

Hipercalciuria idiopática y compromiso óseo en niños

M. Valentina Dólz A.¹, Héctor Gajardo L.², Francisco Cano Sch.³

Resumen

Introducción: La Hipercalciuria Idiopática (HI), entidad considerada tradicionalmente benigna y asociada a hematuria o urolitiasis, es uno de los trastornos del metabolismo de calcio y fósforo más frecuente en pediatría. En los últimos años se ha asociado a desmineralización ósea tanto en niños como en adultos.

Objetivo: Determinar el impacto de la Hipercalciuria Idiopática en el contenido mineral óseo en pacientes pediátricos chilenos. **Métodos:** Estudio de corte transversal; se evaluaron 11 pacientes portadores de hipercalciuria idiopática. Se midió calcio en orina de 24 horas y en muestra aislada, calcemia, fosfemia, electrolitos plasmáticos, paratohormona plasmática (PTH) y densitometría ósea (DEXA) de columna lumbar y fémur. Para definir la relación entre la calciuria y las demás variables se utilizó un análisis de correlación simple para variables continuas. Se consideró estadísticamente significativo un $p < 0,05$.

Resultados: Se estudiaron 11 pacientes, 6 varones, $8,2 \pm 2,7$ años. El promedio de calcio en orina 24 h fue $9,1 \pm 1,37$ mg/kg/día, PTH 40 ± 15 pg/ml y el DEXA columna lumbar (Z score) fue de $-2,1 \pm 0,29$. El análisis estadístico mostró una correlación negativa entre calciuria de 24 h y densidad mineral ósea de columna lumbar ($p < 0,05$, $r = -0,65$), y entre hipercalciuria vs niveles de PTH ($p < 0,05$, $r = -0,58$).

Conclusión: La Hipercalciuria Idiopática en pediatría representa un riesgo de compromiso óseo que debe ser considerado al evaluar el manejo de cada paciente.

(**Palabras clave:** hipercalciuria, densidad mineral ósea, niños).

Rev Chil Pediatr 76 (5); 494-500, 2005

Idiopathic hypercalciuria and bone injury in children

Introduction: Idiopathic hypercalciuria is a benign pathology associated with hematuria and urolithiasis, being one of the most common pediatric disturbances in calcium/phosphorus metabolism. Observations made in the last years point out its relation with bone demineralization in infants and adults. **Objective:** Determine the influence of idiopathic hypercalciuria in bone mineral content in Chilean pediatric patients.

Method: Transversal study evaluating 11 patients with idiopathic hypercalciuria. Measurements of 24-hours urine and isolated urine calcium, plasmatic levels of calcium/phosphorus, plasmatic electrolytes, plasmatic parathormone and lumbar/femur bone densitometry (DEXA) were performed. In order to define

1. Becada de Pediatría, Departamento Pediatría Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Hospital Luis Calvo Mackenna.
2. Médico Endocrinólogo, Unidad de Nutrición Clínica, Instituto Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile.
3. Nefrólogo Infantil Hospital Luis Calvo Mackenna, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Departamento de Nefrología Hospital Luis Calvo Mackenna.

Trabajo recibido el 18 de enero de 2005, devuelto para corregir el 8 de junio de 2005, segunda versión el 14 de julio del 2005, aceptado para publicación el 26 de agosto de 2005.

Correspondencia a: Dra. M. Valentina Dólz A. Fono: 09-5992610. E-mail: valedlos@yahoo.com

*the relationship between calciuria and other variables, a simple correlative analysis for continuous variables was used. $P < 0,05$ was statistically significant. **Results:** 11 children were studied, 6 males of $8,2 \pm 2,7$ years. The 24-hours urine calcium average was $9,1 \pm 1,37$ mg/kg/day, parathormone plasmatic level = 40 ± 15 pg/ml and Z score lumbar spine DEXA = $2,1 \pm 0,29$. The analysis showed a negative correlation between 24-hours calciuria and lumbar spine bone mineral density ($p < 0,05$, $r = -0,65$) and between hypercalciuria with parathormone levels ($p < 0,05$, $r = -0,58$). **Conclusion:** Idiopathic hypercalciuria in children represents a risk factor for bone injury that must be considered every time a patient is evaluated. (**Key words:** hypercalciuria, bone mineral density, children).*

