

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**DIFERENCIAS EN LA CALCIURIA, ESTIMADA
MEDIANTE EL ÍNDICE Ca/Cr EN FUNCIÓN DEL
TIPO DE LACTANCIA**

DIFFERENCES IN CALCIURIA, ESTIMATED WITH Ca/Cr
RATIO, DEPENDING ON THE TYPE OF LACTATION

Autor: D. Javier Trigo López

Tutor: D. Domingo González-Lamuño Leguina

Santander, Junio 2015

ÍNDICE

-Resumen-----	1
-Introducción-----	2
-Justificación e hipótesis-----	8
-Método y materiales-----	8
-Resultados y análisis-----	9
-Discusión-----	12
-Conclusiones-----	13
-Bibliografía-----	14
-Agradecimientos-----	15

RESUMEN

Se ha realizado un estudio descriptivo transversal sobre el comportamiento de la calciuria, estimada mediante el índice calcio/creatinina (ICC), en lactantes menores de 6 meses, analizando su posible relación con el tipo de alimentación (leche de fórmula o leche materna). Los resultados se obtuvieron a partir de muestras de orina de 44 lactantes sanos en los que se recoge el tipo de lactancia. El grupo alimentado mediante leche de fórmula presentó un ICC medio expresado en mg/mg de 0,59, mientras que el grupo alimentado mediante leche de materna presentó un ICC medio de 0,77.

Se trata de un estudio piloto en el que se objetiva que la calciuria es significativamente superior en el grupo alimentado con lactancia materna [diferencia entre ambos grupos (OR 4,5, IC 95% 1,15-17,68)]. Debido a la gran variabilidad individual en la calciuria, proponemos, de acuerdo a nuestros resultados, realizar estudios más amplios para confirmar la diferencia de medias. Si se demuestran las diferencias observadas, los valores normales de calciuria en el lactante deberían ser estandarizados no sólo en función de la edad, sino del tipo de alimentación con el fin de lograr una mayor precisión en el estudio de este parámetro de función tubular renal.

Palabras clave: Calciuria. Lactante. Índice calcio/creatinina. Lactancia materna. Lactancia artificial.

Abstract:

A transversal descriptive study concerning the calciuria, estimated by means of the calcium/creatinine ratio (Ca/Cr), has been carried out, in infants under 6 months, by analyzing its possible relationship with the type of diet (formula milk or breast milk). The results were obtained from urine samples from 44 healthy infants, and the lactation type was recorded. The group fed by formula milk and the group fed by breast milk showed a Ca/Cr average ratio expressed in mg/mg of 0.59, and 0.77 respectively.

It is a pilot study in which it is observed that the calciuria is significantly higher in the group fed by breast milk [difference between groups (OR 4.5, IC 95% 1.15-17.68)]. Due to the vast individual variability in the calciuria, we propose, according to our results, to carry out a broader study in order to confirm the difference in the measurements. If the differences observed are demonstrated the normal values of calciuria in infants should be standardized not only as function of the age, but also as a function of the kind of diet, with the purpose of achieving higher precision in the study of his tubular renal function parameter.

Keywords: calciuria. Lactant. Calcio/creatinine ratio. Breast lactation. Formula lactation.

INTRODUCCIÓN

Se denomina **calciuria** al contenido de calcio que es excretado con la orina. Tanto para el niño como para el adulto, los valores límite son de 4 mg/kg/día (menores de tres meses, 5 mg/kg/día). Este parámetro tradicionalmente ha sido estimado en orina de 24 horas, sin embargo, dada la incomodidad que supone el estudio, la prácticamente inalcanzable de su realización en la edad pediátrica temprana y el riesgo de obtener falsos resultados asociados a la recolección de la muestra, usualmente se estima en una orina aislada utilizando el índice Ca/Cr (ICC) [1]. Un exceso de calcio en orina debe alarmar al médico ya que puede indicar alteración de la función tubular y presencia de patología subyacente. Además, este exceso puede desencadenar enfermedades importantes como litiasis renal o nefrocalcinosis [2].

En el estudio de la función renal la creatinemia, junto a la estimación de la filtración glomerular, es el parámetro más utilizado, sin embargo, pueden existir anomalías en la función tubular en presencia de una creatinemia normal. El túbulo renal juega un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis de los electrolitos, el agua y el equilibrio ácido-base. Por ello, para valorar la función tubular se deben estudiar la reabsorción y excreción de los componentes urinarios y las capacidades de concentración y de acidificación. En este contexto hay que entender la calciuria, junto a otros parámetros como la natriuria, útil en el estudio de la función tubular. En esta edad, dado la diversidad existente en relación con EG, edad posnatal, aportes, pérdidas, etc., los valores de las pruebas funcionales son orientativos. Por tanto, a pesar de que no resulta sencillo, ya que existe una gran variabilidad, es importante definir correctamente los valores normales de calciuria para poder establecer umbrales de riesgo o alarma que obliguen a tomar medidas diagnóstico-terapéuticas específicas [3].

Los factores dietéticos (ingestión de calcio, sodio y proteínas) tienen un gran efecto sobre los valores de calciuria, lo cual justifica las variaciones de calciuria entre distintas poblaciones y culturas. Además, el ICC puede verse incrementado tras una comida. Por ello es fundamental recoger detalladamente la historia dietética para valorar correctamente los datos del laboratorio [4].

