

Excreción urinaria de calcio en niños sanos. Estudio colaborativo multicéntrico

E. Ubalde *, A. García de Jalón **, A. Abad *** y C. Loris *.

* Unidad de Nefrología. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza.

** Servicio de Bioquímica. Hospital Miguel Servet. Zaragoza.

*** Profesor numerario. Facultad de Ciencias. Universidad de Zaragoza.

RESUMEN

Se estudian la calciuria de veinticuatro horas y los cocientes urinarios calcio/creatinina, estos últimos tanto en orina de veinticuatro horas como en orina procedente de micciones aisladas, en una muestra total de 300 niños sanos procedentes de diferentes puntos de nuestro país. En menores de dos años la media de calciuria fue de $2,086 \pm 0,184$ mg/kg/24 horas y en los niños de dos a quince años de $1,788 \pm 0,085$ mg/kg/24 horas. En cuanto al cociente calcio/creatinina en orina de veinticuatro horas sus medias fueron $0,189 \pm 0,015$ en el grupo de edad inferior a dos años y $0,124 \pm 0,005$ en el de dos a quince años. No se aprecia diferencia significativa entre las calciurias de ambos grupos, aunque sí existe entre las medias de los cocientes calcio/creatinina, siendo superior en los menores de dos años. Con respecto a los cocientes calcio/creatinina procedentes de micciones aisladas, muestran un indudable valor como elementos de despistaje, aunque presentan variaciones a lo largo del día. En este sentido, el obtenido en la primera micción de la mañana muestra una media significativamente superior al de la orina de la segunda micción.

Palabras clave: **Calciuria. Hipercalciuria. Litiasis renal.**

URINARY CALCIUM EXCRETION IN HEALTHY CHILDREN A MULTICENTER COLLABORATIVE STUDY

SUMMARY

We studied the 24-hour urinary Calcium excretion and the urinary Calcium/Creatinine ratio, the latter both in 24 hours urine collections and in urine of separate spot samples, in 300 healthy children from all over Spain. In the group of children under 2 years old the mean Calciuria was 2.086 ± 0.184 mg/kg/24 h., and 1.788 ± 0.085 mg/kg/24 h. in children between 2 and 15 years old.

The average urinary Calcium/Creatinine ratio in 24 hours specimens were 0.189 ± 0.015 in the under 2's and 0.124 ± 0.005 in the 2 to 15 years old group. There were not significant differences in the calciuria values between the two groups, but the average Calcium/Creatinine ratios were greater in the under 2 years old group. The urinary Calcium/Creatinine ratios of separate spot samples are important as screening elements but they show daily fluctuations. For example, the ratio on the first morning sample gives a significantly greater average than the second morning sample.

Key words: **Calciuria. Hypercalciuria. Renal Lithiasis.**

Introducción

La determinación de la calciuria es una práctica habitual en nefrología pediátrica en orden a determinar situaciones patológicas caracterizadas por una anormal excreción cálcica por orina. La hipercalciuria es, en este sentido, un rasgo importante en diversas entidades nosológicas que afectan al niño^{1, 2}. Una de estas situaciones, la hipercalciuria idiopática o hipercalciuria sin hipercalcemia, es un tema de actualidad, objeto de estudio y pendiente todavía de unas más claras definiciones³⁻⁷. Su incidencia real en nuestro país se desconoce, a pesar de ser considerada como una de las causas más importantes en la génesis de cálculos renales en la edad adulta³.

Para definir los estados de hipercalciuria es preciso contar con valores de referencia, a partir de los cuales iniciar el estudio de casos concretos o plantear despistaje entre la población. La literatura pediátrica ofrece cierto confusionismo a la hora de establecer unos estándares válidos (tabla I), existiendo disparidad entre las cifras de normalidad procedentes de diferentes autores^{3, 8}.

El objeto de este estudio multicéntrico es el intentar aportar unos valores de referencia propios de calciuria en niños españoles normales que puedan ser tomados como punto de partida a la hora de enjuiciar situaciones hipercalciúricas.

