

Índice calcio creatinina en el diagnóstico de la hipercalciuria en población pediátrica litiásica

Calcium Creatinine Ratio in the Diagnosis of Hypercalciuria in Gallstone Pediatric Population

MSc. Dr. Raymed A. Bacallao Méndez, MSc. Dra. Aymara Badell Moore, MScs. Dr. Francisco Gutiérrez García, DrC. Reynaldo Mañalich Comas, Dr. Carlos F. Madrid Mancía, Dra. Laura López Marín.

Instituto de Nefrología Dr. "Abelardo Buch López.

RESUMEN

Introducción: la hipercalciuria constituye el principal trastorno metabólico en la litiasis urinaria. Su diagnóstico implica recolección de orina de 24 horas con riesgo de errores y se ha utilizado el índice calcio creatinina como marcador de hipercalciuria.

Objetivos: determinar la validez de este indicador como marcador de hipercalciuria.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo, transversal por la importancia del diagnóstico de la hipercalciuria y los desacuerdos en la utilidad del índice calcio creatinina y su punto de corte óptimo. Se estudiaron 1603 sujetos litiásicos cubanos entre 2 y 19 años, a los que se les midió la calciuria de 24 horas e índice calcio creatinina de la segunda orina de la mañana.

Resultados: se obtuvo correlación positiva moderada entre las variables. Para los valores de corte tradicionales del índice calcio creatinina, la sensibilidad fue 95,7 % y 81,9 %, y la especificidad 48,3 % y 66,7 %, para niños y adolescentes, respectivamente.

Conclusiones: el índice calcio creatinina es útil como prueba de despistaje poblacional de hipercalciuria, sin embargo para la confirmación diagnóstica se requiere ineludiblemente la mensuración de la calciuria por recolección de orina de 24 horas.

Palabras clave: hipercalciuria, índice calcio creatinina, litiasis urinaria.

ABSTRACT

Introduction: hypercalciuria is the main metabolic disorder in urolithiasis. Diagnosis involves collecting urine for 24 hours with risk of errors and calcium creatinine ratio has been used as a marker of hypercalciuria.

Objectives: determine the validity of this indicator as a hypercalciuria marker.

Methods: a cross-sectional descriptive study was conducted due to the importance of the diagnosis of hypercalciuria and disagreements on the utility of calcium creatinine ratio and optimal cutoff. 1603 Cuban lithiasic subjects were studied. Their age ranged between 2 and 19 years. 24 hour urinary calcium and calcium-creatinine ratio of the second morning urine were studied.

Results: moderate positive correlation between variables was obtained. For values of traditional cutting of calcium creatinine ratio, sensitivity was 95.7% and 81.9%, and specificity 48.3% and 66.7% for children and adolescents, respectively.

Conclusions: calcium creatinine ratio is useful as evidence of population screening for hypercalciuria, however for diagnostic confirmation the measurement of urinary calcium is inevitably required by collecting urine for 24 hours.

Keywords: hypercalciuria, calcium creatinine ratio, urinary stones.

INTRODUCCIÓN

La litiasis urinaria es una de las enfermedades documentadas más antiguas de la humanidad.^{1,2} No reconoce barreras de edad ni sexo, siendo padecida por niños y adultos, hembras y varones.³ La hipercalciuria constituye el principal factor metabólico asociado a las litiasis urinarias. Es importante descartarla cuando en un infante aparecen trastornos tales como hematuria, dolor abdominal, disuria, polaquiuria e incontinencia urinaria.³

El diagnóstico de hipercalciuria se realiza al determinarse niveles de excreción de calcio en orina de 24 horas que superen los 4 mg/kg de peso. Esto requiere recolección de orina de 24 horas, con los inconvenientes que esta supone, no solo por la incomodidad del estudio, y lo prácticamente inalcanzable de su realización en la edad pediátrica, especialmente en las edades más tempranas, sino por el riesgo de obtenerse falsos resultados asociados a errores en la recolección de la muestra.⁴

Por esta razón se ha utilizado el índice (relación o cociente) calcio/creatinina (Ca/Cr) en un espécimen aislado de orina, como sustituto de la engorrosa recolección de orina de 24 horas, aunque no existe consenso con respecto a su utilidad, a lo que se suma que los valores de corte utilizados tampoco son aceptados universalmente. Se considera por la mayoría de los laboratorios que un cociente Ca/Cr en orina superior a 0,2 en niños mayores de 2 años es indicador de excreción patológica de calcio en la orina (hipercalciuria).⁶

