



Original

Hipouricemia con hipercalciuria. Estudio longitudinal y revisión del tema



Teresa Moraleda Mesa^{a,*}, Cristina de la Torre Sandoval^b, Sara Duque González^c, Ana Karina Rolo Álvarez^c, María Isabel Luis Yanes^c y Víctor M. García Nieto^c

^a Hospital Universitario de Poniente, El Ejido, Almería

^b Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena, Murcia, España

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

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de abril de 2022

Aceptado el 11 de abril de 2023

On-line el 14 de abril de 2023

Palabras clave:

Hipercalciuria

Hipouricemia

Densidad mineral ósea

Reabsorción tubular de urato

R E S U M E N

Antecedentes y objetivo: La asociación de hipouricemia e hipercalciuria es poco frecuente. En 1974 se describió un nuevo síndrome nominado *Hipouricemia con hipercalciuria y reducción de la densidad ósea*. Posteriormente, se publicaron algunos casos con esa asociación en los que la excreción fraccional de urato era superior a 20/100 ml FGR. Hemos analizado una serie de niños que fueron diagnosticados de hipouricemia e hipercalciuria y que fueron controlados evolutivamente. El objetivo del trabajo es intentar conocer si nuestros pacientes podrían estar afectados del síndrome antes mencionado o ser portadores de una variante de hipercalciuria idiopática.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo longitudinal en el que se estudiaron las historias clínicas de 8 pacientes (5 V y 3 M) diagnosticados de hipouricemia e hipercalciuria en la infancia. Se anotaron la clínica al diagnóstico, los hallazgos ecográficos y densitométricos, y determinadas variables bioquímicas, con especial hincapié en el manejo tubular renal del urato. Los resultados se compararon con los de 36 niños afectados de hipercalciuria idiopática sin hipouricemia (14 V y 22 M).

Resultados: En el grupo con hipouricemia los niveles iniciales de uricemia fueron 1,9 (0,3) mg/dl (rango: 1,5-2) y los del cociente calcio/creatinina en primera orina del día, 0,27 (0,05) mg/mg (rango: 0,23-0,31). En todos los casos la excreción fraccional de urato fue inferior a 20 ml/100 ml FGR. Los valores de z-DMO fueron menores de -1 en 4/8 casos. En el último control, solo en 3 casos persistía el cociente calcio/creatinina elevado, y en todos la uricemia era superior a 2 mg/dl. El valor de z-DMO había mejorado en 5 casos y empeorado en otros 3. En relación con el grupo sin hipouricemia, no se observaron diferencias entre los diversos parámetros estudiados incluido el valor de z-DMO, con la excepción de la excreción fraccional y la reabsorción tubular de urato, aunque los niveles de uricemia seguían siendo significativamente inferiores.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: tmoraleda91@gmail.com (T. Moraleda Mesa).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2023.04.004>

0211-6995/© 2023 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/>).

Conclusión: Nuestros pacientes con hipercalcemia e hipouricemia estarían afectados de una variante de hipercalcemia idiopática en la que por causa desconocida la reabsorción tubular proximal de urato está reducida discretamente y mejora con el tiempo. Es posible que el síndrome de *Hipouricemia con hipercalcemia y reducción de la densidad ósea* no sea una entidad específica.

© 2023 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/>).

Hypouricemia with hypercalciuria: Longitudinal study and review of the topic

A B S T R A C T

Keywords:

Hypercalciuria
Hypouricemia
Bone mineral density
Urate tubular reabsorption

Background and objective: The association of hypouricemia and hypercalciuria is rare. In 1974 a new syndrome named *Hypouricemia with hypercalciuria and decreased bone density* was described. Afterwards, some cases with such association were published in which the fractional excretion of urate was higher than 20/100 ml FGR. We have analyzed a series of children who were diagnosed with hypouricemia and hypercalciuria and who were monitored. The aim of this study was to determine whether our patients could be affected by the aforementioned syndrome or be carriers of a variant of idiopathic hypercalciuria.

Patients and methods: Retrospective longitudinal study in which the medical records of eight patients (5 V and 3 M) diagnosed with hypouricemia and hypercalciuria in childhood. Clinical features at diagnosis, ultrasound and densitometric findings and selected biochemical variables were noted, with special emphasis on renal tubular handling of urate. Results were compared with 36 children with idiopathic hypercalciuria without hypouricemia (14 V and 22 M).

Results: In the hypouricemia group baseline urate levels were 1.9 (0.3) mg/dl (range: 1.5-2) and first day urine calcium/creatinine ratio 0.27 (0.05) mg/mg (range: 0.23-0.31). In all cases fractional urate excretion was less than 20/100 ml FGR. The z-DMO values were less than -1 in 4/8 cases. At the last follow-up only three cases still had an elevated calcium/creatinine ratio and in all of them the urates levels was greater than 2 mg/dl. The z-DMO value had improved in five cases and worsened in three others. In relation to the group without hypouricemia, no differences were observed between the various parameters studied including the z-DMO value, with the exception of fractional excretion and tubular urate reabsorption although plasmatic uric acid levels were still significantly lower.