Material y métodos

El estudio se planteó de forma colaborativa entre diversos centros infantiles integrados en la Sección de Nefrología Pediátrica de la AEP: H. I. San Juan de Dios, Barcelona. H. I. Ciudad Sanitaria de Cruces, Bilbao. C. I. Ciudad Sanitaria La Paz, Madrid. Departamento de Pediatría del Hospital General de Astu-

rias, Oviedo. H. I. Santa Cruz de Tenerife. H. I. Ciudad Sanitaria La Fe, Valencia. H. I. Ciudad Sanitaria Miguel Servet, Zaragoza.

La muestra de población la componen 300 niños procedentes de los lugares anteriormente enumerados. Se dividieron en dos grupos, uno con los menores de dos años de edad (entre un mes y dos años) y otro con edades desde dos a quince años. En todos los casos se escogieron niños sin patología metabólica conocida o enfermedad renal, en régimen de vida ambulatorio u hospitalizados, aunque no sometidos a inmovilización. Asimismo fue condición necesaria para incluirlos en el estudio la ingesta de una dieta corriente, estimando el aporte de calcio, que se encontraba entre márgenes considerados como habituales (500 a 1.000 mg. de calcio al día).

Se llevó a cabo en todos los niños recogida de orina durante veinticuatro horas. En un grupo de ellos, todos mayores de dos años, se recogieron también las orinas provenientes de la primera micción de la mañana, tras el descanso nocturno, y de la inmediatamente posterior a ésta y a la que nos referiremos como orina de segunda micción.

Las muestras fueron almacenadas congeladas previa adición de formol (1 c.c. por cada 50 c.c. de orina recogida). Su envío se realizó en condiciones de refrigeración. Todas las muestras fueron analizadas en el mismo laboratorio (*). Aparte otras sustancias ajenas al presente trabajo, se determinaron en cada una de las orinas la creatinina y el calcio. Para la creatinina se utilizó el método de Jaffe, modificado en un autoanalizador Beckman monocanal. El calcio se analizó mediante espectrofotometría de absorción atómica.

Los parámetros de excreción manejados fueron la calciuria, expresada en mg. de calcio excretado en veinticuatro horas dividido por el peso corporal en kg. (mg/kg/24 horas) y el cociente Ca/Cr (ambas sustancias en mg/dl.), determinado tanto en orina procedente de recogida de veinticuatro horas como de la obtenida en micciones aisladas.

(*) Dr. A. García de Jalón. Ciudad Sanitaria Miguel Servet. Zaragoza.

Tabla I. Excreción urinaria de calcio. Valores obtenidos por diversos autores en niños sanos

	Calciuria mg/kg/24 h.	Ca/Cr	
Royer (1961)	< 4		
Paunier (1970)	3,5 ± 2,3 1-14 a. 4,1 ± 3,2 < a.		Dieta corriente
Bulusu (1970)		0,21 < 10 a. 0,15 > 10 a.	Orina 24 h.
Ghazali (1974)	2,38 ± 0,66		Orina 24 h.
Moore (1978)		0,14 ± 0,06	Orina 2.ª micción
Stapleton (1981)		0,06 ± 0,06	Ayuno de 15 h.
Harrison	< 4	0,08 ± 0,06 0,25	Dieta y ayuno

(Medias ± SD.)

El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo en el Centro de Cálculo de la Facultad de Ciencias de Zaragoza, utilizando su biblioteca de programas informáticos. Además del estudio descriptivo de los diferentes parámetros, se procedió al análisis de sus respectivas distribuciones de frecuencias, previa agrupación por clases, a fin de ajustar cada distribu-

ción experimental a su teórica más adecuada. En todos los casos en los que se comprobó que la distribución de un parámetro no se ajustaba a la curva normal, se intentó su asimilación a otro tipo de distribución teórica. Excepto en un caso, todos los parámetros con distribución no normal se ajustaron (con una $p < 0,05$) a una curva gamma (Fig. 1).

