

Nefrocalcinosis en recién nacidos prematuros

José Luis Martínez M.¹, Sergio Vaisman W.¹, Aurelio Cuéllar C.¹

Resumen

El objetivo de este estudio es conocer la incidencia de nefrocalcinosis en recién nacidos de pretérmino y determinar la utilidad de la relación calciuria/creatininuria como predictor diagnóstico. Un total de 124 recién nacidos con edad gestacional igual o menor a 32 semanas fueron agrupados en dos categorías. Un grupo de estudio de 53 pacientes con factores de riesgo conocidos para el desarrollo de nefrocalcinosis (oxigenoterapia, uso de furosemida y nutrición parenteral prolongadas) y un grupo control de 71 pacientes sin factores de riesgo. Ambos fueron estudiados por índice calciuria/creatininuria (muestras aisladas de orina los días 15, 21 y 30 de vida). Se definió hipercalciuria como un valor igual o mayor a 0,5 de índice calciuria/creatininuria presente al menos en dos muestras aisladas de orina. Se realizó estudio ecográfico entre los dos y tres meses de vida. El 15,3% de los pacientes presentó nefrocalcinosis. El grupo con factores de riesgo presenta 35,8% de nefrocalcinosis y los valores de calciuria/creatininuria fueron 0,87, 0,96 y 1,04. En el grupo control los valores de calciuria/creatininuria fueron 0,37, 0,30 y 0,29 no presentando casos de nefrocalcinosis. La diferencia entre ambos grupos es estadísticamente significativa ($p < 0,01$). La presencia de hipercalciuria se relaciona con el diagnóstico de nefrocalcinosis, presentando valor predictivo positivo de 38% y valor predictivo negativo de 100%. La incidencia de nefrocalcinosis es comparable con series clínicas publicadas. Parece adecuado el estudio de pacientes con factores de riesgo por medio de calciuria/creatininuria realizando seguimiento ecográfico de pacientes con hipercalciuria.

(Palabras clave: nefrocalcinosis, prematuro, ecografía, calciuria, creatininuria, urolitiasis.)

Nephrocalcinosis in preterm infants

To determine the incidence of nephrocalcinosis a cohort of 124 preterm infants (32 weeks of gestation or less) was divided into 2 groups based on the presence of 1 or more of the following risk factors; prolonged use of furosemide, prolonged parenteral nutrition and oxygen requirement for at least 7 days. Urinary samples were taken to measure calcium and creatinine at 15, 21 and 30 days. Calcium/creatinine urinary ratio was analysed and hypercalciuria was defined as a calcium/creatinine urinary ratio of > 0.5. Renal ultrasounds were performed in both groups at 8 to 12 weeks. The control group included 71 patients, the study group of 53 all had risk factors. Nephrocalcinosis was found in 15.3% of the 124 patients. In the study group 35.8% had nephrocalcinosis and the calcium/creatinine ratio was higher ($p < 0.01$) in comparison to the control group (study group: 0.87, 0.96, 1.04 vs control group 0.37, 0.30, 0.29). In the control group no cases of nephrocalcinosis were found. Positive predictive value was 38% considering the presence of hypercalciuria for the diagnosis of nephrocalcinosis. The negative predictive value was 100%. We found an incidence of nephrocalcinosis similar to other international reports. It seems to be useful in patients with risk factors to study the calcium/ creatinine urinary ratio. Ecographic follow up is needed in those patients who present with hypercalciuria.

(Key words: premature, nephrocalcinosis, ultrasound, calciuria, creatininuria, urolithiasis.)

1. Unidad de Neonatología, Clínica Las Condes.

Trabajo recibido el 30 de marzo de 2000, devuelto para corregir el 15 de mayo de 2000, segunda versión el 23 de mayo de 2000, aceptado para publicación el 22 de junio de 2000.

El diagnóstico de nefrocalcinosis y urolitiasis en pacientes pediátricos es infrecuente. Se asocia fundamentalmente a trastornos genéticos como el síndrome de Bartter o a condiciones como la acidosis tubular renal¹.