Rev Chil Pediatr 76 (5); 494-500, 2005

INTRODUCCIÓN

La hipercalciuria idiopática (HI) es un trastorno autosómico dominante que se manifiesta por litiasis¹, hematuria, dolor abdominal, infección urinaria o síndrome miccional²⁻³, afectando a ambos sexos por igual⁴⁻⁵. Es uno de los trastornos más frecuentes del metabolismo calcio fósforo en pediatría⁶, encontrándose en 25% a 60% de los pacientes con hematuria⁷⁻⁴ y alrededor del 50% de los niños con litiasis⁷⁻¹⁰. En su etiopatogenia se han postulado exceso de producción de vitamina D (vitD), sobreexpresión del receptor intestinal de la vitamina D y/o aumento de número de estos a nivel intestinal y óseo⁹.

Se habla de HI cuando la excreción urinaria de calcio es superior a 4 mg/kg/día o el índice calciuria/creatininuria es mayor a 0,21 en adultos, habiéndose descartado otras causas como sarcoidosis, intoxicación por Vit D, inmovilización, hipertiroidismo, corticoides, osteoporosis, enfermedad de Paget y Cushing⁸⁻⁹. El índice de calciuria/creatininuria tiene la ventaja de requerir sólo una muestra, con lo que se evita la recolección de orina de 24 horas, existiendo diversos estudios que muestran su correlación con el calcio urinario en 24 horas¹⁰.

Pak en 1975 propuso clasificar la hipercalciuria en una forma absortiva y renal¹¹; en la primera existiría un aumento de la fracción intestinal absorbida de calcio producto de un aumento primario de los niveles de 1,25 dihidroxivitamina D o calcitriol, lo que aumentaría la absorción de calcio y suprimiría la secreción de parathormona (PTH), disminuyendo la reabsorción de calcio a nivel del túbulo renal (figura 1). En la forma renal existiría una pérdida anormal de calcio primariamente en el riñón, lo cual disminuiría la calcemia produciendo un aumento com-

pensatorio de PTH, lo que a su vez estimularía la producción de calcitriol y en consecuencia de la absorción intestinal de calcio¹¹ (figura 2). Dado que esta clasificación no explicaba los hallazgos en el 100% de los pacientes, Coe y cols en 1982 estudiaron a pacientes hipercalciuricos sometidos a una dieta baja en calcio, sugiriendo que la hipercalciuria podría ser secundaria a una disregulación primaria del calcitriol, con aumento de la 1,25 (OH)vitD y de la absorción intestinal de calcio, produciendo hipercalciuria normocalcémica¹².

A nivel local existen publicaciones que han puesto en duda la clasificación de Pak al comparar la eficacia de la prueba de restricción y sobrecarga de calcio con la restricción simple de calcio y sodio, en el diagnóstico diferencial de las hipercalciurias absortivas y renales, ya que ambas se comportan en forma similar en la prueba de restricción y sobrecarga de calcio, en tanto que la restricción simple de calcio y sodio genera diferencias significativas entre ambos subtipos: sólo la forma absortiva cambia sus valores en forma significativa¹⁰. Las limitaciones de las pruebas diagnósticas impiden clasificar los pacientes con HI en alguno de los subtipos de Pak hasta en 30% de los casos¹³, lo cual plantea dudas sobre esta clasificación.

