

Original breve

Comparación de los efectos inducidos sobre la calciuria por tiazidas y diferentes dosis de sal en la dieta: implicaciones en la práctica clínica

María Martínez García*, Pablo Trincado Aznar, Leticia Pérez Fernández, Isabel Azcona Monreal, María Elena López Alaminos, Javier Acha Pérez y Ramón Albero Gamboa

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de julio de 2017

Aceptado el 6 de mayo de 2018

On-line el 10 de agosto de 2018

Palabras clave:

Dieta hiposódica

Calcio

Diuréticos

Hiper calciuria

Tiazidas

R E S U M E N

Introducción: La restricción de ClNa en la dieta y el tratamiento con tiazidas han sido utilizados en pacientes hipercalcémicos.

Objetivos: Conocer la ingesta habitual de sal y la correlación entre natriuria y calciuria con la dieta habitual (B) y tras la modificación de la cantidad de ClNa y la administración de tiazidas.

Material y métodos: Diecinueve jóvenes sanos, a los que se les sustituyó su dieta por 21 diarios de Nutrison® Low Sodium (500 mg de Na) durante 2 días. Posteriormente se añadieron cada 2 días 5 g de ClNa («5», «10» y «15») y durante los 2 últimos días 50 y 100 mg de Hicrotona® (H50) y (H100). Se determinaron iones, ARP y aldosterona en sangre venosa, así como la natriuria y calciuria. **Valoración estadística:** se calcula la t de Wilcoxon y la correlación lineal de Pearson.

Resultados: Natriuria (mEq/24 h): 210,3 ± 87,6 («B»); 42,7 ± 20,4 («5»); 135,5 ± 50,6 («10»); 225,5 ± 56,7 («15»). Calciuria (mg/24 h): 207,8 ± 93,6 («B»); 172,8 ± 63,1 («5»); 206,2 ± 87,7 («10»); 227,4 ± 84,1 («15»). Correlación positiva entre natriuria y calciuria en «10» (r = 0,47) y en «15» (r = 0,67). Tras Hicrotona®, natriuria: 232,3 ± 50,7; 377 ± 4 (H50); 341,1 ± 68,4 (H100); Ca en orina: 209,8 ± 57,4; 213,2 ± 67,6 (H50); 159,1 ± 52,2 (H100).

Conclusiones: La ingesta de sal en la población estudiada es de 14,9 ± 4,9 g/día. Encontramos correlación entre natriuria y calciuria con ingestas de 11,25 y 16,25 g de sal. Con la ingesta habitual, por cada gramo de sal aumenta la calciuria 5,46 mg y con 100 mg de Hicrotona®, la calciuria disminuye 50,7 mg/24 h. Los datos podrían ser de utilidad para el manejo de pacientes con hipercalcemia excretora o hipoparatiroidismo.

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariamartinez1109@gmail.com (M. Martínez García).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.05.008>

0211-6995/© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

A comparison of induced effects on urinary calcium by thiazides and different dietary salt doses: Implications in clinical practice

ABSTRACT

Keywords:

Sodium-restricted diet
Calcium
Diuretics
Hypercalciuria
Thiazides

Introduction: Both dietary restriction of sodium chloride (NaCl) and treatment with thiazides have been used in hypercalciuric patients.

Objectives: To calculate regular salt intake and investigate the correlation between natriuresis and urinary calcium with usual diet (B) and after changing the amount of NaCl intake and administration of thiazides.

Material and methods: Nineteen healthy young individuals had their diet replaced by 2l of Nutrison® Low Sodium (500 mg sodium/day) daily for two days. Then, 5 g of NaCl were added every two days («5», «10» and «15»), administering 50 mg (H50) and 100 mg (H100) of Higoiron® on the last two days. Blood sodium, plasma renin activity (PRA) and aldosterone were determined in venous blood samples, as were urinary sodium and calcium. **Statistical analysis:** Wilcoxon t-test and the Pearson linear correlation were calculated.

Results: Urinary Na (mEq/24 h): 210.3 ± 87.6 («B»); 42.7 ± 20.4 («5»); 135.5 ± 50.6 («10»); 225.5 ± 56.7 («15»). Urinary calcium (mg/24 h): 207.8 ± 93.6 («B»); 172.8 ± 63.1 («5»); 206.2 ± 87.7 («10»); 227.4 ± 84.1 («15»). A positive correlation was observed between natriuresis and urinary calcium in «10» (r=0.47) and «15» (r=0.67). After Higoiron®, natriuresis: 232.3 ± 50.7; 377 ± 4 (H50); 341.1 ± 68.4 (H100); Ca in urine: 209.8 ± 57.4; 213.2 ± 67.6 (H50); 159.1 ± 52.2 (H100).

