

Litiasis renal e hipercalciuria idiopática

M.^a Dolores Rodrigo Jiménez⁽¹⁾, M.^a Concepción Sáez-Torres Barroso⁽²⁾, Carmen Vicente Calderón⁽³⁾

⁽¹⁾Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca

⁽²⁾Laboratorio de investigación en litiasis renal. Instituto Universitario de Investigación en Ciencias de la Salud (IUNICS). Palma de Mallorca

⁽³⁾Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Rodrigo Jiménez MD, Sáez-Torres Barroso MC, Vicente Calderón C. Litiasis renal e hipercalciuria idiopática. Protoc diagn ter pediatr. 2022;1:177-93.



RESUMEN

- La hipercalciuria es la causa más frecuente de litiasis en la infancia.
- En pacientes >2 años, la presencia de un índice Ca/Creat >0,21 o calciuria >4 mg/kg/día es indicativo de hipercalciuria. Antes de realizar el diagnóstico de hipercalciuria idiopática (HI), debe confirmarse esta en, al menos, dos muestras de orina.
- Se debe descartar hipercalciuria ante la presencia de hematuria, infecciones urinarias de repetición, incontinencia, enuresis y dolor abdominal.
- La incidencia de litiasis infantil se ha multiplicado por cinco en las últimas décadas, y la modificación de los patrones alimenticios es una de las principales causas.
- La recurrencia de la enfermedad es muy frecuente si no se diagnostican y tratan precozmente sus causas.
- Debe realizarse siempre un estudio metabólico completo que incluya los factores promotores e inhibidores de la cristalización, y que deberá repetirse en, al menos, dos ocasiones.
- El mejor tratamiento para evitar la recurrencia de litiasis es asegurar una ingesta adecuada de agua que permita una diuresis >1,5 ml/kg/hora.

Kidney stones and idiopathic hypercalciuria in childhood

ABSTRACT

- The prevalence of urolithiasis appears to be increasing in the pediatric population during last years. Recurrence is very common if causes are not diagnosed and treated early
- The mechanism of stone formation is a complex physicochemical process occurring as a result of an imbalance between promoting and inhibiting substances in urine
- A diagnostic approach to the pediatric stone former includes an assessment of the urinary concentration and excretion of substances implicated in urine crystallization
- A complete metabolic study should always be carried out, including factors that promote and inhibit crystallisation, and should be repeated at least twice in isolated or timed samples
- Hypercalciuria, hypocitraturia, hyperoxaluria, and hyperuricosuria are the principal metabolic abnormalities
- Hypercalciuria is the most common cause of lithiasis in childhood and should be also ruled out in the presence of hematuria, recurrent urinary tract infections, urinary incontinence, and abdominal pain.
- The best treatment to prevent stone recurrence is to ensure adequate water intake that allows diuresis >1.5 ml/kg/hour and increase fruit and vegetable intakes.

1. HIPERCALCIURIA IDIOPÁTICA

1.1. Definición

La hipercalciuria idiopática (HI) es una anomalía metabólica de origen genético, caracterizada por una excesiva eliminación urinaria de calcio en ausencia de hipercalcemia o de otras causas conocidas de hipercalciuria (como la inmovilización o los fármacos). Es de probable herencia autosómica dominante, si bien en la actualidad se sabe que pueda ser un proceso poligénico y requiere la interacción de factores genéticos y ambientales.

Los límites máximos de calciuria diaria normal son de 250 mg para la mujer y de 300 mg para el hombre. Para el niño >2 -3 años, aunque también para los adultos, los valores son de 4 mg/kg/día. Dado que esta cuantificación exige una recogida de orina durante 24 horas y cerciorarse a través de la eliminación de creatinina de que la recogida es aceptable (15-25 mg/kg/día) se recurre, con frecuencia, a la determinación del cociente calculado entre las concentraciones urinarias de calcio y creatinina (UCa/UCr), por lo general en la segunda micción de la mañana en ayunas. Se debe confirmar con dos muestras de orina.

