
Excreción urinaria de calcio en la población pediátrica: valores de referencia y factores de riesgo de hipercalciuria

S. Rosales*; J. Prieto***; J. M. Gelabert***; R. Treserras**; A. Gatell*
L. Rajmil*; I. Caubet*; A. López de Aguilera*; P. Terrades*
L. Soler*; V. Ollés*; A. Vallés*; J. Plaja*

*Pediatras

**Sección de Bioestadística, Conselleria de Sanitat, Generalitat de Catalunya

***Laboratorio de Bioquímica Clínica del Hospital S. Camilo, S. Pere de Ribes, Barcelona

Resumen

Objetivo: Determinar los valores de calciuria en una población escolar sana.

Diseño: Estudio transversal, poblacional. Muestreo polietápico, aleatorio de las escuelas y sistemático de los escolares.

Sujetos: Un total de 1.259 escolares sanos de 6 a 14 años, de 16 poblaciones de Catalunya fueron seleccionados sistemáticamente tras muestreo aleatorio de las escuelas.

Resultados: La calciuria, evaluada por el índice calcio/creatinina (ICC) en muestra de orina matinal, muestra una relación inversa con la edad de forma que la mayoría de los ICC elevados se encontraron en escolares menores de 10 años. Tras la estandarización de los ICC a una superficie corporal estándar de 1,73 m², dicha relación inversa quedó corregida, resultando un ICC estandarizado de 0,23 (percentil 95). Por otra parte, sólo se observó una correlación positiva entre ingesta diaria de lácteos y calciuria, en sujetos con historia familiar de nefrolitiasis pero no en aquellos que carecían de dichos antecedentes familiares.

Conclusiones: Estos resultados: a) aportan datos de los valores normales del ICC en escolares sanos; b) sugieren que la edad es un factor de confusión en el cálculo del ICC; c) sugieren que la hipercalciuria idiopática podría ser el resultado de la combinación de factores hereditarios y ambientales.

Palabras clave: Calciuria; Hipercalciuria Idiopática; Calcio; Cálculos urinarios.

Abstract

A cross-sectional, population based study was carried out to measure the normal calciuria values in healthy school children. A total of 1.259 healthy school children, aged 6 to 14 yr/old, living in 16 different towns of Catalunya were selected after random sampling of schools and systematic sampling of children by school grade.

First results showed that calciuria, measured as the calcium/creatinine index in a morning urine sample, is inversely related to age and hence the great majority of high index va-

lues were found among children younger than 10 years. After standardising the indexes to 1.73 sq.m. of body surface area, this inverse correlation was corrected and high calciuria values spread evenly through all ages. The 95th percentile of the standardised calciuria/creatinuria index was 0.23.

Conclusions: *These findings: a) provide normal values of calciuria/creatinuria index, standardised to body surface area, in a healthy paediatric population; b) suggest that age is a confounding factor when computing the calciuria/creatinuria index; c) suggest that idiopathic hypercalciuria could be the result of a combination of hereditary and environmental factors.*

Key Words: *Calciuria; Idiopathic hypercalciuria; Calcium, Dietary; Urinary calculi.*

Introducción

La litiasis renal es uno de los problemas renales más frecuentes entre la población adulta. Un estudio poblacional sobre la urolitiasis en España¹ indica que el 4,16% de la población adulta ha sido afectada en algún momento por cálculos renales, una cifra algo más elevada que la del 2-3% aplicable a los EEUU². La hipercalciuria idiopática normocalémica es la primera causa prevenible de nefrolitiasis³ y su frecuencia depende de factores ambientales^{4,5} y hereditarios^{5,6}. Un reciente estudio realizado en nuestro país resalta la influencia de la dieta normocalcica en la excreción urinaria de calcio⁷.

Sin embargo, la nefrolitiasis es una patología poco prevalente entre la población pediátrica con una incidencia anual de 3 casos por millón en EEUU⁸, donde la hospitalización pediátrica por nefrolitiasis representa entre 0,5% y el 9% de ingresos hospitalarios^{8,9} con una edad media al diagnóstico de 9,8 años

de edad¹⁰. En algunos países en vías de desarrollo la nefrolitiasis infantil es sin embargo, un problema frecuente e incluso endémico^{8,10}.