Para comprender bien la influencia de los diversos factores sobre los valores de calciuria es necesario conocer cómo se produce la reabsorción de calcio a nivel renal, que sucede concretamente en el túbulo distal.

Las células epiteliales del túbulo distal constan de tres transportadores.

- Un transportador apical que reabsorbe Cl^- y Na^+
- Un canal apical que reabsorbe calcio (activado por PTH y vitamina D).

- Un canal basolateral que introduce Na^+ en la célula desde el capilar y a cambio extrae Ca^{++} desde la célula hasta el capilar (activado por PTH y vitamina D).

Esta disposición hace que el transportador basolateral funcione menos si hay entrada de Na^+ por el transportador $\text{Na}^+:\text{Cl}^-$, de manera que el túbulo distal ajusta la concentración de calcio en orina en función de la cantidad de ClNa que alcanza el segmento.

Si entra más Na^+ por el canal apical, entrará menos Na^+ y saldrá menos Ca^{++} por el canal basolateral y en consecuencia se reabsorberá menos calcio apical). Esto es lo que ocurre cuando el paciente ingiere mucho ClNa , es tratado con furosemida (al no reabsorber sodio y cloro en el asa de Henle, llega más cantidad al túbulo distal), o tiene una síndrome de Bartter, situaciones en que se produce hipercalcemia.

Al contrario, si no hay entrada de Na^+ por el transportador $\text{Na}^+:\text{Cl}^-$ apical, entrará más Na^+ y saldrá más Ca^{++} por el canal basolateral y en consecuencia se reabsorberá más calcio apical. Esto sucede cuando el transportador $\text{Na}^+:\text{Cl}^-$ es inhibido (tiazidas), o no funciona (síndrome de Gitelman), situaciones en que se produce hipocalcemia [5].

El consumo de proteínas, por su parte, genera una carga ácida que aumenta la excreción urinaria de calcio. [6].

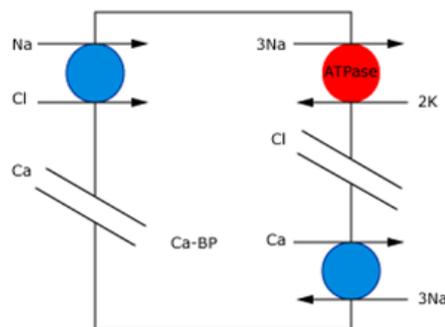


Figura 1. Representación gráfica del funcionamiento del túbulo distal.

En la población pediátrica, concretamente en los niños menores de dos años, es vital tener en cuenta que la función renal varía a medida que madura el riñón. Esto se ve reflejado en el curso creciente de la tasa de filtración glomerular, capacidad de concentración urinaria y reabsorción de electrolitos. Esto último provoca un decreciente curso de los valores de calciuria que se observa durante los dos primeros años de edad.

La nefrogénesis comienza en la quinta semana de edad gestacional y se completa a las 34 semanas independientemente del momento del nacimiento. La morfogénesis tiene lugar de manera centrífuga (las primeras nefronas aparecen en la parte más profunda

de la corteza renal completando su maduración en el periodo intrauterino mientras que las nefronas más superficiales completan su maduración en la etapa postnatal). El riñón fetal inmaduro comienza a producir orina en torno a la décima semana de edad gestacional. Esta producción de orina aumenta de manera progresiva hasta alcanzar 25-40mL/ hora a término. Durante el periodo fetal los desechos metabólicos fetales son eliminados a través de la placenta por lo que la única función renal en este periodo es su contribución a la formación del líquido amniótico. Inmediatamente después del nacimiento, el recién nacido se adapta a las nuevas condiciones de vida comenzando a mantener la homeostasis por sí mismo. Las maduras nefronas yuxtaglomerulares manifiestan una mayor capacidad de filtración que las inmaduras nefronas superficiales. La maduración anatómica postnatal de las nefronas superficiales se acompaña de un aumento progresivo de la proporción de flujo sanguíneo que se dirige a la parte superficial de la corteza renal [7].

Al nacimiento, la presión arterial sistémica es baja y las resistencias vasculares altas, lo que resulta en una baja perfusión renal. Los riñones del recién nacido reciben un 15-20% del gasto cardiaco mientras que los riñones adultos reciben hasta un 25% del mismo. Esta hipoperfusión renal, combinada con un menor área glomerular al nacimiento, es la responsable de la baja tasa de filtración glomerular. De manera que al nacimiento la filtración glomerular es 20 mL/min/1,73m². Durante los primeros tres meses la tasa de filtración glomerular crece rápidamente hasta alcanzar 60ml/min/1,73m² debido un aumento de la presión sanguínea y una caída concomitante de las resistencias vasculares renales, lo que produce un aumento del área de filtración. Posteriormente, la filtración glomerular continúa creciendo, aunque más lentamente, hasta que con 1 año de edad la FG es casi igual a la de niños mayores o adultos: 100-110 mL/min/1,73m²[7].