En la última década se ha reforzado la idea de que en la HI existe un componente genético⁶ que se traduce en una hiperproducción de calcitriol, con sobreexpresión de receptores intestinales de Vit D e hiperactividad de la 1,25 (OH)₂D₃¹⁴. La comprobación de la existencia de altos niveles de PTH en algunos pacientes con HI hizo sospechar, inicialmente, que podrían tener una reducción de la densidad mineral ósea (DMO)¹⁵. En 1976, Alhava et al comprobaron la exis-

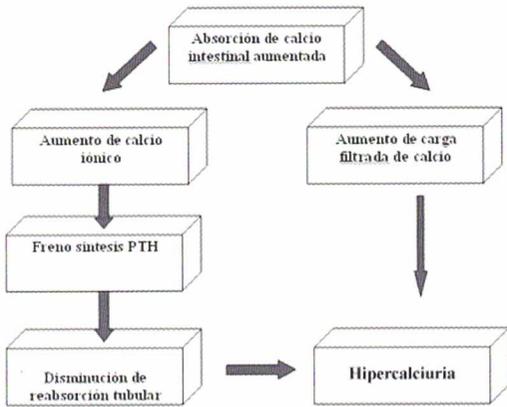
**HIPERCALCIURIA IDIOPÁTICA
subtipo absorptivo**

Figura 1.

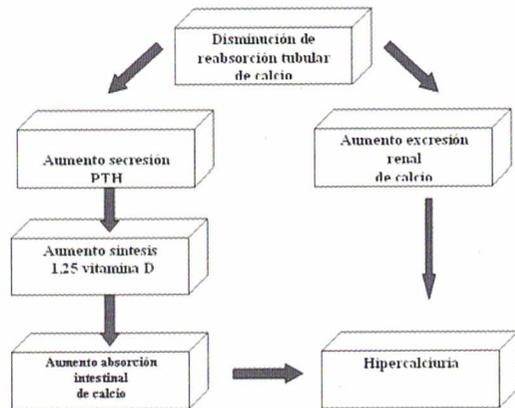
**HIPERCALCIURIA IDIOPÁTICA
subtipo renal**

Figura 2.

tencia de osteopenia en algunos pacientes adultos con litiasis renal¹⁶. Desde entonces se ha intentado establecer si existe relación entre DMO e hipercalcemia tanto en adultos como en niños¹⁷⁻¹⁸. Existen reportes de estudios realizados con densitometría ósea a niños con HI que han mostrado una disminución de DMO del radio distal y de columna lumbar en relación al grupo control¹⁹.

En 1992, Perrone y cols presentaron la primera serie de niños con HI a los que se les realizó densitometría ósea²⁰, encontrando osteopenia lumbar en el 20% de sus pacientes. Los mismos autores, en un estudio de seguimiento de 5 años en el que participaron 46 niños, encontraron valores significativamente menores en la DMO a nivel lumbar y femoral en aquellos pacientes con HI mantenida en relación con los que tenían HI controlada o intermitente. En estudios posteriores, se ha estimado que la frecuencia de osteopenia en niños con HI es de 30 a 40%^{22,29-33}.

La HI, considerada tradicionalmente una entidad benigna, puede así asociarse a pérdida de masa ósea, con el consiguiente impacto en el crecimiento y desarrollo del niño. En Chile no existen estudios al respecto, por lo que se considera de alta importancia evaluar esta asociación a nivel local.

El objetivo del presente estudio fue determinar el impacto de la Hipercalcemia Idiopática en la densidad mineral ósea en pacientes pediátricos.