Se establecen como límites normales, según la edad, los siguientes:

- De 0 a 6 meses: $<0,80 \text{ mg/mg}$ o $<2,3 \text{ mmol/mmol}$ ($\text{mg:m g} \times 2,83 = \text{mmol:mmol}$) (en prematuros no establecido).
- De 7 a 12 meses: $<0,6 \text{ mg/mg}$ o $<1,7 \text{ mmol/mmol}$.
- De 12 a 24 meses: $<0,5 \text{ mg/mg}$ o $1,4 \text{ mmol/mmol}$.
- ≥ 2 años: $<0,21 \text{ mg/mg}$ o $<0,59 \text{ mmol/mmol}$.

1.2. Fisiopatología de la HI. El eje hueso-intestino-riñón

La fisiopatología de la HI es muy compleja. Poco después de su aparición, se supo que los pacientes afectados tenían comportamientos diferentes ante la restricción dietética de calcio, delimitándose inicialmente dos subtipos, renal y absorptivo. Hoy en día no se acepta esta diferencia, y se consideran ambas el mismo trastorno, dependiente de disfunciones progresivas en el manejo tubular renal del calcio. Se viene definiendo un modelo complejo de eje hueso-intestino-riñón (más la regulación hormonal) que controla el metabolismo cálcico y que procura compensar las alteraciones en un órgano con ajustes en los otros. Es bastante probable que, bajo el término HI, se engloben actualmente distintas enfermedades con el nexo común del aumento en la excreción urinaria de calcio.

En este contexto destacan los siguientes mecanismos fisiopatológicos:

- Defecto en la reabsorción tubular de calcio, por inmadurez funcional o de causa gené-

tica. La calciuria persiste elevada en ayunas y ante la restricción de calcio de la dieta. Los niveles de PTH están altos.

- Aumento en la absorción intestinal de calcio por aumento en la dieta del calcio, (normalizan la calciuria tras normalizar la dieta, los niveles de PTH son normales) por aumento en la síntesis o sensibilidad al calcitriol o disminución en la degradación del calcitriol (no normalizan la calciuria tras normalizar el calcio en la dieta, los niveles de PTH son normales).
- Pérdida renal de fosfato e hipofosfatemia, que estimularía secundariamente la producción renal de calcitriol y, por tanto, la absorción intestinal de calcio.
- Aumento en la resorción ósea, por aumento en la producción de diversas citocinas de origen monocitario, de prostaglandina E2 o secundario a acidosis metabólica. En la edad pediátrica se han comunicado diferentes series de HI en las que se ha confirmado la existencia de una disminución de la densidad mineral ósea en niños hipercalciúricos.
- Exceso de ingesta de sodio. El mecanismo responsable, en este caso, sería renal, puesto que la expansión del volumen extracelular que favorece una dieta rica en cloruro sódico inhibiría consiguientemente la reabsorción tubular de calcio.
- Exceso de ingesta proteica. La elevación de los niveles de calcitriol observado en los pacientes con HI sería secundaria a una dieta rica en proteínas que aumentaría la masa celular renal y la síntesis de calcitriol.

1.3. Clínica

La mayoría de los niños afectados de HI no presentarán clínica durante la infancia. En los niños sintomáticos las manifestaciones clínicas más frecuentes son:

- Hematuria: la hematuria macroscópica indolora o la microhematuria mantenida son las formas de presentación clínica más frecuentes.
- Síntomas miccionales como polaquiuria, incontinencia, disuria o enuresis nocturna se han asociado a la presencia de HI, sobre todo en niños pequeños.
- La infección urinaria también ha sido relacionada con una mayor incidencia de HI en el niño.
- Dolor abdominal crónico: la presencia de dolor abdominal en niños con HI se ha asociado a la presencia de litiasis o microlitiasis renal, aunque también ha sido descrita en pacientes sin formación de piedras, tal vez secundaria a la eliminación de cristaluria y lesión del urotelio. Incluso los cólicos del lactante se han asociado con HI.
- Cólico nefrítico.
- Urolitiasis: aunque es la forma clínica más común de la HI en el adulto, en el niño no es tan frecuente.
- Osteopenia: puede pasar inadvertida y tener consecuencias futuras sobre la salud ósea de estos niños.

1.4. Diagnóstico

1.4.1. Anamnesis

- Antecedentes familiares de hipercalcemia, de litiasis renal o de consanguinidad.
- Encuesta dietética: ingesta excesiva de calcio (ingesta de lácteos u otros productos ricos en calcio), proteínas y sodio. Ingesta de fármacos.
- Síntomas urológicos: polaquiuria, urgencia miccional, enuresis, hematuria o infecciones urinarias.
- Síntomas óseos: presencia de dolores óseos o fracturas frecuentes.

