

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE MEDICINA

**DEPARTAMENT D'OBSTETRICIA I GINECOLOGIA, PEDIATRIA,
RADIOLOGIA I MEDICINA FÍSICA**

TITULO DE LA TESIS:

HIPERCALCIURIA POR INMOVILIZACIÓN EN EL NIÑO

NOMBRE: JUAN ANTONIO CAMACHO DÍAZ

DIRECCIÓN: Prof. JORDI POU FERNANDEZ

FECHA: 17 de Junio de 2003

JORDI POU FERNÁNDEZ, Profesor Titular de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona.

CERTIFICA:

Que **JUAN ANTONIO CAMACHO DÍAZ** ha trabajado bajo mi dirección, la Tesis doctoral sobre el tema **"Hipercalciuria por inmovilización en el niño"** estando en condiciones de ser presentada para la obtención del grado de Doctor.

Lo que certifico en Barcelona a 17 de Junio de 2003

INDICE

1 Introducción	5
1.1 Calciuria	7
1.2 Fisiología del Calcio	12
Absorción intestinal	12
Eliminación urinaria	14
Necesidades de Calcio en el niño	15
1.3 Equilibrio Calcio Fosfórico y mineralización del Esqueleto	17
Remodelación ósea	17
Crecimiento óseo	19
Factores hormonales reguladores del crecimiento óseo	
Vitamina D	20
PTH	21
Calcitonina	21
1.4 Regulación renal - tubular del Calcio	22
1.5 Exploración funcional	23
1.6 Homeostasis urinaria	24
1.7 Hipercalciuria:	26
Definición	26
Tipos de hipercalciuria	28
Causas de hipercalciuria	30
1.8 Inmovilización	31
Concepto	31
Tipos de inmovilización	32
Inmovilización y pérdida de hueso	32
Inmovilización y Litiasis	37
Actividad física y aumento de hueso	39
Indicaciones de la inmovilización completa en pediatría	40
Efectos secundarios de la inmovilización	40
Medidas a tener en cuenta durante la inmovilización	41
2 Justificación y propósito	42
3 Hipótesis	45
4 Objetivos	47
5 Material y Métodos	49
5.1 - Pacientes: Criterios de Inclusión	50
Criterios de Exclusión	51
4.2 - Métodos: Clínico: Recogida de datos	52
Calendario de recogida	53
Consentimiento ambulatorio	54
Descripción 2ª parte del Estudio	54
Analítico	56

Estadística	58
Hoja de recogida de datos	58
6 Resultados	59
7 Discusión	74
7.1 - Discusión del material	75
7.2 - Discusión del método	79
7.3 - Discusión de los resultados	83
8 Conclusiones	89
9 Bibliografía	92
Anexo 1	106
Anexo 2	107

1 INTRODUCCIÓN

La medicina está llena de tópicos y de afirmaciones que se repiten de forma rutinaria en artículos y libros. Son hechos que siempre aparecen escritos, que se dan por tan sabidos que nadie se para a reflexionar sobre ellos. Posiblemente tienen una base, en muchos casos demostrada científicamente, y en otros, sencillamente parecen tan evidentes que no hay estudios científicos que los confirmen de manera ortodoxa. En muchos casos se trata de una afirmación que se sitúa en una lista de diagnósticos diferenciales, de causas de tal o cual proceso, y que no se ponen en duda porque el que lo lee piensa que si allí lo pone será verdad. Y es posible que el autor de ese escrito a su vez lo plasmara con la total convicción de que así será porque así lo pone en la bibliografía consultada.

No vamos a poner ejemplos, que hay muchos. Sin embargo es cierto que la puesta en duda de axiomas inamovibles y la investigación de los mismos provoca grandes cambios en la forma de interpretar muchas enfermedades, desde el punto de vista fisiopatológico y sobre todo desde el punto de vista terapéutico.

El origen de este estudio está en los argumentos expuestos. Cuando en una revisión que hicimos sobre la Litiasis en el niño hace unos años empezamos a elaborar la estrategia de recogida de datos, en distintos artículos y libros referentes al tema aparecía como causa la Inmovilización. En ninguno de ellos había una definición de la misma ni se especificaba cual era el motivo. No obstante incluimos en el protocolo un apartado de revisión de ese antecedente en los niños con litiasis, de su duración y del

proceso que requirió la inmovilización. Tras la revisión descubrimos que en nuestro hospital varios pacientes pediátricos con litiasis habían estado inmovilizados por espacios de tiempo diferentes y por distintos motivos. Eso suscitó la pregunta que nos indujo a poner en marcha el estudio actual. ¿Si la inmovilización puede ser responsable de la litiasis, cuál es el mecanismo por el que se produce?.

Todas estas consideraciones nos llevaron al terreno del metabolismo óseo y su relación con la regulación renal del calcio y los factores que influyen en ellos. Son áreas muy investigadas individualmente pero no de forma conjunta y por ello, cuando buscamos bibliografía que las relacionara, sobre todo desde el punto de vista clínico y en el ámbito de la enfermedad litiásica y en el niño, encontramos muy poca cosa.

Por todo ello en las páginas siguientes se describe el trabajo que se proyectó y se intenta revisar el tema de la hipercalciuria desde todas las vertientes clínicas sobre todo pediátricas, empezando por la fisiología del calcio y posteriormente comentando cuales son los procesos causantes de su aparición, deslindándolos de nuestro proyecto.

1.1 CALCIURIA

La calciuria puede ser medida (1) en orinas de 24 horas, en frasco descalcificado, y sus cifras se expresan en $\mu\text{mol}/24$ horas o más frecuentemente en $\text{mg}/\text{kg}/24\text{h}$. Su valor es inferior a $100\mu\text{mol}/\text{kg}/24$ horas ($4\text{mg}/\text{kg}/24$ h) y su valor medio varía según los estudios considerándose normal $2.38 \pm 0.66 \text{ mg}/\text{kg}/24\text{h}$ (2).

En niños españoles los valores son de (3):

Lactantes <2 años:

mg/kg/día: $M = 2.086 \pm 0.184$

P 95 = 4.860

$M + 2DS = 4.99$

Ca/Creat: $M = 0.89 \pm 0.015$

P 95 = 0.47

2 a 15 años:

mg/kg/día: $M = 1.788 \pm 0.085$

P 95 = 3.880

Ca/Creat: $M = 0.124 \pm 0.005$

P 95 = 0.270

La dificultad en la recogida de orina de 24 horas para la determinación de la calciuria, sobre todo en niños pequeños, así como la influencia que pudiera tener en la misma la alimentación con aporte de calcio y la absorción intestinal han llevado a buscar otras determinaciones más sencillas. Así se ha propuesto referir la concentración de calcio urinario a la de creatinina en una única micción. La recogida debe hacerse en ayunas y debe ser la segunda orina de la mañana, 2 horas después de la primera micción. Este índice Ca/Creat se ha denominado Índice de Nordin y tiene una buena correlación con la calciuria de 24 horas, ya se exprese en mmol/mmol o mg/mg (2,3,4). Los valores normales en niños de 1 - 15 años son: 0.30 ± 0.15 mmol/mmol o 0.14 ± 0.06 mg/mg, aunque pueden variar ligeramente según estudios nacionales dependiendo del país e incluso de la región del mismo (3).

Probablemente influidos por estas características del medio y los hábitos alimentarios de la población estudiada se observan variaciones según distintos autores (5,6), que en algunos casos es superior a la del resto (7), incluso por razones geográficas, insularidad o elevada consanguinidad (7).

En la primera semana de vida la calciuria es baja, tanto en prematuros como en niños a término, pero los valores se incrementan a partir de la segunda semana (>2 mmol/mmol en índice Ca/Cr) y se mantiene alta al menos hasta los tres meses. Algunos autores encuentran, calciuria según el índice Ca/Cr, valores bajos en los primeros días de vida y más altos entre los 7 meses y el año y medio (8), para posteriormente disminuir y estabilizarse hacia los 6 años de edad. Sin embargo otros autores encuentran valores mucho más altos, hasta de 9 mg/kg/24h, p95, en prematuros y 11 mg/kg/24h para el lactante (9). Esto explicaría la predisposición a la formación de cálculos cuando se asocia furosemida en el tratamiento de niños prematuros y pretérminos en los que la calciuria sería más alta (>5 mmol/mmol) (10).

En cuanto a la dieta parece recomendable incrementar el aporte de calcio durante la infancia y adolescencia con el fin de aumentar la masa ósea y disminuir el riesgo de osteoporosis. Estos aportes suplementarios de calcio debieran depositarse en el hueso en lugar de aumentar la excreción de calcio urinario. Asimismo factores dietéticos como cafeína, proteínas, sodio y fósforo influyen, sobre todo en adultos, en la excreción de calcio. Estos efectos en el niño no están bien investigados. No hay una

correlación estricta entre el aporte cálcico de la dieta y el calcio urinario en la infancia (¿irá al hueso?) y así lo confirman los trabajos de Matkovitc y O'brien (11,12), que no encuentran correlación entre la excreción cálcica y el aporte cálcico de la dieta en una población de niñas preadolescentes, y sí en cambio correlación con la edad, excreción de sodio y el peso. Resultados similares encuentra Kruse (4) e introduce el término "hipercalciuria nutricional". Similares resultados encuentra Esbjörner (13) en una población de niños suecos, donde la ingesta de leche y derivados de la leche es muy alta, aproximadamente una cantidad de calcio de 1400mg/día en lugar de los 800 de Gran Bretaña, Francia, España y Australia. La incidencia de litiasis en niños suecos es probablemente más alta que en otros países de Europa y el factor racial debe influir ya que las cifras de calciuria en esa población son superiores al resto de países.

La raza comporta diferencias en la calciuria no atribuibles a pesar de lo anterior a la dieta: la calciuria es más elevada en la raza blanca que en pacientes de raza negra y la hipercalciuria es también más frecuente (6,12).

Sin embargo no están exactamente establecidas cuales son las necesidades de calcio en la dieta según las distintas edades. Si bien es sabido que una masa ósea deficiente adquirida entre la infancia y la adolescencia comportará osteopenia, osteoporosis, deterioro de la integridad del esqueleto y aumento de riesgo de fracturas en la edad adulta y en la vejez (14), no existe unanimidad en cual ha de ser el contenido de calcio de la dieta.

En una encuesta que hicimos en nuestro hospital hace 16 años la media de contenido de calcio en la dieta de niños y adolescentes era de 800 a 1000 mg al día (15). Coincide con la encuesta de la población catalana de 1992-1993 (16), en la que la cantidad de calcio ingerido por niños de 11 a 17 años era inferior a la recomendable, aunque no define cual debería ser la recomendable. Parece que una dieta francamente hipocálcica sería aquella con un contenido de calcio inferior a 300 mg al día. Las recomendaciones del National Institute of Health (NIH) o de las Ingestas Dietéticas Recomendadas (DRI) de Estados Unidos (17,18) son superiores a las anteriores de la OMS, y se sitúan en 1200 a 1500 mg de calcio al día para los adolescentes. Los dietistas americanos recomiendan a través de su asociación la ingestión de tres raciones de leche o derivados lácteos al día para conseguir un aporte suficiente de calcio (19). De esta forma y siguiendo en esa línea parece que la población española ha incrementado su consumo de leche y derivados durante los últimos años (20).

En cualquier caso parece cada vez más importante la relación entre el pediatra y el dietista para valorar detalladamente la alimentación cotidiana para asegurar el aporte de calcio necesario para cada etapa de la vida (21).

1.2 FISIOLÓGÍA DEL CALCIO

La homeostasis fosfocálcica tiene por objeto el mantenimiento de la concentración extracelular de calcio ionizado en unos límites estrechos y estables. Este control tiene lugar gracias a un control iónico y hormonal complejo que regula estrechamente a la vez la entrada intestinal y la salida renal de los dos iones, calcio y fósforo. Además existen reservas importantes de Ca y P en el esqueleto mineralizado, que pueden ser rápidamente liberadas según las necesidades.

El esqueleto tiene por su parte como función esencial permitir la sedestación y la locomoción. Por ello la homeostasis calcio-fosfórica debe tener como objetivo primordial el garantizar la mineralización óptima del esqueleto. Estos mecanismos deben funcionar de forma precisa sobre todo en la infancia, de modo que esté garantizado el crecimiento y el aumento de masa ósea (1).

El ión calcio es pues indispensable para la mineralización del esqueleto, pero también para la conducción nerviosa, contracción muscular, coagulación sanguínea y ciertas secreciones hormonales y digestivas. Participa asimismo en la diferenciación, activación, procesos enzimáticos e incluso proliferación de distintos tipos de células. Actúa también como segundo mensajero en procesos transmembrana citoplasmática.

Absorción intestinal:

Todo el intestino interviene en la absorción intestinal del calcio, sobre todo el duodeno y la porción proximal del yeyuno.

Existe una difusión pasiva y no saturable que permite la absorción de hasta un 10% del calcio aportado, por el hueso. El otro mecanismo, activo, precisa de la intervención de proteínas (calbindinas) que fijan el calcio, fosfatasas alcalinas y ATP para Ca-Mg, todo ello modulado por las necesidades de Ca y de P mediante la síntesis de 1,25 hidroxivitamina D. Si los aportes de Ca y P son escasos se estimula la síntesis de 1,25 hidroxivit D y aumenta la absorción intestinal activa hasta un 70%, con una reducción de la eliminación por las heces. Este mecanismo sí es saturable sobre todo cuando el aporte de calcio es mayor, de forma que sí se pierde entonces por las heces.

Otros factores pueden influir en la absorción del calcio por el intestino:

Los azúcares (lactosa) aumentan la absorción al alargar el tiempo de contacto del calcio con la superficie intestinal.

El aumento del pH intraluminal favorece la absorción al aumentar la solubilidad del calcio.

Las dietas ricas en fibras, fitatos (pan y arroz completos), alginatos (algas), uronatos (frutos y legumbres) actúan de forma inversa reduciendo la absorción.

La edad es un factor importante en la absorción intestinal. El recién nacido tiene una absorción mayor, a expensas de difusión pasiva. Las dietas pobres en calcio no estimulan la absorción de calcio como en el adulto. En niños de más edad funcionan ambos mecanismos de absorción, y la capacidad del intestino para

absorber el calcio es superior a la del adulto y en relación directamente proporcional a la velocidad de crecimiento.

La utilización digestiva del calcio (absorción neta o coeficiente de utilización digestiva) se eleva a un 50% en el periodo de recién nacido hasta los tres meses de vida, baja a un 35% de los tres meses al año y posteriormente a menos de un 30% entre el año y los nueve años. En periodo prepuberal vuelve a ascender hasta un 45% (1).

Eliminación urinaria:

La calciuria depende de la carga cálcica filtrada, que a su vez depende de la absorción intestinal de calcio y de su liberación por el hueso, de la filtración glomerular y de la capacidad del túbulo para reabsorber esa carga filtrada.