Por la importancia que reviste el diagnóstico certero de hipercalciuria, y la adopción de medidas preventivas y terapéuticas que eviten la evolución de la misma a formas avanzadas de enfermedad litiásica, así como los desacuerdos respecto a la utilidad y punto de corte óptimo del índice Ca/Cr se desarrolla el presente estudio, con el

objetivo de determinar la validez del índice calcio creatinina como marcador de la hiper calciuria en población litiásica pediátrica cubana.

MÉTODOS

Se realizó una investigación observacional, descriptiva, de corte transversal. Se estudiaron todos los pacientes entre dos y diecinueve años con litiasis urinaria que acudieron a realizarse estudio metabólico renal en el período comprendido entre enero de 2000 a diciembre del 2009 en el Instituto de Nefrología "Dr. Abelardo Buch López". Fueron excluidos los pacientes no cubanos, embarazadas, vegetarianas y sujetas afectas de enanismo, por presentar condiciones físicas, culturales o dietéticas que condicionan variaciones en la excreción urinaria de creatinina.

A los pacientes que formaron parte de la investigación y tomaban alguna medicación se les suspendió la misma tres días antes de la realización del estudio. Estos pacientes hicieron una recolección de orina de 24 horas, para determinar la calciuria de 24 horas, en la que se insistió en la acuciosidad de la recolección, y en caso de que la misma fuera inadecuada eran excluidos de la investigación; en la mañana acudieron en ayunas para la entrega de la recogida de orina de 24 horas y se le tomó una muestra de orina por micción espontánea (segunda orina de la mañana), para determinar el índice Ca/Cr. La creatinina se mensuró por el método cinético de Jaffé (picrato alcalino) y el calcio por el método de Glioxal-bis (2-hidroxianil), por espectrofotometría.

Para el procesamiento de la información se empleó el paquete estadístico S.P.S.S. (Statistical Package for Social Science) versión 16.0 para Windows (Illinois, Chicago).

Para las variables cualitativas se utilizó la técnica estadística de análisis de distribución de frecuencias. Para cada una de las categorías de las variables estudiadas fueron calculadas las frecuencias absolutas y relativas (porcentajes).

Para determinar la relación entre las variables hiper calciuria e índice Ca/Cr se construyó un diagrama de dispersión y se calculó el coeficiente de correlación lineal de Pearson. La sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo del índice Ca/Cr para el valor de corte utilizado en nuestro medio (0,2), fueron calculados con tablas de contingencia. Se tomó como regla de oro la calciuria de 24 horas y se definió la hiper calciuria como la excreción urinaria de calcio mayor de 4 mg/kg/día.

Para evaluar el poder discriminatorio global del índice calcio creatinina se utilizaron curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) en población pediátrica (2-19 años). Por la amplitud del margen de la edad pediátrica, en una etapa de críticos cambios en el crecimiento y desarrollo, se dividió la población en 2 a 9 años, 10 a 19 años, y se estimaron los valores de corte óptimos en estas poblaciones.

Para todas las pruebas de hipótesis que fueron realizadas se fijó un nivel de significación $\alpha=0,05$.

Este estudio fue aprobado por el comité de ética y el consejo científico de la institución.

RESULTADOS

El estudio fue realizado en una población de 1603 pacientes litiásicos cubanos, entre 2 y 19 años de edad, de ellos 1085 adolescentes, entre 10 y 19 años, para un 67,7 % del total, y 518 niños entre 2 y 9 años, que representaron el 32,3 % de la población.

El 38,8 % de los casos presentó hipercalciuria, mientras el índice Ca/Cr elevado se halló en el 58,1 % de la población. Al analizar el índice Ca/Cr aumentado en ambos grupos de edad, encontramos que este estuvo presente en el 69,9 % de los niños, y en el 52,4 de los adolescentes (Tabla 1), las diferencias entre los grupos fueron estadísticamente significativas ($p=0,00$). En cuanto a la hipercalciuria, su frecuencia fue también superior en niños, 49,6 %, que en los adolescentes 33,6 %. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p=0,00$).