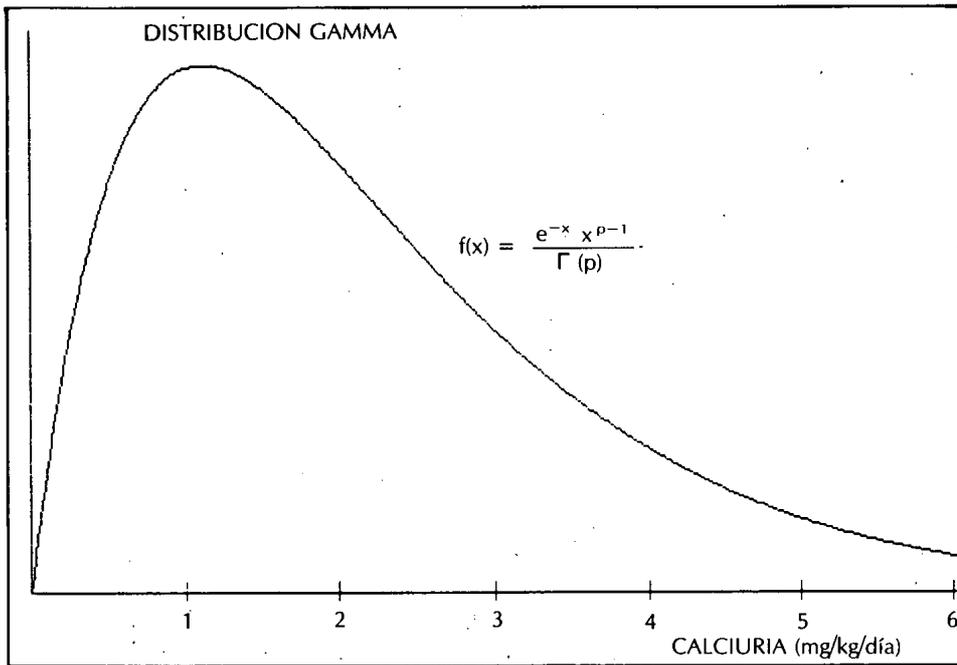


Fig. 1.—Distribución gamma teórica, ajustada a la muestra, para la calciuria (mg/kg/24 horas) en el grupo de niños de dos a quince años.

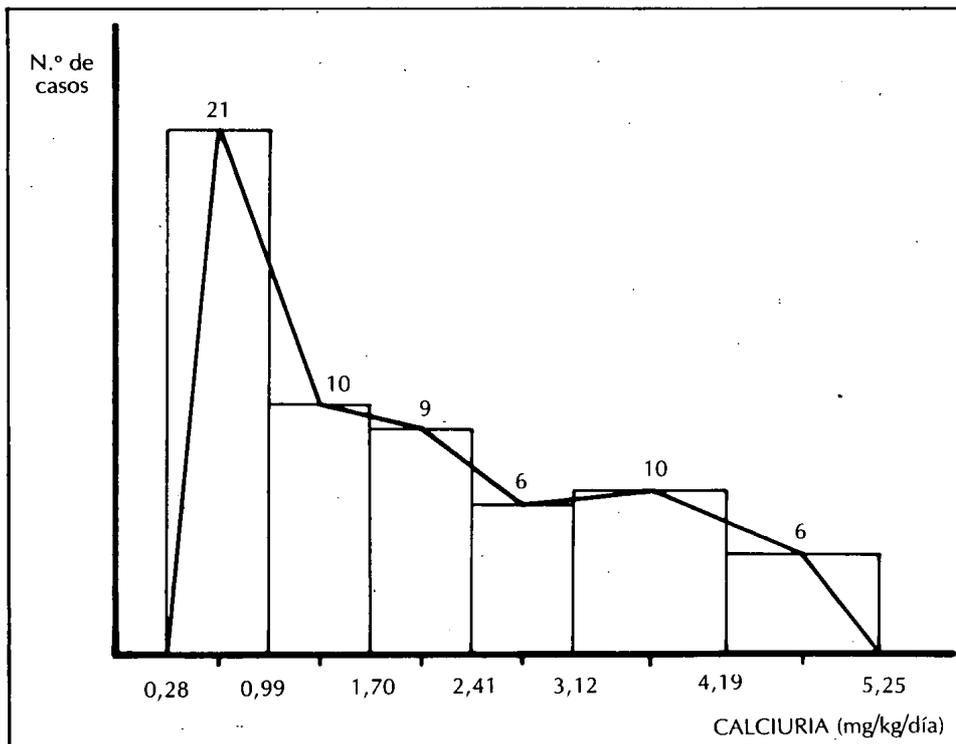


Fig. 2.—Calciuria (mg/kg/24 horas) en los menores de dos años. Distribución de frecuencias de la muestra.