En la última década múltiples reportes señalan la presencia de depósitos renales de calcio, objetivados por medio de ecografía renal, en pacientes neonatales con antecedentes de prematuridad extrema. Esta observación ha permitido desarrollar estudios que demuestran la relación entre edad gestacional y presencia de nefrocalcinosis, asociándose a menores de 32 semanas de edad gestacional, siendo muy infrecuente en niños de mayor edad de gestación. Distintas series clínicas publicadas reportan incidencias que fluctúan entre 15% a 40% en pacientes menores de 32 semanas¹⁻⁴.

Se han estudiado los factores de riesgo asociados, determinándose que además de la prematuridad el uso de diuréticos de asa, el empleo de nutrición parenteral y la dependencia de oxígeno prolongada tienen un rol fundamental en la génesis de la nefrocalcinosis. Además se han establecido algunos factores de riesgo menor como el uso de corticoides, metilxantinas y la presencia de acidosis metabólica prolongada. La fisiopatología del trastorno se basa en la presencia de hipercalciuria. En neonatología se ha definido hipercalciuria como una relación entre calciuria y creatininuria mayor o igual a 0,5 determinada en muestra aislada de orina. Se ha utilizado este índice calciuria/creatininuria como indicador de riesgo de desarrollar nefrocalcinosis, lo que ha demostrado una correlación positiva⁴⁻⁶.

El diagnóstico de nefrocalcinosis y de urolitiasis se realiza por ecografía renal. La positividad es máxima entre las 8 a 12 semanas de vida⁵⁻⁷.

El objetivo de este trabajo es definir la incidencia de nefrocalcinosis en recién nacidos de pretérmino con edad gestacional de 32 semanas y menores por medio de un protocolo de estudio prospectivo y controlado y conocer la importancia de la hipercalciuria determinada por la relación calciuria/creatininuria como método de screening a través de la determinación de su valor predictivo.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se estudió a todos los recién nacidos prematuros con edad gestacional igual o menor a 32 semanas, que evidenciaran algún factor de riesgo para el desarrollo de nefrocalcinosis, nacidos en la Clínica Las Condes entre el 1 de enero de 1994 y el 31 de diciembre de 1998. Se excluyó a los portadores de malformaciones congénitas mayores, genopatías y fallecidos durante los tres primeros meses de vida. Se tomó un grupo control de recién nacidos prematuros sin factores de riesgo asociados.

Los factores de riesgo considerados para la inclusión en el grupo de estudio fueron tres. La oxigenoterapia prolongada, definida como el uso de oxígeno suplementario a concentración mayor al 21% administrado en cualquier modalidad de empleo y por más de 7 días en forma continua; el uso prolongado de furosemida, definido como la utilización de 1 mg/kg/día o más durante un período de 7 días continuos por vía oral o endovenosa, y el uso de nutrición parenteral prolongada, definida como la administración endovenosa de soluciones de glucosa, aminoácidos, lípidos, electrólitos, vitaminas y oligoelementos según necesidades, por vía central o periférico por un plazo no inferior a 7 días.

El grupo de estudio incluyó 53 pacientes, 28 varones, y el grupo control 71 pacientes, 32 varones. Ambos grupos son similares en cuanto a edad gestacional y peso de nacimiento, sus características generales se resumen en la tabla 1.

Ambos grupos fueron estudiados con calciuria y creatininuria en muestras aisladas de orina. Este estudio fue realizado los días 15, 21 y 30 de vida. La determinación de calciuria fue realizada por método de O-cresolftaleína y medida en mg/dl. La determinación de creatininuria fue realizada por el método de Jesse (variable cinética) y medida en mg/dl. En cada caso se midió la relación calciuria/creatininuria, definiéndose hipercalciuria como un valor igual o mayor a 0,5.