Esta investigación poblacional analiza los valores normales de calciuria en escolares sanos y obtiene datos tanto de su ingesta diaria de lácteos como de sus antecedentes familiares de nefrolitiasis con el fin de determinar una posible relación entre estas variables.

Material y métodos

Los participantes en el estudio eran escolares matriculados en escuelas públicas de 15 poblaciones de Catalunya. Las escuelas fueron seleccionadas por muestreo aleatorio simple. Los 1.259 estudiantes que participaron en el estudio fueron seleccionados por muestreo sistemático a fin de asegurar una distribución homogénea de edades. Se obtuvo una muestra de su orina matinal y se les repartió un cuestionario con instrucciones para que fuera completado por

los padres y del que se obtuvo la información relativa a la ingesta de lácteos y la historia familiar de nefrolitiasis. Un total de 847 padres completaron el cuestionario. Tanto los padres como los maestros fueron informados por carta de los objetivos del estudio y dieron su consentimiento para la recogida y análisis de la muestra de orina.

Las muestras de orina fueron obtenidas y llevadas al laboratorio durante la misma mañana de su obtención transportadas en neveras portátiles. Fueron procesadas por un sólo laboratorio y un sólo técnico, en grupos de 50, bien el mismo día de la recogida bien en fecha posterior, pero nunca pasada una semana desde la toma de la muestra. Aquellas muestras no procesadas el mismo día se mantuvieron congeladas hasta el día de su análisis. Todas las muestras fueron analizadas en un autoanalizador Hitachi 705.

El cuestionario para recoger información acerca de la historia familiar de nefrolitiasis y del consumo diario de lácteos fue entregado a los padres y una vez completado permitió estratificar a los participantes en dos grupos (con o sin antecedentes de nefrolitiasis en sus familiares en primer grado), y en los seis grupos siguientes (según la ingesta diaria de lácteos):

Grupo 1: ingesta muy alta: 4 ó más vasos de leche al día, queso o yogur cada día o como mínimo tres días por semana.

Grupo 2: ingesta alta: 3 vasos de leche al día, queso o yogur cada día o como mínimo tres días por semana.

Grupo 3: ingesta media: 2 vasos de leche al día, queso o yogur cada día o como mínimo tres días por semana.

Grupo 4: ingesta moderada: 1 vaso de leche al día, queso o yogur cada día o como mínimo tres días por semana.

Grupo 5: ingesta escasa: Leche 1 ó 2 días por semana: queso o yogur entre 1 y 6 días por semana.

Grupo 6: ingesta muy escasa: Leche 1 ó 2 días por semana: queso o yogur entre 1 día por semana como mucho.

Análisis estadístico

Se utilizó el paquete estadístico SPSS y las aplicaciones matemáticas del dBASE. La significación estadística se calculó utilizando las pruebas del chi-cuadrado, t-test o el coeficiente de regresión lineal según los parámetros evaluados. Tanto la desviación estándar como los percentiles se muestran en los resultados pero se prefiere el uso de los percentiles antes que la desviación estándar, dado que la frecuencia de las calciurias no tiene una distribución normal.

Resultados

Distribución por edad y sexo

El 51% de los participantes fueron niños y el 49% fueron niñas. La edad media de los niños fue de 10 años y 9,9 años la de las niñas. El 98,3% de la muestra se encontraba en el rango de los 6 a los 14 años.

Índice Calciuria/Creatininuria

Los resultados iniciales mostraron un Índice Calciuria/Creatininuria (ICC) medio de 0,16 (DS: 0,09) sin diferencias por el sexo, con un percentil 95 para toda la muestra de 0,34; todos los valores de los percentiles disminuían a medida que aumentaba la edad (Figura 1) apreciándose, por lo tanto, una co-