Conclusions: Salt intake in the population studied was estimated to be 14.9 ± 4.9 g/day with a positive correlation found between sodium and calcium urine output with daily intakes of 11.25 and 16.25 g of salt. With the usual intake, for each gram of salt, urinary calcium increased by 5.46 mg/24 h and with 100 mg of Higoiron® it decreased by 50.7 mg/24 h. These data could be useful for the management of patients with excretory hypercalciuria or hypoparathyroidism.

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La hipercalciuria (HC), bien de causa resortiva, absortiva o excretora, constituye una situación de riesgo para la aparición de nefrolitiasis, nefrocalcinosis e, incluso, osteoporosis¹⁻⁵. En la excretora, el tratamiento con tiazidas disminuye la eliminación urinaria de calcio mediante reabsorción en el túbulo proximal⁶. Una situación similar de la HC ocurre frecuentemente en el tratamiento del hipoparatiroidismo, con el aporte exógeno de vitamina D y calcio; el calcio se excreta libremente en el riñón, ya que ante la ausencia de la parathormona (PTH) desaparece la reabsorción tubular ejercida por esta hormona.

Además, la excreción de calcio urinario está modulada por múltiples factores nutricionales como la ingesta alta de proteínas animales y sal, la calcemia y magnesemia, y el equilibrio ácido-base^{4,5,7-12}. Por tanto, su tratamiento debe incluir modificaciones nutricionales^{11,12}, además de la terapia con tiazidas. La restricción de la sal en la dieta es un elemento imprescindible en dichos procesos. Queremos cuantificar la correlación entre la natriuria y la calciuria, con una dieta artificial (Nutrison® Low Sodium) e incrementos escalonados de ClNa vía oral y el tratamiento añadido de tiazidas con la máxima dosis de ClNa. Además, valoramos la respuesta aguda de los niveles de actividad renina plasmática (ARP) y de aldosterona. Así, pretendemos conocer las correlaciones entre la

ingesta de sal, la excreción de Na y Ca y, finalmente, las modificaciones añadidas tras el tratamiento complementario con tiazidas, lo que nos indicará si es imprescindible disminuir la sal en la dieta, en qué cuantía, o si con el tratamiento con tiazidas no es tan importante limitar su ingesta.

Objetivos

Pretendemos valorar la ingesta normal de sal en una población masculina, joven, sana, y estudiar la correlación entre el Na y el Ca en orina con la dieta habitual y tras la manipulación de las cantidades de ClNa ingeridas y el tratamiento con tiazidas.

Material y métodos

- Sujetos Diecinueve varones sanos, de entre 18 y 30 años, talla 178,47 ± 5,75 cm; peso 81,4 ± 8,8 kg e índice de masa corporal 25,56 ± 3 kg/m². Firmaron el consentimiento informado. No padecían hipertensión arterial, nefrolitiasis, insuficiencia renal, displipemia ni obesidad.
- Protocolo El estudio se realizó durante 8 días y, en 12 de ellos se prolongó hasta el décimo. Se sustituyó su dieta habitual por 2l de Nutrison® Low Sodium, que aporta diariamente 2.000 kcal, 1.600 mg de calcio, 500 mg de Na

Tabla 1 – Composición del Nutrison® bajo en sodio

	100 ml	2.000 ml		100 ml	2.000 ml
Calorías, kcal	100	2.000	Na (mg)	25	500
Proteínas, g	4	80	K (mg)	150	3.000
Hidratos de carbono, g	12,3	246	Cl (mg)	25	500
Azúcares, g	1	20	Ca (mg)	80	1.600
Lactosa, g	< 0,025	0,5	P (mg)	72	1.440
Grasas, g	3,9	78	Mg (mg)	23	460
Saturadas	0,4	8	Fe (mg)	1,6	32
Monoinsaturadas	2,3	46	Zn (mg)	1,2	24
Poliinsaturadas	1,2	24	Cu (µg)	180	3.600
Vit. A, µg-RE	82	1.640	Mn (mg)	0,3	6
Vit. D ₃ , µg	0,7	14	Se (µg)	5,7	114
Vit. E, mg-o-TE	1,3	26	Cr (µg)	6,7	134
Vit. K, µg	5,3	106	I (µg)	13	260
Vit. B ₁ , mg	0,15	3	Carotenoides (mg)	0,2	4
Vit. B ₂ , mg	0,16	3,2	Colina (mg)	37	740
Niacina, mg NG	1,8	36	mOsm/l	205	205
A. pantot, mg	0,58	10,6	H ₂ O (ml)	85	1.700
Vit. B ₆ , mg	0,17	3,4			
A. fólico, µg	27	540			
Vit. B ₁₂ , µg	0,21	4,2			
Biotina, µg	4	80			
Vit. C, mg	10	2.000			