La reabsorción tubular de calcio puede llegar a ser de un 97% de la carga filtrada, controlada por la PTH que la aumenta a nivel del túbulo distal. Por eso la reabsorción está ligada a la del sodio y la calciuria puede fluctuar paralelamente a los aportes sódicos (en ciertas hipercalciurias es conveniente disminuir la ingesta de Na) (15). Las dietas hiperproteicas influyen disminuyendo la reabsorción de calcio agravando los estados carenciales de calcio (22).

Un 3% de la carga cálcica filtrada se pierde por la orina y constituye la pérdida obligatoria renal de calcio.

Necesidades de calcio en el niño.

La adquisición de masa mineral ósea durante el crecimiento no se conoce con precisión (1). La densitometría permite una estimación y una comparación entre el contenido de calcio del esqueleto desde el nacimiento a la edad adulta (23). La mineralización de la matriz ósea se inicia durante el desarrollo fetal y continúa durante la infancia y la adolescencia. Ese proceso se estabiliza sobre los 20 - 25 años y se mantiene constante hasta las últimas décadas de la vida. Entonces empieza a descender de forma gradual. Este proceso depende de factores genéticos, étnicos, hormonales, nutricionales y mecánicos. La cantidad de mineral óseo se deposita en forma de cristales de dihidroxiapatita y la cantidad de los mismos determina el grado de resistencia a las deformaciones y fracturas. Existe dificultad para valorar el contenido mineral óseo corporal total, sobre todo en niños pequeños, aunque hay publicados patrones de normalidad con mediciones efectuadas en columna lumbar por debajo de los 4 años (24), en niños y adolescentes (25). En los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas físicas e informáticas que permiten con una mínima radiación, similar a la exposición ambiental, efectuar medidas del contenido óseo corporal total (CMOt) expresado en gramos de hidroxapatita y su patrón de distribución en el esqueleto (26).

Mediante la hipótesis de que existe una correlación directa entre la cantidad de calcio depositado en el esqueleto y la talla

y la velocidad de crecimiento según edad y sexo, se podría establecer cual es la necesidad de calcio en cada momento. No obstante no existe este pretendido paralelismo de forma constante: la masa ósea no siempre está en relación directa con la velocidad de crecimiento, sobre todo en distintas etapas de la infancia (lactancia, adolescencia).

1.3 EQUILIBRIO CALCIO FOSFÓRICO Y MINERALIZACIÓN DEL ESQUELETO

Remodelación ósea:

El hueso esquelético está sometido a un remodelaje constante durante el crecimiento y en la edad adulta, de forma que su tejido se renueva de forma cíclica (23). En la médula ósea se forman osteoclastos plurinucleares que emigran hacia el lugar del hueso a reabsorber, digieren la matriz ósea mineralizada y liberan los minerales y los productos de degradación de la matriz ósea a la circulación sanguínea y después a la orina (1). Esta eliminación urinaria puede ser utilizada para estimar la intensidad de la actividad de reabsorción, dosificando productos como hidroxiprolina, procolágeno (moléculas de procolágeno: N-PCP y C-PCP) y derivados de las piridinolinas: desoxipiridinolinas, telopéptidos: CROSSLAPS (productos de degradación del colágeno) (27,28,29).

Posteriormente los osteoblastos reconstruyen la misma cavidad destruida por los osteoclastos, sintetizando los principales constituyentes de la matriz ósea: colágeno tipo I, proteoglicanos, y gracias a su actividad fosfatasa alcalina sintetizarán la osteocalcina, proteína no colágena que se fija a los cristales de hidroxiapatita de la matriz mineralizada. La dosificación en sangre de la actividad sérica de la fosfatasa alcalina de origen óseo y de la osteocalcina, así como fosfatasa ácida tartrato resistente, hidroxilisina, telopéptido C-terminal ICTP permiten

tener una estimación de osteoformación de los osteoblastos (27,28,29).

El hueso renovado pasa a una fase de reposo en la que los osteoblastos se transforman en osteocitos cuyas conexiones intercelulares permiten los cambios iónicos y moleculares a través de la matriz ósea.

Todos estos mecanismos de renovación precisan un equilibrio perfecto entre destrucción / formación que depende de numerosos reguladores locales y sistémicos; unos son de origen osteoblástico IGFs, prostaglandinas, TGFbeta y osteocalcina; otros provienen de las células del cartílago de crecimiento o de la médula ósea, como las interleuquinas y el interferón; otros proceden de la matriz ósea o han sido depositados allí por la circulación sanguínea.

El metabolismo óseo está controlado además por factores hormonales: 1,25 hidroxivitaminaD, PTH y calcitonina. Su acción es local, sobre las células óseas y sus reguladores e indirecta modificando los transfers de Ca y P a través del intestino y del riñón. Otras hormonas controlan el metabolismo óseo mediante acciones únicamente locales: estradiol, insulina y hormona de crecimiento aumentan la osteoformación y favorecen la mineralización ósea por acción directa sobre el osteoblasto por acción sobre los reguladores locales de IGF1. Los glucocorticoides inhiben la formación y aumentan la reabsorción del hueso actuando directamente sobre el osteoblasto e indirectamente sobre la síntesis y actividad de la PTH y de la 1,25 hidroxivitamina D, así como sobre factores locales como la IGF1. Las hormonas tiroideas

favorecen la velocidad de remodelaje y el crecimiento esquelético por efecto sobre las células del cartílago.

Crecimiento óseo:

El crecimiento en espesor del hueso y su mineralización dependen de los osteoblastos. En el niño durante el primer año de vida y en la adolescencia esta actividad es muy alta y puede ponerse de manifiesto midiendo los marcadores de formación, o de actividad osteoblástica: osteocalcina, fosfatasas alcalinas, muy elevadas en esos periodos.

Sin embargo, mientras el crecimiento en longitud depende del cartílago de crecimiento, de la hormona de crecimiento, IGF1, hormonas tiroideas y esteroides sexuales, la mineralización del esqueleto depende del 1,25 hidroxivitaminaD. Ella aumenta la capacidad del intestino para absorber el calcio y el fósforo, de forma que la mineralización sea óptima manteniendo un equilibrio cálcico: calcemia-calciuria-PTH.

La bipedestación y la locomoción requieren un esqueleto mineralizado correctamente. La homeostasia cálcica es tan vital que puede requerir cambios de Ca y P entre tejido óseo y líquido extracelular, aunque sea a expensas de la mineralización. Estos cambios son controlados por la PTH y la 1,25 hidroxivitaminaD. Aportes insuficientes de Ca provocan un aumento de 1,25hidroxivitaminaD antes de la aparición de hipocalcemia o de un hiperparatiroidismo secundario. Secundariamente aumenta la capacidad de absorción de Ca y P a nivel intestinal que compensa la situación. Si esta escasez de aporte dura mucho tiene lugar la

hipocalcemia con hipocalciuria y el hiperparatiroidismo secundario. Aumenta entonces la reabsorción ósea con liberación de Ca del hueso que restablece momentáneamente la homeostasis. La duración del proceso conduce a un defecto de mineralización del hueso en formación y del cartílago de crecimiento, agravado por la pérdida de P urinario y la hipofosfatemia secundarias al aumento de PTH.

Los déficits de fósforo también aumentan la 1,25hidroxivitaminaD y tiene lugar un aumento de la calcemia, pero sobre todo de la calciuria.

Factores hormonales reguladores del crecimiento óseo:

Vitamina D: Origen alimentario y endógeno por conversión del 7 dehydrocolesterol cutáneo por influencia de los rayos solares ultravioletas. Sufre una 25 hidroxilación en los microsomas y mitocondrias de los hepatocitos y posteriormente pasa a 1,25dihidroxivitamina D por nueva hidroxilación a nivel de las mitocondrias de las células del túbulo renal proximal. La determinación de este metabolito es un reflejo de la síntesis renal, regulada por la PTH, Ca, P y por sus propios niveles circulantes. La IGF1 influiría en determinadas fases de la vida: 1er año y adolescencia. Las hormonas suprarrenales, los estrógenos y la tiroxina reducen los niveles de 1,25hidroxivitaminaD, lo mismo que la insulina y al revés que la prolactina. A nivel intestinal aumentan la absorción de Ca y P. Sobre el túbulo renal favorecen el transporte de Ca y aumentan la rebsorción tubular de

fósforo. Sobre el hueso tienen efecto sobre el metabolismo del colágeno y sobre el metabolismo mineral (30).

PTH: Polipéptido formado en las glándulas paratiroides, cuya síntesis y secreción están negativamente controladas por el calcio ionizado extracelular. La disminución de calcio iónico induce un aumento de la secreción de PTH en pocos segundos, una disminución de su degradación intraglandular en pocos minutos y un aumento de la síntesis en pocas horas (1).

La PTH disminuye la reabsorción de fosfatos en el túbulo proximal y aumenta la reabsorción de calcio en el distal. Asimismo induce a una alcalinización de las orinas y una acidosis hiperclorémica moderada por modificación de la reabsorción de bicarbonatos, iones H⁺ y amonio (31). Estimula la formación renal de 1,25 dihidroxi vitamina D, la actividad osteoblástica de formación ósea y también de forma indirecta la reabsorción.

Calcitonina: Polipéptido sintetizado en las células C parafoliculares del tiroides que es un potente inhibidor de la reabsorción ósea y de la actividad osteoclástica. Disminuye la calcemia y la fosfatemia y aumenta su eliminación urinaria. A altas dosis puede inducir una eliminación importante de sodio, potasio y cloro. Su papel en la regulación del metabolismo Ca-P es controvertido (30).

1.4 Regulación renal - tubular del Calcio.

El calcio es el catión más importante del organismo y está contenido casi por completo en el esqueleto. El 60% del calcio sérico está en forma iónica, libremente ultrafiltrable por el glomérulo. La cantidad filtrada se reabsorbe en un 98%: el 60% en el túbulo proximal, 20% en el asa ascendente de Henle, 10% en el túbulo distal y 8% en el colector. En estos últimos tramos, distal y colector el transporte sería activo en el lado basolateral de la célula tubular, en estrecha relación con el transporte de sodio (mediado por una ATPasa Ca-activada); en el lado luminal sería un transporte pasivo (5,31,32,33).

Aparte de los factores hormonales ya descritos existen otros no hormonales que influyen en la excreción urinaria de calcio: ingesta de calcio, fósforo y magnesio, ingesta de sodio y repleción del espacio extracelular, equilibrio ácido-base, ingesta de hidratos de carbono y proteínas, así como la actividad, actitud postural e incluso existe una variación nictameral.

1.5 Exploración funcional.

La hipercalciuria debería definirse como la excreción urinaria de calcio persistentemente superior a +2DS de los valores normales, establecidos en el mismo núcleo poblacional (5).

Una vez establecido el diagnóstico de hipercalciuria existe la posibilidad de catalogarla en absorptiva o renal utilizando el Test de Pak (34,35,36,37,38), basado en la sobrecarga oral de calcio tras una dieta pobre en él de varios días de duración, determinando la calciuria durante la dieta, en ayunas previa a la sobrecarga y en la postsobrecarga. Las determinaciones se hacen mediante índice Ca/Cr , y debe hacerse una determinación sanguínea de PTH. Existen variantes publicadas del test (33,36).

El test permite saber cual es la influencia del calcio de la dieta sobre la eliminación urinaria, de forma que si tras el ayuno los valores obtenidos de calciuria superan los valores normales reflejarán una incapacidad renal para reabsorber el calcio. Si por el contrario la calciuria se normaliza con la dieta será la absorción intestinal la responsable del aumento de la calciuria, y al administrar la sobrecarga oral de calcio las cifras post-sobrecarga aumentarán de forma evidente.

Sin embargo el Test de Pak pone de manifiesto hipercalciurias de difícil catalogación (hipercalciurias mixtas absorptivas/renales) y no refleja de forma concreta cual puede ser la participación del calcio procedente del hueso en la hipercalciuria.

1.6 Homeostasis urinaria.

En la orina normal existen diversos minerales y sustancias poco estables; aparte del calcio están los fosfatos, magnesio, oxalatos, ácido úrico, cistina, citratos, que se encuentran en una concentración superior a su tasa de solubilidad en el agua (39). En esa situación de sobresaturación el equilibrio entre estas sustancias puede alterarse, dando lugar a una cristalización o precipitación por aumento de alguna de ellas o bien por reducción del volumen urinario (deshidratación, escaso aporte oral de líquidos, etc)

En ese equilibrio existen factores promotores de la cristalización: calcio, oxalato, cistina, ácido úrico, que aumentando su presencia en la orina y mediante la interacción de sus formas cristalinas pueden dar lugar a cálculos. Habitualmente los cálculos son de composición mixta y el pH urinario influye en la formación de unos u otros (pH bajo: cistina y ácido úrico, pH elevado cálculos de calcio y fosfatos (39).

Los inhibidores de la cristalización son otras sustancias cuya presencia impide la agregación cristalina. Son clásicamente el magnesio, citratos, pirofosfatos y glucosaminoglicanos (GAG). Aunque la hipomagnesuria y la hipocitraturia pueden ser factores favorecedores de la litiasis (40,41) el papel de los glucosaminoglicanos es más controvertido. En trabajos hechos en adultos parecía demostrarse una disminución en la excreción urinaria de Glucosaminoglicano 1 en pacientes litiásicos con respecto a los controles, al menos en los litiásicos recurrentes

(42). No obstante, en niños estos hallazgos no se han confirmado: Harangi y cols (42) no encuentran diferencias en las cifras de GAG total en niños litiásicos y controles sanos, lo que parece reflejar una discordancia entre la inhibición atribuida a estas sustancias si los estudios se hacen in vitro o in vivo. Probablemente y tal como se manifiestan los autores son precisos más estudios de las fracciones de GAG (ac hialurónico, heparán sulfato, keratán sulfato, dermatán sulfato y condroitín sulfato) para establecer el papel de cada uno de ellos en la homeostasis urinaria.

Aunque en el estudio de la litiasis se hacía énfasis en la determinación de las sustancias cuya presencia en exceso favorecía la cristalización (sobre todo calcio) es evidente que hay que valorar los factores inhibidores y que, incluso teniendo en cuenta todos ellos, existen muchos otros factores y mecanismos no aclarados. Todos estos estudios han sido hechos en adultos, pero desde hace unos años el estudio de la homeostasis urinaria en el niño se ha visto favorecido por el establecimiento de cifras normales de los factores ya citados, incluso en estudios hechos en nuestro país (8,43,44,45,46,47).

1.7 HIPERCALCIURIA.

Definición:

Royer (48) la define como la asociación de una calciuria duradera superior a 6mg/kg/24, con calcemia normal o a veces disminuida, fosforemia a veces disminuida y ausencia de una causa precisa: tubulopatía, hiperparatiroidismo, intoxicación o hipersensibilidad por vitamina D, sarcoidosis.