Conclusion: Our patients with hypercalciuria and hypouricemia would be affected by a variant of idiopathic hypercalciuria in which, due to an unknown cause, the proximal tubular reabsorption of urate is modestly reduced and improves over time. *Hypouricemia with hypercalciuria and decreased bone density* may not be a specific entity.

© 2023 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

En 1972 Greene et al. describieron un paciente adulto con hipouricemia que remitía discretamente tras la administración de pirazinamida y que asociaba hiperuricosuria e hipercalcemia¹. Dos años después, Sperling et al. publicaron los datos de una familia de origen judío que, a las características anteriores asociaban reducción de la masa ósea. Los autores pensaron que estaban ante una nueva enfermedad a la que denominaron como *Síndrome de hipouricemia con hipercalcemia y reducción de la densidad ósea* (OMIM 242050)². Posteriormente, se describieron algunos pacientes con la

agrupación de hipouricemia e hipercalcemia³⁻⁶. Desde 1993 no tenemos noticia de que se hayan publicado nuevos casos de dicha asociación coincidiendo, aproximadamente, con la descripción de los transportadores involucrados en el manejo tubular proximal de urato.

En 1994, nuestro grupo presentó los datos de varios niños con hipouricemia e hipercalcemia, algo inusual dada la rareza de la asociación⁷. En este trabajo hemos analizado 8 casos que fueron diagnosticados de hipouricemia e hipercalcemia en la infancia y que han sido seguidos evolutivamente hasta la adolescencia. Al tiempo, se ha intentado establecer si se trata de una entidad real o de una variante de hipercalcemia idiopática (HI).

Pacientes y métodos

Diseño

Estudio retrospectivo longitudinal en el que se estudiaron las historias clínicas de 8 pacientes (5 V y 3 M) diagnosticados de hipouricemia e hiper calciuria en la infancia. La hiper calciuria se definió por una excreción renal de calcio de 24 h superior a 4 mg/kg/día⁸. Habían sido diagnosticados a la edad de 8 (5,7) años (rango: 1-11). La calciuria inicial fue 4,92 (1,47) mg/kg/día (rango: 4,7-8). Los síntomas y signos al diagnóstico fueron vejiga hiperactiva (n=3; 2 de ellos con microhematuria), infección de vías urinarias (n=2) y litiasis (n=2); el paciente restante era asintomático y se le solicitó la calciuria al padecer una purpura de Schönlein-Henoch. Existían antecedentes familiares de litiasis en el 50% de los pacientes. Todos ellos tenían determinada la excreción fraccional de urato (EFUr) y realizadas tanto una ecografía renal como una densitometría ósea. A lo largo de la evolución, 5 pacientes mostraron cálculos; 2 de ellos eran microcálculos ecográficos. En el periodo 2, la edad fue de 17 (12,5) años (rango: 11,8-27).

Otros 9 pacientes más con hipouricemia e hiper calciuria no se incluyeron en este trabajo por no disponerse de los valores de EFUr y/o de la densidad mineral ósea. Sus niveles de urato oscilaron entre 0,53 y 1,93 mg/dl y los del cociente calcio/creatinina entre 0,21 y 0,57 mg/mg. Su clínica de presentación era muy similar a la de los pacientes del grupo con los datos completos.

Los resultados se compararon con los de 36 pacientes afectados de HI (14 V y 22 M) que tenían determinada la uricemia y realizadas tanto una ecografía renal como una densitometría ósea (periodo 1). Habían sido diagnosticados a la edad de 10,1 (3,8) años (rango: 2-13). La calciuria inicial fue de 5,33 (2,66) mg/kg/día (rango: 4,01-11,09). Los síntomas y signos al diagnóstico fueron infección de la vía urinaria (n=9), vejiga hiperactiva y/o enuresis nocturna (n=6), hematuria macro o microscópica (n=4), dolor abdominal crónico (n=3), litiasis (n=3) y disuria (n=3); en los 8 restantes, se determinó la calciuria por la existencia de antecedentes familiares de HI y/o urolitiasis. En el periodo 2, la edad fue de 13,2 (3,9) años (rango: 8,2-18,2). Existían antecedentes familiares de litiasis en el 67% de los casos.

En los pacientes de ambos grupos no existían otros datos de disfunción tubular proximal renal tales como hiperaminoaciduria, glucosuria o proteinuria de bajo peso molecular.

En ambos grupos, las recomendaciones dietéticas en el momento del diagnóstico fueron las habituales en los niños con litiasis o prelitiasis, es decir, incrementar la ingesta de líquidos y aumentar la ingesta de verduras, frutas (sobre todo, cítricos), pescados «azules» ricos en ácidos grasos omega-3 y gofio. El gofio producto rico en fitato es típico de las islas Canarias; está compuesto por una harina de cereales tostados, generalmente, de trigo o maíz. Asimismo, se recomendó que no abusaran de la ingesta de sal ni de otras proteínas, de tal modo que se instó a que no tomaran más de 500 ml diarios de leche y/o productos lácteos.