Se realizó seguimiento ecográfico con ecógrafo portátil ATL-HI 3000 equipado con transductor convexo de 4-7 MHz y lineal de 7-10 MHz. Las ecografías fueron realizadas entre el segundo y el tercer mes de vida buscando la presencia de nefrocalcinosis, entendida como la presencia de depósitos

Tabla 1

Características generales

| | Grupo estudio (n = 53) | Grupo control (n = 71) | Diferencia estadística (p < 0,01) |
|---|---------------------------|---------------------------|--------------------------------------|
| Peso al nacer (mediana y rangos en gramos) | 1120 (510-1550) | 1185 (500-1630) | ns |
| Edad gestacional (mediana y rangos en semanas) | 31 (25-32) | 31 (25-32) | ns |
| Test de Apgar (mediana) | 8-9 | 9-9 | ns |

renales de calcio hasta las papilas renales y urolitiasis como los depósitos posteriores a ellas.

El análisis estadístico aplicado determinó la incidencia de nefrocalcinosis en el grupo total y en los grupos de estudio y control, medidas en porcentajes simples. Para evaluar la diferencia entre los dos grupos frente a los valores de calcio y creatinina en orina, se comparó los valores medios de la relación calciuria/creatininuria de ambos grupos por medio de test t de Student considerando estadísticamente significativo un valor de p menor a 0,01. Finalmente se determinó el valor predictivo positivo y negativo de hipercalciuria como predictor de nefrocalcinosis, considerando como caso positivo de hipercalciuria a aquel paciente que presenta al menos dos valores del índice calciuria/creatininuria mayores o iguales a 0,5.

RESULTADOS

El estudio incluyó un total de 124 pacientes recién nacidos de edad gestacional igual o menor a 32 semanas, de ellos 19 presentaron nefrocalcinosis, lo que equivale a 15,3% de la población. Todos los pacientes con nefrocalcinosis formaban parte del grupo de estudio (19 de 53), lo que representa una incidencia de 35,8% en pacientes con factores de riesgo. El grupo control no presentó casos de nefrocalcinosis.

La existencia de urolitiasis se limitó a tres pacientes del grupo de estudio (5,6%), los que también presentaron nefrocalcinosis.

El análisis de los valores de calciuria y creatinuria mostró una diferencia estadísti-

camente significativa (p < 0,01) medida por test t de Student entre el grupo de estudio y el control para los días 15, 21 y 30 de vida. Se detalla media, desviación estándar y valor de p para cada grupo en tabla 2.

El grupo control presentó valores de calciuria/creatininuria de rango inferior a 0,5 y con escasa dispersión; lo contrario ocurrió en el grupo de estudio cuyos valores promedios superan el rango definido como hipercalciuria.

La utilidad de la hipercalciuria como factor predictor de nefrocalcinosis fue medida por los valores predictivos positivo y negativo según se detalla en tabla 3. El valor predictivo positivo alcanzó el 38%. El valor predictivo negativo fue de 100%.

DISCUSIÓN

La incidencia de nefrocalcinosis, 15,3% de la población con edad gestacional igual o menor de 32 semanas, está de acuerdo con publicaciones recientes⁸⁻¹¹. Si se considera la incidencia en el grupo de pacientes con factores de riesgo (grupo de estudio), la incidencia llega a 35,8%, lo que también ha sido reportado por diferentes grupos de trabajo. En nuestro estudio, el grupo control no presenta casos de nefrocalcinosis, lo que concuerda igualmente con lo publicado^{9, 11}.

