

## HIPERCALCIURIA IDIOPATICA. ASPECTOS NOVEDOSOS DE SU DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

*Dra. Edilia Blancart Del Prado<sup>1</sup>, Dr. Juan Fernández Masó<sup>2</sup>, Dr. Demetrio Pérez Kindelán<sup>3</sup>, Dra. Zulema Guadalupe Galano Guzmán<sup>4</sup>, Dr. Secundino Ortega Félix<sup>5</sup>, Dra. Lilianna Isáiz García.<sup>6</sup>*

### RESUMEN

La hipercalciuria idiopática (HI) se define como aquella situación clínica en la que se comprueba un aumento mantenido en la eliminación urinaria de calcio, en ausencia de hipercalcemia y de otras causas conocidas de hipercalciuria. Es la anomalía metabólica más frecuente. Puede manifestarse en forma de hematuria macroscópica o microscópica, síntomas miccionales, dolor abdominal o infección urinaria. Se han descrito numerosos mecanismos potencialmente causales de hipercalciuria. El 30-40% de los niños con hipercalciuria idiopática tienen osteopenia. El tratamiento inicial de la hipercalciuria es dietético. Sólo se recurre a los fármacos tiazídicos en los casos complicados. Es posible el diagnóstico y seguimiento desde la atención primaria.

*Palabras clave:* TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL CALCIO/orina.

### INTRODUCCION

El riñón desempeña una función de extraordinaria importancia en la regulación del metabolismo mineral, promoviendo la eliminación o el ahorro de algunos elementos fundamentalmente calcio, fósforo y magnesio en función de los requerimientos. En esta función reguladora participa no sólo como órgano diana de las hormonas calciotropas, sino también como órgano endocrino del que depende la síntesis del calcitriol.

<sup>1</sup> Especialista de I Grado en MGI. Instructor.

<sup>2</sup> Especialista de I Grado en Ginec Obstetricia. Instructor.

<sup>3</sup> Especialista de II Grado en Pediatría. Instructor.

<sup>4</sup> Master en Atención Integral al Niño. Especialista de II Grado en Pediatría. Asistente.

<sup>5</sup> Especialista de I Grado en Pediatría. Instructor.

<sup>6</sup> Residente de 2do. Año en Ortopedia.

El mantenimiento de la homeostasis mineral junto con la regulación de la absorción intestinal y la aposición o reabsorción ósea implica, en algunas ocasiones, un desequilibrio en la concentración de solutos urinarios que puede llevar a su precipitación.

La hipercalcemia, la litiasis renal y la nefrocalcinosis, son las consecuencias de procesos con muy variada patogenia, desde factores ambientales, alimentarios y socioeconómicos, hasta trastornos hormonales severos y repercusión clínica que expresan a nivel renal alteraciones en la regulación del metabolismo mineral. La hipercalcemia idiopática (HI) se define como aquella situación clínica en la que se comprueba un aumento mantenido en la eliminación urinaria de calcio, en ausencia de hipercalcemia y de otras causas conocidas de hipercalcemia.

Es la anomalía metabólica más frecuente. Puede manifestarse en forma de hematuria macroscópica o microscópica, síntomas miccionales, dolor abdominal o infección urinaria. Se han descrito numerosos mecanismos potencialmente causales de hipercalcemia. El 30-40% de los niños con hipercalcemia idiopática tienen osteopenia. El tratamiento inicial de la hipercalcemia es dietético. Sólo se recurre a los fármacos tiazídicos en los casos complicados. Es posible el diagnóstico y seguimiento desde la atención primaria.

Por ello, nos dedicamos al estudio de esta enfermedad, para lograr un diagnóstico preciso y oportuno que facilite el inicio del tratamiento lo más temprano posible, a fin de evitar los daños que suele causar esta entidad a los pacientes afectados.

## DIAGNOSTICO

La hipercalcemia se define como la excreción de más de 4 mg /kg de calcio en orina en 24 horas, en ambos sexos, o una excreción mayor de 300 mg en hombres o 250 mg en mujeres. Puede deberse a un incremento en la absorción intestinal de calcio, una excesiva movilización de los depósitos óseos (con o sin hipercalcemia), un defecto en la capacidad de reabsorción tubular de calcio (tabla I) o, lo más frecuente, ser de carácter idiopático.