1.4.2. Exploración física

1.4.3. Exploraciones complementarias

Antes de realizarse el diagnóstico de HI debe confirmarse la hipercalcemia (al menos en dos muestras de orina).

- Analítica de orina básica para estudio de sedimento y pH urinario.
- En pacientes incontinentes, una forma sencilla de catalogar a los pacientes con HI sería determinar el cociente Ca/Creat, una hora después de ingesta de lácteos, bien después de la cena o tras el desayuno (estudiando así el componente absorbente intestinal), y otra en la primera orina de la mañana (estudiando así el componente reabsorbente óseo). Ambas muestras deben repetirse al menos en dos ocasiones y separadas un mes.

- En pacientes continentales, la determinación de calciuria en 24 horas es el criterio estándar para el diagnóstico de hipercalciuria. Si la calciuria es >4 mg/kg/día el diagnóstico queda confirmado. En nuestra práctica clínica utilizamos la orina de 12 horas nocturna en niños continentales para el seguimiento, una vez realizado el estudio del paciente. Hasta el momento solo podíamos utilizar el valor de los índices urinarios a la espera de la publicación de valores de referencia en mg/kg/12 horas nocturnas. Realizar también al menos una muestra de orina en ayunas.
- Determinar también la citraturia en al menos una muestra en ayunas o en la orina de 24 horas. La hipocitraturia puede ser consecuencia de una acidosis sistémica encubierta, incrementándose así el riesgo de pérdida de masa ósea. Un cociente calcio/citrato (mg/mg) realizado en las mismas muestras de orina es de gran importancia. Si el calcio/citrato es $>0,33$ mg/mg, existe riesgo de cristalización urinaria.
- Análisis en sangre (una vez confirmada la hipercalciuria): determinación de creatinina, sodio, potasio, cloro, calcio, fosfato, magnesio, ácido úrico, fosfatasa alcalina, calcitriol y PTH intacta. Gasometría.
- Ecografía renal y de vías urinarias. Se solicita buscando la existencia de litiasis, microlitiasis, nefrocalcinosis y malformaciones asociadas.
- Pruebas de acidificación urinaria. En caso de asociarse hipercalciuria e hipocitraturia, debe realizarse una prueba de acidificación con furosemida. Cuando se objetiva un defecto para descender el pH urinario por debajo de 5,35, se debe vigilar la posibilidad de que pueda producirse una evolución hacia el desarrollo de una acidosis tubular distal incompleta.
- Estudios radiológicos. Se solicita una radiografía de carpo si la talla es baja o hay antecedentes de fracturas o dolores óseos.
- Densitometría ósea. Deberá solicitarse en caso de hipercalciuria asociada a hipocitraturia, defecto de acidificación tras estímulo con furosemida o presencia de un cociente UCa/UCr elevado en la primera orina del día en varias ocasiones.
- Marcadores de resorción y osteosíntesis: solicitar en las mismas indicaciones que la densitometría. Entre otros, en sangre pueden realizarse: Beta CrossLaps (el marcador de resorción ósea más sensible y específico, y con valores de referencia pediátricos, de elección si está disponible), telopéptido aminoterminal (resorción), fosfatasa alcalina ósea (marcador de osteosíntesis con datos de referencia en edad pediátrica) y osteocalcina (marcador de formación ósea). En orina: deoxipiridolina en la segunda orina de la mañana (resorción). Es importante saber que estos marcadores no son tan útiles en el diagnóstico ni para indicar la gravedad del déficit de mineralización ósea como para el seguimiento, dado que sí muestran correlación con respuesta a tratamiento y porque pueden orientar si hay una alteración en la resorción ósea o en la osteoformación.

1.5. Tratamiento

El objetivo terapéutico es controlar los síntomas nefrourológicos y evitar el crecimiento o aparición de nuevas litiasis. El control de la calciuria

no debe ser un objetivo universal en el tratamiento de estos niños, ya que esta oscilará a lo largo de los años y en muchas ocasiones no se acompañará de signos clínicos preocupantes.