PACIENTES Y MÉTODO

Se estudiaron 11 pacientes pediátricos portadores de hipercalcemia idiopática, edades 5 a 14 años, controlados en el policlínico de nefrología del Hospital Luis Calvo Mackenna entre noviembre del 2002 y marzo del 2004. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que presentaban malformaciones congénitas, trastornos hormonales, alteración de la función renal, desnutrición, síndrome de mala absorción, pacientes oncológicos, transplantados y diabéticos. Se excluyó igualmente a aquellos pacientes que no presentaban hipercalcemia al momento de iniciar el estudio. De los pacientes seleccionados se obtuvo consentimiento informado del paciente, la madre y/o el padre, se les realizó examen físico e historia clínica detallada; en el laboratorio de bioquímica del Hospital Luis Calvo Mackenna se realizó determinación de calcio urinario en orina de 24 horas e índice calciuria/creatininuria en muestra aislada, evaluación de parámetros bioquímicos en sangre (calcio total, fósforo, electrolitos plasmáticos (sodio, cloro, potasio y calcio iónico) y parathormona (PTH; Nichols Assay, molécula intacta, valores normales 20-70 pg/ml). Se determinó densidad mineral ósea (DEXA) de la columna lumbar y fémur utilizando un densitómetro modelo Lunar DPX-L 7660 (Lunar Radiation Corporation, Madison, WI) con el software versión 1,5 d; con precisión DMO de 0,5%⁴⁹.

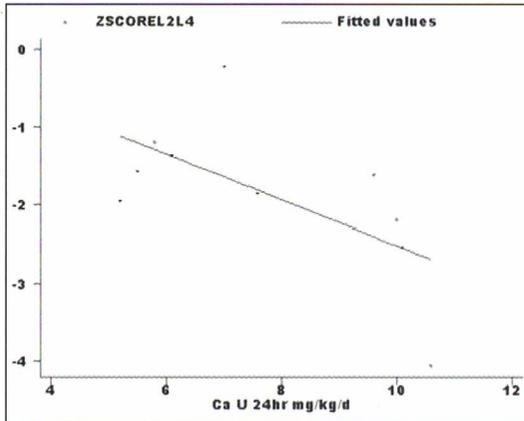


Figura 3. Relación entre calciuria de 24 horas vs Z score DEXA L2-L4.

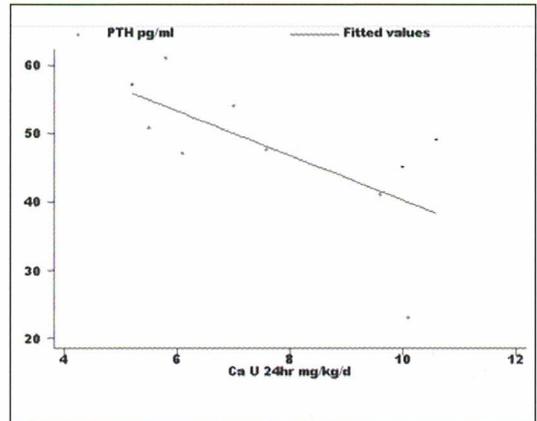


Figura 4. Relación entre Parathormona y calciuria en orina de 24 horas.

Una vez obtenidos los datos se realizó estudio de correlación entre: niveles de hipercalciuria en muestra aislada (calciuria/creatininuria) y de calcio en orina de 24 horas, vs la densidad mineral ósea en columna lumbar y fémur (DEXA); entre calcemia, fosfemia, electrolitos plasmáticos y niveles de hipercalciuria y densidad mineral ósea; y entre los niveles de parathormona sérica y los niveles de hipercalciuria.

Para el análisis estadístico se usó un análisis de correlación simple entre las variables continuas, considerando significativo un $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Se estudiaron 11 pacientes, 6 varones, edad $8,2 \pm 2,7$ años. El promedio de calcio en orina 24 hrs fue $9,1 \pm 1,37$ mg/kg/día, y el índice calciuria/creatininuria en muestra aislada fue de $0,34 \pm 0,09$. La parathormona mostró un promedio de 40 ± 15 pg/ml. Todos los pacientes mostraron calcemia, fosfemia, electrolitos plasmáticos, gases venosos, creatinina y nitrógeno ureico en rangos normales. El valor Z para densitometría ósea realizada de columna lumbar L2-L4 fue de $-2,1 \pm 0,29$; 22% de los pacientes presentó un valor Z < -2, y todos los pacientes estudiados mostraron cifras negativas. El Z score promedio de fémur derecho fue de $0,08 \pm 0,69$, valor que no es significativamente distinto a lo encontrado en las curvas estandarizadas para niños según edad y sexo.