Tabla 1. Hipercalciuria e índice Ca/Cr aumentado de los pacientes estudiados según grupo de edades. INEF, 2000-2009.

	Grupos de edad (Años)				Total		P
	< 10		10 - 19		No.	%	
	No.	%	No.	%			
Índice Ca/Cr aumentado	362	69,9	569	52,4	931	58,1	0.00
Hipercalciuria	257	49,6	365	33,6	622	38,8	0.00

Al estudiar la relación entre el índice Ca/Cr y la excreción urinaria de calcio, se encontró que el coeficiente de correlación en la edad pediátrica (Fig 1) fue de 0,65, o sea la relación fue estadísticamente significativa, pero moderada, pues el coeficiente no fue superior a 0,75 (relación intensa).

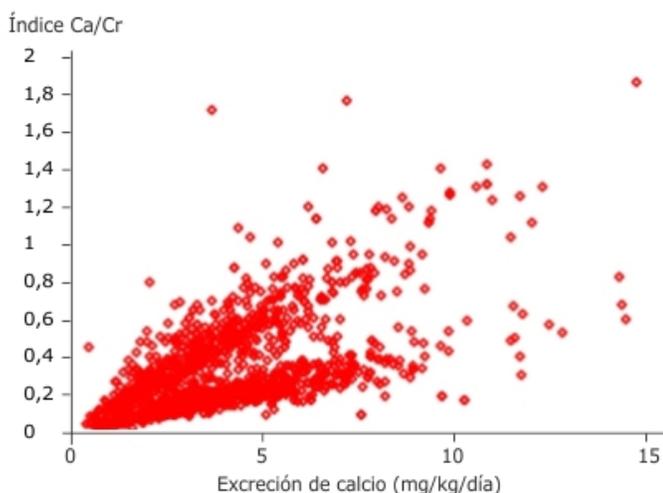


Fig. 1. Relación entre índice Ca/Cr y calciuria por kilogramo de peso en pacientes de 2 a 19 años. Coeficiente de correlación lineal de Pearson: 0,65.

La sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo del índice Ca/Cr (con un valor de corte de 0,2) para niños menores de 10 años, adolescentes y en la población total se describen en la [tabla 2](#). En todos los casos se obtuvo una alta sensibilidad del examen que contrastaba con una especificidad no muy elevada.

Tabla 2. Indicadores de validez del índice Ca/Cr (valor de corte 0.2), según grupo de edades.

Indicadores	< 10 años	10 a 19 años
Sensibilidad % (IC)	89,49 (85,08-92,96)	81,92 (77,58-85,73)
Especificidad % (IC)	54,41 (48,15-60,56)	66,67 (63,09-70,11)
Valor predictivo (+) % (IC)	65,90 (60,67-70,87)	55,47 (51,16-59,72)
Valor predictivo (-) % (IC)	84,02 (77,61-87,20)	87,91 (84,88-90,53)

El mejor valor de corte del índice Ca/Cr para la población estudiada fue 0,18, a diferencia del actualmente reconocido por nuestro laboratorio de 0,2. El área bajo la curva fue 0,821 (IC 0,801-0,839). Se particularizaron los resultados para niños de 2 a 9 años y adolescentes. Para los primeros el mejor valor de corte fue el mismo que el encontrado al analizar la población como un todo, con un área bajo la curva de 0,805 con un intervalo de confianza de 0,768 a 0,838 ([Fig. 2](#)). En el caso de los adolescentes, el mejor valor de corte fue 0,17, discretamente inferior que el encontrado en los niños, el área bajo la curva fue de 0,821 con un intervalo de confianza de 0,797 a 0,843 ([Fig. 3](#)).