Laugman (49) en una revisión del tema en 1994 menciona la cifra de calciuria > 3.5 mg/kg/24 horas como excesiva según la literatura revisada, así como una cifra de calciuria según índice Ca/Cr > 0.2 (mg/mg), considerando muy sospechosas de hipercalciuria cifras entre 0.15 y 0.20. Siempre esas cifras deben estar acompañadas de calcemia normal (la llama Hipercalciuria normocalcémica idiopática). Considera asimismo que debe ser una alteración autosómica dominante con penetrancia incompleta.

Rodríguez Soriano (5) la define como excreción urinaria de calcio persistentemente superior a +2DS de los valores normales, establecidos a ser posible en el mismo núcleo poblacional dadas las diferencias encontradas entre las cifras de distintos autores. Maneja como cifras de la población española las superiores a 0.3 medida mediante índice Ca/Cr en mg/mg y 3.7 mg/kg/24 horas en lactantes y 0.24 y 4.8 respectivamente en niños de edad superior a 1 año.

En general los autores anglosajones establecen unas cifras de referencia de calciuria más bajas, y podríamos considerar, vistas las diferencias entre unos y otros, como hipercalciuria la

cantidad de calcio en orina superior a 4mg/kg/24 horas o superior a 0.27 en índice Ca/Cr en una micción en ayunas (9). De forma generalizada son estas las cifras que manejan en general los nefrólogos infantiles y los pediatras generales.

La Hipercalciuria Idiopática HI es la causa más frecuente de Litiasis renal en la edad pediátrica y en el adulto. Tal como ya hemos descrito previamente el diagnóstico se realiza al encontrar una determinación de calciuria >4 mg/kg/día en 2 orinas consecutivas, descartando previamente la presencia de hipercalcemia y otras causas de hipercalciuria (50).

La fisiopatología de la HI es muy controvertida (51). Teniendo en cuenta la respuesta de los pacientes ante la restricción dietética de calcio se establecieron dos tipos, renal y absortiva (52). La forma renal consistiría en una tubulopatía simple consistente en un defecto de absorción del calcio, independiente del calcio contenido en la dieta. En esta variedad de hipercalciuria renal, el sujeto sometido a una dieta hipocálcica muy restrictiva en calcio, durante varios días, sigue eliminando una cantidad patológica del mismo por la orina ante la imposibilidad de su normal reabsorción. Este balance negativo mantenido, permanente y continuado en el tiempo daría lugar a un aumento de la PTH y un aumento de la eliminación urinaria de AMP cíclico, junto a una reducción del contenido mineral óseo por ese hiperparatiroidismo secundario. Este es un hallazgo comunicado por varios autores (53,54,55). Se observa una correlación negativa entre el contenido óseo y la edad en estos pacientes. La

osteopenia ocurre en un tercio de ellos, 22/73 pacientes en el estudio de García Nieto(53). La misma correlación negativa se observa entre los niveles de densidad ósea y los de calcitriol. Asimismo mientras en pacientes normales la correlación es positiva entre los niveles de osteocalcina y la fosfatasa ácida tartrato-resistente en los pacientes hipercalcémicos con osteopenia esa correlación no se da.

En la hipercalciuria hiperabsortiva se han referido 2 grupos, no en cuanto a las cifras de calciuria tras la sobrecarga cálcica, sino en cuanto a los valores de calcitriol de ambos. En uno de los tipos los valores de calcitriol serían altos significativamente en comparación con los controles sanos y en el segundo el calcitriol sería normal, con un fósforo en sangre más bajo y una TRP (reabsorción tubular de fosfatos referida a 100ml/FG) mayor (56). No obstante estos datos no solucionan los enigmas en los que se encuentra la HI. Existen pacientes con hipercalciuria en ayunas, teóricamente renal, con niveles de PTH normales, con restricción importante de calcio (57). Estos hallazgos coinciden con los de nuestro estudio (15), en el que a pesar de encontrar pacientes con hipercalciuria basal después de una dieta muy restrictiva en calcio de una semana de duración, en ninguno de ellos encontramos unos niveles elevados de PTH. En este mismo estudio, aplicando las mismas directrices que propugna PAK (34), se clasificaron 48 pacientes afectados de hipercalciuria en tres tipos: Tipo I, II y III (renal, hiperabsortivo tipo I e hiperabsortivo tipo II). Estos hallazgos coincidirían con estudios posteriores, más recientes,

efectuados en modelos animales, en los que se demuestra que la hipercalciuria normocalcémica, inducida en la rata por distintos mecanismos (administración de 1,25(OH)₂-vitamina D, furosemida o cloruro amónico) reproduciendo una hipercalciuria tipo intestinal / absortiva, renal u ósea. En este modelo animal no se encuentran elevaciones de PTH en las ratas con hipercalciuria de tipo renal, incidiendo además en los niveles bajos de PTH hallados en el modelo de hipercalciuria hiperabsortiva (51).

Estas discrepancias en la fisiopatología y en los hallazgos analíticos y bioquímicos en pacientes pediátricos con hipercalciuria "idiopática", ponen en evidencia la complejidad del proceso y la situación de confusión existente en el tema, que García Nieto (57) denomina "laberinto fisiopatológico".

Desde el punto de vista de herencia en esta patología existe un trabajo a destacar (58), en el que se concluye que la HI puede tener un patrón familiar (herencia autonómica dominante) o un patrón esporádico. El tipo de hipercalciuria, absortiva o renal, es el mismo en los miembros afectados de la misma familia y evidentemente el tipo más frecuente es el absortivo.

Los estudios densitométricos en niños con hipercalciuria demuestran un descenso de la densidad ósea en la zona cortical del hueso mientras que la densidad en la zona de la columna lumbar no hay alteraciones (54). Estudiados los padres de estos pacientes se vió que únicamente las madres de los niños con HI tenían una densitometría similar a las de ellos, no los padres. En familias

con niños afectados de HI se han publicado un 40.2% de osteopenia (-1DS) en esos niños, y en sus padres afectados de HI existía en un 43%. En esas familias cuando no había osteopenia en los padres con HI, en los hijos, también con HI si existía en un 36.2% (55). Esto sugiere que existe un factor genético importante, no establecido actualmente que juega un papel en la hipercalciuria.

Causas de hipercalciuria en el niño.

Hipercalcemias

- Intoxicación por vitamina D
- Hiperparatiroidismo
- Síndrome de Williams
- Leucosis, cáncer
- Sarcoidosis
- Otras granulomatosis

Nutricionales

- Hiperabsorción de calcio
- Hiperabsorción de sodio
- Aportes insuficientes de fosfatos

Yatrógenas

- Intoxicación por Vitamina D
- Furosemida
- Corticoterapia

Tubulopatías

- Síndrome de Bartter
- Acidosis tubular distal
- Síndrome de De Toni Debré Fanconi
- Raquitismo hipofosfatémico vitaminorresistente familiar
- con hipercalciuria
- Síndrome hipomagnesemia hipercalciuria
- Diabetes renal
- Pseudohipoaldosteronismo

Enfermedades endocrinas

- Hiperparatiroidismo
- Hipoparatiroidismo
- Diabetes mellitus

Artritis crónica juvenil

Inmovilización

Idiopática

- Hiperabsortiva
- Renal

1.8 Inmovilización

Concepto:

Acción o efecto de inmovilizar o inmovilizarse (59).

Método de tratamiento de determinadas afecciones o heridas que consiste en mantener una posición de inmovilidad por diversos métodos, de todo el cuerpo o parte del cuerpo.

Desde el punto de vista ortopédico / traumatológico no se trata el tema inmovilización como tal, ni tampoco sus complicaciones de manera pormenorizada. Se habla de ella dentro de los métodos de tratamiento de las fracturas infantiles como procedimiento terapéutico incruento u ortopédico, y se clasifican en:

1 Inmovilización escayolada inmediata, cuando la fractura está correctamente reducida

2 Inmovilización escayolada secundaria, aplazada por la existencia de edema, desplazamiento de una fractura anterior o tras un periodo de tracción esquelética.

Aunque no se trata el tema en sí mismo si se menciona en general la necesidad de movilización precoz como objetivo primordial (60,61).

En los libros de medicina interna (62) y habitualmente dentro del capítulo de síndromes geriátricos existen consideraciones acerca de la inmovilización, sobre varios aspectos. La referencia más habitual es a las alteraciones del metabolismo secundarias a la falta de motilidad, que incluyen un balance cálcico y

nitrogenado negativo, probablemente relacionadas también con los trastornos gastrointestinales (estreñimiento, impactación fecal) y génito-urinarias (infección urinaria).

Tipos de inmovilización:

Parcial: el paciente tiene reducida la movilidad de una parte de sus extremidades, superior, inferior o ambas, pero puede mantener una actividad básica como la deambulacion.

Completa: el paciente permanece en situacion de decubito o semi-sentado y en ningun momento puede apoyar el peso de su cuerpo en el suelo.

A esta situacion se llega por enfermedades invalidantes sobre todo de origen neuro-muscular, congenitas y/o hereditarias, sean de etiologia metabólica, genética, etc., o adquiridas, de la etiologia que sea, infecciosa, neurológica y sobre todo traumática. Esa situacion comportará una adaptacion del organismo del paciente que variará según sea transitoria o definitiva.

Inmovilización y pérdida de hueso:

Según la ley de Wolff el esqueleto, osteoblastos y osteoclastos, no responde a demandas estructurales en esa situacion. La inmovilización determinará resorcion ósea sobre todo en áreas del hueso no sometidas a tensiones. El ejercicio riguroso tenderá a modelar el área esquelética que se encuentra reiteradamente sometida a stress, de ahí las diferencias encontradas en deportista jóvenes según el tipo de actividad que

desarrollen (por ejemplo los tenistas presentan un hueso trabecular mayor en la columna vertebral si los comparamos con los nadadores). Sin embargo parece ser que el ejercicio no da lugar a una producción aumentada de hueso en personas de más de 45 años, a menos que la masa ósea de partida estuviera en cifras muy bajas.

Paradójicamente el ejercicio es protector en pacientes con anorexia nerviosa (63). Se demuestra una disminución importante de la masa ósea en pacientes afectas de anorexia en comparación con pacientes sanas, aunque esta diferencia no existe en aquellas anoréxicas que seguían desarrollando ejercicio físico. Probablemente la hiperactividad de esas pacientes con su afán de perder peso les proteja parcialmente contra la pérdida de masa ósea derivada de su situación nutricional.

En definitiva la fuerza y el stress mecánico sobre los huesos contribuyen a prevenir la pérdida de masa ósea y al revés, la ausencia de tensión da lugar a osteoporosis. La inmovilización y la ingravidez tienen como resultado una pérdida acelerada de hueso.

Desde 1952 existen publicaciones que demuestran la disminución de densidad ósea en pacientes inmovilizados en cama como medida terapéutica en determinadas y variadas patologías: lumbalgias, intervención de escoliosis, lesiones medulares y tetraplejia (64,65,66,67).

La inmovilización por múltiples fracturas (Cast Síndrome) (68) provoca hipercalcemia e hipercalciuria secundaria.

La hipercalciuria con o sin hipercalcemia asociada a parálisis, grandes quemados, fracturas, astronautas y voluntarios sanos tiene como común denominador la inmovilización en cama de sujetos previamente deambulantes.

Los altos niveles de calcio, fósforo e hidroxiprolina en orina indicarían que tanto la matriz proteica orgánica como la mineral del hueso han sido removidas.

Las fuerzas mecánicas esenciales para el mantenimiento del hueso, de todos los huesos, han desaparecido, lo que impide el estímulo de la formación ósea. Este fenómeno es más importante en los varones que en las mujeres y por eso ellas tienen menos osteoporosis en la inmovilización (69).

En un estudio en pacientes inmovilizados por una única fractura (70), siempre de un hueso sostenedor del esqueleto, la mitad presentaban entre 4 y 21 días después de la inmovilización, la otra mitad no. En este estudio no se confirma que todos los niños inmovilizados presenten hipercalciuria.

Pacientes con lesión neurológica de columna vertebral (71) presentan calcemias normales y calciurias elevadas pese a la dieta hipocálcica, en todos los sujetos.

En pacientes con lesión medular (72) (spinal cord injury: SCI) de larga evolución la larga evolución de la inmovilización parece paralizar la estructura ósea de forma que el calcio no sería liberado del hueso de la misma forma que en inmovilizados durante poco tiempo. Parece entonces que el paso del tiempo

protege, o que los mecanismos reguladores de la resorción / formación ósea se acomodan a esa situación.

Estudios similares en niños inmovilizados con parálisis cerebral (73), demuestran la aparición de hipercalciuria solo en parte de los niños. Concluyen que en estos casos la osteopenia / pérdida de masa ósea está influenciada tanto por la inmovilización como por el uso de medicación anticonvulsivante y por las dificultades dietéticas que presentan estos niños.

En cuanto a la no aparición de hipercalcemia el mecanismo sería el siguiente: La resorción ósea provoca hipercalciuria y supresión del eje PTH - 1,25, dihidroxi VitD, manifestada como valores normales, normales altos o altos valores de calcio sérico, incremento de la calciuria y aumento del fósforo sérico. La supresión del eje PTh - 1,25 VitD induce una mayor reabsorción de calcio en el túbulo distal, con lo que disminuye la síntesis de VitD y disminuye la absorción intestinal de calcio. Parece ser un mecanismo protector de la hipercalcemia que solo aparecería en situaciones de resorción masiva del esqueleto o cuando coincidiendo con la inmovilización existiera una reducción del filtrado glomerular, con limitación del riñón para excretar el calcio.

Andrews (74) demuestra en pacientes de edades entre 7 y 15 años, con fractura de fémur, inmovilizados y con tracción un periodo entre 5 y 9 semanas una elevación de la calciuria

estadísticamente significativa a las 3 semanas y todos normalizan esas cifras a las 4 y 7 semanas de la movilización.

Incluso existen estudios que corroboran el mismo hecho en personas sanas con reposo absoluto en cama, escayoladas o no (75,76) en las que la pérdida de masa ósea medida en el calcáneo aumentaba durante 5 - 6 semanas hasta alcanzar pérdidas de un 30% de la misma.

Una situación que planteó un estudio similar fue la ingravidez. Los astronautas si bien no están encamados si flotan en el espacio de manera que su esqueleto no está sometido a ningún tipo de presión. Existen estudios en astronautas de los vuelos Apolo y del programa Skylab con resultados no muy concluyentes, aunque parece ser que en los vuelos largos existiría un balance negativo cálcico de 4 gramos/mes, con riesgo de fracturas (77). El ejercicio en general y los ejercicios con pesas pueden reducir algo esa pérdida ósea, aunque no totalmente (78).

La única forma de revertir la situación creada por la inmovilización en cama es la bipedestación. Se ha demostrado que dos o más horas al día de bipedestación directa invierten los cambios del metabolismo mineral inducidos por el reposo (79). Sin embargo el soporte de pesos es mucho menos eficaz para limitar la pérdida de hueso.