Al estudiar la relación de las variables entre sí, encontramos diferencias estadísticamente significativas en la relación entre DMO L2-L4 y calciuria de 24 horas (figura 3), observándose que a mayor hipercalciuria menor valor de DMO en columna lumbar L2-L4 ($p < 0,05$, $r = -0,65$).

Al evaluar la relación entre niveles séricos de parathormona y calciuria de 24 horas (figura 4) se encontró que a mayor hipercalciuria existía un menor valor de PTH plasmática ($p < 0,05$, $r = -0,58$).

DISCUSIÓN

La patogenia de la pérdida de densidad mineral ósea en pacientes con HI no está del todo aclarada. Se han señalado un gran número de factores causales, entre los que podemos destacar:

a) *Hormonas relacionadas con el metabolismo del calcio:* el hiperparatiroidismo secundario es raro en HI¹⁵, probablemente como respuesta a un balance negativo de calcio, bien por defecto en la reabsorción tubular en las formas de predominio renal, o bien por una ingesta reducida de calcio en dietas restringidas en calcio usadas hace más de una década y actualmente contraindicadas. En ambos casos la pérdida de densidad mineral ósea sería secundaria al aumento de resorción ósea que favorece la PTH. En la HI se ha descrito reiteradamente niveles plasmáticos elevados de calcitriol²¹,

el que tiene un efecto paradójico en el hueso produciendo resorción al estimular la actividad osteoclástica, habiéndose descrito una correlación negativa entre los niveles de calcitriol y el valor Z de la DMO²³.

b) Factores nutricionales: Dietas bajas en calcio pueden favorecer la osteopenia²³; además, el exceso en la ingesta de proteínas puede tener un efecto directo sobre la DMO y favorecer la aparición de hipercalcemia, aumentando la acción buffer de hueso debido al intercambio de los iones de calcio por el exceso de iones de hidrógeno que aportaría una dieta rica en proteínas de origen animal²⁴⁻²⁵. Experimentalmente se ha visto que la acidosis metabólica no sólo estimula la actividad osteoclástica sino que también inhibiría la osteoblástica. También se ha visto que la ingesta de sodio aumenta la excreción urinaria de calcio debido a que comparten mecanismos tubulares renales de reabsorción.

c) Citoquinas: En 1990, Pacifici et al, demostraron la existencia de un aumento de la actividad de la interleuquina-1 β de origen monocitario, que relacionaron, debido a su efecto resorptivo, con disminución de DMO observada en pacientes con HI que se mantiene en ayunas²⁶. La síntesis de otras citoquinas como el factor de necrosis tumoral y el factor estimulante de los granulocitos macrófagos también está aumentada en la HI.

d) Otros: Algunos autores han encontrado eliminación urinaria de PGE₂ aumentada en la HI²⁷, lo que se trataría de un fenómeno primario de la enfermedad que podría estimular la síntesis de calcitriol y tener un efecto resorptivo a nivel óseo. El uso de inhibidores de PG reduce la calciuria en pacientes con HI. También se ha sugerido que el déficit de fosfato podría tener un rol en la disminución de la DMO en estos pacientes²⁸, en alguno de los cuales pudiese existir una pérdida primaria de fosfatos a nivel renal, lo cual produciría una tendencia mantenida a la hipofosfemia, que a su vez es un potente estímulo para la hiperproducción de calcitriol, con las consecuencias ya señaladas.