Datos

Los datos del periodo 1, tanto en el grupo de estudio como en el de los niños con HI, corresponden al momento en el que se determinaron por primera vez los niveles de urato. De ese momento se determinaron el peso y la altura y se calculó el índice de masa corporal (IMC). Los parámetros recogidos en sus historias clínicas fueron los niveles sanguíneos de creatinina, urato, calcio, fosfato y PTH intacta, así como la calciuria y los valores de calcio y creatinina en la primera orina del día. Además, se anotó el valor de la osmolalidad urinaria máxima y el valor z de la densidad mineral ósea (z-DMO). Se calculó el cociente calcio/creatinina, el volumen correspondiente a 100 ml de FGR (V/FGR), la EFUr y el urato reabsorbido por 100 ml de filtrado glomerular (tabla 1). Los datos del periodo 2, en ambos grupos, corresponden a la segunda cuantificación de los niveles de urato, generalmente en torno a la adolescencia.

Determinaciones de laboratorio

La creatinina (técnica enzimática), el calcio, el fosfato y el urato se midieron utilizando un analizador automatizado (Cobas[®] 702 Roche Diagnostics). Se consideró hipouricemia cuando los niveles de urato fueron iguales o inferiores a 2 mg/dl⁹. La paratohormona intacta (PTHi) se cuantificó mediante un ensayo inmuno-radiométrico ELISA-PTH (Cisbio Bioassays); se consideraron valores normales los comprendidos entre 10 y 65 pg/ml. La osteocalcina y el calcitriol fueron determinados mediante radioinmunoanálisis (RIA). En la determinación de la deoxipiridinolina (Dpir) se empleó una técnica de quimioluminiscencia directa con un inmunoanálisis competitivo en el que la Dpir de la muestra compete con piridinolina acoplada a partículas paramagnéticas por un anticuerpo monoclonal anti-Dpir (Chiron Diagnostics)¹⁰.

Prueba de concentración con desmopresina

Una vez vaciada la vejiga, se administraron 20 µg de desmopresina por vía intranasal o bien 120 µg del liofilizado oral que se administra por vía sublingual (Minurin Flas[®]). Se recogieron 3 muestras de orina en intervalos de 90 min. Se permitió la ingestión de alimentos y se recomendó no abusar de líquidos. Se dio como resultado de la prueba el valor mayor de osmolalidad determinado. Se considera normal un valor de osmolalidad urinaria máxima superior a 800 mOsm/kg¹¹.

Densitometría mineral ósea

La densidad mineral ósea (DMO) se determinó mediante tecnología DXA utilizando un densitómetro QDR[®] 4500 SL

Tabla 1 – Fórmulas empleadas

Volumen correspondiente a 100 ml de FGR (V/FGR) (ml/100 ml FGR)	$[(PCr) \times 100]/[UCr]$
Excreción fraccional de urato (EFUr) (ml/100 ml FGR)	$[(UUr) \times V/GFR]/[PUr]$
Reabsorción tubular de urato (PUr-índice de excreción de Ur) (mg/dl)	$[PUr] - (((UUr) \times [Pcr])/[UCr])$

PCr y UCr: niveles plasmáticos y urinarios de creatinina, respectivamente; PUr y UUr: niveles plasmáticos y urinarios de urato, respectivamente.

Tabla 2 – Diversas variables cuantitativas de los pacientes con hipouricemia e hipercalcemia al inicio (1) y al final del seguimiento (2)

Sexo	Edad1 ^a (años)	PUR1 (mg/dl)	EFUR1	UCa/Cr1 (mg/mg)	z-DMO1	Edad2 (años)	PUR2 (mg/dl)	UCa/Cr2 (mg/mg)	z-DMO2
Varón	11	1,6	19,81	0,23	1,73	16	3,09	0,07	-1,59
Varón	12	2	15,04	0,24	-3,04	17	4,31	0,05	-1,99
Mujer	7	1,9	16,29	0,27	-3,07	18	2,99	0,26	-2,26
Varón	7,4	1,6	14,53	0,27	-1,06	23,5	3,42	0,15	0,7
Varón	2,8	1,5	16,97	0,24	-0,8	13	4,36	0,02	-1,24
Mujer	5,3	1,9	15,49	0,29	1,62	14	2,65	0,16	0,15
Varón	11	1,9	17,48	0,31	-0,8	17	2,70	0,40	1,09
Mujer	6,5	1,9	16,71	0,29	-0,86	11,8	2,20	0,25	-0,78

EFUR: excreción fraccional de urato; PUR: niveles plasmáticos de urato; UCa/Cr: cociente calculado entre las concentraciones urinarias de calcio y creatinina; z-DMO: valor z de la densidad mineral ósea.

^a En el momento de determinarse la uricemia.