1.5.1. Recomendaciones dietéticas

El objetivo es poder controlar el mayor número posible de pacientes solo con medidas dietéticas, si no desde el inicio del tratamiento, al menos a medio-largo plazo.

- Se deben beber abundantes líquidos, fundamentalmente agua. Se recomienda de 2-3 litros/día/1,73 m² o 30 ml/kg/día, para conseguir diuresis >1,5 cc/kg/hora. Con esto se reduce la saturación urinaria de los promotores de la cristalización.
- No es conveniente abusar de lácteos. Con 500 ml de leche se cubren las necesidades diarias de calcio de un niño. Tampoco deben recomendarse dietas deficitarias en calcio, ya que pueden influir negativamente en la densidad mineral ósea y, además, incrementar la absorción intestinal y posterior eliminación de oxalato en la orina, con lo que aumenta el riesgo cristalización urinaria.

Necesidades diarias de calcio (RDA):

- De 0 a 6 meses: 400 mg.
- De 6 a 12 meses: 600 mg.
- De 1 a 11 años: 800 mg.
- De 11 a 24 años: 1200 mg.
- Es conveniente aumentar el consumo de pan y cereales integrales, sobre todo con la

leche. El componente integral de los cereales reduce la absorción intestinal de calcio, que está incrementada en los niños con hipercalciuria; además, aporta fitato, que es un inhibidor natural de la cristalización urinaria.

- No se debe abusar de la sal (2-3 mEq/kg/día). De todos los factores dietéticos, este es el que se relaciona de forma más directa con la excreción urinaria de calcio. Especialmente, se debe eliminar el uso del salero en la mesa y restringir los alimentos innecesarios con alto contenido en sodio (chucherías saladas, comida rápida, embutidos, algunos quesos enlatados). Algunos quesos contienen bastante sal.
- Proteínas. Existe relación directa entre la ingesta de proteínas y la excreción urinaria de calcio y de ácido úrico. No se debe abusar de la carne. En cambio, el pescado azul (atún, bonito, sardinas, salmón, etc.) tiene un alto contenido en ácidos grasos omega-3, que tienen un carácter protector de la cristalización.
- Las personas con hipercalciuria idiopática deben consumir mucha fruta. Se recomienda una ingesta de potasio de 3-3,5 g/día. En primer lugar, los cítricos (naranja, limón) tienen un alto contenido en citrato, que es el principal inhibidor de la cristalización y además son ricos en potasio. La excreción urinaria de potasio disminuye la calciuria. Muchas frutas son ricas en potasio (sandía, melón, naranja, mandarina, uvas, plátano).
- Los vegetales tienen también un efecto protector por su contenido en agua y magne-

sio. La zanahoria, el tomate, la lechuga y el brócoli tienen, también, un alto contenido en potasio.

- Para valorar el cumplimiento de esta dieta hay que calcular el cociente sodio/potasio en orina, que ha de ser $<2,5$.
- Limitar la ingesta de alimentos ricos en oxalatos (cacao, té, refrescos de cola...).

1.5.2. Recomendaciones farmacológicas

El uso de fármacos deberá restringirse a los pacientes con clínica urológica persistente, litiasis y osteopenia importante mantenida.

- Citrato potásico: la dosis recomendada es de 1-2 mEq/kg/día, repartida en 2-3 tomas. Debemos tener como diana terapéutica mantener un índice calcio/citrato $<0,33$ mg/mg, siempre y cuando el pH urinario no sea $>6,5$.
- Tiazidas: las tiazidas más utilizadas son la clorotiazida a 15-25 mg/kg/día y la hidroclorotiazida a 1,5-2,5 mg/kg/día. El uso de tiazidas en adultos se ha asociado con melanoma, por lo que en caso de usarse en niños se recomienda fotoprotección cutánea, durante el periodo de tratamiento.
- Bifosfonatos: en caso de hipercalciuria de causa secundaria a resorción ósea y confirmándose osteoporosis en densitometría ósea. No obstante, son necesarios estudios más extensos y mejor estructurados para poder contrastar la eficacia en indicaciones reales de este tratamiento en niños.