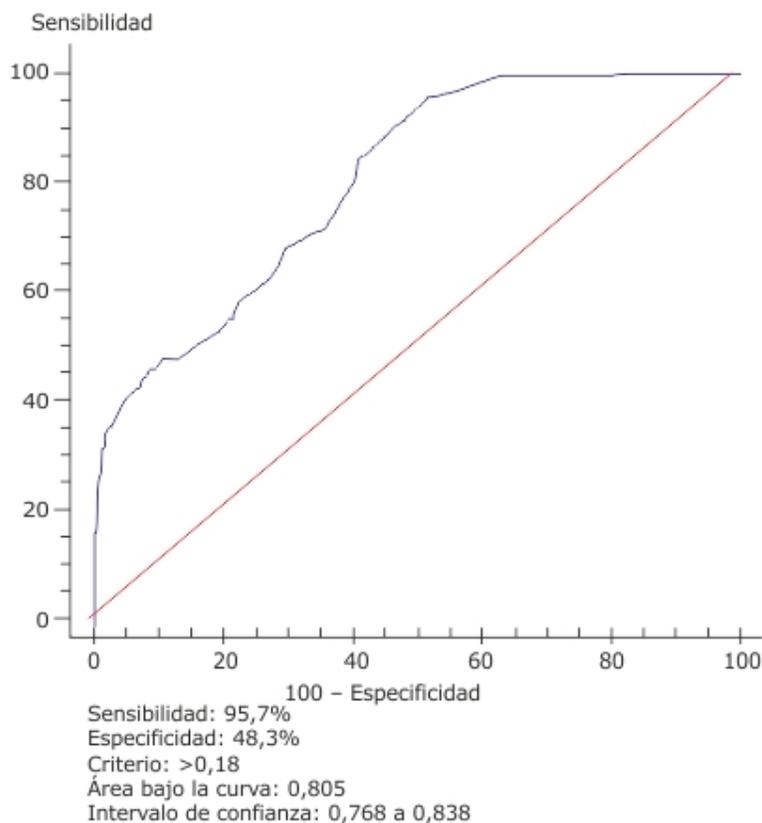


Fig. 2. Curva ROC del índice Ca/Cr en niños de 2 a 9 años.

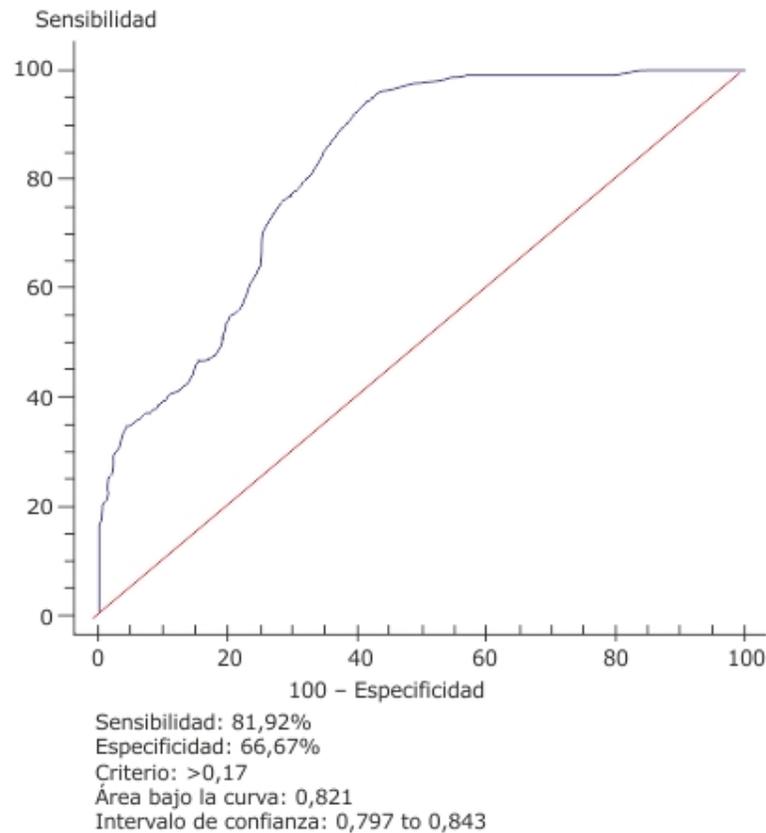


Fig. 3. Curva ROC del índice Ca/Cr en adolescentes.

DISCUSIÓN

La OMS incluye en la edad pediátrica a los individuos menores de 20 años.⁷ Sin embargo, tradicionalmente se consideraban niños a los individuos hasta 15 años de edad, y adultos a los que superaban la misma. Los estudios epidemiológicos en edad infantil muchas veces se abstienen de incluir adolescentes, entre 10 y 19 años de edad, por la gran gama de cambios físicos, hormonales y funcionales que tienen lugar en esta etapa, que los aleja un poco del concepto que hasta hace poco se tenía de edad pediátrica. No resulta difícil suponer que no se disponga en nuestro país de estudios de índice Ca/Cr e hipercalcemia en este grupo de sujetos.