La medición mediante radiación de la masa mineral y densidad ósea, ha cobrado importancia debido al mayor conocimiento de la fisiología y fisiopatología de las enfermeda-

des óseas. La densitometría de doble haz permite la medición de la densidad mineral ósea en columna lumbar, epífisis proximal de fémur y otras zonas corporales, así como la posibilidad de la evaluación del contenido mineral y de la densidad ósea en el cuerpo entero³¹. La dosis de radiación es muy baja, menos de 10 mRem, dependiendo del tipo de estudio, lo que lo hace totalmente seguro utilizándose incluso a lactantes y recién nacidos³³. De los exámenes disponibles la densitometría de columna lumbar es un buen examen que permite evaluar la mineralización ósea con una buena sensibilidad y especificidad, a un costo razonable.

Recientemente un estudio brasileño³⁷ en 88 niños con hipercalcemia a quienes se midió la densidad mineral ósea en columna lumbar y cabeza de fémur al momento del diagnóstico, encontró que 35% de los pacientes tenían alteraciones de la densidad mineral ósea de columna lumbar, valor que fue significativamente mayor al grupo control; además el N telopéptido (marcador urinario de resorción ósea) fue significativamente más alto en pacientes con hipercalcemia, lo que se correlacionó en forma negativa con la densidad mineral ósea.

Fredlich et al³⁸ estudiaron a 21 niños hipercalcémicos y a sus madres asintomáticas, encontrándose alteración en la DMO de columna lumbar en 38% de los niños y en un 33% de sus madres de las cuales un 25% presentaba hipercalcemia; los hijos de madres osteopénicas tuvieron valores de DMO inferiores a los hijos de madres no osteopénicas, sugiriendo que la predisposición genética podría ser un factor importante en el desarrollo de osteopenia.

En nuestro estudio al igual que en publicaciones extranjeras^{37,39,40} se observa la estrecha relación que existe entre la densidad mineral ósea de la columna lumbar y el grado de hipercalcemia, mostrando que niveles altos de hipercalcemia se correlacionan con una menor masa ósea. Por otra parte, 22% de los pacientes tuvieron valores bajo 2 DS en DMO L2-L4 y todos nuestros pacientes tuvieron valores inferiores al percentil 50 para su sexo y edad. Otros autores³⁹ han mostrado que además de la osteopenia se produciría un retardo de la velocidad de crecimiento en pacientes hipercalcémicos especialmente aquellos con nefrocalcinosis. Al igual que en las publicaciones extranjeras, no se encontró alteraciones de la DMO a nivel de

fémur, probablemente por afectarse en primer lugar el tipo de hueso esponjoso propio de la columna vertebral³⁷⁻³⁹.

En el presente estudio encontramos que los niveles de parathormona tienden a disminuir al aumentar la hipercalciuria, lo que probablemente pudiera ser explicado porque en nuestro grupo de pacientes predominó la hipercalciuria de predominio absorptivo, que es la más frecuente en niños, y que se asocia con una parathormona normal o disminuida, producto del freno a nivel de la PTH ejercido por una calcemia elevada, esta última como consecuencia de un estado de hiperabsorción intestinal.

La hipercalciuria idiopática actualmente tiene tratamiento, con lo que se puede evitar no sólo la aparición del trastorno pielolitiásico sino que también reducir el efecto negativo que tiene esta sobre la masa ósea en un organismo en crecimiento. El manejo actual aún es controvertido, esta basado en una dieta baja en sal y restricción de proteínas de origen animal, aumento del ejercicio, tiazidas que favorecerían la reabsorción renal tubular distal de calcio e inhibirían la resorción ósea³⁴⁻³⁵, no recomendándose la restricción de calcio ya que puede producir un balance negativo con importantes consecuencias en la edad pediátrica. En adultos, el uso de bisfosfonatos y alendronato ha mostrado buena respuesta³⁶.

Así, la hipercalciuria idiopática en el niño, no sólo es importante en los trastorno pielolitiásicos, sino que también tendría impacto en la mineralización ósea. Se relacionaría con el desarrollo a futuro osteoporosis, disminución del potencial de adquisición de una masa ósea normal en la edad adulta, mayor riesgo de fracturas y podría tener efectos sobre la velocidad de crecimiento^{39,40}.

