabecera al profesional que integra y sigue a sus hijos coordinando (y a veces mediando) con las distintas disciplinas. Además, los padres demandan cada vez más que la AP cobre protagonismo en el seguimiento, tratamiento y diagnóstico de sus hijos. No es fácil, ya que las consultas en este nivel asistencial

Cómo citar este artículo: Martín Rivada A, Bonet de Luna C. Hipercalciuria, hipocitraturia y dieta cetogénica: ¿tropezando con la misma piedra? Rev Pediatr Aten Primaria. 2016;18:e223-e228.

suelen estar masificadas, la Pediatría es muy vasta, nuestra institución no favorece como debiera la formación continuada (no solo teórica sino fomentando rotaciones por diferentes especialidades) y hay poco tiempo para revisar literatura científica. Sin embargo, la confianza de los padres y la profesionalidad a la que nos debemos hacen que nuestro interés se centre en el paciente y haya que tender a la excelencia. Es evidente que facilitar a los pacientes el diagnóstico, seguimiento y tratamientos adecuados cerca de casa, con tiempo suficiente y en un entorno amigable, es un imperativo ético.

La hipercalciuria es frecuente en la infancia y algunas dietas y fármacos la favorecen. Por ello, en este artículo se revisa la hipercalciuria y su manejo práctico en la consulta de AP a raíz de un paciente neurológico al que se le pautó una dieta cetogénica.

CASO CLÍNICO

Niño de siete años diagnosticado en el Servicio de Neurología del hospital de referencia de encefalopatía epiléptica secundaria (polimicrogiria perisilviana bilateral), síndrome de West con evolución transicional a síndrome de Lennox-Gastaut. Estudios posteriores confirmaron un retraso del desarrollo psicomotor e ropsarritmia, que motivaron el inicio de tratamiento con hormona adrenocorticotropa (ACTH), ácido valproico, levetiracetam y zonisamida. En este tiempo se han ido modificando las pautas de tratamiento anticomicial según su evolución.

Dada su mala respuesta al tratamiento múltiple, se decide hacer una dieta cetogénica adyuvante. Durante la misma, aumentaron los niveles de calcio en orina (previamente ya presentaba hipercalciuria), por lo que en el hospital de referencia le derivan al Servicio de Nefrología. Los padres se negaron a ir, por estar cansados por las múltiples consultas de especialistas, y solicitan ser atendidos por su pediatra en el centro de salud.

DISCUSIÓN

La dieta cetogénica es una dieta rica en lípidos, normoproteica y baja en hidratos de carbono. Ha sido empleada como tratamiento anticonvulsivo desde 1921. Hasta el momento no se conoce el mecanismo de acción específico, pero se postula una acción a nivel de neurotransmisores ya que favorece la síntesis de glutamina, precursor esencial del ácido gamma-aminobutírico (GABA). Este es un neurotransmisor inhibitorio y un importante agente anticonvulsivo. Otros estudios sugieren que la dieta también altera el metabolismo y/o la función de las aminas biógenas. Pero un efecto secundario de la misma, al provocar una situación de acidosis, es que incrementa la excreción de calcio y disminuye la concentración de citrato en la orina, lo que favorece las litiasis.

El paciente estaba además en tratamiento con Zonugran®. Este fármaco, al ser un inhibidor de la anhidrasa carbónica (igual que el topiramato), aumenta el riesgo de urolitiasis en un 1,5-3,7%. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica producen acidosis metabólica por bloqueo en la reabsorción del bicarbonato y por reducción en la excreción del ácido. La acidosis favorece la reabsorción ósea en el hueso y su excreción por la orina¹. Además, la acidosis sistémica aumenta el metabolismo celular del citrato y favorece la reabsorción tubular, lo que provoca una hipocitraturia, y esta la precipitación de sales cálcicas en orina. Por lo tanto, estos fármacos favorecen la nefrolitiasis por ambos mecanismos^{2,3}.

DEFINICIÓN DE HIPERCALCIURIA

Se define la hipercalciuria como la excreción urinaria de calcio superior a 4 mg/kg/día con una dieta normal en calcio, proteínas y sodio. En la práctica clínica se utiliza habitualmente la relación calcio/creatinina (Ca/Cr) medida en una orina aislada, de forma que, por encima de los dos años, una relación superior a 0,2 sugiere hipercalciuria. En menores, el límite es mayor, llegando a ser de 0,8 entre

0 y 6 meses y de 0,6 entre los 7 y los 24 meses, sobre todo en los alimentados con leche materna.

También se puede definir la hipercalciuria en relación a la excreción fraccional de calcio (E.Ca) (100 FG), estando presente ante valores superiores a 0,13 (**Tabla 1**).

Para confirmar el diagnóstico se requieren dos muestras de orina positivas, separadas por un mes y recogiendo la historia dietética para asegurar que los factores ya mencionados no estén influyendo.