La maduración de la función tubular está relacionada con la edad gestacional pero no es paralela a la función glomerular, de manera que al nacimiento existe una predominancia relativa de la filtración glomerular sobre la reabsorción tubular. En el recién nacido hay una disminución de la reabsorción de sodio a nivel del túbulo proximal lo que conlleva una alta natriuria y excreción fraccionada de sodio. Esto ocasiona que todos los recién nacidos se encuentren en balance de sodio negativo. La calciuria, por su parte, varía directamente con la natriuria por lo que sus valores van disminuyendo paralelamente a la natriuria conforme madura la función tubular. La baja tasa de filtración glomerular del recién nacido podría actuar, por tanto, como un mecanismo protector contra la excesiva pérdida hidroeléctrica secundaria a sobrecarga tubular [8].

Una de las características del riñón del neonato es la baja capacidad de concentración de la orina. La estimación de la concentración urinaria es una guía inestimable para el manejo correcto de la fluidoterapia en recién nacidos y lactantes. El recién nacido es

incapaz de concentrar la orina por encima de 600-700 mOsm/kg. Hacia los 2-3 meses de edad, la osmolalidad máxima puede alcanzar 800 mOsm/kg, para mantenerse en un plató de 1.000-1.100 mOsm/kg hacia los 3 años de edad. Esta inmadurez para concentrar la orina se debe a la limitación de la capacidad de formación de un gradiente osmolar por la cortedad del asa de Henle y la limitación del transporte tubular de sodio. Además, a pesar de que los osmorreceptores hipotalámicos funcionan correctamente, existe una menor sensibilidad tubular a la hormona antidiurética por lo que no hay correlación entre los niveles de ADH y la osmolaridad renal [7]. Esto incrementa el riesgo de deshidratación en situaciones de restricción líquida. En cualquier caso, el gran aporte líquido en la dieta de los lactantes impide que esto sea un problema. A pesar de que la función renal es menor que en el niño mayor o el adulto, el riñón es capaz de manejar la homeostasis y contribuir al correcto desarrollo y maduración del niño. Sin embargo, presenta limitaciones severas para la adaptación a situaciones de estrés, sepsis, anoxia y fármacos nefrotóxicos, así como mayor riesgo de pielonefritis o calculosis. Esto es especialmente notable en los niños prematuros menores de 34 semanas ya que la nefrogénesis aún no se ha completado [9].

La hipercalciuria se define como una excreción urinaria superior a 4 mg/kg/día en el contexto de una dieta normal en cuanto al contenido de calcio, sodio y proteínas. Si no se puede recoger orina de 24 horas, una ICC expresado en mg/mg superior a 0,2 sugiere hipercalciuria en niños mayores de dos años teniendo en cuenta que desde los 6 meses hasta los 12 meses se considera normal un ICC de hasta 0.6 y durante los 6 primeros meses, de hasta 0.8. [1].

<i>Edad</i>	<i>ICC (mg/mg)</i>
0 – 6 meses	< 0,8
7 – 12 meses	< 0,6
13 – 24 meses	< 0,5
> 2 años	< 0,2

Tabla 1. Registro de los valores de calciuria considerados normales en función de la edad

Entre las posibles causas de hipercalciuria sin hipercalcemia destacan:

1. Hipercalciuria idiopática. Es la principal causa de litiasis renal tanto en niños como en adultos. Se trata de una de las anomalías metabólicas más frecuentes en el ser humano (entre un 3 y 6.5% de prevalencia en sanos). Estos niños con frecuencia presentan un cuadro de disuria, polaquiuria, incontinencia urinaria, hematuria micro o macroscópica y tendencia a infecciones urinarias recurrentes. También se asocia a una disminución de la densidad ósea [10,11].
2. Acidosis tubular distal (acidosis de Albright). Presenta formas autosómicas recesivas o autosómicas dominantes y provoca una nefrocalcinosis medular a

través de la hipercalciuria debida a la acidosis crónica. Una excreción de citrato disminuida debe orientar a este diagnóstico. El tratamiento alcalinizante evita la aparición de formas graves [12].

3. Alcalosis hipopotasémica (síndrome de Bartter). Es un trastorno heterogéneo que se produce por un defecto combinado en la reabsorción tubular de sodio, potasio y cloro causado por mutaciones de genes que codifican proteínas que transportan iones a través de las células renales de la porción gruesa del asa ascendente del asa de Henle de la nefrona [13].
4. Proteinuria tubular (Enfermedad de Dent). Mutaciones genéticas en el cromosoma X alteran el canal de cloro transmembrana y otras proteínas con dominios transmembrana. Se produce poliuria, deshidratación, hipercalciuria, nefrolitiasis y tendencia a presentar raquitismo y osteomalacia. Gran parte de los pacientes presentan insuficiencia renal grave entre los 30 y 50 años [14,15].
5. Hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis. Se trata de una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la pérdida de calcio y magnesio a nivel renal. Evoluciona a una progresiva disfunción renal siendo frecuente que requiera trasplante renal en etapas avanzadas. Los hallazgos clínicos incluyen infecciones urinarias de repetición, polidipsia, poliuria, calambres, temblores, convulsiones asociados a trastornos oculares y auditivos [16].
6. Raquitismo hipofosfatémico con hipercalciuria. Se trata de un proceso muy poco frecuente que se transmite de forma autosómica recesiva y se manifiesta desde la niñez. Los pacientes con esta enfermedad presentan raquitismo, deformidades óseas, baja estatura, debilidad muscular y dolor óseo. El cuadro se caracteriza por un raquitismo/osteomalacia hipofosfatémico secundario a una exagerada pérdida renal de fosfato y a una elevación de la $1,25 \text{ OH}_2$ vitamina D_3 circulante, como respuesta a la hipofosfatemia. De forma secundaria aparece una hipercalciuria [17].
7. Hipercalciuria iatrogénica. Uso de furosemida o esteroides. [2].