Tabla 3 – Edad, índice de masa corporal y parámetros sanguíneos y urinarios cuantificados en los 2 subgrupos incluidos en el estudio en el periodo 1

	Hipouricemia e hipercalcemia (n = 8)	Hipercalcemia sin hipouricemia (n = 36)	Valor de p
Edad (años)	7,2 (5,4)	10,1 (3,8)	ns
Índice de masa corporal (kg/m ²)	16,4 (1,5)	17,7 (4,6)	ns
PCr (mg/dl)	0,4 (0,14)	0,45 (0,16) (n = 31)	ns
PUR (mg/dl)	1,9 (0,3)	3,4 (1,2)	—
PCa (mg/dl)	10,1 (0,3)	10,2 (0,39) (n = 19)	ns
PPO ₄ (mg/dl)	5,0 (1,2) (n = 6)	5,0 (0,95) (n = 21)	ns
EFUR (ml/100 ml FGR)	16,5 (2,2)	8,43 (2,7) (n = 29)	<0,001
Reabsorción tubular de urato (mg/dl)	1,57 (0,33)	3,07 (1,23) (n = 28)	<0,001
UCa/Cr (mg/mg)	0,27 (0,05)	0,27 (0,19)	ns
UOsm máxima (mOsm/kg)	870 (283) (n = 6)	924 (255) (n = 7)	ns
V/FGR (ml/100 ml FGR)	0,85 (0,57)	0,85 (0,46) (n = 14)	ns

EFUR: excreción fraccional de urato; ns: no significativo; PCa y UCa: niveles plasmáticos y urinarios de calcio, respectivamente; PPO₄: niveles plasmáticos de fosfato; PUR: niveles plasmáticos de urato; UCa/Cr: cociente calculado entre las concentraciones urinarias de calcio y creatinina; UOsm: osmolalidad urinaria máxima; V/FGR: volumen urinario corregido por 100 ml de FGR.

(Hologic, Danbury, CT). En las 2 fases del estudio se utilizó el mismo densitómetro. El contenido mineral óseo se midió en la columna lumbar. El coeficiente de variación es de 1,06% para la columna. Los resultados se expresaron mediante el valor z (z-DMO) que compara el valor de cada participante con el de una población de control emparejada por edad y sexo; z-DMO se calcula utilizando los datos de controles proporcionados por el software del densitómetro¹².

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como mediana y rango intercuartil. Para investigar las diferencias entre grupos se usó la prueba de la U de Mann-Whitney. Para estudiar las diferencias entre las variables cualitativas se empleó la prueba de la Chi-cuadrado con la variante de Yates, cuando fue necesario. Los datos se analizaron utilizando el programa SPSS® versión 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.).

Resultados

Los valores iniciales y finales de la edad, niveles de ácido úrico, cociente calcio/creatinina y z-DMO en los pacientes del grupo de hipouricemia e hipercalcemia figuran en la [tabla 2](#). Asimismo, en esa tabla se reflejan los valores iniciales de la EFUR y del urato reabsorbido por 100 ml de filtrado glomerular. La

osmolalidad urinaria máxima fue normal en todos los casos ([tabla 3](#)). Los niveles de calcitriol (n = 7; rango: 19-45 pg/ml), así como los de PTH intacta (n = 7; rango: 6,1-27,9 pg/ml) fueron normales. A cinco pacientes se les había realizado la prueba de la pirazinamida con una respuesta adecuada, de tal modo que EFUR descendió a valores comprendidos entre 0,11 y 1,84 ml/100 ml FGR. Los valores de z-DMO fueron menores de -1 en 4/8 casos. En el periodo 2, el valor del cociente calcio/creatinina permanecía elevado solo en 3 casos y todos los pacientes tenían unos niveles de urato superiores a 2 mg/dl ([tabla 2](#)). El valor del z-DMO había mejorado en 5 casos y se había reducido en los 3 restantes. Tres pacientes mostraron cálculos ecográficos y 2 microcálculos.

En el grupo con hipouricemia e hipercalcemia en relación con el grupo con HI y normouricemia, no se apreciaron diferencias en el periodo 1 en cuanto a la edad, el índice de masa corporal, los parámetros que estudian el manejo renal del agua, los niveles de creatinina, calcemia y fosfatemia y el cociente calcio/creatinina, y solo se observaron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros que estudian la eliminación urinaria de urato ([tabla 3](#)).

En la [tabla 4](#) se recogen los parámetros de remodelado óseo y de DMO en el periodo 1. No se observaron diferencias entre ambos grupos en el cociente deoxipiridinolina/creatinina y el valor del z-DMO, aunque sí en los niveles de osteocalcina.

En el periodo 2, los niveles de uricemia seguían siendo significativamente inferiores con respecto a los del grupo HI,

Tabla 4 – Marcadores de remodelado óseo y valor z de la densidad mineral ósea en los 2 grupos incluidos en el estudio en el periodo 1

	Hipouricemia e hipercalcemia (n = 8)	Hipercalcemia sin hipouricemia (n = 36)	Valor de p
Osteocalcina (ng/ml)	21,4 (20,2) (n = 7)	45,9 (28,9) (n = 16)	0,03
UDPir/Cr (nM/mM)	23,1 (16,1) (n = 5)	29,3 (7,2) (n = 14)	ns
z-DMO	-0,83 (3,56)	-1,40 (1,19)	ns

ns: no significativo; UDPir: deoxipiridinolina en orina; z-DMO: valor z de la densidad mineral ósea.