ETIOLOGÍA

La hipercalciuria idiopática es una anomalía metabólica caracterizada por una excesiva eliminación de calcio en orina en ausencia de hipercalcemia o de otras causas conocidas de hipercalciuria (**Tabla 2**)⁴. Se estima que está presente hasta en el 6% de la

Tabla 1. Diagnóstico de hipercalciuria en niños

Ca/Cr (mg/mg), en niños mayores de 2 años	> 0,21
E.Ca (100 FG)	> 0,13
Calciuria de 24 horas (mg/kg/día)	> 4

Ca/Cr: relación calcio/creatinina; E.Ca: excreción fraccional de calcio.

Tabla 2. Causas comunes de hipercalciuria en niños

Genéticas	Hipercalciuria idiopática Exceso de hormonas adrenocorticales Síndrome de Bartter Acidosis tubular renal distal Disfunción tubular generalizada (Fanconi) Mutaciones en el canal de cloro 5 (CLCN5) Riñón medular en esponja
Sistémicas	Diabetes mellitus Hipo/hipertiroidismo Artritis reumatoide juvenil Pielonefritis
Hábitos y factores dietéticos	Inmovilización Hiperalimentación Exceso de ingesta proteica Dieta cetogénica
Iatrogénicas	Tratamiento prolongado con furosemida Tratamiento con esteroides Tratamiento con metilxantinas
Metabólicas	Hipercalcemia Hiperprostaglandinuria Hipomagnesemia Acidosis metabólica Expansión del espacio extracelular

población pediátrica, llegando a ser del 8,5% en algunos estudios⁵. Puede heredarse de modo autosómico dominante. En la infancia suele cursar de forma asintomática y es un factor importante en la formación de litiasis cálctica urinaria en la vida adulta. Aunque se puede presentar de forma aislada, se ha asociado con urolitiasis, hematuria, diabetes mellitus o glucosuria renal⁵.

Se debe descartar hipercalciuria ante la presencia de hematuria (macroscópica indolora o microhematuria mantenida), infecciones urinarias de repetición, polaquiuria, urgencia miccional, enuresis, cólico nefrítico, urolitiasis, dolor abdominal crónico y osteopenia.

Inicialmente se aceptaba la división de hipercalciuria en dos tipos: absortiva, que cursaría con valores normales de calciuria en ayunas, y resortiva o renal, en la cual se encuentra hipercalciuria en situación de ayunas. Hoy en día no se acepta esa diferencia, considerándose ambas el mismo trastorno en el que pueden existir los siguientes mecanismos fisiopatológicos⁶: 1) defecto en la reabsorción tubular de calcio; 2) aumento en la absorción intestinal de calcio por aumento en la síntesis o sensibilidad al calcitriol; 3) hiperfosfatemia e hiperfosfaturia, que estimularía secundariamente la producción renal de calcitriol y con ello, la absorción intestinal de calcio; la hiperfosfatemia es secundaria al fosfato cárlico que se libera como consecuencia de la resorción ósea producida por la acidosis¹, y d) aumento en la resorción ósea.

MANEJO CLÍNICO EN LA CONSULTA

Para averiguar la etiología y completar el estudio, además de la encuesta dietética y una exploración física, se debe realizar:

- pH urinario y sedimento en la primera orina de la mañana, en búsqueda de cristaluria.
- Citraturia de al menos una muestra en ayunas o en la orina de 24 horas. El citrato, además de elevar el pH urinario, posee un efecto inhibidor sobre la cristalización de las sales de calcio. Un nivel bajo de citrato se considera, por tanto, un

factor de riesgo para la litiasis cárquica y la pérdida de masa ósea. La prevalencia de hipocitraturia en pacientes litiasicos oscila entre el 17 y el 60% según se defina esta⁷. Se puede definir la hipocitraturia como Ca/citrato menor de 0,33, citraturia como menor de 8 mg/kg/día o citrato/creatinina menor de 400 mg/g.

- Analítica sanguínea con las siguientes determinaciones: creatinina, sodio, potasio, cloro, calcio, fosfato, magnesio, ácido úrico, fosfatasa alcalina.
- Ecografía renal y de las vías urinarias, así como urocultivo.
- Estudios radiológicos: radiografía de carpo si la talla es baja o hay antecedentes de fracturas o dolores óseos. Densitometría ósea a partir de los 12 años.
- Hormona paratiroidea (PTH) y niveles de calcitriol en los casos de osteopenia.
- Puede realizarse también un estudio metabólico completo que incluya a los factores promotores e inhibidores de la cristalización que deberá repetirse en al menos dos ocasiones.

Para resumir la secuencia diagnóstica en la hipercalcemia, ver la **Tabla 3**⁴.