La elevada frecuencia de hipercalcemia encontrada responde a que la investigación se realizó en una población afectada de litiasis, ello no menoscaba en sentido alguno la validez de los resultados obtenidos, pues el estudio se dirige a determinar hasta qué punto es aceptable el índice Ca/Cr como marcador de hipercalcemia en estos pacientes.

Si consideramos que la hipercalcemia constituye el trastorno metabólico más frecuentemente vinculado a la enfermedad litiásica, resulta conveniente la utilización de medios diagnósticos efectivos, seguros y alcanzables que permitan su detección.

Así, se ha utilizado el índice Ca/Cr en muestra de orina tomada al azar, práctica aceptada por unos y rechazada por otros, como estimador de hipercalciuria, especialmente en infantes, en los que la recogida de orina de 24 horas es particularmente engorrosa.^{8,9}

El punto de corte utilizado como prueba de oro de hipercalciuria por excreción de calcio de 24 horas son mundialmente reconocidos,¹⁰ no sucede lo mismo con los valores del índice Ca/Cr, que varían según el grupo de atención y el laboratorio utilizado,¹¹ aunque con mucho el punto de corte más utilizado a nivel mundial es 0,2, es decir, el mismo que utiliza nuestro laboratorio.

En el presente estudio, si bien se encontró una relación directa entre la hipercalciuria y el cociente Ca/Cr, esto no implica que ambos exámenes sean intercambiables o utilizables uno en lugar del otro,¹² pues la existencia de correlación no necesariamente supone concordancia entre ambos exámenes.

La correlación observada en la población litiásica pediátrica (niños más adolescentes), fue superior a la encontrada en algunos reportes^{13,14} e inferior a otros.¹⁵ La relación no fue notoriamente intensa.

Los resultados obtenidos de los criterios de validez de la prueba (sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo)¹⁶ demuestran que los valores de corte actualmente aceptados como referencia en nuestro medio, no son los óptimos para el diagnóstico de hipercalciuria. La alta sensibilidad de la prueba la hace un instrumento válido cuando se realizan estudios poblacionales para la detección de hipercalciuria, con el riesgo de la obtención de muchos falsos positivos. Cuando se procede a estudiar a estos casos detectados como aparentemente positivos, es ineludible la determinación de calciuria por recolección de orina de 24 horas, aún con la incomodidad que ello implica, para dilucidar si el paciente reportado como positivo según la prueba de despistaje (índice Ca/Cr), realmente lo es, pues el índice Ca/Cr ha mostrado poca especificidad para detectar adecuadamente a los sujetos realmente sanos como negativos.

Los análisis de curvas ROC permiten evaluar la capacidad de discriminación de las pruebas cuantitativas en todo el rango de sus posibles valores y permiten identificar los valores de corte óptimos.¹⁷

Una prueba con una gran capacidad de discriminación tiene una curva ROC que se acerca a la esquina izquierda superior del gráfico, por el contrario, en la medida que la curva se acerque más a la línea diagonal (línea de referencia) la exactitud de la prueba es menor. El área bajo la curva permite medir la capacidad discriminatoria total de la prueba. O sea, que es considerada como una estimación global de la exactitud diagnóstica de la prueba. El área bajo la curva puede tener valores numéricos en el rango de 0,5 (no discrimina) a 1 (discrimina perfectamente). Se considera que una prueba tiene poder de discriminación si el intervalo de confianza al 95 % del área bajo la curva no incluye el valor de 0,5. Así, el área bajo la curva de 0,821 implica que si tomáramos una pareja al azar que incluya un sujeto enfermo (hipercalciúrico) y otro sano, el resultado del índice calcio creatinina será superior en el 82,1 % de las veces en el paciente afecto, hipercalciúrico, respecto al sujeto sano.