En conclusión, en esta presentación preliminar, que recoge un pequeño número de pacientes, la condición de hipercalciuria se asoció a una disminución significativa del contenido mineral óseo de columna, con una correlación positiva entre la cuantía de la pérdida de calcio y la disminución de la masa ósea. Destacamos que éste es el primer trabajo de este tipo realizado en nuestro país, mostrando la importancia que tiene la hipercalciuria en el metabolismo óseo, por lo que proponemos que el estudio de densitometría ósea DEXA debería ser siempre considerado en el manejo de niños portadores de esta patología.

REFERENCIAS

- 1.- Allbright F, Henneman P, Benedict P, Forbes AP: Idiopathic Hypercalciuria. (a preliminary report). Proc R Soc Med 1953; 46: 1077-81.
- 2.- Roy S, Stapleton F, Noe H, Jerkins G: Hematuria Preceding calculus formation in children with hypercalciuria. J Pediatr 1981; 99: 712-5.
- 3.- Weisenger MP, FACP: Pérdida ósea en hiper-calciuria ¿Causa o consecuencia?. American Journal of Kidney Diseases 1999; 33: 65-73.
- 4.- Cerrera A, Corral M, Gómez C, De Lecea S, Luque A, López G: Idiopathic hypercalciuria in children. Classification, clinical manifestation and outcome. Acta Pediatr Scand 1987; 76: 271-8.
- 5.- Rodrigo MD, Barrios Y, Salido E, et al: Vitamin D receptor gene polymorphisms, bone mineral density and calcium metabolism in pediatric patient with idiopathic hypercalciuria. Ped Nephrol 1999; 13: 13-25.
- 6.- Cano F: Hipercalciuria idiopática en pediatría. Puesta al día. Pediatría al Día 1992; 8: 288-91.
- 7.- Cano F, Rodríguez E, Delucchi MA, Wolff E: Hipercalciuria idiopática en pediatría. Rev Chil Pediatr 1990; 61: 202-5.
- 8.- Cano F, Rodríguez E, Delucchi MA, Wolff E: Hipercalciuria idiopática en pediatría. Experiencia de 5 años. Rev Chil Pediatr 1993; 64: 159-63.
- 9.- Pak CYC, Kaplan R, Bone H, et al: A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciuria. N Engl J Med 1975; 292: 497-500.
- 10.- Coe FL, Favus MJ, Crockett T, et al: Effects of low calcium diet on urine calcium excretion, parathyroid function and serum 1,25(OH)₂D₃ levels in patients with idiopathic hypercalciuria and in normal subjects. Am J Med 1982; 72: 25-31.
- 11.- Coe FL, Parks JH, Asplin JR: The pathogenesis and treatment of kidney stones. N England J Med 1992; 327: 1141-52.
- 12.- Coe FL, Canterbury JM, Firpo J, Reiss E: Evidence for secondary hyperparathyroidism in idiopathic hypercalciuria. J Clin Invest 1973; 52: 134-42.
- 13.- Alhava EM, Juuti M, Karjalain P: Bone mineral density in patient with urolithiasis. A preliminary report. Scand J Urol Nephrol 1976; 10: 154-6.
- 14.- Weisenger J: New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria: The role of bone. Kidney Int 1996; 49: 1507-18.
- 15.- Weisenger JR, Alonzo E, Bellorim-Font E, Blasim AM, Rodríguez MA, Martínez P: Possible role of cytokines on the bone mineral loss in idiopathic hypercalciuria. Kidney Int 1996; 49: 244-50.
- 16.- Garcia I, Bercowsky N: Comparison of bone mineral content in hypercalciuric and normal children. Kidney Int 1993; 44: 1421-2.