(equivalentes a 1.250 g de ClNa) y cantidades conocidas de macro y micronutrientes (tabla 1). Además, se recomendó la ingesta de 1,5-2 l de agua diarios. Los días 1.º y 2.º tomaron solamente Nutrison®. Los días 3.º y 4.º se añadieron 5 g de sal diarios en cápsulas repartidas en 3 tomas, aumentando los días 5.º y 6.º a 10 g/día y los días 7.º y 8.º, 15 g/día. Doce prosiguieron el estudio los días 9 y 10, continuando diariamente con 2 l de Nutrison®, 15 g de sal y se añadió una tiazida (Higrotona®), 50 mg el día 9.º y 100 mg el 10.º (2 tomas de 50 mg). Se recogió orina de 24 h los días -1, 2, 4, 6, 8, 9 y 10, determinándose Na, Ca iónico, Cl, K y Mg. Se extrajo sangre venosa en ayunas los días 1, 3, 5, 7, 9 y 11. Se determinó Na, Ca⁺⁺, Cl, P, Mg, K, Cr, ARP y aldosterona.

- C) Estadística Se calculó la media y desviación estándar de los grupos. Para comparar las diferentes medias se utilizó la prueba de Wilcoxon y para estudiar la asociación entre pares de variables se usó la correlación lineal de Pearson. Se fijó un nivel de significación estadística del 95%.

Resultados

- a) Excreción urinaria los días -1 («B»: dieta libre, previa al estudio); 2.º (1,25 g de ClNa, «0»), 4.º (6,25 g de ClNa, «5»), 6.º (11,25 g de ClNa, «10») y 8.º (16,25 g de ClNa, «15»), n = 19. Na (mEq/24 h). Respecto a la basal, la natriuria disminuye en «0» y «5», alcanzando el nivel más bajo. Con el incremento de la ingesta de sal, aumenta la natriuria. La diferencia de excreción es estadísticamente significativa (p < 0,006) entre todos los valores, excepto entre la basal con «15» (tabla 2). Teniendo en cuenta la cantidad de Na, puesto que el Nutrison® contiene 500 mg de Na, equivalentes a 1,25 g de ClNa, asumimos que la ingestión es de 1,25 g de ClNa con Nutrison®. Con estos datos obtenemos la cantidad de sal ingerida (cálculo respecto al sodio ingerido): desconocida («B»); 1,25 g («0»); 6,25 g («5»); 11,25 g («10»); 16,25 g («15»). La excreción de Na corresponde, respecto a la ingesta de sal: desconocida («B»); 276 ± 144% («0»); 39,2 ± 18,7% («5»); 69,2 ± 25,7% («10»); 79,4 ± 20% («15»). A partir de estos datos, se puede concluir que la ingesta de sal con la dieta basal es del orden de 15,2 ± 6,33 g. Ca (mg/24 h). Hay aumento estadísticamente significativo entre «0» y «15», «5» y «10», «5» y «15», y «10» y «15» (todas con p < 0,03) (tabla 2). Correlación entre Ca y Na en orina de 24 h. No hay correlación de estos 2 parámetros con la dieta libre «B» ni en «0» ni en «5». Hay correlación en «10» (r = 0,47; p < 0,03) y en «15» (r = 0,67; p < 0,001) (fig. 1). Un aumento de ClNa en la dieta de 10 g, desde los 6,25 g hasta los 16,25 g, incrementa la natriuria 182,8 ± 66,4 mEq/24 h y la calciuria 54,6 ± 39,4 mg/24 h (1 g de ClNa incrementa 5,46 mg de calciuria) (tabla 2). Cl (mEq/24 h). Con el incremento de la ingesta de sal, aumenta la excreción de Cl. La diferencia es significativa entre todos los valores, excepto entre la basal con 16,25 g de sal. Las modificaciones en la excreción de ClNa, Mg y K se muestran en la tabla 2.
- b) Excreción urinaria el día 9.º, con ingesta de 16,25 g de sal («15bis») y 50 mg/día de Higrotona® («T1») y el día 10.º, con 16,25 g de sal y 50 mg de Higrotona®/12 h («T2»), n = 12. Se objetiva un aumento de la excreción de Na, Cl, ClNa y Mg con el tratamiento diurético, sin diferencias entre las dosis de Higrotona®. Con respecto a la calciuria, con 50 mg de tiazida («T1») no hay cambios respecto a «15bis» y con 100 mg hay una disminución significativa, tanto desde «15bis» (p < 0,03) como desde «T1» (p < 0,03). El decremento tras 100 mg de tiazida es de 50,7 mg/24 h (tabla 3). En la figura 1 se refleja cómo con la restricción de sal en la dieta disminuye la natriuria y la calciuria, observándose los pacientes en la zona inferior e izquierda del gráfico, y tras la adición de la tiazida disminuye la calciuria aumentando el sodio en orina.
- c) Modificación de los niveles plasmáticos de iones con la ingesta de sal y el tratamiento con tiazidas (tabla 4). El