Inmovilización / litiasis :

El origen de este estudio fue la revisión de las litiasis que llevamos a cabo en 1996 (80) en el que se analizaron 112 pacientes con litiasis renal diagnosticados en un periodo de 19 años en nuestro hospital. La litiasis representaba un caso por cada 4500 admisiones generales del hospital, era equivalente su presentación en niños y niñas (54.5% vs 45.5%) y la edad media del diagnóstico era de 8.2 años, destacando 4 casos por debajo del año de edad. Existían antecedentes familiares de litiasis renal en un 47.3% de los casos. Antecedentes de ITU existían en un 33% de pacientes y uropatía acompañante en un 15%.

El estudio metabólico destacó que en un 23.3% de los pacientes existía alguna alteración metabólica, la más importante, la hipercalciuria en un 84% de ellos (21 pacientes), primaria en 18 de ellos y secundaria a sarcoidosis, histiocitosis X y metástasis tumoral en otros 3. Dos pacientes tenían una ATD, 15 (13.4%) presentaban una inmovilización completa como antecedente, 8 por enfermedad invalidante y 7 por un traumatismo o fractura, con una media de 63 días de inmovilización. Este fue el punto inicial que nos planteó la puesta en marcha del estudio de la hipercalciuria por inmovilización en el niño.

Aunque la enfermedad litiásica es infrecuente en la infancia (81,82) su prevalencia se sitúa en 1/4500 admisiones en un hospital pediátrico (83,84). La existencia de antecedentes familiares en un 25% de los casos tendría relación con la hipercalciuria, posiblemente en forma de herencia autosómica dominante como han

descrito algunos autores (85). La asociación ITU/Litiasis que nosotros encontramos en la tercera parte de nuestros pacientes también es un dato descrito en series europeas y americanas (86). En cuanto al antecedente de inmovilización que en nuestra serie fue superior al 10% lo vimos citado en otras series (87) pero con una frecuencia inferior a la nuestra (86), aunque es posible que el motivo sea que el nuestro es un centro de referencia de enfermedades neuromusculares.

Haremos mención de 2 series de gran número de pacientes, muy próximas en cuanto a ámbito geográfico a la nuestra. La primera (88) de autores de nuestra propia ciudad pero publicada 16 años antes que nuestra serie no coincide con la nuestra en la prevalencia (la sitúa en 1/1000 pacientes hospitalizados). Los hallazgos en cuanto a aparición de ITU previa o durante el momento del diagnóstico son similares (27% vs 25%), aunque la incidencia de hipercalciuria fue mayor en nuestra serie (21 vs 7 pacientes). No se cita ningún paciente con litiasis secundaria o atribuible a inmovilización, posiblemente porque no se preguntó dicho antecedente ya que teniendo en cuenta el número de casos (130 vs 112 la nuestra) deberían haberse encontrado un número considerable de pacientes. Esto sugiere o bien que no existía ninguno o no se piensa en la posibilidad de la inmovilización como causa de la misma.

La segunda serie analizada, es un estudio de 81 casos de litiasis recogida en un periodo de 20 años en un servicio pediátrico de unas características similares al nuestro (89). En este estudio

tampoco se hace referencia a la inmovilización como factor predisponente al desarrollo de una litiasis posterior. Pensamos que tampoco estaba en la mente de los revisores el constatar este factor.

Existen publicaciones de casos aislados de litiasis (90) en los que se descartan todas las posibles causas que no sean la inmovilización y la ingravidez como factores de gran influencia en la masa muscular y ósea.

Actividad física y aumento de hueso:

El ejercicio constituye uno de los factores determinantes de aumento de hueso (91). La actividad física iniciada en etapas precoces de la vida tiene como consecuencia un elevado contenido de mineral óseo y unas mayores dimensiones de los huesos de las extremidades inferiores. Probablemente y en ese aspecto sea más importante la actividad atlética a largo plazo que una actividad física intensa pero corta.

Todos estos estudios han sido realizados en adultos de todas las edades, pero no en niños. No hemos encontrado estudios detallados en poblaciones pediátricas que pormenoricen los efectos de la inmovilización en niños en todos sus aspectos, óseos y metabólicos, así como tampoco los resultados obtenidos tras la movilización después de un reposo absoluto, sea corto o prolongado.

¿Qué pacientes pediátricos están inmovilizados?

Por indicación médica como tal ninguno.

Los politraumatizados, con fracturas que requieran tracción previa a la corrección (cada vez menos, al ser la corrección quirúrgica el tratamiento de elección en casi todos los casos), sobre todo cuando ocurren en miembros inferiores (fémur), o luxaciones congénitas de cadera, necrosis asépticas de cabeza femoral, etc., procesos en los que la deambulacion e incluso la sedestacion son imposibles.

Desde el punto de vista neurológico aquellos procesos que cursan con alteraciones de la conciencia que impiden la movilización del paciente.

Efectos secundarios esperables:

Pérdida de masa ósea con posibilidad de fracturas posteriores, hipercalcemia relativa (posiblemente dentro de los límites normales - altos) e hipercalciuria con riesgo de aparición de litiasis, nefrocalcinosis, síndrome de hematuria - hipercalciuria. Todo ello estará probablemente en relación con el tiempo que el paciente permanezca en esa situación, y posiblemente con otros factores como la hidratación, alimentación, presencia de infecciones intercurrentes, etc.

Medidas a tomar durante la inmovilización:

Movilizaciones parciales y rehabilitación en la cama mientras dure el proceso, aunque desde el punto de vista óseo no sean medidas efectivas que impidan la pérdida de masa ósea. Otras medidas como aporte de calcio en la dieta, Vitamina D, calcitonina o tiacidas pueden ser útiles al menos parcialmente.

2 JUSTIFICACION Y PROPOSITO

2 JUSTIFICACION Y PROPÓSITO

La inmovilización ha sido considerada factor de riesgo de litiasis renal en pacientes sometidos a ella, al ser responsable de una osteopenia - osteoporosis subsiguiente que ocurre al cabo de un tiempo no bien definido. Esta alteración en el remodelamiento óseo sugiere un aumento de resorción ósea que generaría un aumento en la oferta renal de calcio, con una hipercalciuria secundaria que sería la responsable de la litiasis.

La relación inmovilización-litiasis viene mencionada en los libros de texto como referencia a la etiología de la litiasis en el adulto, aunque no hay referencias bibliográficas, al menos recientes, de este hecho en la infancia.

En la revisión de nuestros casos de litiasis en el niño (80), en un periodo de 19 años valoramos 112 casos. De ellos un 13.4% (15 niños) tenía como antecedente una inmovilización prolongada. En 9 de estos 15 existían datos analíticos de hipercalciuria, lo que representaba el 8% del total de las litiasis. Es decir, el 8% de niños afectados de cálculos renales en nuestra serie tenían como causa una hipercalciuria que posiblemente fuera debida a un periodo de inmovilización completa de duración variable. Unos pacientes habían precisado inmovilización por una enfermedad invalidante (8 casos), otros por traumatismo o fractura (7 casos), y el tiempo medio de inmovilización había sido muy elevado (M = 63 días), pero no se podían sacar conclusiones sobre el tema.

En base a estos hallazgos y ante la escasez de la bibliografía concreta sobre estos aspectos en el niño se decidió diseñar este estudio.

3. HIPOTESIS

3. HIPÓTESIS

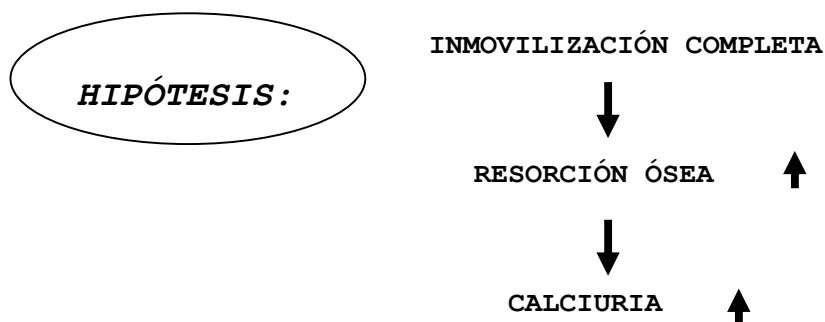
La INMOVILIZACIÓN COMPLETA provoca en todos los niños un aumento de la RESORCIÓN ÓSEA.

Una de las consecuencias de ello es la aparición de una HIPERCALCIURIA SECUNDARIA.

Esta hipercalciuria aparece en todos los niños aproximadamente en el mismo momento.

La demostración de este hecho puede permitir la prevención de patología ulterior. La hipercalciuria puede no manifestarse, pero en ocasiones puede ser responsable de patología posterior, como litiasis renal, Síndrome Hematuria-hipercalciuria o Nefrocalcinosis.

El conocimiento del momento en que aparece dicha hipercalciuria y de su cuantía permitiría establecer las medidas de prevención y tratamiento necesarios y determinar en que momento hacerlo, para evitar las consecuencias.



4. OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

1. Demostrar la existencia de hipercalciuria en niños inmovilizados.
2. Cuantificar las cifras de calciuria en estos niños.
3. Determinar en que momento de la inmovilización aparece la hipercalciuria.
4. Comprobar en que momento se normaliza la calciuria tras suprimir la inmovilización.
5. Comprobar la presencia o no de litiasis tiempo después del episodio de inmovilización.

5. MATERIAL Y MÉTODO

5.1 MATERIAL (PACIENTES)

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyen en el estudio todos los pacientes que cumplen los siguientes requisitos:

1 Cualquier edad y sexo

2 Que no padezcan una hipercalciuria previa ni historia personal o familiar de litiasis, infección urinaria, hematuria, anomalías ecográficas renales o inmovilización previa (nunca inmovilizados previamente).

3 Pacientes ingresados por problemas osteoarticulares que precisan inmovilización completa (el paciente permanece en decúbito o semisentado y en ningún momento puede apoyar el peso de su cuerpo en el suelo).

4 Que sigan la dieta normal correspondiente a su edad prescrita en el hospital.

5 Que la duración del ingreso con inmovilización previsible por el tipo de patología sea superior a 5 días.

6 Que acepten participar en el estudio (consentimiento verbal tras la explicación de los procedimientos).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Quedarán excluidos del estudio aquellos pacientes en situación de:

- 1 Inmovilización por enfermedad osteoarticular infecciosa.
- 2 Inmovilización por enfermedad osteoarticular de origen sistémico.
- 3 Inmovilización por enfermedad osteoarticular de origen tumoral.
- 4 Inmovilización por enfermedad infecciosa no osteoarticular que curse con fiebre o no.
- 5 Inmovilización por enfermedad neurológica invalidante, de larga evolución.
- 6 Hipercalciuria detectada en la primera determinación, o en los cinco primeros días de la inmovilización.
- 7 Infección urinaria previa (ITU), sospecha de ITU previa o concomitante con el proceso actual.
- 8 Pacientes que no cumplan el protocolo. Si se incluirán en el estudio aquellos pacientes que cumplan el protocolo de forma parcial, siempre que se recoja una muestra de orina inicial, una muestra durante la inmovilización y otra tras la movilización.
- 9 Pacientes que no cumplan los criterios de inclusión.

5.2 MÉTODOS

Periodo de reclutamiento de pacientes: 3 meses.

Número de pacientes: todos los que reunieron los criterios de inclusión.

CLÍNICO:

Cada día desde el inicio del estudio se solicita al departamento de admisión de hospitalización el listado de pacientes ingresados en el hospital con el fin de localizar los posibles candidatos a entrar en el estudio.

Se solicita el consentimiento verbal a los padres tras la información de la posibilidad de la aparición de hipercalciuria durante el proceso de inmovilización.

Se notifica al equipo de enfermería de la planta donde está ingresado de la puesta en marcha del estudio y de las normas de recogida de orina:

RECOGIDA DE ORINA PARA INDICE Ca/Creat

(vale para Ca/Creat, Mg/Creat, Proteinas/Creat, Ac Úrico/creat)

Debe recogerse una muestra de la segunda micción de la mañana en ayunas.

Al despertarse el paciente debe orinar sin que se recoja esa primera orina. Esperar aproximadamente 2 horas, permaneciendo el paciente en ayunas, sin tomar ni siquiera agua, y volver a orinar. Recoger esa segunda orina o parte de ella.

Calendario de recogidas de orina:

- T1 1ª Muestra: entre el día 1 y el 4 de la inmovilización
- T2 2ª Muestra: entre el 5 y 14 días
- T3 3ª Muestra: entre el 15 y 20 día
- T4 4ª Muestra: > 21 días
- T5 5ª Muestra: tras la movilización

Si los pacientes han de ser dados de alta antes de completar la recogida de todas las muestras y van a seguir inmovilizados, se les facilitan las peticiones y las fechas en que tienen que acudir al laboratorio. Si han iniciado la movilización se les cita a consultas externas de Nefrología con una muestra de orina para cursar el mismo día de la visita.

En aquellos que se detecten anomalías en la calciuria (tras la movilización) se continuará en seguimiento en Nefrología, considerándose que se trata de una patología que probablemente va

a requerir un estudio más profundo y posiblemente alguna medida terapéutica.

A aquellos pacientes que se dan de alta se les entrega una carta explicativa, a modo de recordatorio, para que puedan proseguir el estudio ambulatoriamente, así como la solicitud de laboratorio y la cita posterior para resultados, coincidiendo con sus visitas relacionadas con su proceso óseo (Anexo 1). Ese mismo modelo de carta se utiliza para la segunda parte del estudio que se expondrá a continuación.

Teniendo en cuenta que el origen del estudio fue la constatación de que en los pacientes con litiasis revisados a posteriori existía un porcentaje de los mismos con historia previa de inmovilización, variable en todos ellos, pensamos que sería muy útil conocer si a fin de cuentas aparecían cálculos después de la conclusión de nuestra investigación. Es decir si pese a constatar la desaparición de la hipercalciuria, caso de suceder este hecho confirmando nuestra hipótesis inicial, en pacientes dados de alta pudiera aparecer una hipercalciuria, o incluso si en ausencia de esta pudiera aparecer una litiasis posterior.

Por este motivo diseñamos una:

Segunda parte del estudio:

Los pacientes fueron vueltos a estudiar clínica, analítica y radiológicamente a los 5 años del primer estudio con el propósito

de conocer su estado actual y de saber si habían tenido litiasis.

Para ello se procedió a:

1 Llamada telefónica a cada uno de los pacientes de la lista inicial mediante los datos de filiación existentes en la historia clínica o en el Servicio de Admisión de Hospitalización del hospital.

2 Se les explicó el porque de la llamada y se les ofreció una revisión clínica, analítica y radiológica en la fecha que al paciente le fuera bien.

3 Aquellos pacientes que aceptaron fueron citados en el hospital y sometidos a:

A/ Interrogatorio: sintomatología en relación a la presencia de cálculos (dolor abdominal, disuria, hematuria, etc.) acontecida en el tiempo transcurrido desde el alta y que hubiera generado visita por su cabecera o en nuestro servicio de urgencias.