En base a los avances logrados en determinar la fisiopatología del trastorno se observa que los factores de riesgo juegan un rol importante en la génesis de los depósitos renales de calcio. Los datos analizados en este trabajo demuestran que la presencia de

Tabla 2

Valores del índice calciuria/creatininuria en grupos de estudio y control
(se incluye media y DE)

| Día de vida | Grupo de estudio Media y DE | Grupo control Media y DE | p |
|-------------|--------------------------------|-----------------------------|--------|
| Día 15 | 0,87 ± 0,48 | 0,37 ± 0,22 | < 0,01 |
| Día 21 | 0,96 ± 0,48 | 0,30 ± 0,17 | < 0,01 |
| Día 30 | 1,04 ± 0,56 | 0,29 ± 0,13 | < 0,01 |

DE: Desviación estándar

Tabla 3

Hipercalciuria y nefrocalcinosis. Valor predictivo positivo y negativo

| | Nefrocalcinosis (+) | Nefrocalcinosis (-) | Total |
|----------------------------------|---------------------|---------------------|-------|
| Hipercalciuria (+) | 19 | 31 | 50 |
| Hipercalciuria (-) | 0 | 74 | 74 |
| Total | 19 | 105 | 124 |
| valor predictivo positivo: 19/50 | | 38% | |
| valor predictivo negativo: 74/74 | | 100% | |

* Hipercalciuria: al menos dos valores de calciuria/creatininuria > 0,5

nefrocalcinosis solo se observó en pacientes que presentaron alguno de los factores de riesgo estudiados. Tanto el uso prolongado de furosemida, empleo de nutrición parenteral prolongada o de oxígeno terapia adicional de larga duración, han demostrado en estudios reiterados favorecer la aparición de nefrocalcinosis mediada por la presencia de hipercalciuria^{9, 10}. Los tres factores que englobó el grupo de estudio resultaron en conjunto orientadores de nefrocalcinosis; sin embargo, no se midió el valor específico de cada factor de riesgo por separado.

La presencia de factores de riesgo se asoció a la presencia de hipercalciuria. En casos aislados se obtuvo valores mayores a 0,5 de la relación calciuria/creatininuria en pacientes sin factores de riesgo. Los promedios de calciuria/creatininuria de los pacientes con factores de riesgo son mayores a 0,5, lo que refleja que los pacientes sometidos a ellos cursan con hipercalciuria. En los pacientes sin factores de riesgo el promedio

de la relación calciuria/creatininuria es menor a 0,5. Entre ambos promedios existe diferencia estadísticamente significativa y los valores de ambas series muestran escasa dispersión. Ambos grupos presentaron un comportamiento diferente en relación al índice calciuria/creatininuria e incidencia de nefrocalcinosis, lo que permite plantear que la presencia o ausencia de factores de riesgo es un parámetro útil para dividir esta población tal como se consideró al plantear la hipótesis de estudio. A través de la presencia de factores de riesgo, y objetivando hipercalciuria, a través de relación calciuria/creatininuria, se presenta la posibilidad de diagnóstico de nefrocalcinosis por medio de seguimiento ecográfico. El valor predictivo positivo es de 38%, lo que implicaría realizar ecografías renales a pacientes que no presentarán nefrocalcinosis (2 de cada 3); sin embargo, el valor predictivo negativo es de 100%, lo que permite descartar nefrocalcinosis al no existir hipercalciuria.

En base a estos resultados, y de acuerdo a recientes publicaciones, se puede sugerir el seguimiento ecográfico en niños prematuros con factores de riesgo e hipercalciuria. Este seguimiento debe ser realizado desde el segundo mes de vida y en especial durante el tercer mes. Estudios precoces no presentan sensibilidad adecuada para el diagnóstico, esto ha sido corroborado por diversos autores y observado también en nuestro grupo⁹⁻¹¹. En base a la evidencia clínica disponible hasta el momento, no corresponde realizar una recomendación definitiva respecto a la necesidad de estudio de estos pacientes; mayores estudios son necesarios para cambiar el concepto de sugerencia a recomendación definitiva.

Se dispone de escasa información de seguimiento a largo plazo de los pacientes con nefrocalcinosis, se señala una regresión de 50% al año de vida en forma espontánea. Otros autores revelan que la nefrocalcinosis regresa al suspender el uso de diuréticos de asa, pero la mayoría concuerda en que existe un grupo de niños en que no presenta regresión y en los cuales se manifiestan complicaciones tardías como infección urinaria, hematuria, hipertensión arterial e incluso insuficiencia renal crónica^{9, 11}. El aspecto ecográfico de los depósitos parece tener también importancia en la evolución posterior, ya que se ha descrito regresión espontánea frecuente en los que presentan depósitos finos localizados, a diferencia de los que presentan depósitos masivos y diseminados^{11, 12}.