Tabla 2 – Excreción urinaria de iones con la modificación en la ingesta de sal

	Basal	«0»	«5»	«10»	«15»
Na, mEq/24 h	210,3 ± 87,6	60,3 ± 31,4	42,7 ± 20,4	135,5 ± 50,6	225,5 ± 56,7
Ca, mg/24 h	207,8 ± 93,6	191,3 ± 66,3	172,8 ± 63,1	206,2 ± 87,7	227,4 ± 84,1
Cl, mg/24 h	209,6 ± 81,1	55 ± 23,4	40 ± 17,3	126,4 ± 43	225,8 ± 53,8
ClNa, mEq/24 h	389 ± 143,3	115,3 ± 47	81,2 ± 35,4	263,9 ± 92,3	453,4 ± 24,1
Mg, mg/24 h	102,6 ± 33,3	135,8 ± 37,2	149,5 ± 29,8	152,2 ± 40,3	137,6 ± 29,2
K, mEq/24 h	75,2 ± 34,8	49,6 ± 13,5	64,6 ± 14,4	64,5 ± 16,1	63,6 ± 12,5

Basal: dieta libre, previa al estudio; «0»: 1,25 g de ClNa; «5»: 6,25 g de ClNa; «10»: 11,25 g de ClNa; «15»: 16,25 g de ClNa.

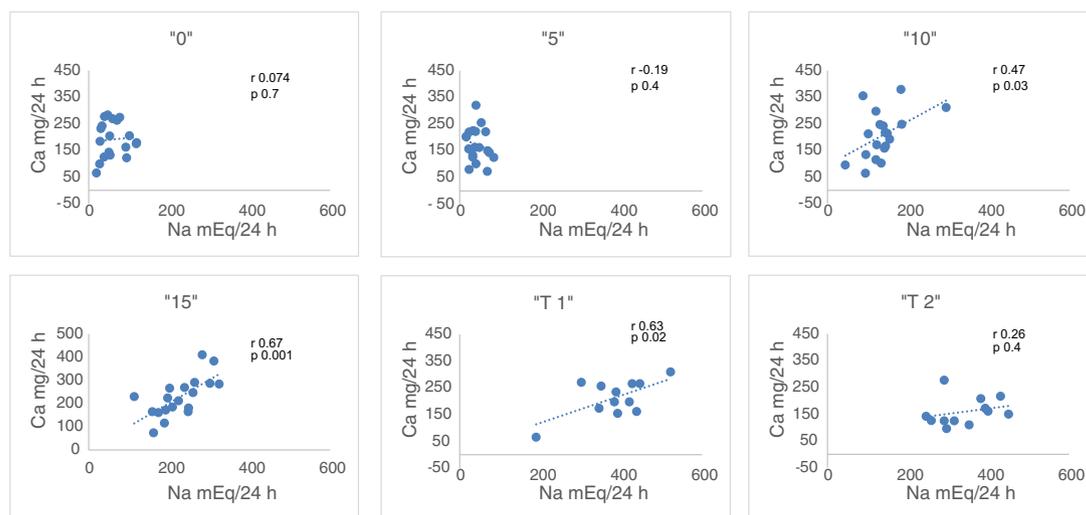


Figura 1 – Correlación entre natriuria y calciuria en «0»: (1,25 g de ClNa); «5»: (6,25 g de ClNa); «10»: (11,25 g de ClNa); «15»: (16,25 g de ClNa); «T1»: (16,25 g de ClNa y 50 mg de Higrotona®) y «T2»: (16,25 g de ClNa y 100 mg de Higrotona®). p: nivel de significación; r: coeficiente de correlación.