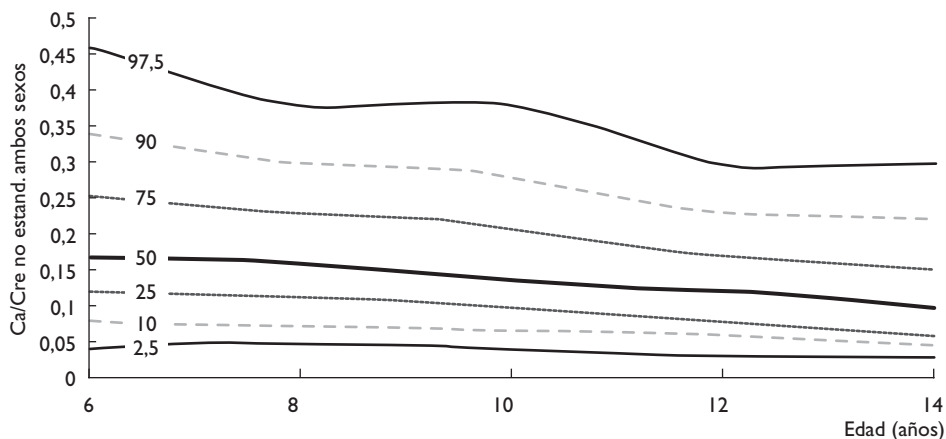
relación negativa del ICC global con la edad ($r=-0,29$).

A causa de esta relación inversa del ICC con la edad y de observarse que la mayor parte de los sujetos con ICC elevados pertenecían al grupo con edad inferior a los 10 años, se consideró la posibilidad de que la edad fuera un factor de confusión a causa del cual fuera necesario algún tipo de corrección antes de calcular el ICC.

Así pues, el ICC se corrigió fácilmente utilizando como denominador la creatininuria estandarizada a la superficie corporal del adulto ($1,73 \text{ m}^2$) según la fórmula siguiente:

$$\text{Creatininuria estandarizada} = \frac{\text{Creatininuria Cruda}}{\text{Superficie corporal real}} \times 1,73$$

Figura 1. Índice Calciuria/Creatininuria no-estandarizado, por edad (ambos sexos).



Tras la estandarización, el ICC medio fue de 0,11 (DS de 0,062). El valor de la "media $\pm$ 2 DS" del Índice Calciuria/Creatininuria Estandarizado (ICC-E) fue de 0,23. La correlación negativa con la edad observada previamente había desaparecido (correlación edad/ICC: $r=+0,02$) (Tabla I y Figura 2). La cifra correspondiente al percentil 95 fue de 0,23. Asimismo, tras esta corrección los valores elevados de calciuria ya no se

concentraron en las edades más jóvenes.

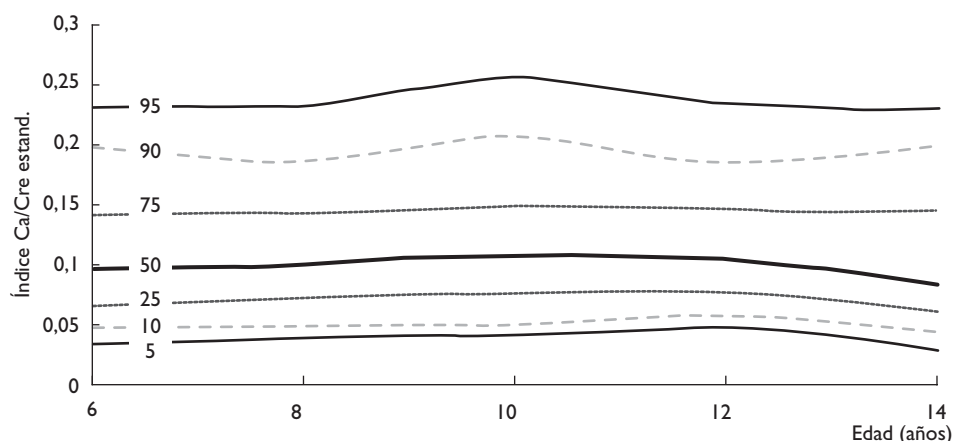
Calciuria, historia familiar de nefrolitiasis y consumo de lácteos

El análisis global del ICC-E según la ingesta diaria de lácteos mostró que la calciuria disminuía ligeramente a medida que la ingesta diaria de lácteos era menor (Tabla II). El análisis global del ICC-E según la historia familiar de ne-

Tabla I. Comparación de los valores estandarizados y no estandarizados de Creatininuria e Índice Calciuria/Creatininuria. ("r"= correlación con la edad).