B/ Análisis de orina: Índice Ca/Creat recogido en las mismas condiciones que en análisis ya mencionados (2ª micción en ayunas dos horas después de la primera).

C/ Radiografía simple de abdomen.

D/ Caso de historia de sintomatología urinaria, alteraciones en el índice Ca/Creat o en la RX de abdomen se practica una **Ecografía renal** con el fin de confirmar o descartar de forma más fiable la existencia de una litiasis. No se incluyó la Ecografía en el protocolo de entrada por

considerar que la negatividad de los puntos A, B y C excluye de forma satisfactoria la posibilidad de un cálculo.

ANALÍTICO

Determinación del cociente Ca / Cr (Calcio / Creatinina) en mg/mg, en el laboratorio por vía normal.

Método de laboratorio:

- Determinación de la Creatinina urinaria: Reacción cinética Jaffé amortiguada sin desproteínización en autoanalizador COBAS ÍNTEGRA 800 (ROCHE DIAGNOSTICS).
- Determinación del Calcio urinario: Método según Schwarzenbach con o-cresolftaleína complexona en autoanalizador COBAS ÍNTEGRA 800 (ROCHE DIAGNOSTICS).

TABLA 1: Valores normales de la calciuria

2.38 +/- 0.66 mg/kg/24h (2).

En niños españoles los valores son de (3):

Lactantes <2 años:

mg/kg/día: M = 2.086 +/- 0.184

P 95 = 4.860

M + 2DS = 4.99

Ca/Creat: M = 0.89 +/- 0.015

P 95 = 0.47

2 a 15 años:

mg/kg/día: M = 1.788 +/- 0.085

P 95 = 3.880

Ca/Creat: M = 0.124 +/- 0.005

P 95 = 0.270

ESTADÍSTICO

Cálculo de la muestra: Utilizamos para calcular el tamaño de la muestra la fórmula (92,93):

$n = z^2 \times \delta^2 / e^2$, donde queremos saber el número n de individuos necesario para estimar, con precisión de +/- 0.1 puntos la calciuria referida en forma de índice. Puesto que conocemos la desviación tipo de la calciuria según estudio multicéntrico nacional (2DS = 0.158), aplicamos la fórmula aceptando un riesgo = 0.05, lo que nos dice que son necesarios 10 pacientes ($n = 1,96^2 (z^2) \times 0,158^2 (\delta^2) / 0,1^2 = 10$).

Se planteó un tratamiento estadístico para los datos obtenidos mediante el Análisis de la Varianza para Datos Apareados, suponiendo que se consiguieran datos analíticos de todos los pacientes en todos los estadios planeados (T1, T2, T3, T4 y T5).

Caso de no conseguir todos los datos de todos los pacientes en todos los estadios, posibilidad probable dado el gran número de recogidas de orina para cada uno de ellos, se decidió utilizar también un T-Test para grupos pequeños independientes mediante comparación de medias y DS, prueba menos potente aunque también válida.

Para la recogida de datos se diseñó una Hoja de recogida de datos (Anexo 2).

6. RESULTADOS

6. RESULTADOS

Se reclutaron 37 pacientes, de los cuales 4 fueron excluidos: un paciente que fue diagnosticado de Lupus Eritematoso Sistémico posteriormente al ingreso y tres pacientes no completaron el estudio.

33 pacientes fueron considerados válidos para el estudio mediante la aplicación del tratamiento estadístico para grupos pequeños independientes, comparación de medias y DS (T-Test).

Edad: Media = 7,6 +/- 4,1 años (r = 2a y 3m - 16a y 5m)

Sexo: M/V = 10 niñas / 23 niños.

Diagnósticos:

Intervención de escoliosis 2 pacientes

Patología de cadera 6 pacientes

Perthes 7 pacientes

Fractura de fémur 12 pacientes

Epifisiolisis del fémur 2 pacientes

Patología traumática de rodilla 2 pacientes

Fractura de tibia y peroné 2 pacientes

Datos de los pacientes

Sexo	Edad	T1	T2	T3	T4	T5	día post movilización	Diagnóstico	
1	V	13a	0.074	0.47	-	0.60	0.24	20	Cadera
2	M	10,5a	0.13	0.297	0.3	0.34	0.26	32	Cadera
3	V	2a9m	0.035	0.35	0.48	-	0.18	20	Cadera
4	V	4a	0.20	0.319	0.60	-	0.20	21	Cadera
5	V	4a2m	0.20	0.438	-	0.608	0.18	60	Cadera
6	V	3a9m	0.141	0.269	-	0.51	0.18	21	F. Fémur
7	M	3a8m	0.24	0.622	-	0.816	0.208	40	F. Fémur
8	V	4a	0.09	0.657	0.71	0.876	0.038	42	F. Fémur
9	M	3a9m	0.21	0.41	0.608	0.495	0.014	¿?	F. Fémur
10	M	5a	0.17	0.364	0.36	0.622	0.081	24	F. Fémur
11	V	5a9m	0.053	0.59	0.767	0.834	0.24	¿?	F. Fémur
12	V	6a10m	0.11	0.382	0.413	0.51	0.178	15	F. Fémur
13	V	12a	0.04	0.403	0.544	0.753	0.038	40	F. Fémur
14	M	5a	0.26	0.304	0.371	0.370	0.117	35	F. Fémur
15	M	12a	0.077	0.45	0.60	-	0.16	45	Perthes
16	V	5a	0.017	0.353	0.389	-	0.045	22	Perthes
17	V	11a3m	0.074	0.287	0.233	0.357	0.067	23	Perthes
18	V	6a3m	0.082	0.346	0.466	-	0.088	7	Perthes
19	V	16a5m	0.074	0.357	0.47	-	0.09	10	Perthes
20	V	5a5m	0.12	0.417	0.692	-	0.22	30	Perthes
21	V	5a	0.08	0.291	0.357	-	0.056	30	Perthes
22	V	5a3m	0.18	0.586	0.396	-	0.191	7	Epif. Fémur
23	V	14a	0.04	0.30	-	-	0.25	60	Menisco
24	M	14a4m	0.10	0.295	-	-	0.117	21	Escoliosis
25	M	2a3m	0.03	0.31	-	-	0.088	7	Traum.rodilla
26	V	4a	0.155	-	-	0.84	0.187	30	Cadera
27	V	14a9m	0.11	0.41	-	-	0.07	15	Tibia/peroné
28	V	4a4m	0.07	-	-	0.632	0.138	30	F. Fémur
29	M	11a6m	0.173	0.268	-	-	0.177	30	Epif. Fémur
30	V	10a	0.127	-	0.491	-	0.18	12	Politrauma
31	V	13a3m	0.26	0.533	-	-	0.24	15	F. Fémur
32	M	5a6m	0.12	-	0.59	-	0.028	30	F. Fémur
33	V	12a	0.134	0.59	-	-	0.11	42	Escoliosis

HIPERCALCIURIA POR INMOVILIZACIÓN

DIAGNÓSTICOS

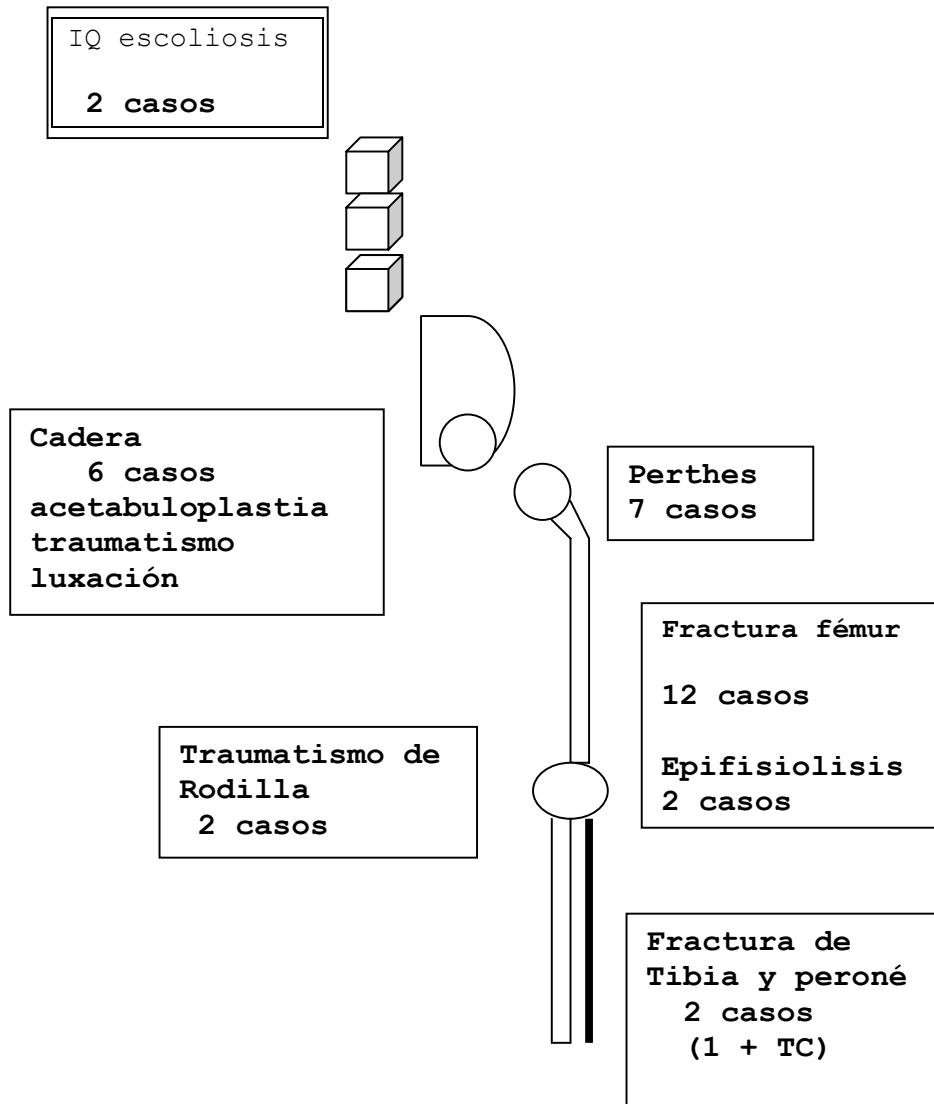


TABLA 2**HIPERCALCIURIA - INMOVILIZACIÓN****Indice Ca / Creat**

Grupos	n	M	DS	ESM
T1 (Basal = 1 al 4° día)	33	0,12	0,07	0,01
T2 (5 - 14 días)	29	0,40	0,12	0,02
T3 (15 - 21 días)	20	0,49	0,14	0,03
T4 (> 21 días)	15	0,61	0,18	0,05
T5 (Movilización completa)	33	0,14	0,07	0,01

En la TABLA 2 se expresan los resultados de los valores de la calciuria en los distintos tiempos de recogida de orina.

El número de determinaciones "n" fue diferente en la primera columna, no completándose en todos los pacientes todas las determinaciones como ya expusimos al principio. Sin embargo cuando analizamos las cifras medias obtenidas vemos claramente como la calciuria media, que es normal en la primera determinación, basal, cuando el paciente lleva menos de 4 días inmovilizado (entre 1 y 4), ya asciende de forma clara en la segunda determinación media a partir de los 5 días de inmovilización. Esa cifra no solo aumenta de forma evidente sino que supera de forma evidente los valores medios normales por los que nos regimos (TABLA 1).

Los valores medios obtenidos van aumentando paulatinamente conforme lo hacen los días de inmovilización, T3 (de 15 a 21d) y T4 (más de 21d). En la última fila del cuadro se aprecia como los valores medios obtenidos cuando el paciente ya ha iniciado su movilización completa, inicio de la bipedestación, se han normalizado totalmente.

Tal como planteamos al inicio del estudio decidimos utilizar todos los datos válidos para tener una primera valoración estadística mediante una comparación de medias y desviaciones estandar (T-Test), al no disponer de todas las determinaciones de calciuria de todos los pacientes en todos los grupos.

TABLA 3

TRATAMIENTO ESTADÍSTICO: T-TEST

		T2	T3	T4	T5
T1	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	NS
	IC 95%	-0.33 a -0.23	-0.43 a -0.31	-0.56 a -0.42	-0.05 a 0.01
T2	p	-	NS	< 0,001	< 0,001
	IC 95%		-0.17 a -0.01	-0.30 a -0.12	0.21 a 0.31
T3	p	-	-	NS	< 0,001
	IC 95%			-0.23 a -0.01	0.29 a 0.41
T4	p	-	-	-	< 0,001
	IC 95%				0.40 a 0.54

Cuando comparamos estadísticamente las cifras medias obtenidas en los distintos momentos de la evolución de los pacientes vemos lo siguiente:

La calciuria basal se eleva de forma muy significativa estadísticamente a los 5 - 14 días de la inmovilización del paciente (comparación T1 - T2). Sigue aumentando con la misma significación estadística a las 2 - 3 semanas y por encima de las 3 semanas (comparación T1 - T3 y T1 - T4). Sin embargo no existen diferencias entre los valores medios conseguidos en la determinación basal y los conseguidos cuando el paciente ya ha iniciado su deambulación normal (comparación T1 - T5).