2. LITIASIS URINARIA

2.1. Introducción

La litiasis renal, definida como la presencia de cálculos en el tracto urinario, afecta a un 10% de la población mundial, y se observa un aumento progresivo de su prevalencia. La litiasis en el niño es menos frecuente que en el adulto (1-5%), aunque su incidencia se ha multiplicado por cinco en las últimas décadas. Constituye una patología con un alto grado de morbilidad debido a la posibilidad de causar lesiones estructurales en el riñón o en las vías urinarias en edades muy tempranas. Aunque la aparición de técnicas quirúrgicas no invasivas, como la endoscópica y la litotricia infantil, han supuesto un importante avance terapéutico, la recurrencia de la enfermedad es muy frecuente si no se diagnostican y tratan precozmente sus causas.

Su etiología es multifactorial, de modo que los factores genéticos y ambientales del individuo actúan sobre las condiciones estructurales y fisicoquímicas que desencadenan la formación del cálculo.

Los cambios en las condiciones socioeconómicas y su repercusión en los patrones alimentarios afectan no solo a la incidencia de los cálculos, sino también a su composición y localización. En países industrializados son más frecuentes los cálculos de oxalato y fosfato cálcico localizados a nivel renoureteral, mientras que la litiasis vesical es muy frecuente en países con menores recursos económicos, con cálculos compuestos mayoritariamente de urato amónico ligados a la situación de malnutrición.

A diferencia del adulto, donde existe un predominio de la litiasis en el sexo masculino, en

la edad pediátrica esta diferencia es menos marcada y en algunas series afecta a los dos sexos por igual. Las anomalías metabólicas urinarias están presentes en alrededor del 50% de los casos, siendo la más frecuente la hipercalciuria idiopática. Además, hasta en un 30% de los casos se asocian anomalías genitourinarias.

2.2. Etiología

Las causas de la formación de cálculos urinarios pueden dividirse en dos grandes grupos: causas hereditarias y causas ambientales o exógenas.

La carga genética actúa condicionando tanto la anatomía del tracto urinario como los mecanismos implicados en la absorción, metabolismo, transporte o eliminación de un determinado soluto. Los pacientes de menor edad presentan con más frecuencia litiasis asociadas a alteraciones metabólicas y a anomalías estructurales del espectro CAKUT (*congenital abnormalities of kidney and urinary tract*: malformaciones congénitas del riñón y del tracto urinario).

El otro gran grupo de factores etiológicos de la litiasis renal lo componen los factores exógenos. Entre ellos cabe destacar las infecciones urinarias, los factores climáticos, los estilos de vida y los factores nutricionales. Las litiasis en pacientes adolescentes, sobre los que recae principalmente el aumento de la incidencia en Pediatría, dependen más de los hábitos dietéticos y del estilo de vida.

En el 75% de los pacientes con litiasis se identifican uno o varios factores predisponentes.

2.2.1. Malformaciones del tracto urinario

Dificultan o alteran el flujo normal de la vía urinaria favoreciendo el estancamiento y la sobresaturación urinaria. Además, muchas de ellas se asocian a hipercalciuria y favorecen la aparición de infecciones del tracto urinario. Se recomienda el control de la calciuria en las uropatías, especialmente en el reflujo vesicoureteral y la estenosis pieloureteral.

2.2.2. Causas genéticas

Únicamente en un 2% de los cálculos renales el desequilibrio en la composición de la orina es causado por una alteración monogénica de herencia autosómica recesiva. Tal es el caso de la cistinuria o la hiperoxaluria (HO) primaria.

En la gran mayoría de pacientes afectados de litiasis, el papel de la carga genética se desarrolla a través de un mecanismo poligénico, que en muchos casos se transmite de forma autosómica dominante. Este mecanismo es especialmente relevante en la hipercalciuria idiopática.

2.2.3. Infecciones del tracto urinario (ITU)

Ciertos gérmenes, especialmente los *Proteus* sp. o *Providencia* sp., son responsables de un aumento en la susceptibilidad para la formación de cálculos urinarios de estruvita (fosfato amónico-magnésico), ya que la ureasa que producen cataliza la hidrólisis de urea en amonio y bicarbonato, produciendo un medio urinario muy alcalino, favorable para la cristalización de estas sustancias. La litiasis infecciosa es más frecuente en el primer año de vida y hay que descartar siempre uropatías asociadas.