	Valores no estandarizados			Valores estandarizados		
	Media	D.S.	r	Media	D.S.	r
Creatininuria	97,5	41,2	-0,42	136,3	55,4	+0,003
Índice Ca/Cre	0,16	0,09	-0,29	0,11	0,06	+0,02

Figura 2. Índice Calciuria/Creatininuria estandarizado, por edad (ambos sexos).



frolitiasis no mostró ninguna diferencia en los ICC-E de niños con o sin antecedentes familiares (Tabla III).

Sin embargo, un análisis más detallado de los resultados en el que se tuvieron en cuenta simultáneamente ambas variables (ingesta diaria de lácteos e historia familiar de nefrolitiasis), mostró una correlación positiva con la ingesta de lácteos, estadísticamente significativa, sólo en aquellos sujetos con historia familiar de nefrolitiasis positiva, pero no

mostró ninguna correlación con la ingesta de lácteos en aquellos sujetos sin historia familiar de nefrolitiasis (Figura 3). La ingesta de lácteos, por lo tanto, parece tener influencia en la calciuria sólo en aquellos sujetos que tienen una historia familiar de nefrolitiasis, pero no en aquellos que carecen de ella.

La comparación intra-grupo (Tabla III) no permite apreciar diferencias significativas en los valores de la calciuria, pero la comparación inter-grupo (grupo 1-

Tabla II. Relación del Índice Calciuria/Creatininuria con la ingesta diaria de lácteos.

Calciuria e ingesta de lácteos		
Ingesta de lácteos	Índice Ca/Cre	n = 243
Grupo 1	0,16	3
Grupo 2	0,12	22
Grupo 3	0,11	105
Grupo 4	0,10	75
Grupo 5	0,10	23
Grupo 6	0,09	15

Tabla III. Relación del Índice Calciuria/Creatininuria con la ingesta diaria de lácteos.

Calciuria e historia familiar de Urolitiasis					
	Hist. Fam.+	(n = 85)	Hist. Fam.-	(n = 85)	p
Grupo 1-2	0,16	(6)	0,11	(19)	n.s
Grupo 3	0,11	(33)	0,10	(72)	n.s.
Grupo 4	0,10	(32)	0,11	(43)	n.s.
Grupo 5	0,08	(8)	0,11	(15)	n.s.
Grupo 6	0,07	(6)	0,11	(9)	n.s.

2 vs grupo 5-6, Tabla IV), muestra que la diferencia estadísticamente significativa es apreciable y está presente, solamente en aquellos que tienen historia familiar de nefrolitiasis.

Discusión

Existen varios estudios que aportan datos sobre la prevalencia de la hiper-

calcemia entre la población pediátrica de EEUU^{11, 12}. Por lo que respecta a Europa, un amplio estudio realizado en Alemania indicaba que la prevalencia era del 3,8%¹³. Varios estudios realizados en España indican una prevalencia entre el 3,6% y el 7,8%^{14, 15}. Algunos otros autores han encontrado diferencias en el ICC en función de la edad (índices ma-

Figura 3. Índice Calciuria/Creatininuria estandarizado, según consumo de lácteos e historia familiar de nefrolitiasis.