Otro grupo de posibles causas de hipercalciuria cursa con hipercalcemia:

8. Iatrogénica. Es la causa más frecuente de hipercalcemia infantil. La sobrecarga de vitamina D, vitamina A y calcio justifica esta alteración.
9. Hiperparatirodismo primario por adenoma paratiroideo. Es muy raro antes de la adolescencia. Su presencia obliga a descartar una neoplasia endocrina múltiple tipo I.
10. Síndrome de Williams. Se trata de una microdelección en el cromosoma 7 que asocia cardiopatía, facies característica, retraso mental y, en ocasiones, hipercalcemia.
11. Hipercalcemia infantil idiopática [2].

En cuanto a la clínica, cabe destacar que la mayoría de los casos con hipercalciuria son asintomáticos. Sin embargo puede producir entidades como la litiasis renal o la nefrocalcinosis.

En ausencia de tratamiento, la hipercalciuria conduce a **litiasis renal** en un 15 % de los casos. En el 30-80% de los pacientes con litiasis renal se observa hipercalciuria. Se trata de una situación poco frecuente en edad pediátrica pero que debe preocupar al clínico por la posibilidad de que exista patología metabólica subyacente causante del cuadro y la posibilidad de que el niño sufra episodios recurrentes a lo largo de su vida. El dolor cólico es una presentación poco habitual en niños. Tan solo la mitad de los niños con litiasis renal presentan dolor abdominal, en flancos o pélvico. La hematuria está presente en un 30-90% de los niños con cálculos urinario. La presencia de litiasis es también un factor predisponente a las infecciones urinarias aunque también se puede observar una piuria estéril. Además, la piuria y polaquiuria son síntomas frecuentes en pacientes con litiasis renal [18].

La **nefrocalcinosis** se define como el depósito de sales de calcio en el parénquima renal. Al igual que la litiasis renal, su presencia sugiere un trastorno metabólico subyacente genético o iatrogénico que justifica el exceso de excreción cálcica urinaria. Los síntomas clínicos de la nefrocalcinosis no se producen hasta que ésta se encuentra en un estadio muy avanzado. Usualmente se detecta tras una prueba de imagen motivada por una litiasis renal asociada o bien por una enfermedad causal como dolor abdominal, infección del tracto urinario, poliuria...). Los únicos síntomas propios de la nefrocalcinosis son la hematuria, la leucocituria estéril y la alteración de la concentración urinaria. La prueba de elección para su detección es la ecografía renal en la que una imagen con zonas hiperecogénicas en el parénquima renal es sugestiva de nefrocalcinosis siendo sinónimo de ésta cuando se acompaña de sombra acústica [19].

En el tratamiento una vez diagnosticada la hipercalciuria es fundamental una adecuada ingesta líquida para prevenir la sobresaturación de la orina. Además, dado que la calciuria aumenta al aumentar la natriuria y disminuye al aumentar la kaliuria, se recomienda una dieta rica en potasio y pobre en sal. Por otra parte, se aconseja el consumo de cítricos, ricos en citrato (principal inhibidor de la cristalización), y evitar el exceso de calcio en la dieta. Por último se recomienda la restricción en la dieta de proteínas animales, que incrementan la calciuria al elevar la excreción neta de ácido.

Si a pesar del tratamiento dietético persiste la hipercalciuria se recurre al tratamiento farmacológico. El oxalato potásico forma complejos con el calcio impidiendo la formación de fosfatos cálcicos y sales de oxalato. Si el oxalato potásico no es bien tolerado o insuficiente, entonces se recurre a los diuréticos tiazídicos, que estimulan la reabsorción de calcio a nivel del túbulo contorneado distal [2].

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

La cantidad de calcio excretada en la orina refleja la absorción intestinal, la resorción esquelética y la reabsorción y filtración renal. La excreción de calcio tiene una gran variación intraindividual. Durante la lactancia, las cifras de calciuria consideradas normales son significativamente más elevadas que en otras épocas de la vida, siendo la excreción de calcio urinario es mayor en lactantes y niños pequeños que durante la edad escolar. Se sugiere que no solo la edad del niño influye en el grado de maduración renal sino que también el tipo de dieta del lactante (leche materna o leche de fórmula) podría ser un factor determinante para esta maduración lo cual se vería reflejado en los valores de calciuria. En tal caso sería conveniente disponer de tablas estandarizadas con los límites normales de calciuria en el lactante no solo en función de la edad sino también del tipo de dieta.

Dada la utilidad de estimar el grado de calciuria en lactantes para identificar posibles alteraciones metabólicas óseas o renales, es necesario conocer las posibles variaciones derivadas de factores nutricionales.

El objetivo de este trabajo es determinar los valores normales de la calciuria, expresados como índice Ca/Cr en mg/mg, en el lactante en función del tipo de dieta y de la edad. Para ello se procederá al estudio de una muestra de 44 lactantes en los que se recogerá el ICC en una orina aislada junto a una información detallada acerca de su dieta.