Tabla 5 – Edad, niveles de urato y del cociente calcio/creatinina y valor del z-DMO en los 2 subgrupos incluidos en el estudio en el periodo 2. Pacientes con mejoría del cociente calcio/creatinina y del valor de z-DMO

	Hipouricemia e hipercalcemia (n = 8)	Hipercalcemia sin hipouricemia (n = 36)	Valor de p
Edad (años)	15,5 (4,5)	13,2 (3,9)	ns
PUr (mg/dl)	3,04 (1,42)	3,9 (1,9) (n = 14)	0,03
UCa/Cr (mg/mg)	0,16 (0,20)	0,16 (0,10) (n = 35)	ns
Pacientes con el cociente calcio/creatinina normal (<0,20 mg/mg)	5/8 (62,5%)	11/35 (31,4%)	ns
z-DMO	-1,01 (2,43)	-1,0 (0,94) (n = 35)	ns
Pacientes que mejoraron el valor de z-DMO	5/8 (62,5%)	22/35 (62,8%)	ns

ns: no significativo; PUr: niveles plasmáticos de urato; UCa/Cr: cociente calculado entre las concentraciones urinarias de calcio y creatinina; z-DMO: valor z de la densidad mineral ósea.

aunque sin observarse diferencias en la calciuria ni en el valor del z-DMO. Asimismo, tampoco se comprobaron diferencias en la frecuencia de niños que habían mejorado el cociente calcio/creatinina ni en la de los que mejoraron el valor del z-DMO. En este periodo no se dispuso de los parámetros que estudian la eliminación urinaria de urato (tabla 5).

Discusión

A pH sanguíneo fisiológico, alrededor del 98% del ácido úrico en sangre se encuentra en forma de urato monosódico. En la orina, cuando el pH está por debajo de 5,5, el ácido úrico se halla en forma no disociada y altamente insoluble, por lo que puede cristalizar. La tubulopatía *Hipouricemia tubular renal* (tipo 1: OMIM 220150 y tipo 2: OMIM 612076) fue descrita en 1950 por Praetorius y Kirk¹³. Estos autores observaron que, en su paciente, la hiperuricosuria era muy elevada, y el aclaramiento de urato superior al de creatinina, lo que sugería la existencia de una secreción tubular del ión. Estudios fisiológicos realizados en los años siguientes hicieron presuponer que el manejo tubular proximal del urato tenía 3 componentes, a saber, reabsorción presecretora, secreción tubular y reabsorción postsecretora. Estos mecanismos no se han podido confirmar recientemente al conocerse, con técnicas de biología molecular, la complejidad y la diversidad de los transportadores que intervienen en la reabsorción tubular proximal de urato

En concreto, la *Hipouricemia tubular renal* tipo 1 es causada por mutaciones en el gen *SLC22A12* que codifica el intercambiador luminal urato-anión *urate-anion transporter 1* (URAT1)¹⁴. Estos pacientes se caracterizan por mostrar niveles reducidos de urato (entre 0,5 y 1,5 mg/dl), una EFUr elevada (entre 20 y 90/100 ml FGR) y una respuesta atenuada de la uricosuria al probenecid y la pirazinamida¹⁵. La *hipouricemia tubular renal* tipo 2 es causada por mutaciones en el gen *SLC2A9* que codifica el transportador basolateral *glucose transporter* (GLUT9)¹⁶. Los

pacientes con esta variante muestran niveles aún más reducidos de urato (menores de 0,5 mg/dl) y unos valores de EFUr superiores a 150/100 ml FGR¹⁷. La respuesta a pirazinamida está conservada¹⁸.

En la literatura sobre el tema se han descrito algunos casos de *Hipouricemia tubular renal* en los que existía hipercalcemia¹⁻⁶. Los datos más importantes de estos pacientes se han recogido en la tabla 6. Algunos pacientes con esta asociación no se han incluido en la tabla por estar afectados de otras enfermedades como parálisis cerebral¹⁹, diabetes mellitus²⁰, mieloma⁵ y síndrome nefrótico²¹. Los niveles de urato de los pacientes revisados oscilaban entre 0,6 y 2 mg/dl y la EFUr siempre fue superior a 20/100 ml FGR. Los casos publicados por Greene et al.¹, Sperling et al.², Frank et al.³ y Smetana y Bar-Khayim⁴ parecen compatibles con alteraciones funcionales en el intercambiador URAT dada la respuesta atenuada a la pirazinamida¹⁵ (tabla 6). Además, los 3 pacientes presentados en 2 de las publicaciones anteriores^{3,4} también mostraron una respuesta atenuada al probenecid (datos no mostrados en la tabla 5). En los casos de *Hipouricemia tubular renal* publicados por Gaspar et al.⁵ y Uribarri y Oh⁶, la respuesta a la pirazinamida fue adecuada. Esta es la respuesta esperada en pacientes con alteraciones funcionales en el transportador GLUT9¹⁸, pero en esa circunstancia los niveles de urato son muy reducidos, dato no observado en los pacientes citados por lo que, quizás, fueran portadores heterocigotos de una mutación con pérdida de función en GLUT9. En todo caso, por lo revisado parece ser que la hipercalcemia no es específica de ninguno de los 2 tipos de *Hipouricemia tubular renal*. Hasta ahora, no se ha descrito que una alteración del manejo tubular proximal del urato se acompañe de una reducción de la reabsorción tubular renal de calcio a ese nivel. Además, si eso ocurriera podría recuperarse calcio en los segmentos más distales de la nefrona, especialmente, en el túbulo distal.