Los valores de corte se extraen a partir de la curva de ROC en el punto en que tiene la máxima capacidad para discriminar un verdadero positivo de un falso positivo, integrando así la especificidad de la prueba con la sensibilidad. Si se concatena lo hasta aquí analizado, el estudio de esta población apunta a que el índice calcio creatinina es muy útil para la realización de estudios poblacionales dirigidos a la detección de sujetos hipercalciúricos, con un segundo paso confirmatorio que

implicaría la realización de calciuria de 24 horas. Al utilizar como referencia los puntos de corte de índice Ca/Cr hasta ahora reconocidos el examen no consigue su máxima capacidad discriminatoria. De modo que la introducción de los puntos de cortes sugeridos a partir de este trabajo, pudieran mejorar la utilidad del índice calcio creatinina en nuestra población, si bien ello no elude la necesidad de la confirmación con medición de la calciuria de 24 horas, en los sujetos con índice Ca/Cr elevado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Daudon M, Traxer O, Lechevallier E, Saussine C. Epidemiology of urolithiasis. *Prog Urol*. 2008; 18: 802-14.
2. Pietrow PK, Preminger GM. Evaluation and medical management of urinary lithiasis. En: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*. 9ª Ed. Philadelphia: Elsevier; 2007: 1393-409.
3. Costa-Bauzá A, Ramis M, Monesinos V, Cone A, Pizá P, Pieras E, et al. Type of renal calculi: variation with age and sex. *World J Urol* 2007; 25(4):415-21.
4. Lotan Y, Pearle MS. Economics of stone management. *Urol Clin North Am*. 2007; 34: 443-53.
5. Spivacow FR, Negri AL, del Valle EE, Calvino I, Zanchetta JR. Clinical and metabolic risk factor evaluation in young adults with kidney stones. *Int Urol Nephrol*. 2009; 42: 471-75.
6. Medina Escobedo M, Medina Escobedo C, Martín Soberanis G. Frecuencia de las enfermedades del sistema urinario en niños atendidos en un Hospital General en Yucatán, México. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2004; 61: 482-8.
7. Aliño Santiago M, López Esquirol JR., Navarro Fernández R. Adolescencia: Aspectos generales y atención a la salud. *Rev Cub Med Gen Integr* [revista en la Internet]. 2006 Mar ;22(1) [citado 2013 Feb 16] Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol22_1_06/mgi09106.pdf?origin=publicationdetail
8. Bouzidi H, Daudon M, Najjar M. Acidose tubulaire rénale distale primitive. *Annales de Biologie Clinique*. 2009; 67(2):135-40.
9. Guillén R, Ruíz I, Stanley J, Ramírez A, Pistilli NE. Evaluación de parámetros litogénicos en pacientes con urolitiasis que concurrieron al Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud en el año 2009. *Pediatr (Asunción)*. 2010; 8 (1): 80-97.
10. Del Valle E, Spivacow R, Zanchetta JR. Alteraciones metabólicas en 2,612 pacientes con litiasis renal. *Rev Med Argent*. 1999; 59: 417-22.
11. Carbonell J M, Vázquez Martul M, Baeza J, Vila S, Arnáiz P, Ecija JL. Excreción urinaria de calcio y sodio en niños normales. *Nefrología*. 1999; 19 (3): 223-30.
12. Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW. Linear and logistic regression analysis. *Kidney Int*. 2008; 73: 806-10.

13. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med.* 1996; 335:468.
14. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL. Risk factors for recurrent UTI in young women. *J Infect Dis.* 2000; 182:1177.
15. Alconcher LF, Castro C, Quintana D, Abt N, Morán L, González Cella M. Urinary calcium excretion in healthy school children. *Pediatr Nephrol.* 1997; 11: 186-8.
16. Stel VS, Reitsma JB, Dekker FW, Zoccali C, Jager KJ. Diagnostic methods I: sensitivity, specificity, and other measures of accuracy. *Kidney Int.* 2009;75(12):1257-63.
17. Tripepi G, Jager K, Dekker F, Zoccali C. Diagnostic methods 2: receiver operating characteristic (ROC) curves. *Kidney Int.* 2009;76, 252-6.

Recibido: 18 de agosto 2014
Aprobado: 18 Septiembre 2014

Raymed A. Bacallao Méndez, Instituto de Nefrología Dr. Abelardo Buch López. Correo electrónico: raymed@infomed.sld.cu