Tabla 3 – Excreción urinaria de iones con 16,25 g de sal («15bis») y tras añadir 50 («T1») y 100 mg («T2») de Higrotona®

	«15bis»	«T1»	«T2»
Na, mEq/24 h	232,3 ± 50,7	377 ± 4	341,1 ± 68,4
Ca, mg/24 h	209,8 ± 57,4	213,2 ± 67,6	159,1 ± 52,2
Cl, mg/24 h	233,5 ± 45,3	397,8 ± 84,9	351,9 ± 65,7
ClNa, mEq/24 h	466 ± 95,7	775,9 ± 22,2	659,5 ± 18,7
Mg, mg/24 h	136,3 ± 35,8	182,1 ± 59,1	166,7 ± 37,2
K, mEq/24 h	67,7 ± 10,1	85,8 ± 15,4	76,5 ± 17,2

sodio plasmático es normal en todas las determinaciones. El valor más bajo de calcio iónico se obtiene en «5», con diferencia estadísticamente significativa con el basal ($p < 0,008$) y «10» ($p < 0,03$). Entre el resto de muestras no hay diferencias significativas. Tras la administración de 100 mg de Higrotona®, se objetiva una disminución de Na ($p < 0,001$), Cl ($p < 0,00001$) y K ($p < 0,01$), con aumento de p ($p < 0,004$), sin diferencias en los niveles de calcio iónico y Mg. d) Niveles plasmáticos de ARP y aldosterona. ARP (ng/ml/h). Hay un considerable incremento desde «B» hasta «5», frenándose su secreción con las dosis crecientes de ClNa. Tras administrar 100 mg de Higrotona® se observa un considerable incremento ($p < 0,0006$) comparado con la ingesta de 16,25 g de sal («15bis») (tabla 4). Aldosterona (pg/ml). Con 10 g los valores son similares a los basales

y con 15 g disminuyen, con un notable aumento tras tiazida ($p < 0,0007$). En la figura 2 se representa la evolución de la natriuria y de la aldosteronemia, con una perfecta imagen especular. Se aprecia que cuando la natriuria baja, por ingesta escasa de Na, se incrementa la secreción de aldosterona, y con las dosis altas de sal aumenta la natriuria y se frena la aldosterona.

Discusión

Uno de los parámetros más importantes en la regulación de la calciuria es la excreción de $\text{Na}^{2,5}$ que, a su vez, depende estrechamente de la ingesta de sal. El Na y el Ca se reabsorben conjuntamente en la nefrona proximal, en la porción ascendente del asa de Henle y en la nefrona distal, de manera que si aumenta la natriuria, también la calciuria¹³.

Hay estudios en los que se ha analizado la correlación entre el Na y el Ca, durante la ingesta de la dieta habitual de los sujetos incluidos^{14,15}, y otros en los que se ha modificado la ingesta de sal para evaluar su influencia sobre la calciuria^{13,16}, pero solamente con una dosis muy baja de Na y otra muy alta. Nuestro estudio es el primero en el que, partiendo de 1,25 g de ClNa se evalúa la respuesta con dosis crecientes de sal, introduciendo a continuación la variable de la tiazida. También se ha estudiado el problema con modificaciones de las cantidades

Tabla 4 – Niveles plasmáticos de iones y ARP-aldosterona con la modificación en la ingesta de sal y tratamiento con tiazidas

	Basal	«0»	«5»	«10»	«15»	«15bis»	«T2»
Na, mEq/l	141,1 ± 1,9	139,6 ± 1,5	140,5 ± 1,2	142,2 ± 2,1	141,4 ± 1,9	141,5 ± 1,9	139,7 ± 1,2
Ca++, mg/dl	4,9 ± 0,3	4,8 ± 0,3	4,7 ± 0,3	4,9 ± 0,3	4,8 ± 0,4	4,83 ± 0,43	4,75 ± 0,21
Cl, mEq/l	105,6 ± 1,9	102,9 ± 1,7	105,4 ± 2,7	108,1 ± 2,9	108,7 ± 2,1	108,1 ± 2	103,2 ± 1
P, mg/dl	3,3 ± 0,5	3,5 ± 0,6	3,6 ± 0,5	3,6 ± 0,4	3,5 ± 0,5	3,41 ± 0,47	4,01 ± 0,45
Mg, mEq/l	1,9 ± 0,1	2,02 ± 0,1	1,99 ± 0,1	1,93 ± 0,1	1,91 ± 0,16	1,95 ± 0,19	1,8 ± 0,17
K, mEq/l	4,3 ± 0,4	4,4 ± 0,4	4,4 ± 0,3	4,4 ± 0,4	4,4 ± 0,4	4,42 ± 0,31	3,85 ± 0,65
ARP, ng/ml/h	0,93 ± 0,77	2,66 ± 1,63	2,27 ± 0,86	0,96 ± 0,42	0,54 ± 0,42	0,50 ± 0,36	3,42 ± 2,5
Aldosterona, pg/ml	150,9 ± 90,4	390,6 ± 219,7	372,8 ± 152,2	170,3 ± 77,2	91 ± 59,6	75,9 ± 26,9	357,22 ± 53,3

Basal: dieta libre, previa al estudio; «0»: 1,25 g de ClNa; «5»: 6,25 g de ClNa; «10»: 11,25 g de ClNa; «15»: 16,25 g de ClNa; «15bis»: 16,25 g de ClNa; «T2»: 16,25 g de ClNa y 100 mg de Higrotona[®].