La hipótesis del estudio es que durante los primeros meses de vida el tipo de dieta afecta de forma significativa a la calciuria, estimada mediante el ICC obtenido de orina aislada.

MÉTODO Y MATERIALES

Estudio descriptivo transversal en el que se analiza la relación entre el tipo de dieta y la edad del lactante (variables independientes) y los niveles de calciuria expresados como ICC (variable dependiente) en lactantes sanos.

Criterios de inclusión. Se recogieron muestras de orina de lactantes sanos menores de 6 meses que se encuentran en seguimiento en Unidad de Nefrología Infantil por haber presentado hidronefrosis leve en la ecografía prenatal, a los que se les recoge orina por su problema de base y cuyos padres acepten participar en el estudio. La hidronefrosis leve prenatal se considera un hallazgo ecográfico benigno. Solo un 15 % de los pacientes con hidronefrosis prenatal de grado I o II presenta reflujo vesicoureteral después del nacimiento y en el momento de recogida de la orina no existen datos objetivos de patología renal [20].

Criterios de exclusión. Se excluyeron todos aquellos lactantes: (a) algún tipo de patología nefrológica, (b) con fiebre en el momento de recogida de la muestra, o (c) en los que no hubiese sido posible identificar el tipo de alimentación.

Se obtuvo el consentimiento informado de los padres/tutores de todos los participantes y se les aplicó un cuestionario sobre el tipo de alimentación, número y frecuencia de tomas, tiempo transcurrido desde última toma, peso al nacer y peso actual.

El estudio se realizó en un ambiente hospitalario. Las muestras de orina de los participantes se obtuvieron mediante bolsa colectora en la consulta de Nefrología Infantil del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV). Estas muestras fueron enviadas a la unidad de análisis clínico del HUMV solicitándose la determinación de calcio y creatinina en mg/dL, calculándose el ICC (mg/mg) de las mismas.

El tamaño muestral se determinó para un valor $\alpha=0,05$. La variabilidad medida por la desviación estándar se estimó a partir del cálculo de la desviación estándar del grupo alimentado con leche de fórmula obtenido a partir de las 10 primeras muestras recogidas (todos los datos del estudio se presentan en la Tabla 2).

El cálculo del tamaño muestral se hizo teniendo en cuenta las siguientes consideraciones: para observar una diferencia clínicamente significativa de 0.10 del ICC entre el grupo que recibe lactancia artificial y el grupo que recibe lactancia materna con un nivel de confianza del 95% y una potencia de 80%, se necesitarán 373 lactantes en cada grupo, es decir, una muestra total de 746 lactantes (figura 2).

TM NECESARIO PARA COMPARAR DOS MEDIAS INDEPENDIENTES	
Media del grupo-1.....	0.604
Media del grupo-2.....	0.504
Efecto clínico significativo.....	0.1
Prueba.....	bilateral
Riesgo alfa.....	0.05
Potencia.....	80 %
Ajuste por estimar las variancias:	No
Variancias iguales.....	Sí
TM del grupo control.....	373
TM del grupo intervención.....	373
TM total del estudio.....	746

Figura 2. Cálculo del tamaño muestral necesario

RESULTADOS Y ANÁLISIS

La base de datos del estudio se presenta en la tabla 2.

<i>Lactancia artificial</i> n = 22			<i>Lactancia materna</i> n = 22		
<i>Id</i>	<i>Edad</i>	<i>ICC</i>	<i>Id</i>	<i>Edad</i>	<i>ICC</i>
1	2.5	0.26	23	3.5	1.56
2	3.5	1.12	24	4.5	0.04
3	4.5	0.36	25	6.5	0.80
4	4.5	1.19	26	3.5	0.34
5	4.5	0.15	27	2.5	0.06
6	6.5	0.09	28	4.5	0.89
7	2.5	0.20	29	2.5	0.95
8	1.5	1.44	30	5.5	1.13
9	2.5	0.70	31	1.5	0.20
10	5.5	0.53	32	2.5	1.31
11	6.5	0.69	33	3.5	1.43
12	3.5	0.32	34	1.5	1.22
13	3.5	0.70	35	5.5	0.56
14	4.5	0.62	36	6.5	0.84
15	6.5	0.55	37	4.5	0.61
16	2.5	1.34	38	4.5	0.75
17	5.5	0.35	39	3.5	1.03
18	5.5	0.15	40	2.5	0.14
19	2.5	0.68	41	6.5	0.70
20	4.5	0.70	42	2.5	1.15
21	6.5	0.38	43	4.5	0.92
22	4.5	0.55	44	5.5	0.45

Tabla2. Valores de la edad y del ICC de todos los sujetos del estudio, según el tipo de lactancia que recibían.

A la edad, que se recogió en meses cumplidos, se ha sumado 15 días (0.5 meses) para evitar sesgos, ya que un niño de, p.ej. 3 meses, ha podido venir a la consulta el día que cumplía 3 meses como el día antes de cumplir 4 meses, por eso se evitan sesgos si se considera que vino a mitad del periodo.