Los valores de referencia de cada parámetro con distribución gamma se estimaron como el del percentil 95 de la distribución teórica ajustada.

Resultados

1. Orina de recogida de veinticuatro horas

1. Niños menores de dos años

- a) Calciuria (mg/kg/24 horas) (Fig. 2)
Distribución no ajustable.
Muestra: 62 niños.

Media: 2,086. SEM: 0,184. Rango: 0,28-5,25.

SD: 1,452.

P 95 (distribución experimental): 4,861.

$\bar{X} + 2 SD$: 4,992.

- b) Cociente calcio/creatinina (Fig. 3)

Distribución gamma.

Muestra: 97 niños.

Media: 0,189. SEM: 0,015. Rango: 0,013-0,560.

SD: 0,144.

Valor de referencia: 0,470.

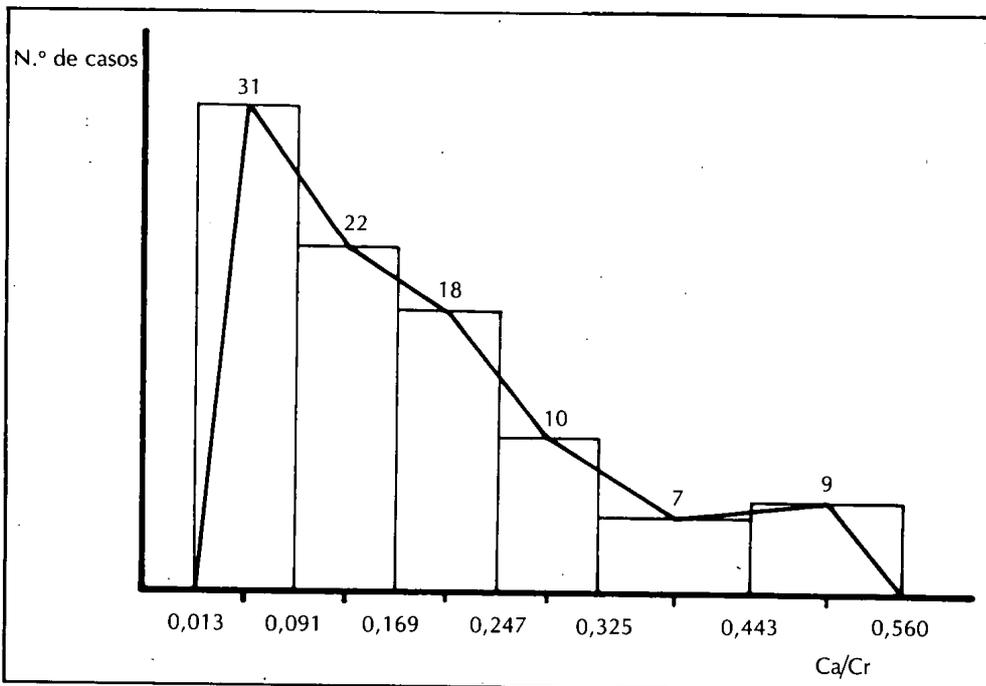


Fig. 3.—Cociente Ca/Cr en orina de veinticuatro horas en el grupo con edad inferior a dos años.