La comprobación de una hipercalcemia suele ocurrir en el proceso diagnóstico de las diferentes causas de hipercalcemia secundaria, en pacientes con litiasis renal o con enfermedades metabólicas óseas o ante síntomas genitourinarios y alteraciones del sedimento en la población infantil. La repercusión clínica oscila desde un balance negativo de calcio mantenido, con repercusión negativa sobre la masa ósea, hasta una sobresaturación urinaria con formación de cálculos.

La hipercalcemia es la eliminación urinaria de calcio, superior a 4 mg/kg/día en, al menos, dos muestras de orina consecutivas. Debe recordarse que, para que la

recogida de orina sea válida, la eliminación urinaria de creatinina (en ausencia de insuficiencia renal) debe estar comprendida entre 13 y 22 mg/kg/día.

Aunque es discutible, en niños con enuresis nocturna se recoge orina de 12 horas y se extrapola el volumen a orina de 24 horas. Dadas las dificultades en las recogidas de las muestras, es aceptable también para el diagnóstico el hallazgo de un valor del cociente calculado entre las concentraciones urinarias de calcio y creatinina, en muestra aislada de orina, distinta de la primera del día, superior a 0,20 (este valor es similar cuando se calcula en la orina de 12 ó 24 horas).

En la primera orina de la mañana un cociente calcio y creatinina mayor de 0,17 es sugerente de HI independiente de la dieta. Además, para el diagnóstico de HI es preciso haber descartado la presencia de hipercalcemia y de otras causas conocidas de hipercalciuria normocalcémica. Entre éstas, las principales son las tubulopatías (especialmente, la acidosis tubular renal), la depleción de fosfato, la diabetes mellitus, la inmovilización prolongada, la artritis reumatoide juvenil y el uso de Furosemida.

## **HIPERCALCIURIA IDIOPATICA**

La hipercalciuria es más frecuente y afecta a personas de ambos sexos por igual. Se define como aquella que persiste después de la corrección del desequilibrio dietético en ausencia de hipercalcemia y de otras causas conocidas de hipercalciuria. Los mecanismos patogénicos implicados son: una mayor capacidad de la absorción intestinal de calcio o una reabsorción inadecuada de calcio por el túbulo renal.

Una proporción elevada de pacientes con hipercalciuria idiopática presentan osteopenia u osteoporosis, y se ha observado una reducción del volumen trabecular y disminución de la formación ósea. Sin embargo, respecto a la mineralización ósea y la reabsorción existen resultados contradictorios. Algunos niños con hipercalciuria idiopática desarrollan alteraciones óseas.

En un estudio reciente de 88 niños con hipercalciuria idiopática, el 35% presentaban osteopenia. La hipercalciuria idiopática (HI) se define como aquella situación clínica en la que se comprueba un aumento mantenido en la eliminación urinaria de calcio, en ausencia de hipercalcemia y de otras causas conocidas de hipercalciuria. Es la causa más frecuente de litiasis renal, tanto en la edad pediátrica como en la adulta (alrededor del 40% en series de niños y del 60% en las de adultos).<sup>2</sup>

La HI es una de las anomalías metabólicas más frecuentes en el ser humano, de tal modo que se han descrito tasas de prevalencia en población sana, según los países, entre 2,9 y 6,5%. En España, las tasas de prevalencia son algo más elevadas,

entre 6,5 y 7,8%. Se ha establecido que la herencia es autosómica dominante, aunque se ha sugerido que sería de origen poligénico.

En el momento actual, a pesar de ser un trastorno tan frecuente, aún no se ha descrito ninguna mutación cromosómica causante de la HI.<sup>3</sup> El origen genético de este trastorno justifica que, en lugares con alta tasa de endogamia, como ocurrió en la isla de La Gomera, se hayan descrito tasas de prevalencia de HI comprendidas entre el 10,6% y el 28,4% de los niños estudiados.