El análisis estadístico consistió en primer lugar en la comprobación de la normalidad de la variable dependiente ICC mediante la prueba de Shapiro-Wilk ($p = 0,130$) y mediante un gráfico ((qqplot)) (Figura 3). Para comparar dos medias independientes se utilizó la prueba t-de Student con la corrección de Welch. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$

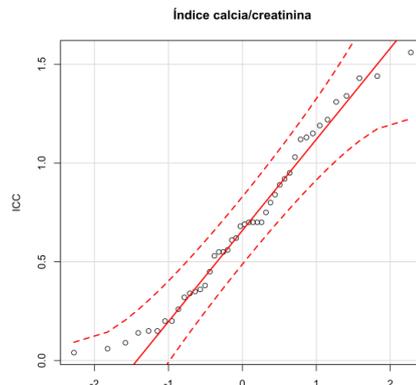


Figura 3. Gráfico qqplot para comprobar que la variable ICC sigue una Ley Normal.

El ICC en los lactados presenta un valor medio de 0.59 (DE=0.385) en los lactados con leche de fórmula y de 0.78 (DE=0.441) en los alimentados con leche materna. Se observa que con la lactancia materna el ICC es un 32.2% más elevado (figura 4), aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa (prueba t de Student con corrección de Welch, $t=1.46$, $df=41.2$, $p=0.152$).

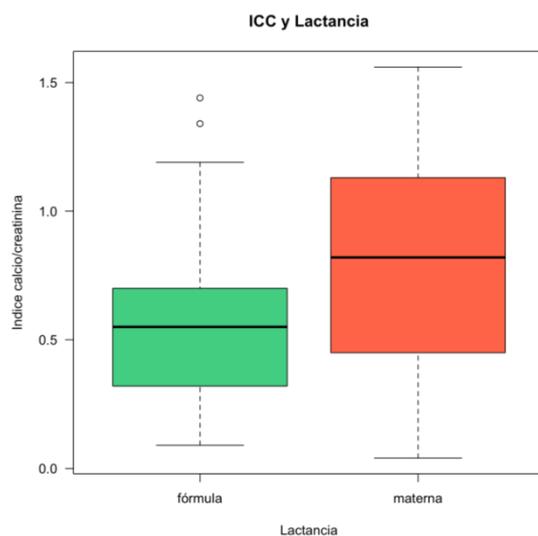


Figura 4. ICC según el tipo de lactancia recibida.

La relación ICC con la edad parece estar en relación del tipo de alimentación (figura 5)

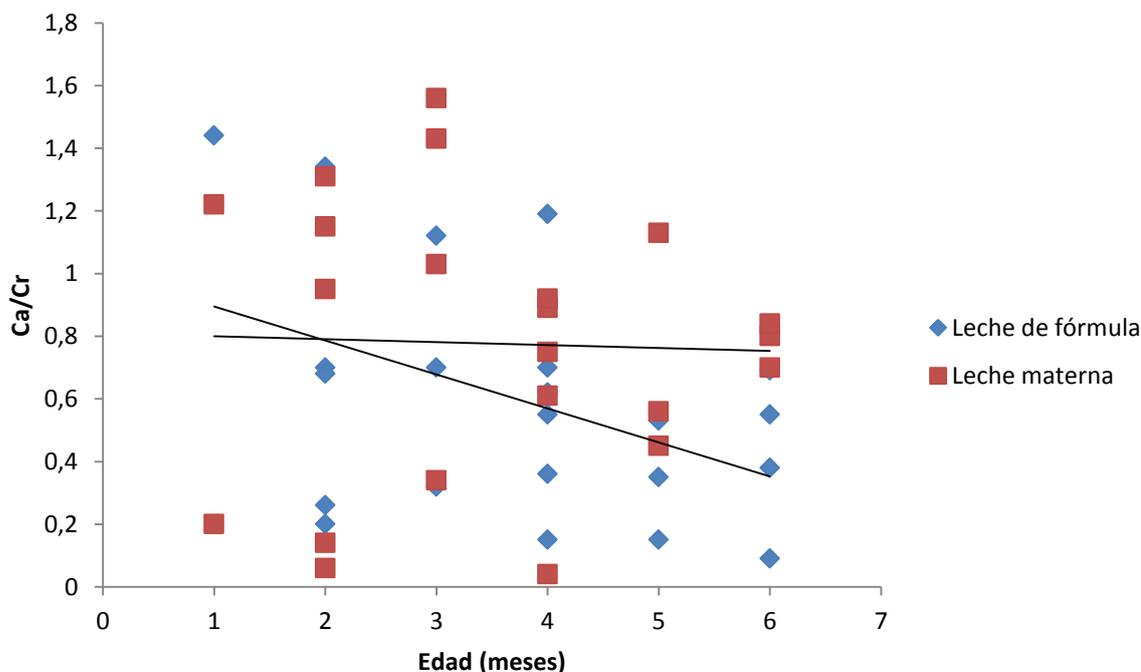


Figura 5. Nube de puntos con línea de regresión lineal del ICC obtenido en ambos grupos en función de la edad

Considerando el punto de corte de ICC > 0,8, se observa que hay 4 sujetos (18.2%; IC-95%: 7.3% a 38.5%) con hipercalciuria en el grupo de los que recibieron lactancia artificial y 11 en los del grupo con lactancia materna (50.0%; IC-95%: 30.7% a 63.9%), es decir, que el riesgo de hipercalciuria es superior con la lactancia materna (OR=4.5; IC-95%: 1.15 a 17.68).