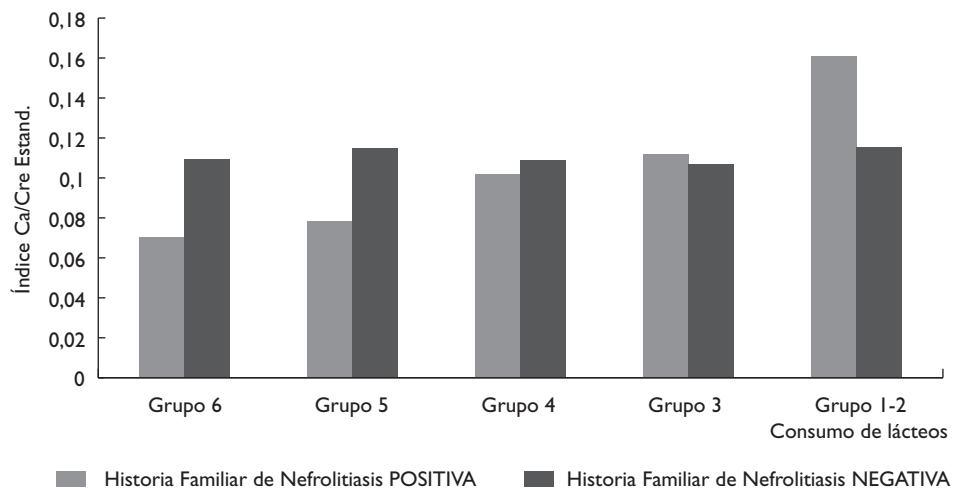


Tabla IV. Índice Calciuria/Creatininuria, historia familiar de nefrolitiasis e ingesta de lácteos: comparación inter-grupo.

Calciuria, historia familiar e ingesta de lácteos					
	Índice Ca/Cre	(n = 25)	Índice Ca/Cre	(n = 38)	p
Hist.Fam. (+)	0,16	(6)	0,07	(14)	0,011
Hist.Fam. (-)	0,11	(19)	0,11	(24)	n.s.

yores en los más jóvenes) si bien no hicieron correcciones^{16, 17, 18, 25}.

La mayoría de los investigadores que han realizado estudios transversales (o de prevalencia) opinan que no existe asociación entre la hipercalcemia pediátrica y la historia familiar de nefrolitiasis^{13, 14}. Dichos investigadores están también de acuerdo en la escasa sintomatología clínica de los sujetos clasificados como hipercalcémicos, si bien algunas publicaciones con series de casos han descrito la polaquiuria como un síntoma presente en el 16% de los niños diagnosticados de hipercalcemia idiopática²³. La hematuria, otro de los signos clínicos asociados a la hipercalcemia idiopática parece asociarse con un mayor riesgo de futura nefrolitiasis²⁴.

Por otra parte, la mayor parte de los investigadores que han realizado investigaciones con diseño retrospectivo o del tipo "caso-control" (estudiando grupos de casos o familias con varios sujetos afectados) resaltan la importancia de los factores genéticos en la etiología de la hipercalcemia y la necesidad de actuar desde la infancia para reducir el mayor riesgo de nefrolitiasis en la edad adulta que tienen los sujetos con dicha historia familiar^{5, 19, 20}. El presente trabajo, a pesar de su diseño transversal, aporta datos

que apoyan los resultados de otros investigadores que han utilizado diseños diferentes (caso-control) en sus investigaciones y a favor de la importancia de los factores genéticos^{5, 21}.

El cálculo del ICC en niños de diferentes edades utilizando la muestra aislada de orina matinal, requiere la previa estandarización de la creatinuria a la superficie corporal estándar del adulto (1,73 m²). Sin esta estandarización, los ICC más elevados se concentrarían en los sujetos de menor edad y, por la misma razón, los adolescentes tendrían mayor probabilidad de tener ICC falsamente normales. De hecho, se han publicado casos de hipercalcemia "atípica" en adolescentes que no tenían un ICC elevado a pesar de manifestar síntomas clínicos característicos de la enfermedad²².

Podemos concluir que ni la historia familiar de nefrolitiasis ni una alimentación excesivamente rica en lácteos pueden ser considerados factores de riesgo independientes, sino que ambos factores deben coincidir en un mismo sujeto para que exista riesgo de hipercalcemia. Ello sugiere que la hipercalcemia tiene un origen multifactorial que se expresa cuando a la predisposición genética se añaden factores ambientales tales como la elevada ingesta de lácteos.