- 17.- *Perrone HC, Lewin S, Langman CB, Toporovski J, Marone M, Schor N*: Bone effects of the treatment of children with absorptive hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 115.
- 18.- *García-Nieto V, Fernández C, Monge M, de Sequera M, Rodrigo MD*: Bone mineral density in pediatric patient with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 578- 84.
- 19.- *Lastre GC, Braillon P, David L, Cochat P, Meunier P, Delmas P*: Measurement of Bone Mineral Content of Lumbar Spine By Dual Energy X Ray Absorptiometry in normal Children Correlation With Growth Parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1330-3.
- 20.- *Broadus AE, Insogna KL, Lang R, Ellison AF, Dreyer BE*: Evidence for disorder control of 1,25-dihydroxyvitamin D production in absorptive hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 578-83.
- 21.- *Fuss M, Pepersack T, Van Geel J*: Involvement of low-calcium diet in the reduced mineral content in idiopathic renal stone formers. *Calcif Tissue Int* 1990; 46: 9-13.
- 22.- *Bataille P, Achard JM, Fournier A, et al*: Die, vitamin D and vertebral mineral density in hypercalciuric calcium stone formers. *Kidney Int* 1991; 39: 1193-205.
- 23.- *Hess B, Ackerman D, Essing M, Takkinen R, Jaeger PH*: Renal mass and serum calcitriol in male idiopathic calcium renal stone formers: role of protein intake. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1916-21.
- 24.- *Pacifici R, Rothstein M, Rifas L, et al*: Increased monocyte interleukin-1 activity and decreased vertebral bone density in patients with fasting idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 138-45.
- 25.- *Henriquez La Roche, Rodríguez Iturbe B, Parra G*: Increased urinary excretion of PGE₂ in patient with idiopathic hypercalciuria: the role of bone. *Kidney Int* 1996; 49: 1507-18.
- 26.- *Lillo R, González P*: Densitometría ósea, Series Clínicas Sociedad Médica de Santiago. Vol VIII (2) Medicina Nuclear 1989: Ed. Publicaciones Técnicas Mediterráneo Ltda. Santiago Chile 1989: 150-9.
- 27.- *Lillo R*: Densitometría ósea. *Rev Méd Chile* 1996; 124: 47-53.
- 28.- *Steiniche T, Mosekilde L, Christensen MS, Melsen F*: A histomorphometric determination of iliac bone remodeling in patient with recurrent renal stone formation an idiopathic hypercalciuria. *APMIS* 1989; 97: 309-16.
- 29.- *Guimaraes M, Moerira E, Parizotto V, et al*: Bone alterations in children with idiopathic hypercalciuria at the time of diagnosis. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 133-9.
- 30.- *Polito C, Iolascon G, Nappi B, Andreoli S, La Manna A*: Growth and bone mineral density in long-lastig idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 545-7.
- 31.- *García Nieto V, Fernández C, Monge M, Sequera M, Rodrigo D*: Bone mineral density in pediatric patient with idiopathic hypercalciuria. *Pedr Nephrol* 1997; 11: 578-83.
- 32.- *García Nieto V, Ramos P, Fernández C, Rodrigo MD*: Bone mineral density in children and their parents, both affected with idiopathic hypercalciuria. *Ann Rheumat Dis* 1999; 58: 237.
- 33.- *Fredlich M, Alonzo E, Bellorin Font E, Weisenger JR*: Reduced bone mass in children with idiopathic hypercalciuria in their asymptomatic mothers. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1396-401.
- 34.- *Yendt ER, Cohanim M*: Prevention of calcium stones with thiazides. *Kidney Int* 1978; 13: 397-409.
- 35.- *Lemann Jr, Gray RW, Maierhofer WJ, Cheug HS*: Hydrochlorothiazide inhibits bone resorption in men despite experimentally elevated serum 1, 25 dihydroxyvitamin D concentrations. *Kidney Int* 1985; 28: 951-8.
- 36.- *Alonzo E, Bellorin-Font E, Machado C, Carlini R, Paz Martínez V, Weisenger JR*: A controlled long term study on the effect of alendronate in idiopathic hypercalciuria, (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 1786.