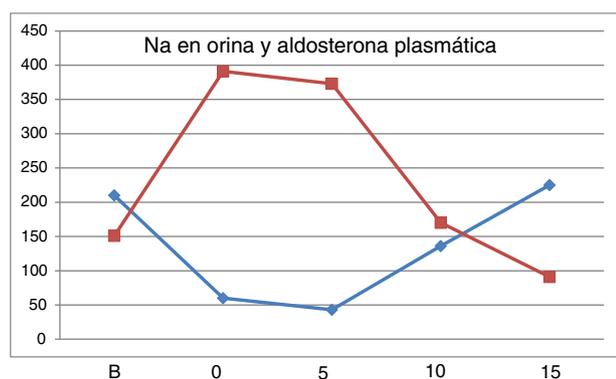


Figura 2 – Curva superior, aldosterona plasmática (pg/ml). Curva inferior, Na en mEq en orina/24 h.

ingeridas de calcio. La ingesta baja de calcio incrementa la PTH, lo que puede disminuir la masa ósea y mantener o incrementar la calciuria¹¹. Por tanto, lo ideal en la realización de estos estudios es que la ingesta de calcio no sea deficitaria. En nuestra opinión, los estudios realizados tienen ciertas limitaciones, por varias razones. En primer lugar, en los estudios con la dieta habitual, ocurre una gran heterogeneidad en los hábitos nutricionales entre los sujetos. Incluso cuando se ha administrado una dieta elaborada en cuanto a calorías y contenidos conocidos de macro y micronutrientes^{17,18}, sigue existiendo la variabilidad de los alimentos según su procedencia, manipulación, elaboración... Nuestro método de suministrar una dieta artificial oral líquida, hace que las cantidades ingeridas sean conocidas y siempre iguales.

En la mayoría de estudios transversales hay correlación entre la natriuria y la calciuria^{2,10,19}, aunque otros no encuentran esa correlación en pacientes hiper ni normocalciúricos¹ o con ingestas altas de calcio². Probablemente no se deba solamente a las diferencias de ingesta de sal, sino que la complejidad de inter-relaciones con el calcio dietético y las proteínas animales deben de ser responsables de la pérdida de correlación.

En nuestro estudio la natriuria disminuye desde la dieta libre a la primera fase con Nutrison[®], sin aporte extra de ClNa. En un estudio en España²⁰, con una dieta de menos de 2,5 g de sal, la natriuria es de 25,34 ± 4,04 mEq/24 h y con una ingesta de 17,5 g de ClNa, asciende a 340,3 ± 15,6 mEq/24 h. En nuestros sujetos, al empezar a aportar sal con la dosis de 6,25 g, sigue

disminuyendo la natriuria con relación a «0», ya que con 1,25 g de ClNa se produce un notable incremento de ARP y aldosterona ante la baja ingesta de sal. En «5» los niveles de estas hormonas permanecen elevados, por lo que la excreción de Na es similar a la obtenida en esa fase (fig. 2). Estos datos nos aportan información epidemiológica de la ingesta normal de sal que es muy superior a 6,25 g/día en nuestra muestra. Con 11,25 y 16,25 g de sal aumenta claramente la natriuria. En comparación con la dieta libre, en «10» los valores son menores y en «15» similares. Nuestros resultados respecto a la cantidad de Na excretada en gramos nos han permitido calcular en qué cantidad de ClNa están contenidos estos valores. Hemos podido comprobar que la excreción de Na, respecto a la cantidad de sal a la que corresponde, es más baja con ingestas bajas o normales y, al incrementar la ingesta, aumenta. Así, con una ingesta total de 16,25 g de ClNa, se excreta el 79,4%, mientras que con 6,25 g de ClNa es del 39,2%. De manera que, puesto que los resultados de la natriuria con la dieta basal no tienen diferencias estadísticas con «15», asumiendo que en «B» se ha excretado un 79,4%, obtenemos el dato de la ingesta con la dieta libre de los sujetos estudiados: 15,2 ± 6,33 g de ClNa/día.