2.2.4. Factores dietéticos

Las observaciones epidemiológicas permiten afirmar que la dieta representa un papel muy importante (si no el principal) en la patogénesis de la litiasis, y que la modificación de los hábitos alimentarios en los niños es una de las causas del aumento de la litiasis renal infantil.

Se podría definir como dieta litógena a aquella que ofrece un aporte reducido de líquidos, frutas, legumbres y verduras o un aporte excesivo de proteínas animales, sal, productos lácteos, chocolate y refrescos de cola.

El exceso de sodio y proteína animal en la dieta se asocia frecuentemente con hipercalciuria e hipocitraturia, respectivamente.

El aporte excesivo de calcio, presente en los productos lácteos, y de oxalato, presente en el chocolate y en los refrescos de cola, condiciona un mayor riesgo de cristalización de oxalato cálcico.

El citrato (presente en los cítricos), el fitato (presente en legumbres y cereales integrales) y el magnesio (presente en verduras y cereales) son los principales inhibidores de la cristalización de sales cálcicas. El incremento en la dieta de dichos nutrientes constituye la base de la prevención de la litiasis.

2.3. Fisiopatología de la formación de los cálculos renales

Los factores que participan en la formación de cálculos urinarios son muy diversos. En individuos sanos, durante el tiempo de tránsito de la orina a lo largo del tracto urinario no se forman cristales, o estos son tan pequeños que son eliminados de forma asintomática (cristaluria asintomática). La

formación de cálculos urinarios, por tanto, se produce en el momento en que las condiciones de estabilidad de la orina se ven alteradas.

El tiempo que se requiere para la formación de un cristal depende de su propia naturaleza, de la sobresaturación de la disolución (factor termodinámico) y de la presencia de partículas sólidas nucleantes e inhibidores de la cristalización (factor cinético).

Todas las orinas humanas están sobresaturadas de oxalato cálcico, aunque el grado de sobresaturación es mayor para los individuos con hipercalciuria o hiperoxaluria. Dependiendo del pH urinario, la orina puede sobresaturarse de fosfato cálcico (pH >6,5) o de ácido úrico (pH <5,5). Además, existen nucleantes heterogéneos en la orina, tales como agregados proteicos, residuos celulares, epitelio renal dañado o bacterias, que pueden desencadenar el proceso de litogénesis.

En sentido contrario actúan los inhibidores de la cristalización, que son sustancias capaces de interactuar con el núcleo o las caras del cristal, interfiriendo su formación. El citrato, el fitato y el magnesio son los principales inhibidores de la cristalización de sales cálcicas. Con respecto a los inhibidores de la cristalización de sales úricas, existe muy poca información en la literatura; Recientemente se ha descrito la acción de la teobromina (presente en el chocolate) como inhibidor de la cristalización de sales úricas.

Asimismo, la cristalización es un fenómeno en el cual el tiempo de emisión de la orina es de especial importancia. Además de la composición química urinaria, la existencia de cavidades de baja eficacia urodinámica y la pobre ingesta de agua en los niños facilitan la cristalización urinaria.

2.4. Trastornos metabólicos urinarios asociados a litiasis con más frecuencia

2.4.1. Hipercalcemia idiopática

La hipercalcemia idiopática (HI) es la alteración metabólica que subyace con mayor frecuencia y por eso se ha comentado previamente como entidad independiente.

2.4.2. Hipocitraturia

La hipocitraturia (HCit) es también un trastorno hallado con frecuencia en pacientes afectos de litiasis, de tal forma que en algunas series constituye la alteración detectada con más frecuencia, con cifras que varían un 30-70%, y que puede presentarse asociada a la HI.

El citrato actúa inhibiendo la nucleación espontánea de los cristales de oxalato cálcico y fosfato cálcico, así como la nucleación heterogénea de oxalato cálcico y urato monosódico. Además, impide el crecimiento de los cristales cálcicos, actuando sobre su superficie. De especial importancia es el índice calcio/citrato, ya que se ha visto que un índice $>0,33$ mg/mg condiciona un riesgo de cristalización por sí mismo.