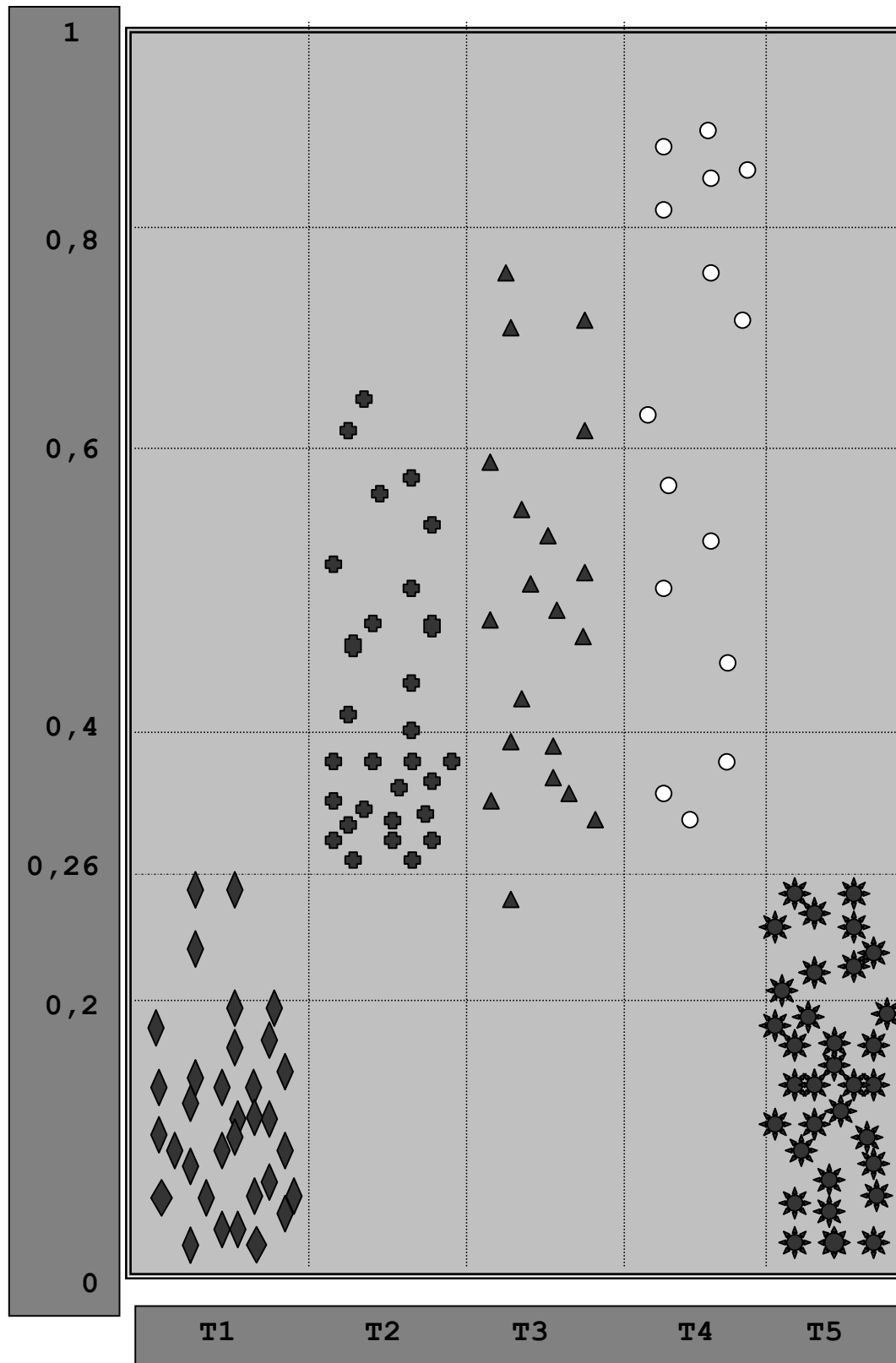
Si comparamos los valores medios de calciuria de los pacientes cuando llevan entre 5 - 14 días de inmovilización y los valores a las 2 - 3 semanas (comparación T2 - T3) no existen diferencias estadísticas. Sin embargo si las apreciamos si comparamos aquellos valores con los valores medios obtenidos cuando los pacientes llevaban más de tres semanas inmovilizados (comparación T2 - T4).

Si la comparación se hace entre los valores intermedios obtenidos con el paciente inmovilizado con los conseguidos al recuperar la movilidad las diferencias siempre son muy significativas, sobre todo cuanto más se avanza en la inmovilización (comparación T2, T3 y T4 con T5). Sucede de la misma forma que al comparar todos esos mismos valores con los basales.

En la figura siguiente se expresan gráficamente todos los resultados obtenidos. Puede verse la evolución de la calciuria en el tiempo expresada mediante el Índice Ca /Creat (mg/mg), valores en ordenadas de 0 a 1 mg/mg y en abscisas los tiempos en que se han recogido las muestras. La línea divisoria constituye el valor p95 de la calciuria según el estudio multicéntrico nacional.

FIGURA 1

HIPERCALCIURIA - INMOVILIZACIÓN
ÍNDICE CA / CREAT (mg / mg)



Comentamos previamente que al estratificar la recogida en cinco momentos desde el inicial hasta el post-movilización no pudimos recoger muestras de todos los pacientes en todos los momentos, lo que nos obligó a llevar a cabo un estudio estadístico menos potente (T-Test). Sin embargo un porcentaje suficiente de pacientes cumplía todos los requisitos de recogida si reagrupamos las muestras obtenidas, reduciendo a cuatro los momentos, tal como se explica a continuación. El análisis de la varianza puede aplicarse entonces.

Análisis del comportamiento de la calciuria en pacientes inmovilizados que reúnen todos los datos:

Desarrollo estadístico:

De los 5 momentos que inicialmente se determina la calciuria, y con el fin de obtener una muestra de pacientes suficiente con datos en los diferentes tiempos del análisis, se agrupa en un mismo momento el tiempo T3 y T4 que se llamará T3-4 . T1 lo denominaremos T basal (Tb) y T5 se llamará T postinmovilización (Tpost) para una mejor comprensión .

De este modo se consigue un grupo de 22 pacientes con valores de calciuria en los 4 tiempos (Tb, T2, T3-4, Tpost) en el que desarrollaremos el estudio.

Se someten los datos a un Análisis de la Varianza (MANOVA) para datos apareados en 4 tiempos distintos, obteniendo:

1) Descriptivo:

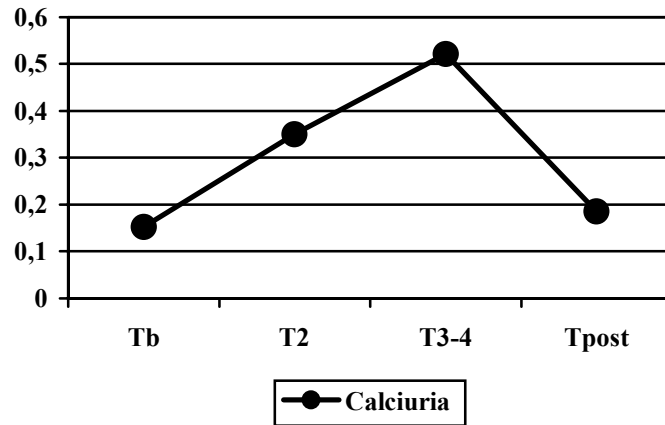
Tiempos	Media	Std.Dev.	N
Tb	0.153	0.131	22
T2	0.350	0.157	22
T3-4	0.521	0.183	22
Tpost	0.186	0.110	22

2) En el Manova del modelo global se comprueba la ausencia de autocorrelación en los datos (requisito para la validez del Manova) y se demuestra que hay diferencias significativas en la cifra de calciuria entre los diferentes Tiempos, por lo que se procede a un análisis más detallado estableciendo contrastes entre ellos, con el siguiente resultado:

3) Análisis por Contrastes:

Contraste	Dif. de medias calciuria	IC del 95% de la dif.	Valor de la t	Signific. De la t
Tb-T2	-0.197	-0.261÷-0.133	-6.405	<0.0001
T2-T3-4	-0.171	-0.238÷-0.103	-5.256	0.00003
T3-4-Tpost	0.335	0.261÷0.409	9.4288	<0.0001
Tb-Tpost	-0.033	-0.101÷0.035	-1.0134	0.322 (NS)
T2-Tpost	0.164	0.097÷0.231	5.0968	0.00005

Representación gráfica



Resultado:

La calciuria aumenta de forma significativa entre Tb y T2. También entre T2 y T3-4, para descender de forma significativa tanto para T3-4 como para T2 respecto a Tpost.

Sin embargo no hay diferencia entre Tb y Tpost lo que indica un retorno a los valores basales una vez concluida la inmovilización.

El análisis para comprobar la influencia de otras variables se efectúa con el sexo, y el tipo de patología del paciente, mediante un modelo mixto de Manova de medidas repetidas controlado por un factor (manova factorial) con dos o más niveles. Esto permite descubrir la posible interacción de alguno de los factores con la variable calciuria.

Sexo: No se encuentran diferencias significativas entre los dos sexos en ninguno de los diferentes Tiempos (No Interacción).

Conclusión: El sexo no influye en el valor de calciuria

Patología del paciente: La muestra se distribuye entre 4 tipos de diagnóstico: Epifisiolisis Fémur (N=1), Fractura (N=9), Luxación (N=5) y Perthes (N=7). El diferente tamaño de los grupos obliga a reducir el análisis a los dos grupos más numerosos Fractura y Perthes con serias limitaciones por lo reducido de la muestra y su diferente tamaño por lo que las conclusiones se deben tomar con mucha precaución.

No se encuentran diferencias significativas en el valor de calciuria entre Fractura y Perthes en ninguno de los tiempos (No Interacción).

Comentario sobre el fenómeno de confusión entre las variables tiempo y diagnóstico: Tanto una como otra tienen posibilidad de condicionar los valores de calciuria a nivel teórico, pero por el escaso número de contingente en los diferentes grupos diagnósticos es imposible controlar la posible confusión.

Resultados de la segunda parte del estudio:

El estudio posterior se llevó a cabo 5 años después del estudio de la calciuria mientras estaban inmovilizados.

Respondieron telefónicamente 30 de los 33 pacientes procedentes del estudio por inmovilización. De ellos únicamente 16 acudieron al hospital para la revisión acordada. Los otros 3, telefónicamente al menos, negaron cualquier sintomatología urinaria.

Sexo: 4 niñas y 12 niños.

Edad: M = 13.43 años (r: 7 a 21).

Historia clínica/interrogatorio: En ninguno de los 16 pacientes revisados existía historia de sintomatología urinaria, hematuria o dolor abdominal que hicieran pensar en la posibilidad de existencia de litiasis. Ninguno de ellos había acudido a nuestro servicio de urgencias por ese tipo de patología y tampoco a su médico de cabecera.

Calciuria (Índice Ca/Creat, mg/mg): M = 0.11 +/- 0.05 DS, ESM 0.01.

Rx de abdomen: Normal en los 16 pacientes.

No se practicó ninguna ecografía en los pacientes ante la negatividad de los apartados anteriormente expuestos, considerando suficientes los datos como para poder afirmar como descartada una litiasis renal cinco años después del episodio de inmovilización que dio como resultado una hipercalciuria secundaria que posteriormente desapareció.

Comparamos estadísticamente las cifras de calciuria obtenidas en esta última determinación con las cifras obtenidas en la primera conseguida cuando los pacientes iniciaban su inmovilización, cinco años antes, y que estaba dentro de los límites de la normalidad, no encontrando diferencias significativas, esto es, las cifras de calciuria cinco años después son normales.

Tampoco encontramos diferencias entre las cifras de calciuria actuales si las comparamos estadísticamente con las cifras de calciuria obtenidas tras la movilización de los pacientes, en el momento de su normalización.

El estudio cinco años después confirma que la inmovilización en este grupo de pacientes no ha sido responsable, al menos en este periodo, de la aparición de una litiasis.

7. DISCUSIÓN

7.1 Discusión del Material

La elección de pacientes en cuanto a cualquier edad y sexo se hizo en función de operatividad, para conseguir un número de pacientes suficiente en el tiempo previsto (tres meses). Esa elección limitaba el tipo de patología al azar.

En otro de los criterios de inclusión se establece que ningún paciente tenga antecedentes de litiasis, ni personales ni familiares, con el fin de reducir la posibilidad de enfermedad litiásica previa que pudiera enmascarar la fidelidad del estudio. Aunque no se conoce la incidencia exacta de litiasis en niños con antecedentes familiares de la misma, lo cierto es que en ambientes familiares de esa patología la incidencia en la descendencia es mayor. Lo mismo puede ocurrir en antecedentes de hipercalciuria, aunque es infrecuente que un adulto esté diagnosticado de esa patología, dado el escaso estudio metabólico de litiasis en los ambientes urológicos ambulatorios de la medicina primaria. La infección urinaria (ITU) asociada a gérmenes potencialmente litógenos (proteus e incluso E. Coli en ambientes metabólicos adecuados) como responsable de litiasis nos hizo descartar no solo pacientes con historia de probable ITU sino también aquellos que hubieran presentado algún episodio de hematuria. Esta sintomatología puede aparecer no solo en la ITU acompañada de disuria y síndrome miccional sino también en el contexto de la enfermedad litiásica e incluso en la hipercalciuria.

Las anomalías ecográficas previas, sospecha de uropatía, ectasias prenatales, en fin, aquellos procesos sospechosos de estasis urinario favorecedor de enlentecimiento del flujo y de la precipitación de sustancias cristalinas nos obligaron a incluirlo como un criterio negativo de inclusión en nuestro estudio.

Del mismo modo y teniendo en cuenta que el origen de este estudio fue la incidencia de inmovilización previa en una serie de pacientes con litiasis con ese antecedente, tuvimos que separar del grupo a estudiar aquellos pacientes que hubieran estado inmovilizados previamente.

La inmovilización definida como lo hemos hecho anteriormente (50), en la introducción, inmovilización completa, paciente en posición de decúbito sin apoyar en ningún momento el peso de su cuerpo en el suelo, ha sido otro de los factores imprescindibles para incluir pacientes en el grupo de estudio.

El criterio de que los pacientes hicieran la dieta normal del hospital nos aseguraba el aporte equilibrado / conocido de calcio, que sabemos por estudios previos que es el adecuado a la dieta de una población pediátrica (15), posiblemente justo y no excesivo ya que oscila entre los 800 y 1000 mg al día. Teniendo en cuenta que hay niños ávidos por los lácteos en condiciones normales, el hecho de que todos los pacientes estuvieran ingresados durante la inmovilización asegura que la ingesta de calcio es equivalente en general para todos ellos.

En este punto convendría una reflexión. Los pacientes sometidos a maniobras de inmovilización es posible que hayan sido también

sometidos a ayunas, por necesidades anestésicas casi siempre, ante la presencia de fracturas que hayan requerido rectificación. Este hecho no lo hemos recogido. No obstante es posible que ya sea por esa circunstancia, o bien porque desde el momento del accidente provocador de una fractura en los que la hubiere, o por el retraso que supone un procedimiento de inmovilización, ingreso posterior, etc., los niños a los que se recogió orina en las primeras horas tras el ingreso hubieran llevado una dieta restrictiva en calcio (y en todo), que influiría en el valor inicial obtenido. Esto explicaría ciertas diferencias entre unos valores y otros de los que aparecen en la tabla de valores de los pacientes (Material y métodos). Aunque no existen diferencias estadísticas entre esos valores iniciales y los valores obtenidos tras la movilización, en números globales, y dentro de los valores normales, sí hay diferencias (Basal: 0.12 ± 0.07 y Post-movilización 0.14 ± 0.07). También es cierto que el momento de recogida de la muestra tras la movilización oscila mucho entre unos pacientes y otros (de 7 a 60 días).

La razón de los criterios excluyentes utilizados fue evitar aquellas situaciones que puedan provocar interferencias en los resultados de las determinaciones. Pensamos que las enfermedades infecciosas óseas pudieran provocar una destrucción de hueso en si mismas, independientemente del factor inmovilización.

Del mismo modo las enfermedades reumatológicas sistémicas, tipo Lupus, reumatismos poliarticulares, fiebre reumática, etc,

podrían provocar también una destrucción ósea sobreañadida a la inmovilización.

No sabemos que efectos tiene la fiebre o un estado catabólico general sobreañadido a la inmovilización en el curso de una enfermedad infecciosa.