Por lo recogido en la tabla 6, puede observarse que en los años 70 y 80 del pasado siglo se publicaron escasos casos de la asociación de hipouricemia con hipercalcemia. El interés de

Tabla 6 – Datos clínicos y bioquímicos de los pacientes publicados con hipouricemia tubular renal e hipercalcemia

Autores	Sexo/edad	Clínica	PUr, mg/dl	EFUr o uricosuria	Respuesta a pirazinamida	Calciuria	Masa ósea
Greene et al. ¹	V/23 años	Hematuria Litiasis recurrente de OxCa	0,9-1,8	38 ml/100 ml FGR	Reducción de EFUr a 29,4 ml/100 ml FGR	5,3-9,6 mg/kg/día	—
Sperling et al. ²	V/53 años	Dolores óseos	0,6-1,1	60,6-70,6 ml/100 ml FGR	Reducción de EFUr a 46,9 ml/100 ml FGR	4-5,5 mg/kg/día	Reducción de la densidad ósea (Rx) Osteoporosis
	M/65 años	Asintomática	1,7	681 mg/día	—	282 mg/día	Reducción de la densidad ósea (Rx)
	V/50 años	Dolores óseos Un calculo	1,05	680 mg/día	—	9,3 mg/kg/día	Reducción de la densidad ósea (Rx)
	V/9 años	Asintomático	0,6	231 mg/día	—	10,8 mg/kg/día	Reducción de la densidad ósea (Rx)
Frank et al. ³	M/4 años	Asintomática	1,86	410 mg/día	—	5,4 mg/kg/día	—
	V/37 años	Litiasis recurrente	1,3-2,1	45-58,2 ml/100 ml FGR	Reducción de EFUr a 28,2 ml/100 ml FGR	5,1 mg/kg/día	Normal
	V/39 años	Dos cálculos de urato y OxCa	1-1,7	47,9-55 ml/100 ml FGR	Reducción de EFUr a 16,8 ml/100 ml FGR	6,3 mg/kg/día	Normal
Smetana y Bar-Khayim ⁴	V/53 años	Hematuria macroscópica Dolores en el flanco derecho	1,9	46,2 ml/100 ml FGR	Reducción de EFUr a 31,8 ml/100 ml FGR	516-550 mg/día	—
Gaspar et al. ⁵	V/10 años	Hematuria tras ejercicio	1,3-1,9	58 ml/100 ml FGR	Reducción de EFUr a 0,08 ml/100 ml FGR	5,5-6,8 mg/kg/día	—
	M/56 años	Litiasis oxalocálcica? IVU recidivantes	1,8	33,7 ml/100 ml FGR	Reducción de EFUr a 0,46 ml/100 ml FGR	280-324 mg/día	—
	M/34 años	Dos cálculos de OxCa	1,8-2	23,6 ml/100 ml FGR	Reducción de EFUr a 0,21 ml/100 ml FGR	291 mg/día	—
Urribarri y Oh ⁶	M/30 años	Hematuria microscópica	1-1,7	36,5-47 ml/100 ml FGR	Reducción de EFUr a 0 ml/100 ml FGR	342-470 mg/día	—

EFUr: excreción fraccional de urato; IVU: infección de vías urinarias; M: mujer; OxCa: oxalato cálcico; PUr: niveles plasmáticos de urato; Rx: radiología convencional; V: varón.

nuestro grupo por el tema se basa en el hecho de que en los años 90 habíamos diagnosticado en nuestro hospital varios pacientes con esa rara asociación⁷. Muchos de ellos tenían antecesores que provenían de la vecina isla de La Gomera. Como consecuencia de ello, en un estudio realizado en niños que vivían en varias poblaciones de esa isla, observamos que eran portadores de una elevada frecuencia de hipercalcemia y muy escasa de hipouricemia²², lo que no invalida la hipótesis de que algunos de ellos hubieran podido tener niveles reducidos sanguíneos transitorios de urato en los primeros años de la vida.

En el presente trabajo hemos estudiado 8 pacientes diagnosticados en nuestro hospital en la infancia de la asociación de hipouricemia con hipercalcemia. La intención es responder si se trata de pacientes afectados de *Hypouricemia tubular renal* con hipercalcemia o de pacientes con HI e hipouricemia.

En los últimos años se ha descrito que la HI no es una enfermedad y, por tanto, no es una tubulopatía. Lo más probable es que la hipercalcemia esté relacionada con un incremento del número de receptores de la vitamina D, con la consecuencia de un acrecentamiento de la absorción intestinal de calcio²³ y un aumento de la resorción ósea²⁴ que se traduce en una discreta de reducción de la DMO. Un valor de z-DMO menor de -1 se observa entre el 30 al 40% de los niños²⁵ y en el 60% de las pacientes adultas con HI²⁶. En este sentido, es posible que algunos de los casos de la denominada *Osteoporosis idiopática juvenil* sean, en realidad formas extremas de HI^{27,28}. Recientemente, hemos descrito que muchos pacientes con HI, sobre todo mujeres, mejoran el valor de z-DMO al llegar a la edad adulta²⁹.