La capacidad del citrato de actuar como tampón es clave para mantener la homeostasis del medio interno. La cantidad de citrato que se reabsorbe en el túbulo renal está determinada, sobre todo, por el pH sistémico. Por ello, a pesar de que la hipocitraturia puede ser debida a un trastorno primario en el manejo renal del citrato, su causa más frecuente es la secundaria a la producción de la acidosis sistémica. Tal es el caso de la acidosis tubular renal distal (tipo I), malabsorción intestinal, estados catabólicos,

consumo de dietas cetogénicas ricas en proteínas y pobres en fruta o verdura (por prescripción médica o mal hábito dietético).

2.4.3. Hiperoxaluria

El aumento en la concentración plasmática de oxalato se traduce en aumento en la cantidad de este en orina (hiperoxaluria), ya que el riñón es su vía principal de eliminación. Solo el 10-15% del oxalato proviene de la dieta, el resto deriva del metabolismo hepático. La HO puede ser causada por alteraciones en las vías enzimáticas implicadas en el metabolismo del oxalato (HO primaria) o por un aumento en la absorción intestinal del mismo (HO secundaria).

En las HO primarias, de transmisión autosómica recesiva, el aumento de la cantidad de oxalato se produce principalmente a expensas de oxalato endógeno, y la absorción intestinal de esta sustancia está reducida en un intento de compensar esta situación.

Por su parte, las HO secundarias se asocian con frecuencia a trastornos intestinales que cursan con un aumento de la cantidad de oxalato libre, fácilmente absorbible. Entre ellos destacan la malabsorción de grasas (debida a la formación de complejos grasas-calcio que impiden que este último se una al oxalato), dietas con restricción excesiva de aporte de calcio o ingesta elevada de alimentos ricos en oxalatos (colas y chocolate), o precursores de este, como la vitamina C.

2.4.4. Hiperuricosuria (HU)

La HU presenta en la edad pediátrica una incidencia mucho menor que en el adulto. La HU idiopática es una causa muy infrecuente de uro-

litiasis en la edad pediátrica (4-8%). El aumento de ácido úrico en orina puede ser secundario al aumento de la concentración plasmática del mismo (lisis tumoral, errores innatos del metabolismo como el síndrome de Lesch-Nyhan o la glucogenosis, exceso de ingesta proteica), o producirse por aumento en la pérdida renal de esta sustancia asociada a drogas o causas genéticas.

El estado del ácido úrico en orina es muy dependiente del pH, de tal forma que en presencia de valores <5,5 permanece en su forma no disociada e insoluble, con el consiguiente riesgo de cristalización de sales úricas. Por otro lado, en orinas con pH básico, un exceso de ácido úrico también puede constituir un factor de riesgo litógeno, ya que actúa como nucleante heterogéneo en la formación de cálculos de sales cálcicas.

La HU de causa no endógena (que es la forma que predomina en los pacientes con litiasis) debe tratarse incrementando el aporte líquido, alcalinizando la orina y disminuyendo el aporte de proteínas animales.

2.4.5. Cistinuria

Supone un 2-6% de todas las litiasis infantiles. Es una enfermedad AR que condiciona un fallo en la reabsorción de cistina y otros aminoácidos dibásicos (lisina, ornitina y arginina) a través del túbulo contorneado proximal y de la mucosa intestinal.

La única manifestación clínica conocida es la formación de cálculos renales-vesicales y los síntomas que de ellos se deriven. Los cálculos son consecuencia del aumento de la excreción y sobresaturación de cistina en orina con formación de cristales que, unido a la baja solubilidad de la cistina en un pH ácido, facilitarían su precipitación y la formación del cálculo.

La cistinuria es la responsable de aproximadamente el 6-10% de las litiasis en niños. Es la enfermedad litiasica más compleja de tratar, con un alto índice de recidiva. A pesar de las medidas profilácticas (alta ingesta hídrica, restricción de sodio y de proteínas animales y alcalinización de la orina) o tratamientos farmacológicos, un gran porcentaje de pacientes desarrollarán litiasis recidivante, cuya única alternativa posible serán los procedimientos quirúrgicos.