TRATAMIENTO

Dieta

Son fundamentales las medidas dietéticas, que contribuyen a disminuir la calciuria y a incrementar la concentración urinaria de factores inhibidores de la cristalización, como el citrato. La dieta debe ser orientativa, sin cantidades a tomar ni alimentos prohibidos⁶. Debe ser pobre en sodio (2-3 mEq/kg/día), ya que es el factor dietético que más se relaciona con la excreción urinaria de calcio. Para ello se evitará abusar de chucherías saladas, comida rápida, embutidos enlatados y algunos quesos. Será alta en potasio (3-3,5 g/día), ya que su excreción urinaria disminuye la calciuria. Para ello, favorecer el consumo de frutos secos, frutas y verduras, que tienen un alto contenido en

Tabla 3. Secuencia diagnóstica de hipercalciuria en niños

1. Cociente Ca/Cr (mg/mg) y E.Ca (100 FG) en niños asintomáticos en dos muestras de orina separadas por 30 días
2. Si Ca/Cr > 0,21 y/o E.Ca (100 FG) > 0,13 cuantificar estos parámetros en ayunas, así como calciuria de 24 horas. Descartar factores dietéticos o farmacológicos que puedan influir
3. Si calciuria de 24 horas > 4 mg/kg/día descartar:
 - a. Causas secundarias de hipercalciuria
 - b. Urocultivo
 - c. Ecografía renal y de vías urinarias
4. Determinar la citraturia para valorar el riesgo de litiasis

Ca/Cr: relación calcio/creatinina; E.Ca: excreción fraccional de calcio.

citrato, de agua y magnesio. Será baja en oxalatos para disminuir la excreción urinaria de calcio y alta en citratos favoreciendo la ingesta de frutas como los cítricos, melón o sandía. Es fundamental asegurar una adecuada ingesta de líquidos para prevenir la sobresaturación de la orina, para conseguir una diuresis superior a 1,5 ml/kg/hora. Se recomiendan 2-3 litros/día o 30 ml/kg/día. Conviene evitar el exceso de calcio, de forma que no se excedan los 500 ml/día de lácteos. Hay que tener cuidado con restricciones excesivas, ya que puede producirse osteopenia. Es conveniente la restricción de proteínas animales ya que incrementan la excreción de calcio y de ácido úrico. Como alternativa interesante se presenta el pescado azul por su alto contenido en ácidos grasos omega-3, que tienen un carácter protector de la cristalización. Se recomienda aumentar el consumo de pan y cereales integrales (sobre todo con la leche), porque disminuyen la absorción de intestinal de calcio; además, aportan fitato, que es un inhibidor natural de la cristalización urinaria. Para algunos autores, la dieta normaliza hasta el 73% de los casos. Una forma de valorar el correcto cumplimiento de la misma es mediante el cociente Na/K en orina, que debiera ser menor de 2,5.

Tratamiento farmacológico

Se recurre al tratamiento farmacológico si no responde a medidas dietéticas, particularmente en casos de clínica persistente, litiasis y/u osteopenia

importante. Se recomienda iniciar tratamiento con citrato potásico a dosis de 1-2 mEq/kg/día repartida en dos o tres tomas. El objetivo es mantener un índice calcio/citrato menor de 0,33, siempre y cuando el pH urinario no sea superior a 6,5. Si no hay mejora se pautará hidroclorotiazida por las mañanas en dosis única de 1,5-2,5 mg/kg/día. Sin embargo, las tiazidas disminuyen la citraturia a través de la hipopotasemia y la acidosis intracelular que provocan, por lo que deben ser manejadas con cautela y por un especialista. Puede utilizarse bisfosfonatos si en una densitometría de control aparece osteopenia severa, secundaria a resorción ósea.

SEGUIMIENTO

No existe consenso. Se propone realizar un análisis clínico y analítico con al menos la calciuria y la natriuria cada seis meses y una ecografía renal cada 12 meses.

Volviendo a nuestro caso, revisamos en la historia clínica los informes de Atención Especializada, comprobando que presentaba dos determinaciones seriadas del cociente calcio/creatininina. La primera a los 23 meses, estando en tratamiento con zonisamida (Zonegran®): una primera cifra de Ca/Cr de 0,27 y otra a los cuatro años en la que había aumentado hasta 0,4.