Queda por definir varios conceptos fisiopatológicos que son motivo de investigación reciente. Uno de ellos es el rol de otros medicamentos en la génesis de nefrocalcinosis y de otros mecanismos de producción diferentes de la hipercalciuria¹³⁻¹⁵. Igualmente parece interesante la observación de formas de presentación atípica que hacen plantear la necesidad de seguir desarrollando el tema^{16, 17}.

La siguiente etapa de este estudio persigue definir el pronóstico a largo plazo de esta condición, lo que será motivo de publicación futura.

REFERENCIAS

1. Adams N, Rowe JC: Nephrocalcinosis. *Clin Perinatol* 1992; 19: 179-95.
2. Lslovis TL, Bernstein J, Gruskin A: Hyperechoic kidneys in the newborn and young infant. *Ped Nephrol* 1993; 7: 294-302.
3. Short A, Cooke RW: The incidence of renal calcification in preterm infants. *Arch Dis Child* 1991; 66: 412-7.
4. Shultz P, Strife JL, Strife CF, McDaniell JD: Hyperechoic renal medullary pyramids in infants and children. *Ped Rad* 1991; 181: 163-7.
5. Downing G, Egelhoff JC, Daily DK, Thomas M, Alon U: Kidney function in very low birth weight infant with furosemide. Related renal calcifications at ages 1 to 2 years. *J Pediatr* 1992; 120: 599-604.
6. Katz M, Karlowicz M, Adelman RD, Werner A, Solhaug MJ: Nephrocalcinosis in very low birth weight neonates: sonographic patterns, histological characteristics and clinical risk factors. *J Ultrasound Med* 1994; 13: 777-83.
7. Downing G, Egelhoff JC, Daily DK, Alon U: Furosemide related renal calcifications in the premature infant. *Ped Rad* 1991; 21: 563-5.
8. Karlowicz MG, Adelman RD: Calcificaciones renales en el primer año de vida. *Pediatr Clin North Am* 1995; 6: 1313-28.
9. Pope JC, Trusler L, Klein AM, Walsh W, Yared A, Brock JW: The natural history of nephrocalcinosis in premature infants treated with loop diuretics. *J Urol* 1996; 156: 709-12.
10. Saarela T, Lanning P, Koivisto M: Prematurity associated nephrocalcinosis and kidney function in early childhood. *Ped Nephrol* 1999; 13: 886-90.
11. Saarela T, Vaarala A, Lanning P, Koivisto M: Incidence, ultrasonic patterns and resolution of nephrocalcinosis in very low birthweight infants. *Acta Paediatr* 1999; 88: 655-60.
12. Campfield T, Bednarek FJ, Pappagallo M, Hampf F, Ziewacs J: Nephrocalcinosis in premature infants: variability in ultrasound detection. *J Perinatol* 1999; 19: 498-500.
13. Campfield T, Braden G, Flynn-Valone P, Powell S: Effect of diuretics on urinary oxalate, calcium and sodium excretion in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1997; 99: 814-8.
14. Alon US: Nephrocalcinosis. *Curr Opin Pediatr* 1997; 9: 160-5.
15. Zanardo V, Dani C, Trevisanuto D, Meneghetti S, Guglielmi A, Zucchello G: Methylxanthines increase renal calcium excretion in preterm infants. *Biol Neonate* 1995; 68:169-74.
16. Navarro O, Danaman A, Kooh SW: Asymmetric medullary nephrocalcinosis two children. *Pediatr Radiol* 1998; 28: 687-90.
17. Alon US, Kaplan R, Gratzny L, Nichols MA: Histological long-term outcome of furosemide induced nephrocalcinosis in rat. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 191-4.