## **MECANISMOS PATOGENICOS**

La patogenia de la HI es muy compleja y sometida a continua controversia en los últimos años. Tanto es así que es posible que, bajo el término HI, se engloben distintas enfermedades con el nexo común del aumento en la excreción urinaria de calcio. Se han descrito diversos mecanismos causales:

- a) Disminución primaria de la reabsorción tubular renal de calcio (HI de origen renal). Se acompaña de hiperparatiroidismo secundario.<sup>4</sup>
- b) Exceso de ingesta dietética de sodio. El mecanismo responsable sería renal puesto que la expansión del volumen extracelular que favorece una dieta rica en cloruro sódico inhibiría, consiguientemente, la reabsorción tubular de calcio (HI dependiente de la dieta).
- c) Elevación de la producción de calcitriol, con incremento secundario de la absorción intestinal de calcio, incluso en ayunas (HI independiente de la dieta).
- d) Aumento de la sensibilidad intestinal a la acción del calcitriol. Existe un modelo de este subtipo en animales de experimentación en los que se ha demostrado un incremento del número de receptores del calcitriol a nivel intestinal, óseo y renal, y una sobre, regulación de los mismos.
- e) Pérdida primaria renal de fósforo. La reducción de los niveles de fosfatemia incrementaría de forma secundaria un aumento en la producción de calcitriol.
- f) Exceso de ingesta de proteínas animales. Bataille y cols atribuyeron la reducción del contenido mineral óseo observado en algunos de sus pacientes, al incremento en la acción amortiguadora del hueso debido al intercambio de los iones calcio por el exceso de iones hidrógeno que aportaría una dieta rica en proteínas animales. La hipercalciuria tendría, por tanto, en este caso, un origen óseo (HI dependiente de la dieta).
- g) Incremento primario de la producción de prostaglandina E2 (PGE2). Su eliminación está incrementada en la HI y se ha sugerido que se trata de un fenómeno primario en la enfermedad. La PGE2, puede estimular la síntesis de

calcitriol y tiene también un efecto de resorción directo a nivel óseo. El uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas reduce notablemente la calciuria en pacientes con HI.

- h) Exceso de actividad de Citosina. Weissinger y cols han postulado una nueva teoría patogénica basada en los hallazgos de varios autores y en los suyos propios, en los que se ha observado un incremento de la actividad de interleucina-1 $\alpha$  (IL-1) y de otras citocinas de origen monocitario (factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , factor estimulante de los granulocitos macrófagos) que incrementan la actividad osteoclástica ósea. La IL-1 estimularía la producción de prostaglandina E<sub>2</sub> y ésta, de forma secundaria, el aumento de la producción de calcitriol. La hipercalciuria sería, pues, de origen óseo (resorción) e intestinal (HI independiente de la dieta)<sup>5</sup> (Fig. 1).

Las teorías patogénicas dietéticas, que pueden ser válidas en algunos pacientes concretos, son difíciles de mantener como causa primaria, teniendo en cuenta que la HI es una enfermedad de base genética.

## TRASTORNOS DE LA FUNCION TUBULAR RENAL

En pacientes hipercalciúricos se han descrito numerosos trastornos de la función renal, especialmente a nivel tubular. Los más frecuentes son el defecto de la capacidad de concentración y la incapacidad para descender adecuadamente el pH urinario tras el estímulo con Furosemda. Otras anomalías son pérdida renal de fosfato, magnesio y ácido úrico, y un defecto discreto de la reabsorción de sodio y cloro, tanto a nivel tubular proximal renal como al distal.<sup>6</sup>

## CAUSAS SECUNDARIAS DE HIPERCALCIURIA

1. **Causas dietéticas:** excesiva ingesta de calcio, sal (más de 6 g/día), proteínas, dieta baja en fosfatos y potasio, alta ingesta de carbohidratos y alcohol.

2. **Incremento de la absorción de calcio:**

a. Enfermedades que incrementan la producción de 1,25(OH) 2D<sub>3</sub>: hiperparatiroidismo, sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas, linfoma.

b. Sobredosis de vitamina D.

c. Severa hipofosfatemia.

3. **Incremento de la reabsorción osteoclástica:** metástasis óseas, mieloma, inmovilización, hiperparatiroidismo primario, enfermedad de Paget, hipertiroidismo.

4. **Descenso de la reabsorción de calcio por el túbulo renal:** diuréticos de asa, corticoides, enfermedad de Cushing, riñón en esponja, síndrome de Bartter, trastornos genéticos del túbulo renal causantes de hipercalciuria con nefrolitiasis, como hipocalcemia familiar, debida a mutación del sensor del calcio.