Bibliografía

1. Rousaud A. Grupo Nacional de Urolitiasis. *Estudio epidemiológico sobre la urolitiasis en España (coordinador)*. Informe técnico de la Asociación Española de Urología (1986).
2. Gardner LB. Nephrolithiasis. In: Becker DM and Gardner LB, *Prevention in Clinical Practice*. Plenum Medical, New York, 1988.
3. Coe FL, Favus MJ. *Idiopathic Hypercalciuria in calcium nephrolithiasis. Disease a Month*; Year Book Medical Publishers, Inc. 1980.
4. Reusz GS, Tulassay T, Szabó A, Tausz I, Miltényi M. *Studies on the urinary calcium excretion in children with hematuria of postglomerular origin: effects of the variation of dietary calcium and sodium intake*. The International Journal of Pediatric Nephrology 1986; 7: 221-226.
5. Aladjem M, Modan M, Lusky A. et al. *Idiopathic hypercalciuria: a familial generalized renal hyperexcretory state*. Kidney International, 1983; 24: 549-554.
6. Tieder M, Modai D, Shaked U. et al. *"Idiopathic" hypercalciuria and hereditary hypophosphatemic rickets*. N Engl J Med 1987; 316: 125-129.
7. Rodríguez MC, Mateos P, Gavilán MD, Aleza S, García M, Manzanares RM. *Hipercalcemia Idiopática en niños*. Pediatría Atención Primaria 1999; 1: 73-80.
8. Steele BT, Lowe P, Rance CP, Hardy BE, Churchill BM. *Urinary tract calculi in children*. The International J. of Pediatric Nephrology, 1983; 4: 46-52.
9. Stapleton F.B. *Nephrolithiasis in children*. Pediatr Rev 1989; 11: 21-29.
10. Malek RS, Kelalis PP. *Pediatric Nephrolithiasis*. J Urol 1975; 113: 545-551.
11. Moore ES, Coe FL, McManis BJ, Favus MJ. *Idiopathic hypercalciuria in children: Prevalence and metabolic characteristics*. J Pediatr 1978; 92: 906-910.
12. Stapleton F.B. *Idiopathic hypercalciuria in children*. Seminars in Nephrology, 1983; 3: 116-125.
13. Kruse K, Kracht U, Kruse U. *Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents*. European J. Pediatr. 1984; 143: 25-31.
14. Arribas I, Fernández A, Relea P, Rocha MJ, Gasalla JM, Ripoll E. *Hipercalcemia en niños en un Hospital Universitario de Área (abstr.)*. Química Clínica, 1989; 8: 283.
15. Hernández Marco R, Núñez F, Martínez Costa C, Fons J, Peris A, Brines J. *Excreción urinaria de calcio, magnesio, ácido úrico y ácido oxálico en niños*

normales. An Esp Pediatr 1988; 22: 99-104.

16. Rodríguez Soriano J. *Manejo renal del calcio y fósforo y su exploración funcional*. An Esp Pediatr 1983; 18: 154-157.

17. Ubalde E, García de Jalón A, Abad A, Loris C. *Excreción urinaria de calcio en niños sanos. Estudio colaborativo multicéntrico*. Nefrología, 1988; 8: 224-230.

18. Sargent JD, Stukel TA, Kresel J, Klein RZ. *Normal values for random urinary calcium to creatinine ratios in infancy*. J Pediatr 1993; 123: 393-397.

19. Proesmans W, Degraeuwe P. *L'hypercalciurie idiopathique chez l'enfant*. Ann Pediatr (Paris), 1986; 33: 227-233.

20. Harangi F, Mehes K. *Family investigations in idiopathic hypercalciuria*. European J Pediatr 1993; 152(1): 64-68.

21. Favus MJ. *Familial forms of idiopathic hypercalciuria*. Journal of Urology 1989; 141: 719-722.

22. Weir MD. *Atypical idiopathic hypercalciuria in an adolescent*. J Adolesc Health Care, 1988; 9: 498-500.

23. García Nieto V, Monge Zamorano M, Sánchez Almeida E, García García E, Castro Díaz E. *Polaquiuria e hipercalciuria idiopática en la infancia*. Arch Esp Urol 1995; 48: 1017-1021.

24. García CD, Miller LA, Stapleton FB. *Natural history of hematuria associated with hypercalciuria*. Am J Dis Child 1991; 145: 1024-1027.

25. Esbjörner E, Jones IL. *Urinary calcium excretion in Swedish children*. Acta Paediatr 1995; 84: 156-159.