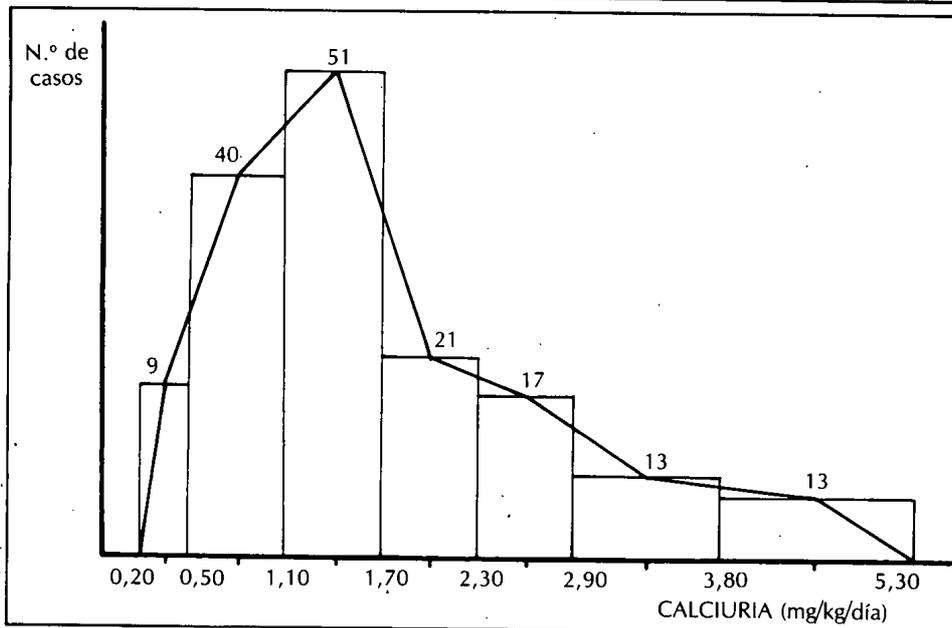


Fig. 4.—Calciuria (mg/kg/24 horas) en los niños de dos a quince años.

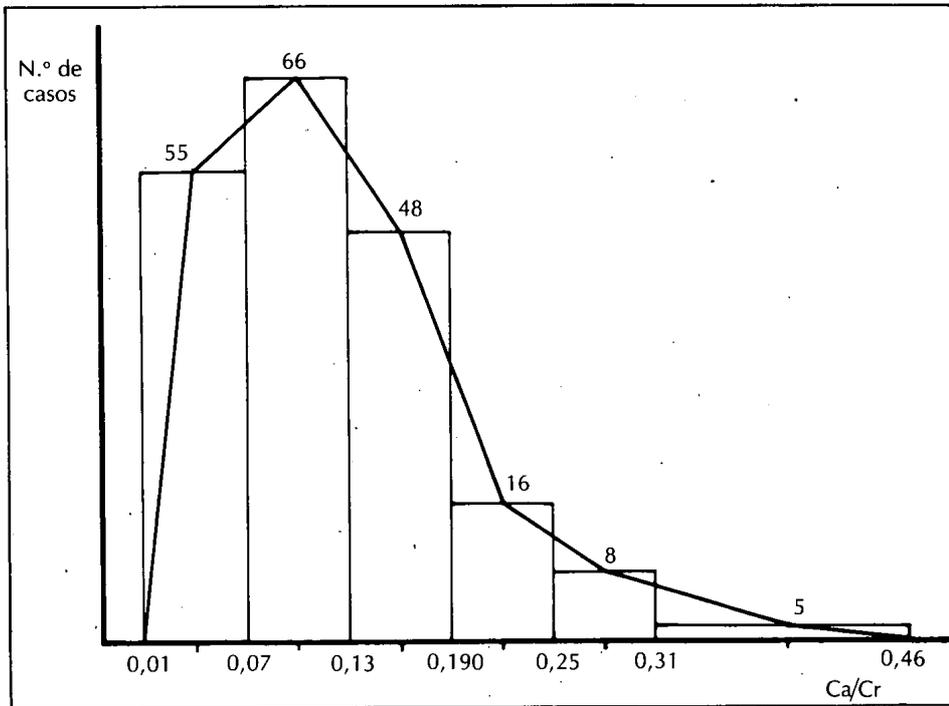


Fig. 5.—Cociente Ca/Cr en orina de veinticuatro horas en el grupo con edades entre dos y quince años.