7.2 Discusión del Método:

Comentamos previamente que al estratificar la recogida en cinco momentos desde el inicial hasta el post-movilización no pudimos recoger muestras de todos los pacientes en todos los momentos, lo que nos obligó a llevar a cabo otro estudio estadístico (T-Test). Sin embargo un porcentaje suficiente de pacientes cumplía todos los requisitos de recogida si reagrupamos las muestras obtenidas, reduciendo a cuatro los momentos, tal como se explica a continuación. El análisis de la varianza puede aplicarse entonces.

No sabiendo en qué momento empieza el mecanismo por el que puede aparecer el aumento de calcio urinario nos pareció oportuno estratificar los tiempos de recogida, quizá demasiado ambiciosamente como después hemos podido comprobar. No obstante el mínimo exigido como tiempo probable de inmovilización fue de 5 días.

En pacientes inmovilizados durante largo tiempo, sobre todo adultos y sobre todo ancianos está demostrada la existencia de una osteoporosis secundaria con riesgo de fracturas. Del mismo modo existe una clara tendencia a que en ese tipo de pacientes aparezcan con mucha más frecuencia infecciones urinarias de repetición. Ambas situaciones aumentan el riesgo de litiasis. La hipercalciuria en estos pacientes no es un dato estudiado en las publicaciones revisadas, sin embargo es previsible que en mayor o menor medida existirá, teniendo en cuenta que la resorción ósea es un fenómeno demostrado en ellos. Lo que no sabíamos es en que

momento habría empezado. En cuanto al hecho de que hablemos de pacientes pediátricos no invalida esta teoría, aunque no tenemos datos bibliográficos al respecto.

Si en pacientes que reúnen los criterios de inclusión aparece una hipercalciuria en la primera determinación deberemos pensar en una hipercalciuria no atribuible al fenómeno inmovilización, ya sea idiopática, familiar, o secundaria a otra etiología.

¿Por qué no hicimos analítica sanguínea ni incluimos determinación de la calcemia?. Varias razones nos indujeron a ello:

Primero, nuestro objetivo era comprobar solo si la calciuria aumenta en situación de inmovilización y que patrón sigue, con el fin de evitar un porcentaje de litiasis futura (pero producida en ese momento).

Segundo, la determinación de la calcemia hubiera requerido también una lógica determinación de la PTH y de los factores más correlacionados con el metabolismo de calcio (fósforo, fosfatasas).

Tercero, una determinación de ese parámetro por paciente hubiera sido escasa. Debería entonces haberse hecho al menos el mismo número de determinaciones de calcemia que de calciuria.

Cuarto, nuestro objetivo era demostrar la existencia de hipercalciuria, no los mecanismos y razones por los que se produce.

Éticamente consideramos que no se debía proponer un estudio con extracciones de sangre reiteradas a pacientes niños, ya que el

balance beneficio - riesgo no estaba claro a favor del paciente, teniendo además en cuenta que la bibliografía al respecto hacía suponer que los resultados podían ser poco esclarecedores. Si en cambio la detección de la calciuria, porque en cualquier momento se podía actuar dietética y farmacológicamente.

No hemos pretendido hacer un estudio de otros marcadores antes de confirmar la hipótesis de la aparición de la hipercalciuria.

Existen en la actualidad varios marcadores de resorción - destrucción ósea fáciles de determinar: Fosfatasa ácida tartrato - resistente, hidroxiprolina urinaria, y otros no tan fáciles de determinar, por su elevado coste, por la complejidad de los procedimientos de cuantificación, etc., como las piridinolinas y desoxipiridinolinas, ICTPX, Crosslaps. No obstante este es un terreno en el que los avances son vertiginosos y que el marcador ideal hoy puede ser mañana considerado ineficaz. Por estos motivos consideramos, que aunque la calciuria es un marcador menos sensible que los demás, posiblemente más burdo y menos específico, por su facilidad de determinación y sobre todo por su relación directa con la litiasis y la patología urinaria que pretendíamos investigar, que era el parámetro ideal para este trabajo. Teniendo en cuenta además que las determinaciones se hacen a niños, la facilidad de recogida es primordial, evitándose manipulaciones innecesarias de pacientes que están ingresados por patologías de por sí estresantes como para añadir extracciones de sangre.

En cualquier caso, independientemente de los mecanismos implicados en la aparición de la hipercalciuria, que pueden ser investigados

en otros trabajos, lo que nosotros hemos pretendido demostrar en este estudio en todo momento es que la hipercalciuria aparece por el hecho de la inmovilización previa, es consecuencia directa de la misma y cuanto más prolongada sea esta mayor es aquella hasta un límite de tiempo (entre los valores de calciuria después de las dos semanas de inmovilización y aquellos conseguidos después de las tres semanas no hay diferencias estadísticas).

7.3 Discusión de los resultados:

Los dos métodos estadísticos empleados dan el mismo resultado: los pacientes inmovilizados que presentan una calciuria basal normal (T1), esto es, que no son hipercalciúricos, presentan un aumento de la calciuria que es significativo a partir de los 5 días de inmovilización (T2: 5 a 14 días). Estas cifras de calciuria siguen en ascenso en las determinaciones hechas a partir de los 14 días de estar inmovilizados (T3: 15 a 21 días) y todavía en la inmovilización más prolongada (T4: >21 días). Sin embargo no existen diferencias significativas en la calciuria entre los pacientes que llevan más de 14 días y más de 21 días (T3 y T4), lo que nos permitió reducir esos dos grupos en uno solo de forma que pudimos aplicar otro tratamiento estadístico con más potencia, con un número más reducido de pacientes pero con determinaciones más homogéneas. Los dos procedimientos dieron el mismo resultado. Esa misma circunstancia, no diferencias entre los valores de T3 y T4 hacen pensar en que a partir de un determinado tiempo de inmovilización (a partir de las dos semanas) la calciuria tiende a estabilizarse, como si existiera un mecanismo de adaptación a esa situación.

En cuanto a la segunda parte del estudio decidimos practicar únicamente una radiografía simple y una determinación de calciuria. Aunque la ecografía es un método más sensible para detectar una litiasis consideramos que la ausencia de clínica urinaria, la normalidad de la calciuria y la normalidad del examen radiológico son suficientes para descartar la litiasis renal en

estos casos. Hay que tener en cuenta que todos los pacientes habían sido explorados años antes durante su proceso previo, y que ante cualquier sintomatología relacionada con la litiasis hubieran acudido al hospital, lo que prácticamente nos aseguraba la negatividad de la exploración actual.

El predominio de varones sobre mujeres se debe totalmente al azar, 23/10, aunque correspondería a la mayor incidencia por ejemplo de las fracturas en los varones durante la infancia.

Por esas razones la variedad de los diagnósticos es relativamente amplia, dentro de las posibilidades de patologías que puedan originar inmovilización en la infancia. No obstante el corto número de casos con un mismo diagnóstico no permite establecer diferencias significativas. Tal como se aprecia al aplicar el modelo mixto Manova para ver la interacción de alguno de los factores con la variable calciuria vemos que no existen diferencias significativas entre los dos sexos en ninguno de los diferentes tiempos.

El sexo no influye en el valor calciuria, tal como se traduce de la aplicación del modelo estadístico. Esto es, el hecho de ser mujer o varón no influye en unos valores mayores o menores de calciuria, todos los pacientes elevan la calciuria por igual.

En cuanto a la patología del paciente, aunque la muestra se distribuye en distintos tipos de diagnóstico y obliga a escoger y reducir el análisis a los más numerosos, no existen diferencias significativas en el valor de calciuria entre fractura y Perthes en ninguno de los tiempos. De este modo se puede decir, teniendo

en cuenta el estudio estadístico practicado en nuestro grupo de pacientes, que la elevación de la calciuria durante el tiempo de inmovilización no depende del tipo de patología que originó esta inmovilización. Al menos en nuestros casos la hipercalciuria no se relaciona con la patología de base sino directamente con la inmovilización.

Con respecto a los artículos que relacionan inmovilización e hipercalciuria (68,69,70,71,72,73) algunos incluyen más parámetros que nosotros, en su afán de conseguir una explicación de la hipercalcemia, más que de la hipercalciuria. Existe una dieta hipercalcémica, con gran aporte de lácteos y preparados polivitamínicos para reforzar la dieta, procedimientos muy en boga en esos años. Como hemos comentado previamente todos nuestros pacientes recibían una alimentación con contenido en calcio conocido normal / bajo para sus necesidades. En cuanto a la calciuria no se especifica en qué momento empieza a detectarse, aunque parece que es a partir de la 4ª semana. El otro marcador de resorción ósea, hidroxiprolina urinaria, aparece elevada, lo que se interpreta como secundario a un aumento de destrucción ósea.

Estos resultados son comparables a los nuestros y confirman también nuestra hipótesis. Sin embargo en algunos pacientes con las mismas características no se encuentra ninguna anomalía ni en sangre ni en orina de ninguno de los parámetros testados. En esto sus resultados difieren de los nuestros. Todos los pacientes

estudiados por nosotros presentaron hipercalciuria, pero mucho más precozmente, ya en los primeros días de la inmovilización. También es cierto que nuestro objetivo era más preciso, queríamos saber a partir de que momento empezaba a aparecer el aumento urinario de calcio y por ello acotamos mucho las determinaciones, haciéndolas más frecuentes. La normalización ocurrió como en los pacientes de Rosen, todos nuestros pacientes, como los suyos, normalizaron la calciuria.

Nuestros pacientes constituyen un grupo mayor y se comportan de una forma más homogénea con respecto a la hipercalciuria. Nosotros hemos podido establecer una curva del comportamiento más detallada del calcio urinario, de su aparición y de su normalización posterior.

Los hechos constatados en esos artículos estarían en relación con el hallazgo de nuestro estudio en el que a partir de un tiempo determinado parece que la calciuria tiende a estabilizarse. Entre los valores de calciuria obtenidos a partir de los 14 días y los obtenidos después de tres semanas de inmovilización no existen diferencias significativas. Parece que la calciuria tiende a estabilizarse mediante algún mecanismo de protección que no sabemos determinar.

Parece que en los años transcurridos desde las primeras comunicaciones sobre los efectos de la inmovilización la situación no ha cambiado mucho. Se ha avanzado en la determinación de marcadores del metabolismo óseo, que permiten definir mejor que está pasando en el hueso y permitirían detectar mejor pequeños

aumentos de resorción. Sin embargo este es un terreno muy cambiante y esos marcadores no están al alcance de cualquier laboratorio y tampoco existen valores de referencia de la población general y menos en niños, lo que requeriría para su empleo el continuo uso de grupos control con las dificultades que eso comporta.

Lo que posiblemente ha mejorado es la estrategia quirúrgica en el ámbito de la ortopedia y actualmente se utiliza menos la inmovilización, apostando por la corrección quirúrgica de las fracturas, procedimiento más caro pero más eficaz, que reduce la estancia de los pacientes y acelera su recuperación.

El estudio nos sugiere una serie de Comentarios:

La limitación del estudio no permite responder preguntas que se suscitan al revisar los resultados.

¿Cual es la repercusión de la inmovilización en la estructura ósea?.

Suponiendo que la hipótesis inicial de que el origen de la hipercalciuria es óseo, mediante la aparición de una osteopenia durante la inmovilización:

¿Cuál es la evolución de esa posible osteopenia?

¿Sigue una evolución paralela a la de la hipercalciuria?

¿Es una osteopenia medible?

¿La población inmovilizada tiene una masa ósea a los cinco años equiparable a la de la población normal de su edad o es una población de riesgo de osteoporosis en la edad adulta?

¿Es preciso hacer densitometrías periódicas a la población pediátrica inmovilizada por encima de un tiempo determinado?

¿En la inmovilización por proceso infeccioso óseo o enfermedad sistémica con afectación ósea la evolución es la misma que en los casos estudiados? ¿La injuria directa a nivel óseo en esos procesos inflamatorios aumenta más la resorción?

¿El trauma quirúrgico influye sobre la resorción empeorando la hipercalciuria?

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES:

Las conclusiones del trabajo son:

- 1 La inmovilización produce hipercalciuria.
- 2 El aumento en las cifras de calcio urinario es significativo a partir de unas cifras iniciales normales.
- 3 Las cifras de calcio urinario se elevan en los primeros cuatro días que el paciente está inmovilizado y está en relación directa con el tiempo de duración de la inmovilización hasta un punto, las tres semanas de inmovilización. Después de este periodo tiene tendencia a estabilizarse, manteniéndose en cifras de aproximadamente el doble de las normales.
- 4 Al recuperar la movilización completa la calciuria se normaliza (Tiempo M = 56 +/- 17.3 días).
- 5 La normalización de las cifras de calciuria perdura a los cinco años de la movilización, y ninguno de los pacientes revisados ha presentado litiasis durante ese periodo.

Otras conclusiones relevantes:

- 6 El aumento de la calciuria no tiene relación con el sexo.
- 7 El aumento de la calciuria es igual en todas las patologías estudiadas.
- 8 Durante el periodo de hipercalciuria por inmovilización el paciente está en riesgo de litiasis, por lo que la situación implica controlar estrictamente otros factores de riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Garabédian M, David L, Dumas R, Mallet E. Métabolisme phosphocalcique normal et pathologique chez L'enfant. Flammarion Médecine - Sciences. Paris 1993. P 14-21
- 2 Ghazali S, Barrat TM. Urinary excretion of calcium and magnesium in children. Arch Dis Child, 1974, 49:97-101.
- 3 Estudio Colaborativo Multicéntrico Nacional (coordinador C. Loris). Calciuria normal en niños. An Esp Pediatr, 1983 ;18:156-157.
- 4 Kruse K, Kracht U, Kruse U. Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. Eur J Pediatr, 1984; 143:25-31.
- 5 Rodriguez Soriano J. Manejo renal del calcio y fósforo y su exploración funcional. An Esp Pediatr, 1983; 18:154-156.
- 6 Moore ES, Coe FL, McMann BJ, Favus MJ. Idiopathic Hypercalciuria in children: Prevalence and metabolic characteristics. J Pediatr, 1978;92:906.

7 García Nieto V, Melián JS, Ruiz A, Rizo G, Marco T, Sosa AM. Prevalencia de hipercalciuria en la isla de la Gomera. An Esp Pediatr 1998;49:421.

8 Reusz GS, Dobos M, Byrd D, Sallay P, Miltenyi M, Tulassay T. Urinary calcium and oxalate excretion in children. Pediatr Nephrol, 1995;9:39-44.

9 Dumas R. Les hypercalciuries: étiologies et traitement. Arch Pédiatr, 1997;4:351-358.

10 Karlen J, Aperia A, Zetterstrom R. Renal excretion of calcium and phosphate in preterm and term infants. J Pediatr, 1985, 106:814-819.

11 Matkovic V. Calcium and peak bone mass. J Intern Med 1992;231:151-160.

12 O'Brien KO, Abrams SA, Stuff JE, Liang LK, Welch TR. Variables related to urinary calcium excretion in young girls. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1996;23:8-12.