La concomitancia de zonisamida con dieta cetogénica, multiplica por cuatro la frecuencia de cálculos cárnicos⁸. Por ello, no sorprende que al mes de la instauración de la dieta cetogénica se detectara un cociente calcio/creatininina de 0,72, con un calcio en sangre normal (9,8 mg/dl). A los tres meses, ante un cociente de 0,5, se pautó tratamiento con citrato potásico 2,5 g (tres veces al día). Un mes después, continuaba con unos valores de 0,86 de índice Ca/Cr. Se decide, por tanto, suspender la dieta, ya que no presentó mejoría neurológica alguna. Seis días después de la supresión presentaba unos valores de 0,28 del índice Ca/Cr. Un mes después continúa con valores Ca/Cr en torno a 0,31, con una relación calcio/citrato de 3. Esto podría ser

atribuible al tratamiento con zonisamida, que aún mantiene, pero también pudiera asociarse a las causas expuestas en la **Tabla 2**, o bien ser idiopático. Las ecografías renales seriadas descartan por ahora calcificaciones u otras alteraciones a nivel del parénquima renal.

Nos encontramos por tanto con un paciente que presenta unos niveles ligeramente superiores de Ca/Cr del límite normal, sin sintomatología atribuible a hipercalciuria, pero con citraturia baja y por tanto con riesgo de litiasis. Se podría estudiar la función tubular del paciente, pero no aportaría nada al tratamiento. Se sabe que la excreción renal de citrato está regulada por el pH sistémico, tubular e intracelular y que puede ser controlado con la dieta. Se decide por tanto no realizar más estudios complementarios, pero sí ajustar la dieta estándar (que es lo más importante) y mantener el citrato potásico oral para evitar la precipitación de sales de calcio. A los padres se les debe avisar de que el tratamiento con citrato puede producir dolor abdominal con distensión y/o náuseas, pero que son leves y rara vez hay que retirarlo. El tratamiento anticonvulsivo debe mantenerse, pero con los menores efectos secundarios posibles, sabiendo que la zonisamida (y los inhibidores de la anhidrasa carbónica como el topiramato), favorecen la hipercalciuria y la hipocitraturia.

CONCLUSIÓN

Aunque tengamos las consultas masificadas, el objetivo siempre tiene que ser el mejor interés del paciente. Para poder atender con calidad situaciones complejas, se necesita no solo formación (autoformación en la mayor parte de las ocasiones en AP), sino tiempo. Y tener presente qué acciones van realmente a beneficiar a nuestros pacientes y cuáles van a suponer molestias añadidas sin mejorar su calidad de vida. También saber cuándo hay que derivar (ya que es imposible saberlo todo y para eso están las especialidades). Por ejemplo, la determinación de citraturia no se hace en todos los laboratorios y no se puede pedir desde AP. Es evidente que, para poder atender de forma integral y no

parcelada, habrá que abordar tratamientos o diagnósticos que tradicionalmente no hemos hecho en nuestro nivel asistencial. En AP se podría integrar más y mejor a nuestros pacientes pues la mayor accesibilidad permite una relación cercana con las familias. El sistema sanitario sería más eficiente si pivotara en la AP, reservando los recursos del hospital como complemento en los casos de necesidad de los recursos especializados.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Krieger NS, Bushinsky DA, Frick KK. Cellular mechanisms of bone resorption induced by metabolic acidosis. *Semin Dial*. 2003;16:463-6.
2. Mirza N, Marson AG, Pirmohamed M. Effect of topiramate on acid-base balance: extent, mechanism and effects. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68:655-61.
3. Del Valle E, Spivacow Francisco R, Negri Armando L. Citrato y litiasis renal. *Medicina (Buenos Aires)*. 2013; 73:363-8.
4. Rodríguez Rodríguez MC, Mateos Burguillo P, Gavilán Rodríguez MD, Aleza Esteras S, García Pérez M, Manzanares Cañizares RM. Hipercalciuria idiopática en niños. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 1999;1:73-80.
5. Rodrigo Jiménez MD, Vicente Calderón C. Litiasis renal e hipercalciuria idiopática. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2014;1:155-70.
6. González-Lamuño D. Hipercalciuria. *Pediatr Integral*. 2013;17:422-32.
7. Zuckerman JM, Assimos DG. Hypocitraturia: pathophysiology and medical management. *Rev Urol*. 2009;11:134-44.
8. Paul E, Conant KD, Dunne IE, Pfeifer HH, Lyczkowski DA, Linshaw MA, et al. Urolithiasis on the ketogenic diet with concurrent topiramate or zonisamide therapy. *Epilepsy Res*. 2010;90:151-6.

ABREVIATURAS

ACTH: hormona adrenocorticotropa, corticotropina o corticotrofina • **AP:** Atención Primaria • **Ca/Cr:** relación calcio/creatinina • **E.Ca:** excreción fraccional de calcio • **GABA:** ácido gamma-aminobutírico.

AGRADECIMIENTOS

Al paciente y su familia, por permitirnos compartir su historia. Al doctor A. L. Gacía Villalón, catedrático de fisiología en la Universidad Autónoma de Madrid, por sus artículos y explicaciones. Al doctor A. Alonso Melgar, nefrólogo pediatra de Hospital Universitario La Paz, por su lectura crítica.