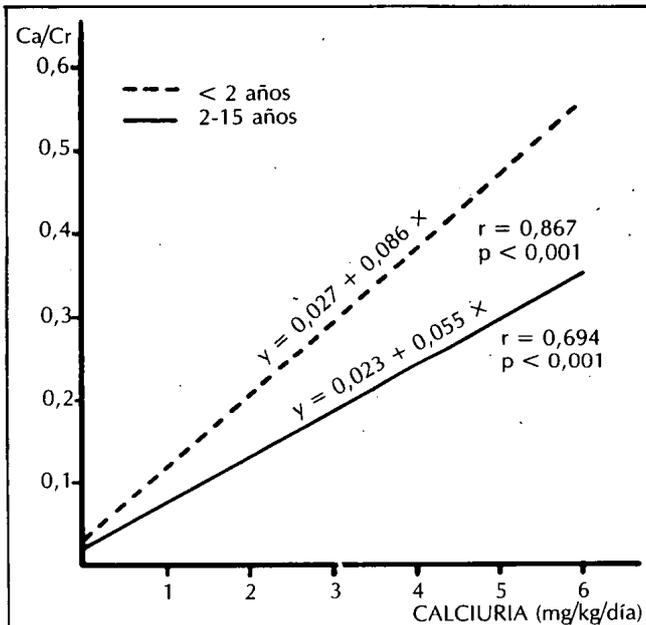


Fig. 6.—Correlación lineal entre calciuria (x) y cociente Ca/Cr (y) en ambos grupos de edad.

2. Niños entre dos y quince años

- a) Calciuria (mg/kg/24 horas) (Fig. 4)
 Distribución gamma.
 Muestra: 164 niños.
 Media: 1,788. SEM: 0,085. Rango: 0,20-5,30.
 SD: 1,094.
 Valor de referencia: 3,880.

b) Cociente calcio/creatinina (Fig. 5)

- Distribución gamma.
 Muestra: 198 niños.
 Media: 0,124. SEM: 0,005. Rango: 0,01-0,46.
 SD: 0,07.
 Valor de referencia: 0,270.

El resultado del análisis de correlación lineal entre calciuria de veinticuatro horas y el cociente Ca/Cr se muestra en la figura 6. Se aprecia una estrecha correlación entre ambos parámetros en los dos grupos de edad, con una alta significación ($p < 0,001$) del coeficiente de correlación.

No se aprecian diferencias significativas entre las medias de la calciuria de cada grupo de edad ($t = 1,65$, $p > 0,05$). Sin embargo, la media del cociente Ca/Cr es significativamente superior en los menores de dos años ($t = 5,03$, $p < 0,001$). Tales cocientes más elevados en lactantes se explican por la menor excreción de creatinina en éstos (media de 10,9 mg/kg/24 horas) en comparación con los niños de dos a quince años (media de 18,18 mg/kg/24 horas, $t = 11,4$, $p < 0,001$).

II. Cocientes Ca/Cr en orinas de micciones aisladas

Con el fin de estudiar la validez de dichos cocientes en muestras de micciones aisladas, se realizó en un grupo de niños mayores de dos años recogida de orina de veinticuatro horas y simultáneamente de la primera y segunda micciones de la mañana. En este mismo grupo se comprobó una estrecha correlación

entre la calciuria y el cociente Ca/Cr en la orina de veinticuatro horas ($r = 0,76$, $p < 0,001$).

a) *Cociente Ca/Cr en orina de veinticuatro horas*
Muestra: 121 niños.

Media: 0,120. SEM: 0,006. Rango: 0,01-0,37.
SD: 0,071.

b) *Cociente Ca/Cr en orina de primera micción*
Distribución gamma.

Muestra: 106 niños.

Media: 0,151. SEM: 0,010. Rango: 0,01-0,39.
SD: 0,102.

Valor de referencia: 0,348.

c) *Cociente Ca/Cr en orina de segunda micción*
Distribución gamma.

Muestra: 114.

Media: 0,109. SEM: 0,007. Rango: 0,01-0,36.
SD: 0,079.

Valor de referencia: 0,262.

La tabla II recoge las medias de los cocientes Ca/Cr en las orinas de las diferentes recogidas, así como la significación estadística de sus diferencias. Como se aprecia, la orina de la primera micción muestra un cociente Ca/Cr superior, tanto con respecto al de la orina de veinticuatro horas como al de la recogida de la segunda micción. Es precisamente la orina de la segunda micción de la mañana la que presenta una

media de dicho cociente, sin diferencia significativa con respecto al de la procedente de recogida de veinticuatro horas.

Comentarios

Son numerosos los factores que influyen sobre la excreción urinaria de calcio, tanto en circunstancias normales como patológicas^{1, 3, 9-14}, por lo que las cifras de calciuria ofrecerán cierta variabilidad en virtud de tales factores, dificultando el establecer unos límites fijos de normalidad.