## **PROTOCOLO BASICO DE ESTUDIO DE LOS PACIENTES CON HIPERCALCIURIA**

1. Historia clínica y dietética (ingesta de sodio, de productos lácteos y de proteínas de origen animal). Antecedentes familiares de hematuria, cristaluria, litiasis, nefrocalcinosis o insuficiencia renal.
2. Exploración física (percentil de talla, presión arterial).
3. Anormales (pH urinario) y sedimento en la primera orina de la mañana (cristaluria).
4. Determinación de los niveles plasmáticos de creatinina, sodio, potasio, cloro, calcio, fosfato, magnesio y ácido úrico.
5. Eliminación urinaria de citrato y de ácido úrico.
6. Ecografía renal.
7. Densitometría ósea (a partir de los 12 años).
8. PTH intacta y niveles de calcitriol (en los casos de osteopenia).
9. Osmolalidad urinaria máxima (si existen microcálculos o hipercalciuria importante resistente a la dieta).

## **TRATAMIENTO**

### **TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES AGUDAS**

El cólico nefrítico debe ser tratado con espasmolíticos, analgésicos potentes (especialmente los inhibidores de la producción de PGE2 como salicilatos o Ibuprofeno), ingesta elevada de líquidos y antibióticos en el caso de que se acompañe de infección urinaria. La eliminación espontánea del cálculo puede ser esperada en alrededor del 50% de los niños dentro de las dos semanas desde el inicio de los síntomas. La ecografía es útil para localizar el cálculo y determinar la existencia de una posible obstrucción. Las indicaciones para el tratamiento quirúrgico o con litotricia son el dolor intratable, la obstrucción persistente y la infección urinaria rebelde al tratamiento.

## **TRATAMIENTO DIETETICO DE LA HIPERCALCIURIA IDIOPATICA**

La dieta va dirigida a reducir la calciuria y a incrementar la eliminación urinaria de factores urinarios, que son inhibidores de la litogénesis. (Anexo I)

El tratamiento dietético de la HI incluye la restricción de sal y de las proteínas de origen animal (sobre todo, carne), ambas por su efecto hipercalcúrico. Los lácteos deben cubrir las necesidades de calcio según la edad, evitando los excesos. A la inversa, una dieta pobre en calcio puede repercutir negativamente en la densidad mineral ósea y elevar, además, la oxaluria. Es conveniente una ingesta frecuente de cereales integrales y de pescado "azul".

Los cereales integrales, a través de su contenido en fitatos, reducen la absorción intestinal de calcio. El pescado "azul" y el aceite de pescado, a partir de su alto contenido en ácidos grasos  $\omega$ -3, tiene un efecto protector en la formación de cálculos, al sustituir los ácidos grasos poliinsaturados  $\omega$ -6 (precursores de la PGE2) por los  $\omega$ -3, con lo que se cambia el espectro de los prostanoídes biológicamente activos en una dirección favorable.

Por otra parte, es recomendable una ingesta incrementada de verduras, hortalizas y frutas, especialmente de las ricas en potasio, dada la capacidad de reducción de la eliminación urinaria de sodio y de calcio que tiene una dieta rica en potasio.

Entre las frutas, son más convenientes los cítricos, por su alto contenido en citratos, dado su efecto protector. La ingesta de agua debe ser del orden de 2.000- 3.000 ml/1,73 m<sup>2</sup>. La mayoría de las anomalías metabólicas causantes de cálculos tienen un origen genético, por lo que la predisposición litiásica abarca toda la vida. Por tanto, debe reservarse el tratamiento farmacológico para los casos complicados.

## **RECOMENDACIONES DIETETICAS PARA NIÑOS CON HIPERCALCIURIA IDIOPATICA**

- La hipercalciuria idiopática es una anomalía metabólica que se hereda. Por tanto, la predisposición a padecer cálculos renales se mantiene a lo largo de la vida. El tratamiento dietético contribuye a disminuir la calciuria moderadamente y a incrementar la concentración urinaria de factores protectores de la cristalización. Por el carácter permanente de la hipercalciuria, la dieta que se menciona a continuación es orientativa y no contiene alimentos prohibidos, ni cantidades a tomar.
- Se deben beber abundantes líquidos, principalmente agua. Con esto se reduce la saturación urinaria de los promotores de la cristalización.