Con la calciuria se reproduce la dinámica de la natriuria, ya que al disminuir la excreción de Na entre «0» y «5» en esa fase de readaptación, no aumenta la calciuria, a pesar de la mayor ingesta de ClNa. Entre «5» y «15», es decir, con un incremento de 10 g de ClNa (desde 6,25 a 16,25 g), aumenta la calciuria 54,6 mg/24 h, por lo que 1 g de sal en la dieta aumenta 5,46 mg la calciuria (fig. 1). El mecanismo inductor es el aumento de la natriuria que inhibe la reabsorción de calcio en el túbulo proximal¹. Otra posibilidad fisiopatológica que explique el incremento de calciuria, podría deberse al incremento de volumen extracelular por el aumento de la ingesta de sal³. Nuestros resultados son similares a los publicados en la mayoría de los estudios dinámicos con modificación de las cantidades ingeridas de sal (1 g de ClNa en la dieta incrementa la calciuria 4,19 mg/24 h)⁹.

Las tiazidas producen la disminución de la calciuria por un mecanismo tubular distal independiente de la natriuria, que aumenta, tanto en hipercalcémicos como en normales. Doce de los sujetos prosiguieron el estudio añadiendo 50 mg de Higrotona[®] el día 9.º y 100 mg el 10.º. No hemos recogido en la literatura esta metodología. Tras la Higrotona[®] se incrementa la natriuria, sin que hayamos registrado diferencias entre las 2 dosis y se produce un decremento de la calciuria de 50,7 mg/24 h con 100 mg, no observada con 50 mg (fig. 1).

Partiendo de unos niveles de ingesta de sal de entre 11,25 y 16,25 g/día (asumiendo que es la cantidad usual de ClNa en la dieta libre) podemos cuantificar la disminución de la calciuria sumando el efecto de la Hicrotona[®] al de la restricción de sal (diferencia entre «15» y «5»). Con una ingesta de sal de 6,25 g (respecto a 16,25 g) e Hicrotona[®] 100 mg, se obtiene una disminución de la calciuria de 105,3 mg/24 h (54,6 mg por la disminución de ClNa y 50,7 mg por la Hicrotona[®]), magnitud importante con relación al riesgo de nefrolitiasis o nefrocalcinosis. Aunque hemos empleado la tiazida con una dosis de 16,25 g de sal, creemos que su efecto, con ingestas menores, se mantenga, al tratarse de un mecanismo independiente de la natriuria. El incremento de la natriuria por las tiazidas se acompaña de una disminución de la natremia, sin observar modificaciones de la calcemia. Además, produce un descenso evidente de potasio por aumento de su excreción urinaria.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona se estimula con ingestas bajas de sodio, y se frena con altas^{20,21-23}. La restricción de ClNa produce incremento de ARP y aldosterona, alcanzándose los niveles más altos en «0» y «5», con una progresiva disminución posteriormente. En «5», a pesar de ingerir 6,25 g de ClNa, los niveles de ARP y aldosterona son superiores al basal, lo que explica que en esa muestra la natriuria no haya aumentado todavía. El nivel de la aldosterona «15» es inferior a «B», dato que vuelve a confirmar que la ingesta basal de los sujetos estudiados es inferior a 16,25 g de ClNa. Tras el tratamiento con Hicrotona[®] se produce un gran incremento de ARP y de aldosterona.

Concluimos que, según nuestro estudio, la ingesta de sal en la población estudiada es superior a la recomendada por la OMS y se puede cifrar en $14,9 \pm 4,9$ g/día. Con un incremento de ingesta de 6,25 a 16,25 g de sal, la calciuria se incrementa en 54,6 mg/24 h y tras la tiazida disminuye 50,7 mg/24 h.

Los datos obtenidos podrían ser de utilidad en el manejo dietético y terapéutico de los pacientes con HC excretora o hipoparatiroidismo. La elección de restricción de sal en la dieta o utilización de tiazidas vendrá condicionada por factores como la severidad de la HC, el grado de adherencia al tratamiento dietético y farmacológico, la disponibilidad económica, la presencia de efectos secundarios como hipotensión o hipopotasemia y la elección del paciente.