La tabla III resume los resultados obtenidos en nuestro estudio, así como los valores de referencia estimados del mismo. Estos datos son comparables a los aportados por otros autores, aunque se aprecian diferencias explicables quizá por las condiciones previas a la recogida de las muestras, ayuno más o menos prolongado, dieta hipocalcica o corriente, hidratación previa, etc.^{3-5, 8, 10, 15}. En este sentido, el estudio multicéntrico planteado por la Sección de Nefrología Pediátrica de la AEP, se realizó en circunstancias habituales, con dieta corriente, sin preparación previa especial y en una amplia muestra de niños sanos, con el fin de recoger la suficiente variación, aunque controlada, que posibilitara el establecimiento de unos márgenes de normalidad aplicables a las condiciones usuales de observación clínica. Este planteamiento nos parece más útil de cara a un despistaje inicial de situaciones de hipercalcemia, ya que no exige preparación previa.

Con respecto a la calciuria en el grupo de dos a quince años, nuestro valor de referencia se aproxima al generalmente aceptado en la literatura como límite superior de la normalidad, en torno a 4 mg/kg/24 horas^{4-8, 11, 15}. En los menores de dos años la media de la calciuria no difiere significativamente de la obtenida en los niños de más edad; sin embargo, los valores muestran una considerable dispersión, con una desviación estándar elevada, lo que hace que el valor de referencia sea posiblemente demasiado alto.

En la actualidad se acepta la validez del cociente Ca/Cr como expresión de la calciuria. En lo que se refiere a la utilización de dicho cociente, creemos

Tabla II. Significación de las diferencias entre las medias de los cocientes Ca/Cr en micciones aisladas

$\frac{\text{Ca/Cr o. 24 h.}}{0,120}$		$\frac{\text{Ca/Cr o. 1.ª m.}}{0,151}$
	$t = 2,67$ $p < 0,01$	
$\frac{\text{Ca/Cr o. 24 h.}}{0,120}$		$\frac{\text{Ca/Cr o. 2.ª m.}}{0,109}$
	$t = 1,20$ n.s.	
$\frac{\text{Ca/Cr o. 1.ª m.}}{0,151}$		$\frac{\text{Ca/Cr o. 2.ª m.}}{0,109}$
	$t = 3,41$ $p < 0,001$	

Tabla III. Resumen de los resultados del estudio

		Media \pm SEM	Límp. sup.
Calciuria (mg/kg/24 h.)	< 2 a.	2,086 \pm 0,184	4,861 * P 95
Orina 24 h.	2-15 a.	1,788 \pm 0,085	4,992 \bar{X} + 2 SD
Cociente Ca/Cr	< 2 a.	0,189 \pm 0,015	0,470
Orina 24 h.	2-15 a.	0,124 \pm 0,005	0,270
Cociente Ca/Cr	O. 1.ª micción	0,151 \pm 0,010	0,348
Orina micciones aisladas	O. 2.ª micción	0,109 \pm 0,007	0,262

* Distribución no ajustable. Valores referidos a la muestra.

interesante el plantearse diferentes valores de referencia según la edad. En el presente estudio, tanto la media como el límite superior del cociente Ca/Cr son sensiblemente superiores en el grupo de menores de dos años, hecho que se explica por la menor excreción de creatinina, magnificando los cocientes referidos a la misma.

En cuanto al cociente Ca/Cr en los niños de dos a quince años, el valor de referencia obtenido es ligeramente superior al recomendado en otros trabajos^{3, 4, 7, 10, 16}, que lo sitúan en 0,21.

Sin embargo, cabe plantearse dudas sobre la validez de unas cifras de normalidad, sin analizar previamente el tipo estadístico de distribución que presenta el parámetro considerado. En un trabajo de Moore³ se muestra la distribución de frecuencias del cociente Ca/Cr en los niños por él estudiados, distribución muy similar a las de nuestro grupo de población. Sin embargo, este autor no se plantea un análisis estadístico, limitándose a expresar los porcentajes de su muestra que exceden de la media más dos y más tres desviaciones estándar. En nuestro estudio, para la mayoría de los parámetros la distribución teórica más ajustable fue la denominada distribución gamma¹⁷, asimétrica y con una larga «cola» de valores altos, lo que ofrece una considerable dispersión, tomando como límite superior de la normalidad el percentil 95 de la curva teórica ajustada.