- No es conveniente abusar de los lácteos. Con 500 ml de leche más lo que aportan otros alimentos que contienen calcio (vegetales, legumbres, frutos secos, pescados y mariscos) se cubren las necesidades diarias en calcio de un niño. No obstante, una ingesta deficitaria en calcio puede influir negativamente en la densidad mineral ósea y, además, incrementar la eliminación de oxalato en la orina, con lo que aumenta el riesgo de formar cálculos.
- Es conveniente comer pan integral y cereales integrales (gofio), en general, sobre todo con la leche. El componente integral de los cereales reduce la absorción intestinal de calcio. El fitato del gofio tiene un efecto directo inhibitor de la cristalización.
- No se debe abusar de la sal. De todos los factores dietéticos, éste es el que se relaciona en forma más directa con la excreción urinaria de calcio. Especialmente, se debe eliminar el uso del salero en la mesa y restringir los alimentos innecesarios con alto contenido en sodio (chucherías saladas, comida rápida, embutidos, algunos enlatados). Algunos quesos contienen bastante sal.
- Proteínas. Existe relación directa entre la ingesta de proteínas y la excreción urinaria de calcio y de ácido úrico. No se debe abusar de la carne. En cambio, el pescado azul (atún, bonito, sardinas, salmón, etc.) tiene un alto contenido en ácidos grasos  $\omega$ -3 que tienen un carácter protector de la cristalización.
- Las personas con hipercalciuria idiopática deben consumir muchas frutas. En primer lugar, los cítricos (naranja, limón) tienen un alto contenido en citrato, que es el principal inhibidor de la cristalización. En segundo lugar, la excreción urinaria de potasio disminuye la calciuria. Muchas frutas son ricas en potasio (sandía, melón, naranja, mandarina, uvas, plátano).
- Los vegetales tienen también un efecto protector por su contenido en agua y magnesio. La zanahoria, tomate y lechuga tienen, también, un alto contenido en potasio.

## **TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE LA HIPERCALCIURIA IDIOPATICA**

En nuestro hospital, sólo usamos el tratamiento farmacológico en los casos de dolor abdominal, disuria persistente, litiasis o cólicos nefríticos de repetición, nefrocalcinosis u osteopenia progresiva. Las tiazidas constituyen el tratamiento farmacológico más habitual en pacientes con HI. Estos fármacos tienen un efecto positivo en el balance cálcico y reducen la calciuria al favorecer un aumento en su reabsorción tubular renal distal.<sup>10</sup> Además, se ha descrito un efecto positivo sobre la densidad mineral ósea al inhibir la resorción ósea.<sup>11</sup> La dosis a usar es la mínima necesaria para normalizar la calciuria (1-2 mg/kg/día de Hidroclorotiazida en una sola dosis, por las mañanas).

No obstante, además de las complicaciones bioquímicas observadas en el tratamiento prolongado con estos fármacos (hipopotasemia, hiperuricemia, hipomagnesemia, elevación de los niveles de colesterol total y LDL), se ha descrito una atenuación de su efecto sobre la calciuria a largo plazo. Se han empezado a utilizar los bifosfonatos en adultos con HI y pérdida de masa ósea. Estos fármacos son potentes inhibidores de la resorción ósea.

Con Alendronato se ha descrito reducción de la calciuria y mejoría de la densidad mineral ósea a nivel lumbar, aunque no a nivel femoral. Este fármaco se puede utilizar, con buenos resultados, en adolescentes con osteoporosis e hipercalciuria.<sup>12</sup>

## **TRATAMIENTO QUIRURGICO**

Se han ideado diversas técnicas quirúrgicas para la extracción de los cálculos, como alternativa a la cirugía abierta, que se utilizan en función de la localización y del tamaño de los mismos. Son la cistolitotomía percutánea, la ureterorenoscopia y la nefrolitotomía percutánea. Estas técnicas son de uso muy infrecuente en niños desde la aparición de la litotricia extracorpórea por ondas de choque (ESWL). Se han publicado series amplias de niños tratados con ESWL en las que se comprobó, desde la sesión inicial, la destrucción de los cálculos a nivel renal y el paso de los fragmentos hacia la vía urinaria en el 80-85% de los casos.<sup>13</sup>