En nuestro trabajo, en el grupo de hipouricemia e hipercalcemia en relación con el grupo de hipercalcemia con niveles de urato normales, no se apreciaron diferencias en los parámetros que estudian el manejo renal del agua, los niveles de calcemia y fosfatemia, el cociente calcio/creatinina y el valor del z-DMO (tablas 3-5). Únicamente se observaron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros que estudian la eliminación urinaria de urato (tabla 3), en los niveles de osteocalcina (tabla 4) y en la uricemia al final del seguimiento (tabla 5). Es de destacar que muchos pacientes de ambos grupos habían normalizado el cociente calcio/creatinina y mejorado el valor del z-DMO en el periodo 2 (tabla 5). En esta fase, como se ha indicado, no se dispuso de los parámetros que estudian la eliminación urinaria de urato. Este dato coincide con lo comunicado previamente por nuestro grupo en el sentido de que algunos pacientes diagnosticados de HI en la infancia normalizan la calcemia, además de la masa ósea, alrededor de la adolescencia o en la edad adulta temprana²⁹.

En la literatura sobre el tema se ha descrito una cierta relación entre los niveles de urato y los de calcitriol. Así, en 1993, Vanholder et al. observaron en pacientes con insuficiencia renal crónica leve a moderada que, tras la administración de alopurinol a corto plazo, se reducían los niveles de urato plasmático y se incrementaban los niveles de calcitriol³⁰. En animales de experimentación, Chen et al. demostraron que la hiperuricemia suprime la 1- α hidroxilasa renal conduciendo a una menor concentración de calcitriol y a niveles más elevados de PTH³¹. En consecuencia, en pacientes con hipouricemia, es posible que la ausencia del efecto inhibitorio del ácido úrico intracelular sobre la 1- α -hidroxilasa, favorezca

un incremento de los niveles de calcitriol y la aparición consiguiente de hipercalcemia⁶.

En resumen, en algunos pacientes con *Hypouricemia tubular renal* (EFUr mayor del 20%) (tabla 6) existe hipercalcemia que podría estar mediada por la ausencia ya comentada del efecto inhibitorio del ácido úrico intracelular sobre la 1- α -hidroxilasa. Por otro lado, algunos pacientes con HI, como se ha observado en nuestra serie, tienen pérdidas urinarias discretas de urato (EFUr menor del 20%), presumiblemente a nivel tubular proximal, si bien los valores de uricemia y de calcemia tienden a normalizarse en muchos casos con la edad y no existen diferencias en el valor de z-DMO en relación con los pacientes con HI sin hipouricemia.

En resumen, nuestros pacientes con hipercalcemia e hipouricemia estarían afectados de una variante de HI en la que por causa desconocida estaría reducida discretamente y de modo mejorable la reabsorción tubular proximal de urato.

Es necesario indicar que nueve pacientes con hipouricemia e hipercalcemia no se incluyeron en el trabajo por no disponerse de valores básicos que eran necesarios para el diagnóstico. Esta ausencia de esos datos tiene un efecto limitante en nuestros resultados.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Greene ML, Marcus R, Aurbach GD, Kazam ES, Seegmiller JE. Hypouricemia due to isolated renal tubular defect. Dalmatian dog mutation in man. *Am J Med.* 1972;53:361-7, [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(72\)90181-7](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(72)90181-7).
- Sperling O, Weinberger A, Oliver I, Liberman UA, De Vries A. Hypouricemia, hypercalcemia, and decreased bone density: A hereditary syndrome. *Ann Intern Med.* 1974;80:482-7, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-80-4-482>.
- Frank M, Many M, Sperling O. Familial renal hypouricemia: Two additional cases with uric acid lithiasis. *Br J Urol.* 1979;51:88-91, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410x.1979.tb02838.x>.
- Smetana SS, Bar-Khayim Y. Hypouricemia due to renal tubular defect. A study with the probenecid-pyrazinamide test. *Arch Intern Med.* 1985;145:1200-3.
- Gaspar GA, Puig JG, Mateos FA, Oria CR, Gomez ME, Gil AA. Hypouricemia due to renal urate wasting: Different types of tubular transport defects. *Adv Exp Med Biol.* 1986;195PtA:357-63, <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4684-5104-7-61>.
- Uribarri J, Oh MS. Renal hypouricemia and absorptive hypercalcemia: A real syndrome. *Nephron.* 1993;63:172-5, <http://dx.doi.org/10.1159/000187178>.
- García Nieto V, Fernández González JL, Chahin J, Gallego E, Macía M, Del Castillo N, et al. Síndrome de hipouricemia e hipercalcemia. Descripción de ocho casos en la infancia. *Nefrología.* 1994;14 Supl. 3:25 (Abstract).
- Butani L, Kalia A. Idiopathic hypercalcemia in children—how valid are the existing diagnostic criteria? *Pediatr Nephrol.* 2004;19:577-82, <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-004-1470-8>.
- Pineda C, Soto-Fajardo C, Mendoza J, Gutiérrez J, Sandoval H. Hypouricemia: What the practicing rheumatologist should