Queremos hacer hincapié en el valor de los cocientes Ca/Cr obtenidos en orina de micciones aisladas, ya que aparte de ser aceptados como fielmente expresivos de la calciuria^{3, 4, 8, 10} aportan una mayor simplicidad de recogida. A este respecto, y dado que tales cocientes muestran cierta variabilidad a lo largo del día⁸, parece más representativo de la excreción cálcica diaria el referido a la orina de la segunda micción de la mañana, hecho apuntado ya en este mismo sentido por Ghazali. En nuestro estudio es esta orina de la segunda micción la que muestra un cociente cuya media no difiere significativamente de la correspondiente a la orina de veinticuatro horas, siendo más elevada la de la orina de la primera micción.

Bibliografía

1. Pak CYC: Pathogenesis, consequences and treatment of the hypercalciuric states. *Seminars in Nephrology* 1 (4):356-375, 1981.
2. Langman CB y Moore ES: Hypercalciuria in clinical pediatrics. *Clin Pediatr* March: 135-137, 1984.
3. Moore ES: Hypercalciuria in children. *Contr Nephrol* 27:20-32, 1981.
4. Moore ES, Coe FL, McMann BJ y Favus MJ: Idiopathic hypercalciuria in children: prevalence and metabolic characteristics. *J Pediatr* 92 (6):906-910, 1978.
5. Santos F, Suárez D, Málaga S y Crespo M: Idiopathic hypercalciuria in children: pathophysiologic considerations of renal and absorptive subtypes. *J Pediatr* 110:238-243, 1987.
6. Cervera A, Corral MJ, Gómez Campdera FJ, Lecea AM, Luque A y López Gómez JM: Idiopathic hypercalciuria in children. Classification, clinical manifestations and outcome. *Acta Paediatr Scand* 76:271-278, 1987.
7. Hymes LC y Warshaw BL: Idiopathic hypercalciuria. Renal and absorptive subtypes in children. *Am J Dis Child* 138:176-180, 1984.
8. Ghazali S y Barrat TM: Urinary excretion of calcium and magnesium in children. *Arch Dis Child* 49:97-101, 1974.
9. Lemann JJr, Adams ND y Gray RW: Urinary calcium excretion in human beings. *N Eng J Med* 310 (10):535-541, 1979.
10. Stapleton FB, Noe HN, Jerkins G y Roy S III: Urinary excretion of calcium following an oral calcium loading test in healthy children. *Pediatrics* 69 (5):594-597, 1982.
11. Coe FL, Favus MJ, Crockett T, Strauss AL, Parks JH, Porat A, Gantt CL y Sherwood LM: Effects of low-calcium diet on urine calcium excretion, parathyroid function and serum 1,25 (OH)₂ D₃ levels in patients with idiopathic hypercalciuria and in normal subjects. *Am J Med* 72:25-32, 1982.
12. Muldowney FP, Freaney R y Moloney MF: Importance of dietary sodium in the hypercalciuria syndrome. *Kidney Int* 22:292-296, 1982.
13. Torres C, Del Río S, Zuluaga A, Espejo E y Puebla M: Influencia del calcio de la dieta en la incidencia de litiasis renal. *Arch Esp Urol* 37 (2):123-133, 1984.
14. González-Calvín JL, Zuluaga A, García-Valdecasas J, Núñez J, Mora J, Peña JF y Peña A: Efectos de la ingestión de sacarina sobre la calciuria y otros constituyentes urinarios en litiasis renales y familiares asintomáticos. *Rev Clín Esp* 165:325-327, 1982.
15. Paunier L, Borgeaud M y Wyss M: Urinary excretion of magnesium and calcium in normal children. *Helv Paediatr Acta* 6:577-584, 1970.
16. Stapleton FB, Noe HN, Roy S III y Jerkins J: Hypercalciuria in children with urolithiasis. *Am J Dis Child* 136:675-678, 1982.
17. Ríos S: Métodos estadísticos. Ed. Del Castillo, Madrid, pp. 125-127, 1967.