13 Esbjörner E, Jones IL. Urinary calcium excretion in swedish children. Acta Pediatr 1995;84:156-159.

- 14 Ballabriga A, Carrascosa A. Nutrición en la infancia y adolescencia. Madrid: ERGON, 1998.
- 15 Camacho JA, Alvarez ML, Orellana N, Gimenez A, García L. Hipercalciuria: estudio de 48 pacientes pediátricos. An Esp Pediatr, 1987;26:390-91.
- 16 Avaluació de l'estat nutricional de la població catalana (1992-1993). Departament de Sanitat y seguretat Social.
- 17 NIH consensus Development Pannel on Optimal Calcium Intake. JAMA 1994;272:1942-1948.
- 18 Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride. Washington, DC: National Academy Press, 1997.
- 19 American Dietetic Association. Dietary guidance for healthy children. J Am diet Assoc 1999;99:93-101.
- 20 La alimentación en España. Ministerio de Agricultura y Pesca. 1999.
- 21 Johnston s. El calci en l'alimentació infantil. Pediatr Catalana 2001;61:72-73.

22 Allen LH. Calcium bioavailability and absorption: a review. *Am J Clin Nutr* 1982;35:783-808.

23 Carrascosa A, Del Río L, Gussinyé M, Yeste D, Audi L. Mineralización del esqueleto óseo durante la infancia y adolescencia. Factores reguladores y patrones de normalidad. *An Esp Pediatr*, 1994;40:246-252.

24 Yeste D, Del Rio L, Gussinyé M, Carrascosa A. Densidad mineral ósea en lactantes y niños (0-4 años), a nivel de columna lumbar. Patrones de normalidad. *An Esp Pediatr* 1998;43:248-252.

25 Yeste D, Del Rio L, Gómez L, Gussinyé M, Carrascosa A. Normal patterns of apparent volumetric bone mineral density in children and adolescents: correlation with projected bone mineral density. *Acta Paediatr* 1999;428(suppl):130.

26 Yeste D, García-Reyna N, del Río L, Gussinyé M, Albisu MA, Vicens E, Carrascosa A. Evolució del contingut mineral ossi total en la pubertad. Estudi per densitometria radiològica de doble energia (DEXA). *Pediatr Catalana* 2001;61:74-78.

27 De la Piedra Gordo C, Torres Jimenez R. Utilidad de los marcadores de remodelamiento óseo en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad ósea de paget, Hiperparatiroidismo primario, hipercalcemia tumoral y osteoporosis postmenopáusica. I.

Marcadores de formación ósea. An Med Intern (Madrid) 1990;7:480-486.

28 De la Piedra Gordo C, Torres Jimienez R. Utilidad de los marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad ósea de Paget, hiperparatiroidismo primario, hipercalcemia tumoral y osteoporosis postmenopáusica. II. Marcadores de reabsorción ósea. An Med Intern (Madrid) 1990;7:534-538.

29 De la Piedra C, Rapado A. Nuevos marcadores de resorción ósea. REEMO, 1994;3:58-64.

30 Rapado A. Recientes avances en el metabolismo de la Vit D. An Esp Pediatr, 1983;18:153-154.

31 Suki WN, Rouse D. Mechanism of calcium transport. Mineral Electrolyte Metab, 1981;5:175-182.

32 Suki WN. Calcium transport in the nephron. Am J Physiol, 1979;237:F1-F6.

33 Isogna KL, Broadus AE. Hypercalciuria as a Metabolic disease. Seminars in Urology, 1984;Vol II,1:20-33.

34 Pak CYC, Kaplan R, Bone H, Townsend J, Waters O. A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciurias. *N Engl J Med*, 1975;292:497.

35 Pak CYC, Nicar MJ. Long-term persistence of metabolic abnormalities in absorptive or renal hypercalciuria. *Lancet*, 1981;14:356-359.

36 Orellana N, Alvarez L, Camacho JA, Guardia E, Gimenez A. Screening of hypercalciuria in childhood. III African, Mediterranean and Near East Congress of Clinical Chemistry. Sevilla. Sept. 28 - Oct 2, 1986.

37 Stapleton FB, Nor HN, Jerkins GR, Roy S III. Urinary excretion of calcium following and oral calcium loading test in healthy children. *Pediatrics*, 1982;69:594-597.

38 Camacho JA, Orellana N, Alvarez L, Costa X, García L. Hypercalciuria. A study protocol. III African, Mediterranean and Near East Congress of Clinical Chemistry. Sevilla. Sept 28 - Oct 2, 1986.

39 Mathieu H, Kasse MC. Lithiase urinaire. En *Néphrologie Pédiatrique*. Ed Flammarion Médecine et Sciences. Paris 1983. P 211-221.

40 Coe FL, Parks JH, Asplin JR. The pathogenesis and treatment of kidney stones. N Engl J Med, 1992;327:1141-1152.

41 Pak CYC. Kidney stones: pathogenesis, diagnosis and therapy. In: Avioli LV, Krane SM (eds). Metabolic bone disease and clinically related disorders. 2nd edn. Saunders, Philadelphia, 1990 ; 823-849.

42 Harangi F, Györke Z, Melegh B. Urinary glycosaminoglycan excretion in healthy and stone-forming children. Pediatr Nephrol 1996;10:555-558

43 Areses R, Arruebarrena D, Arriola M, Mingo T, Ugarte B, Urbieta MA. Estudio Haurtxo. Valores de referencia del citrato en plasma y orina en la edad pediátrica. Nefrologia, 1994;14:302-307.

44 Areses R, Urbieta MA, Arriola M, Arruebarrena D, Garrido A, Mingo T, Ugarte B. Estudio Haurtxo I. Valores de referencia del ácido úrico en sangre y orina en la infancia. Nefrologia, 1991;9:321-326.

45 Areses R, Urbieta MA, Arriola M, Mingo T, Arruebarrena D. Estudio Haurtxo. Valores de referencia de la excreción de ácido oxálico en la edad pediátrica. Nefrologia, 1992;12:259-263.

46 Ariceta G, Rodriguez Soriano J, Vallo A. Magnesium homeostasis in premature and full-term neonates. *Pediatr Nephrol*, 1995;9:423-427.

47 Velasco J, Alvarez ML, Orellana N, Camacho JA. Estudio del calcio, magnesio y fósforo en orina de 24 h en niños normales y con enfermedad renal. VI Congreso Nacional de la SEQC. Pamplona 1987 (Libro de resúmenes).

48 Royer P, Manigne P, Niaudet P. Tubulopaties Héritaires. En *Néphrologie Pédiatrique*. Ed Flammarion Médecine-Sciences. Paris. 1983. 62-96.

49 Craig B Laugman. Disorders of Phosphorus, calcium and vitamin D. En *Pediatric Nephrology*. MA Holliday, TM Barrat, ED Avner. ED Williams & Wilkins. Baltimore. 1994. P 611-624.

50 Coe FL, Parks JH, Asplin JR. The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N Engl J Med* 1992;327:1141-1152.

51 Ordoñez FA, Fernandez P, Rodriguez J, Martinez V, Muñoz R, Coto T, Santos F. Rat models of normocalcemic hypercalciuria of different pathogenic mechanisms. *Pediatr Nephrol* 1998;12:201-206.

52 Coe FL, Canterbury JM, Firpo JJ, Reiss E. Evidence for secondary hiperparathyroidism in idiopathic hypercalciuria. J Clin Invest 1973;52:134-142.

53 García-Nieto V, Ferrández C, Monge M, De Sequera M, Rodrigo MD. Bone mineral density in pediatric patients with idiopathic hypercalciuria. Pediatr Nephrol 1997;11:578-583.

54 Fernandez P, Gómez C, Santos F, Ferrero L, Amil B, Rodriguez A, Rodriguez LM, Cannata JB. Idiopathic hypercalciuria (IH) and bone mass. Pediatr Nephrol 2002;9:C45.

55 García-Nieto V, Rodrigo MD, Allende A, Siverio B, Monge M, Molini N. Densidad mineral ósea en niños y en sus padres afectos ambos de HI. An Esp Ped 1999;51:418-419.

56 Martinez E, Villa E, Vazquez-Martul M, Sanchez-Cabezudo MJ, Sanchez JA, Villa JR. Influence of calcium intake on Calcitriol levels in idiopathic hypercalciuria in children. Nephron 1993;65:36-39.

57 García-Nieto V, Rodrigo MD, Hipercalciuria idiopática: ¿Cómo se sale del laberinto?. An Esp Pediatr 1997;47:568-574.

58 Nicolaidou P, Themeli S, Karpathios T, Georgouli H, Athanassaki K, Xaidora A, Messaritakis J. Family pattern of

59 Gran Larousse Catalá. Vol 6, p 2662 Edicions 62 S.A. Barcelona 1990.

60 Burgos J, González Herranz P, Amaya S. Lesiones traumáticas en el niño. Editorial Panamericana. Madrid. 1991

61 De Pablos J, González Herranz P. Apuntes de Fracturas Infantiles. Ediciones ERGON S.A., 1999.

62 Farreras Rozman. Medicina Interna. Tretzena Edició. Harcourt Brace de España, S.A. 1997.

63 Rigorri NA, Nussbaum SR, Herzog DB, Neer RM. Osteoporosis in women with anorexia nerviosa. N Engl J Med 1984;311:1601-1606.

64 Stevenson FH. The osteoporosis of immobilisation in recurrency. J Bone Joint Surg 1952;34-B:256-265.

65 Krolner B, Toft B. Vertebral bone loss: An unheeded side effect of therapeutic bed rest. Clin Sci 1983;64:537-540.

66 Hansson TH, Roos BO, Nachemson A. Development of osteopenia in the fourth lumbar vertebra during prolonged bed rest after operation for scoliosis. Acta Orthop Scand 1975;46:621-630.

67 Naftchi NE, Vian AT, Sell GH, Lowman EW. Mineral metabolism in spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 1980;61:139-142.

68 Hyman LR, Boner G, Thomas JC, Segar WE. Immobilization Hypercalcemia. Amer J Dis Child 1972;124:723-727.

69 Bergstrom WH. Hypercalciuria and Hypercalcemia Complicating Immobilization. Am J Dis Child 1978;132:553-554.

70 Rosen JF, Wolin DA, Finberg L. Immobilization Hypercalcemia After Single Limb fractures in Children and Adolescents. Am J Dis Child 1978;132:560-564.

71 Stewart AF, Adler M, Byers CM, Segre GV, Broadus AE. Calcium homeostasis in Immobilization: An example of resorptive Hypercalciuria. N Engl J Med 1982;306:1136-1140.

72 Vaziri ND, Pandia MR, Segal JL, Winer RL, Eltorai I, Brunnemann S. Vitamin D, Parathormone, and Calcitonin Profiles in Persons With Long - Standing Spinal Cord Injury. Arch Phys Med Rehabil 1994;75:766-769.

73 Shaw NJ, White CP, Fraser WD, Rosenbloom L. Osteopenia in cerebral palsy. Arch Dis Child 1994;71:235-238.

74 Andrews PI, Rosenberg AR. Renal consequences of Immobilization in Children with Fractured Femurs. Acta Paediatr Scand 1990;79:311-315.

75 Dietrick JE, Whedon GD, Shorr E. Effects of immobilization upon various metabolic and physiologic functions of normal man. Am J Med 1948;4:3-36.

76 Donalson CL, Hulley SB, Vogel JM, Hartner RS, Bayers JH, McMillan DE. Effect of prolonged bed rest on bone mineral. Metabolism 1970;19:1071-1084.

77 Rambaut PC, Johnston RS. Prolonged weightlessness and calcium loss in man. Acta Astronaut 1979;6:1113-1122.

78 Rambaut PC, Goode AW. Skeletal changes during space flight. Lancet 1985;2:1050-1052.

79 Birge SJ, Whedon GD. Hypodynamics and Hypogravics: The physiology of Inactivity and Weightlessness. Edited by M.McCally. p 213. Academic Press. New York. 1968.

80 Camacho JA, Casas J, Amat A, et al. Litiasis renal en el niño. An Esp Pediatr 1996;44:225-228.

81 Henderson MJ, renal stone disease: investigative aspects. Arch Dis Child 1993;68:160-162.

82 Polinsky MS, Kaiser BA, Balvarte H. Urolitiasis en la infancia. Clin Ped North (ed esp) 1987;3:731-760.

83 Walther PC, Lamm K, Kaplan GW. Pediatric urolithiasis: A ten year review. Pediatrics 1980;65:1068-1072.

84 Langman GB, Moore ES. Pediatric Urolithiasis. En Edelman CE, Spitzer A, Travis LB, Meadow SR (eds). Pediatric Kidney Disease, 2nd edition. Little Brown. Boston, 1992;2005-2014.

85 Hangi F, Mehes K, Family investigations in idiopathic hypercalciuria. Eur J Pediatr 1993;152:64-68.

86 Walter PC, Stapleton FB. Nephrolithiasis in children. Pediatr Rev 1989;11:21-30.

87 O'Donnell D, Gunn J. Hypercalcemia and nephrolithiasis following multiples fractures. J Bone Joint Surg Br 1991;73:174.

88 Gosalbez R, Garat JM, Piro C, Martin JA. J d'Urologie 1980;86:665-670.

89 Garcia MC, Cortés RB, Peña M, Heras M, Castillo JA, Loris C. Urolitiasis infantil. Estudio epidemiológico de 81 casos. An Esp Pediatr 1995;42:35-38.

90 Müller CE, Bianchetti M, Kaiser G. Immobilization, A Risk Factor for Urinary Tract Stones in Children. A Case Report. Eur J Pediatr Surg 1994;4:201-204.

91 Sinaki M. Ejercicio y terapéutica física. En Osteoporosis, por Riggs BL y Melton LJ. Raven Press Books Ltd, New York. 1988.

92 Sentís J. Reflexiones sobre el tamaño de la muestra en los trabajos de investigación. Med Clin (Barcelona) 1997;108:512-516.

93 Vallvé C, Arnaiz JA. El cuestionario CONSORT: requisitos para la publicación de ensayos clínicos. Investigación Clínica y Bioética 1997;22:5-8.

Anexo 1

Distinguidos Sres:

Durante la estancia de su hijo/a en el hospital y con motivo de su inmovilización, se le hicieron análisis de orina para prevenir la aparición de Litiasis renal (piedras en el riñón). Esta es una complicación rara aunque frecuente en pacientes que están quietos e inmovilizados por presentar una fractura o alguna enfermedad que precise reposo absoluto.

Tendríamos que comprobar como está la orina una vez se ha reincorporado a su vida normal.

Necesitamos una muestra de orina recogida tal y como se recomienda en la hoja que le mandamos. Debe traerla al laboratorio el día que le vaya bien, preferiblemente por la mañana, con la petición que le enviamos.

Si existiera alguna alteración en el análisis de la orina nos pondríamos en contacto con ustedes.

Atentamente:

Dr Camacho. Sección Nefrología