- know about this condition. *Clin Rheumatol.* 2020;39:135-47, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-019-04788-8>.
10. Fradinger EE, Rodriguez G, Bogado C, Zanchetta JR. Effect of antiresorptive therapy on day-to-day variation of urinary free deoxyypyridinoline excretion. *Clin Chem.* 1998;44:2224-5.
 11. Monnens L, Smulders Y, van Lier H, de Boo T. DDAVP test for assessment of renal concentrating capacity in infants and children. *Nephron.* 1981;29:151-4, <http://dx.doi.org/10.1159/000182339>.
 12. Southard RN, Morris JD, Mahan JD, Hayes JR, Torch MA, Sommer A, et al. Bone mass in healthy children: Measurement with quantitative DXA. *Radiology.* 1991;179:735-8, <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.179.3.2027984>.
 13. Praetorius E, Kirk JE. Hypouricemia: With evidence for tubular elimination of uric acid. *J Lab Clin Med.* 1950;35:865-8.
 14. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P, Cha SH, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature.* 2002;417:447-52, <http://dx.doi.org/10.1038/nature742>.
 15. Ichida K, Hosoyamada M, Hisatome I, Enomoto A, Hikita M, Endou H, et al. Clinical and molecular analysis of patients with renal hypouricemia in Japan-influence of URAT1 gene on urinary urate excretion. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:164-73, <http://dx.doi.org/10.1097/01.asn.0000105320.04395.d0>.
 16. Augustin R, Carayannopoulos MO, Dowd LO, Phay JE, Moley JF, Moley KH. Identification and characterization of human glucose transporter-like protein-9 (GLUT9): Alternative splicing alters trafficking. *J Biol Chem.* 2004;279:16229-36, <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M312226200>.
 17. Dinour D, Gray NK, Campbell S, Shu X, Sawyer L, Richardson W, et al. Homozygous SLC2A9 mutations cause severe renal hypouricemia. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:64-72, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2009040406>.
 18. Matsuo H, Chiba T, Nagamori S, Nakayama A, Domoto H, Phetdee K, et al. Mutations in glucose transporter 9 gene SLC2A9 cause renal hypouricemia. *Am J Hum Genet.* 2008;83:744-51, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.11.001>.
 19. Garty BZ, Nitzan M, Sperling O. Inborn hypouricemia due to isolated defect in renal tubular uric acid transport. *Isr J Med Sci.* 1981;17:295-7.
 20. Shichiri M, Matsuda O, Shiigai T, Takeuchi J, Kanayama M. Hypouricemia due to an increment in renal tubular urate secretion. *Arch Intern Med.* 1982;142:1855-7.
 21. Kawai S, Yamada M, Osawa G. Renal hypouricemia: Incomplete combined defect. *Nihon Jinzo Gakkai Shi.* 1994;36:955-61.
 22. Melián JS, García Nieto V, Sosa AM. Herencia y prevalencia de hipercalcemia en la población infantil de la isla de La Gomera. *Nefrología.* 2000;20:510-6.
 23. Li XQ, Tembe V, Horwitz GM, Bushinsky DA, Favus MJ. Increased intestinal vitamin D receptor in genetic hypercalciuric rats. A cause of intestinal calcium hyperabsorption. *J Clin Invest.* 1993;91:661-7, <http://dx.doi.org/10.1172/JCI116246>.
 24. Krieger NS, Stathopoulos VM, Bushinsky DA. Increased sensitivity to 1,25(OH)₂D₃ in bone from genetic hypercalciuric rats. *Am J Physiol.* 1996;271:C130-5, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpcell.1996.271.1.C130>.
 25. García-Nieto V, Ferrández C, Monge M, de Sequera M, Rodrigo MD. Bone mineral density in pediatric patients with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol.* 1997;11:578-83, <http://dx.doi.org/10.1007/s004670050341>.
 26. García-Nieto V, Navarro JF, Monge M, García-Rodríguez VE. Bone mineral density in girls and their mothers with idiopathic hypercalciuria. *Nephron Clin Pract.* 2003;94:c89-93, <http://dx.doi.org/10.1159/000072491>.
 27. Jackson EC, Strife CF, Tsang RC, Marder HK. Effect of calcitonin replacement therapy in idiopathic juvenile osteoporosis. *Am J Dis Child.* 1988;142:1237-9, <http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.1988.02150110115034>.
 28. Guagnelli MA, Yeste D, Clemente M, Carrascosa A. Osteoporosis juvenil idiopática. *An Pediatr (Barc).* 2013;79:200-2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.01.019>.
 29. Perez-Suarez G, Yanes MIL, de Basoa MCMF, Almeida ES, García Nieto VM. Evolution of bone mineral density in patients with idiopathic hypercalciuria: A 20-year longitudinal study. *Pediatr Nephrol.* 2021;36:661-7, <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-020-04754-6>.
 30. Vanholder R, Patel S, Hsu CH. Effect of uric acid on plasma levels of 1,25(OH)₂D in renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 1993;4:1035-8, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.V441035>.
 31. Chen W, Roncal-Jimenez C, Lanasa M, Gerard S, Chonchol M, Johnson RJ, et al. Uric acid suppresses 1 alpha hydroxylase in vitro and in vivo. *Metabolism.* 2014;63:150-60, <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2013.09.018>.