## **SEGUIMIENTO EN ATENCIÓN PRIMARIA**

Consideramos importante establecer unas directrices para realizar un cribado adecuado de estos pacientes, una vez diagnosticados. En ausencia de clínica llamativa pueden ser controlados en la atención primaria. Deben ser remitidos al hospital aquellos niños que han eliminado cálculos, los que tienen hematuria macroscópica mantenida o disuria, los que tienen nefrocalcinosis y todos hacia los 12 años de edad para la realización de una densitometría ósea

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Medscape's Continually Updated Clinical Reference [base de datos en internet]. Fulop T, Agraharkar M, Patel R, Gupta R. Nephrocalcinosis. [aprox. 5 pantallas] [actualizado: 21 abr 2008; citado: 22 oct 2008]. Disponible en: <http://www.emedicine.com/med/topic1599.htm>
2. Asplin JR, Bauer KA, Zinder J, Muller G, Coe BJ, Parks JH, et al. Bone mineral density and urine calcium excretion among subjects with and without nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2003; 63 : 662-669.
3. Audran M, Legrand E. Hypercalciuria. *Joint Bone Spine.* 2000; 67: 509-515.

4. Coe FL. Nephrolithiasis. En: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and disorders of mineral metabolism*. 4ªed. New York : American Society for Bone and Mineral Research; 1999.p.441-445.
5. Reverter P, Ara del Rey J, Bergada E, García E, Torres A. Litiasis renal. En: *Normas de actuación clínica en nefrología. Nefrología clínica*. España : Ediciones Harcourt; 1999.p. 195-206.
6. Tiselius HG, Ackermann D, Alken P, Buck C, Conort P, Gallucci M. Guidelines on urolithiasis. *Eur Urol*. 2001; 40 : 362-371.
7. Wrong O. Nephrocalcinosis. En: *Oxford Test book of nephrology*. 2ªed.v2. Oxford : University Press; 1998.p. 175-1396.
8. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med*. 1993; 328: 833-838.
9. Milliner DS, Murhy ME. Urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clin Proc*. 1993; 68: 241-8.
10. Goodman HO, Holmes RP, Assimos DG. Genetics factors in calcium oxalate stonedisease. *J Urol*. 1995; 153 : 301-7.
11. Pak CY, Ohata M, Lawrence EC, Snyder W. The hypercalciuria: causes parathyroid functions and diagnostic criteria. *J Clin Invest*. 1974; 54 : 387-400.
12. Weisinger JR. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria: the role of bone. *Kidney Int*. 1996; 46 : 1507-18.
13. García Nieto V, Rodrigo MD, Monge M, Bretón A, Rivero A, Santos F. Comparative study of renal tubular function in children and adults diagnosed of idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol*. 1998; 12 : 142.
14. García Nieto V, Fernández C, Monge M, Seguera M de , Rodrigo MD. Bone mineral density in pediatric patients with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol*. 1997; 11 : 578-83.
15. López MM, Castillo LA, Chávez JB, Ramones C. Hypercalciuria and recurrent urinary tract infection in Venezuela children. *Pediatr Nephrol*. 1999; 13 : 433-7.
16. La Manna A, Polito C, Cioce F, De María G, Capacchione A, Rocco CE, et al. Calyceal microlithiasis in children: reporto n 196 cases. *Pediatr Nephrol*. 1998; 12 : 214-7.
17. Pak CY, Resnick MI. Medical therapy and new approaches to management of urolithiasis. *Urol Clin N Am*. 2000; 27 : 243-53.
18. Lemann J, Gray RV, Maierhofer WJ, Cheung HS. Hydrochlorothiazide inhibits bone resorption in men despite experimentally elevated serum 1,25 dihydroxyvitamin D concentrations. *Kidney Int*. 1985; 28 : 951-8.

19. Barrios E, Rodríguez I, Rial JM, García Nieto V, Callejón A. Tratamiento con alendronato en pacientes con osteoporosis juvenil. *An Esp Pediatr.* 2002; 58(supl.4): S153.
20. Camacho Díaz JA, Casas Gómez J, Amat Barnés A, Jiménez Lloret A, García García L. Litiasis renal en el niño. *An Esp Pediatr.* 1996; 44 : 225-8.