Probablemente sería recomendable iniciar en primer lugar medidas de reducción de aporte de sal en la dieta en todos los pacientes hipercalcémicos y, dado su diferente mecanismo de acción, en caso de no cumplirse los objetivos terapéuticos establecidos, asociar posteriormente una tiazida a la dosis indicada.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Queremos dar nuestro agradecimiento a los doctores Ramón Albero y Julio Lázaro por su implicación en la realización de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- Damasio PCG, Amaro CRPR, Cunha NB, Pichutte AC, Goldberg J, Padovani CR, et al. The role of salt abuse on risk for hypercalciuria. *Nutr J.* 2011;10:3-6.
- Bedford JL, Barr SI. Higher urinary sodium, a proxy for intake, is associated with increased calcium excretion and lower hip bone density in healthy young women with lower calcium intakes. *Nutrients.* 2011;3:951-61.
- Cappuccio FP, Kalaitzidis R, Dunelclift S, Eastwood JB. Unravelling the links between calcium excretion, salt intake, hypertension, kidney stones and bone metabolism. *J Nephrol.* 2000;13:169-77.
- Worcester EM, Coe FL. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. *Semin Nephrol.* 2008;28:120-32.
- Böhme P, Klein M, Weryha G, Leclere J. La lithiase urinaire: entre metabolisme et diététique. *Ann Endocrinol (Paris).* 1999;60:473-89.
- Nijenhuis T, Vallon V, van der Kemp AW, Loffing J, Hoenderop JG, Bindels RJ. Enhanced passive Ca²⁺ reabsorption and reduced Mg²⁺ channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia. *J Clin Invest.* 2005;115:1651-8.
- Leonetti F, Dussol B, Berthezene P, Thirion X, Berland Y. Dietary and urinary risk factors for stones in idiopathic calcium stone formers compared with healthy subjects. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:617-62.
- Muldowney FP, Freany R, Muldowney WP, Murray F. Hypercalciuria in parathyroid disorders: Effect of dietary sodium control. *Am J Kidney Dis.* 1991;17:323-9.
- Sakhaee K, Harvey JA, Padalino PK, Whitson P, Pak CYC. The potential role of salt abuse on the risk for kidney stone formation. *J Urol.* 1993;150:310-2.
- Taylor EN, Curhan GC. Demographic, dietary, and urinary factors and 24-h urinary calcium excretion. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1980-7.
- Negri AL, Spivacow FR, del Valle EE. La dieta en el tratamiento de la litiasis renal Bases fisiopatológicas. *Medicina (B. Aires).* 2013;73:267-71.
- Taylor EN, Stampfer MJ, Mount DB, Curhan GC. DASH-style diet and 24-hour urine composition. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:2315-22.
- Fuleihan GEH, Seifter J, Scott J, Brown EM. Calcium-regulated renal calcium handling in health men: Relationship to sodium handling. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2366-72.
- Ho SC, Chen YM, Woo JLF, Leung SSF, Lam TH, Janus ED. Sodium is the leading factor associated with urinary calcium excretion in Hong Kong Chinese adults. *Osteoporos Int.* 2001;12:723-31.
- Stein MS, Flickers L, Scherer SC, Mead KE, Walton SL, Chick P, et al. Urine calcium and urine sodium concentration are not related, after adjustment for urine magnesium. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;53:235-42.
- Arnaud SB, Wolinsky I, Fung P, Vernikos J. Dietary salt urinary calcium excretion in a human bed rest spaceflight model. *Aviat Space Environ Med.* 2000;71:1115-9.
- Chan EL, Ho CS, MacDonald D, Ho SC, Chan TY, Swaminathan R. Interrelationships between urinary sodium, calcium, hydroxyproline and serum PTH in healthy subjects. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1992;127:242-5.
- Carbone LD, Barrow KD, Bush AJ, Boatright MD, Michelson JA, Pitts KA, et al. Effects of a low sodium diet on bone metabolism. *J Bone Miner Metab.* 2005;23:506-13.

19. Goulding A, McParland BE. Fasting and 24-h urinary sodium/creatinine values in young elderly women on low-salt and salt-supplemented regimens. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1990;16 Suppl 7:S47-9.
20. Asbert M, Jiménez W, Clària J, Arroyo V, Rivera F. Balance de sodio en sujetos sanos: papel de las hormonas natriuréticas. *Endocrinología.* 1991;38:31-40.
21. McKnight JA, Roberts G, Sheridan B, Atkinson AB. The effect of low and high sodium diets on plasma atrial natriuretic factor, the renin-aldosterone system and blood pressure in subjects with essential hypertension. *Clin Endocrinol.* 1994;40:73-7.
22. Gupta N, Jani KK, Gupta N. Hypertension: Salt restriction, sodium homeostasis, and other ions. *Indian J Med Sci.* 2011;65:121-32.
23. Sagnella GA, Markandu ND, Buckley MG, Miller MA, Singer DR, MacGregor GA. Plasma atrial natriuretic peptide, aldosterone, and plasma renin activity responses to gradual changes in dietary sodium intake. *Am J Hypertens.* 1990;3:863-5.