DISCUSIÓN

A pesar de se trata de un estudio piloto ya que la muestra no es suficiente para que la diferencia de medias sean consideradas estadísticamente significativas, este estudio objetiva por primera vez diferencias entre ambos grupos. Deberán realizarse futuros estudios con mayor tamaño muestral, y si estas diferencias se confirman, debería plantearse un reajuste de los valores teóricamente normales de calciuria en el lactante en función del tipo de alimentación, ya que aun siendo aparentemente pequeña la diferencia entre ambos grupos, supone un gran impacto en el porcentaje de individuos que superan el umbral considerado normal (OR= 4,5; IC-95%: 1.15 a 17.68)

De los resultados se pueden extraer varias ideas. Por un lado, se puede apreciar que el índice Ca/Cr expresado en mg/mg es ligeramente superior en aquellos lactantes alimentados mediante leche materna. Por ello, podemos deducir que la excreción de calcio urinario del lactante se rige por mecanismos distintos a los del adulto y que las diferencias en la calciuria del paciente pediátrico en función del tipo de alimentación no dependen de la distinta composición de ambas dietas sino de factores aparte. En el adulto sano los valores de calciuria incrementan si la dieta es rica en calcio, sodio y proteínas, sin embargo, observamos que esto no es así en el lactante ya que la leche de fórmula contiene más calcio y proteínas que la leche materna (la leche de fórmula modificada contiene 1.2-1.6 gramos de proteínas /100 ml, mientras que la leche materna contiene 1 gramo de proteínas /100ml) y, sin embargo, observamos valores de calciuria mayores en los lactantes alimentados mediante leche materna [21].

	Leche materna (gr/100 ml)	Leche fórmula (gr/ 100ml)
Proteínas	1.0	1.2-1.6
Calcio	28	41-58
Sodio	18	15-22

Tabla 3. Comparativa del contenido de proteínas calcio y sodio en la leche materna y la leche de fórmula

Por ello, es lógico pensar que el riñón durante los primeros meses de vida, funciona de un modo distinto al del riñón del adulto aunque el mecanismo por el cual el riñón del lactante pequeño regula el calcio no es aun del todo bien conocido.

La hipótesis que consideramos es la posibilidad de que la alimentación mediante leche materna suponga un retraso relativo en la maduración de los túbulos renales con

respecto a la alimentación mediante leche de fórmula. Esto justificaría las diferencias encontradas en este estudio entre ambos grupos aunque se desconoce cuáles son los mecanismos se produce esta diferencia (podría contener factores inhibidores de los canales tubulares de sodio o calcio). Desconocemos cuál es el impacto a largo plazo de esta observación, pero cabría plantearse si este retraso supondría algún tipo de beneficio para el individuo.

Otra posibilidad es que la lactancia materna suponga un estímulo para la absorción intestinal de calcio lo cual podría ser un factor protector para el hueso protegiendo a largo plazo contra la osteoporosis. Paralelamente supondría un aumento de la excreción de calcio elevando el consecuente riesgo a largo plazo de litiasis si se conserva una dieta rica en lácteos a lo largo de la vida. En este contexto cabría preguntarse por tanto si la lactancia materna supone un beneficio a nivel del metabolismo cálcico en entornos en los que existe una ingesta continuada de lácteos a lo largo de toda la vida.

Por otro lado, también se aprecia que existe una gran variabilidad intragrupo de manera que una gran cantidad de individuos presentan un índice calcio/creatinina anormalmente elevado en relación con los valores teóricamente normales. Pero, aunque la calciuria sea un parámetro usado como marcador de la función renal, estos valores en teoría anormalmente altos no tienen por qué indicar un defecto de la función renal sino que pueden ser consecuencia del gran número de factores que influyen en los valores de calciuria. La gran variabilidad intragrupo se justifica por la influencia del tiempo transcurrido desde la última toma, el número y frecuencia de tomas, el peso al nacimiento o el peso en el momento de la recogida de orina. Factores que difícilmente pueden ser homogeneizados. A fin de tratar de reducir la influencia de estos factores sería conveniente, al menos, estandarizar el tiempo transcurrido desde la última toma del lactante hasta la recogida de la orina. Otros factores no pueden ser controlados, por lo que es fundamental considerarlos durante la interpretación de los resultados.

Por último, otra tendencia que se objetiva en el estudio es la progresiva disminución de la calciuria conforme madura el riñón neonatal, como se observa en la figura 5. En nuestra muestra, la disminución es más acusada en aquellos individuos alimentados mediante leche de fórmula, lo cual implicaría una maduración más rápida de la capacidad de reabsorción renal de calcio en los niños lactados con fórmula respecto a los lactados al pecho.

CONCLUSIONES

En el paciente pediátrico la calciuria expresada como índice Ca/Cr se utiliza como marcador de función tubular renal. Se trata de un parámetro que presenta una gran variabilidad en función de diversos factores (dieta, peso, edad, número de tomas,

tiempo transcurrido desde última toma...). El tipo de alimentación del lactante (leche de fórmula o leche materna) parece alterar los valores en lactantes sanos. Durante los primeros meses de vida la calciuria disminuye de forma significativa en los lactantes alimentados con leche de fórmula y se mantiene más elevada en los lactados con leche materna.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio, sugieren la posible existencia de diferencias significativas en cuanto a los valores de calciuria entre los lactantes en función del tipo de alimentación (lactancia materna o fórmula). Debido a las grandes variaciones intragrupo observadas en nuestros individuos recomendamos que estas observaciones sean refrendadas en un estudio más amplio que permita aumentar la potencia de nuestros resultados. Conviene también recordar que uno de los factores que influyen los valores de calciuria del paciente pediátrico es el tiempo transcurrido desde la última toma. Por ello sería también necesario estandarizar el tiempo transcurrido desde la última toma hasta la recogida de la orina con el objetivo de minimizar la variabilidad debida a este factor.

Actualmente no existe literatura científica que demuestre estas diferencias y serán necesarios futuros estudios que confirmen esta observación, y el estudio realizado debe ser valorado, por tanto, como un estudio piloto.

Si estas diferencias son demostradas, sería conveniente modificar los valores de calciuria considerados normales durante los primeros meses de vida y ajustarlos en función de la alimentación y la edad del lactante ya que un porcentaje elevado de los lactantes sanos estudiados muestran cifras de calciuria teóricamente anormales, considerando normal el índice $Ca/Cr < 0,8$ en menores de 6 meses.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Ring E, Borkenstein M. [Use of the calcium-creatinine ratio in diagnosis and therapy]. *Pediatr Padol.* 1987;22:245–250
- [2] González-Lamuño D. Hipercalciuria. *Pediatría Integral.* 2013;17:422–432.
- [3] Pérez González E, Marín Serra J. Evaluación de la función renal en el recién nacido. *Protoc diagn ter pediatr.* 2014;1:37-51
- [4] Fraga-Rodríguez GM, Huertes-Díaz B. Evaluación básica de la función renal en Pediatría. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2014;1:21–35.
- [5] Subramanya AR, Ellison DH. Distal convoluted tubule. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:2147–2163.
- [6] Barzel US, Massey LK. Excess dietary protein can adversely affect bone. *J Nutr.* 1998; 128:1051-1053.
- [7] Rodríguez-Soriano J. Pediatría del equilibrio hidroelectrolítico en el recién nacido y lactante. *BolSVasco-NavPediatr.* 2000;34:77–80.
- [8] Haycock GB, Aperia A. Salt and the newborn kidney. *Pediatr Nephrol.* 1991;5:65–70.
- [9] Seaman SL. Renal physiology. Part II: Fluid and electrolyte regulation. *Neonatal Netw.* 1995; 14:5-11.
- [10] Fallahzadeh MK, Fallahzadeh MH, Mowla A, Derakhshan A. Hypercalciuria in children with urinary tract symptoms. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2010;21:673–677.

- [11] Escribano J, Rubio-Torrents C, Ferré N, Luque V, Grote V, Zaragoza-Jordana M, et al. Reduced bone mass in 7-yearold children with asymptomatic idiopathic hypercalciuria. *Ann Nutr Metab.* 2014;64:304–313.
- [12] Escobar L, Mejía N, Gil H, Santos F. Distal renal tubular acidosis: a hereditary disease with an inadequate urinary H⁺ excretion. *Nefrología.* 2013;33:289–296.
- [13] Naesens M, Steels P, Verberckmoes R, Vanrenterghem Y, Kuypers D. Bartter's and Gitelman's syndromes: from gene to clinic. *Nephron Physiol.* 2004;96:65–78.
- [14] Scheinman SJ, Pook MA, Wooding C, Pang JT, Frymoyer PA, Thakker RV. Mapping the gene causing X-linked recessive nephrolithiasis to Xp11.22 by linkage studies. *J Clin Invest.* 1993;91:2351–2357.
- [15] García Nieto, V. y Claverie-Martín. Enfermedad de Dent. Historia y causas genéticas de una «nueva» tubulopatía. *Nefrología*, 2010; 23:195–199
- [16] Alvarez Ponte SB, López M, Golinelli F, D'Angelo S, Martín S. [Familiar hipomagnesemia, hypercalciuria with nephrocalcinosis síndrome: report of a case]. *Arch Argent Pediatr.* 2011;109: 8-12
- [17] Areses-Trapote R, López-García JA, Ubetagoyena-Arrieta M, Eizaguirre A, Sáez-Villaverde R. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: case report. *Nefrología.* 2012;32:529–534.
- [18] Milliner DS, Murphy ME. Urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clin Proc.* 1993;68:241–248.
- [19] Hoppe B, Kemper MJ. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:403–413.
- [20] Yerkes EB, Adams MC, Pope J 4th, Brock J 3rd. Does every patient with prenatal hydronephrosis need voiding cystourethrography? *J Urol.* 1999;162(3 Pt 2):1218–1220.
- [21] Rebollo-García MJ. The best feeding schedule in the first year of life. *Medwave.* 2009;9:e3858.

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo de fin de grado fue realizado bajo la tutoría de Domingo González-Lamuño Leguina a quien me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento, por hacer posible la realización de este trabajo. Además, de agradecer su paciencia tiempo y dedicación.

A Flori, enfermera del servicio de Nefrología Infantil, por su colaboración en la recogida de muestras.

A Carlos Godofredo Redondo Figuero, por su disponibilidad.

A todos mis profesores, que han colaborado en mi formación como médico y persona.