2.5. Definición de riesgo de cristalización urinaria

Para los tipos de cálculos más frecuentes (oxalato u fosfato cálcico y ácido úrico), la presencia de uno o más de los siguientes hallazgos en orina es sugestiva de riesgo aumentado de cristalización o riesgo litógeno urinario:

- Calcio >20 mg/dl.
- Oxalato >40 mg/l.
- Calcio/citrato >0,33 mg/mg.
- Tres o más alteraciones diferentes consideradas potencialmente litógenas:
 - Calcio >17 mg/dl.
 - Fósforo >100 mg/dl.
 - Ácido úrico >60 mg/dl.
 - Citrato <230 mg/l.
 - Oxalato >30 mg/l.
 - Magnesio <5 mg/dl.
 - pH urinario >6,2 o <5,5.

Además, un estudio realizado en una población sana de las Islas Baleares demostró que, incluso en ausencia de alteraciones metabólicas urinarias, existen niños con riesgo de cristalización, fundamentalmente condicionado por un volumen urinario bajo.

2.6. Tipos de cálculos

En la **Tabla 1** se muestran los tipos de cálculos y las alteraciones más frecuentes con las que están relacionados.

Tabla 1. Tipos de cálculos

Tipo de cálculo	%	Alteración más frecuente
Cálculos papilares de oxalato cálcico	12,9	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit urinario de inhibidores de la cristalización • Lesión del epitelio de la papila renal
Cálculos no papilares de oxalato cálcico monohidrato	16,4	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit urinario de inhibidores de la cristalización • pH urinario >6,0 (hidroxiapatita) o <5,5 (cuando se detecta ácido úrico), materia orgánica, fármacos insolubles, etc. • Cavidades de baja eficacia urodinámica
Cálculos no papilares de oxalato cálcico dihidrato	33,8	<ul style="list-style-type: none"> • Hipercalcemia, hiperoxaluria • Déficit urinario de inhibidores de la cristalización • pH urinario >6,0 (cuando se detecta hidroxiapatita) • Cavidades de baja eficacia urodinámica
Cálculos no papilares mixtos de oxalato cálcico dihidrato e hidroxiapatita	11,2	<ul style="list-style-type: none"> • Hipercalcemia, hipocitraturia • pH urinario >6,0 • Cavidades de baja eficacia urodinámica
Cálculos no papilares de hidroxiapatita	7,1	<ul style="list-style-type: none"> • Hipocitraturia, hipomagnesuria • pH urinario >6,0 • Acidosis tubular renal • Cavidades de baja eficacia urodinámica
Cálculos infecciosos de estruvita	4,1	<ul style="list-style-type: none"> • Infección urinaria
Cálculos no papilares de brushita	0,6	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit urinario de inhibidores • Hipercalcemia pH urinario >6,0 • Cavidades de baja eficacia urodinámica
Cálculos no papilares de ácido úrico	8,2	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperuricosuria • pH urinario <5,5 • Cavidades de baja eficacia urodinámica
Cálculos mixtos de oxalato cálcico monohidrato y ácido úrico	2,6	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit urinario de inhibidores de la cristalización • Hiperuricosuria • pH urinario <5,5
Cálculos no papilares de cistina	1,1	<ul style="list-style-type: none"> • Hipercistinuria • pH urinario <5,5 • Cavidades de baja eficacia urodinámica

2.7. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas tienden a ser diferentes en función de la edad del niño. Habitualmente, el cuadro de cólico nefrítico con dolor lumbar irradiado a la fosa ilíaca y a la zona perineal y genital, con trastorno miccional, hematuria, náuseas y vómitos, no suele presentarse tan claramente como en el adulto; solo ocurre así en niños mayores y adolescentes.

En niños más pequeños, la sintomatología es en muchas ocasiones más inespecífica y puede manifestarse como disuria, irritabilidad, vómitos, dolor inespecífico o cuadro infeccioso.

Es necesario recordar que estas manifestaciones pueden presentarse antes de que se forme el cálculo, cuando está ya presente la alteración metabólica y cristaluria, situación conocida como prelitiasis.

Algunos pacientes, principalmente los de menor edad, cursan de forma asintomática o con microhematuria persistente, y el diagnóstico se produce de forma casual en el seguimiento de una uropatía o en el estudio ambulatorio de un dolor abdominal crónico.

2.8. Protocolo diagnóstico

2.8.1. Historia clínica

- Historia familiar de nefrolitiasis, enfermedad o malformaciones renales, gota; consanguinidad de progenitores.
- Antecedentes personales de infección urinaria pasada o reciente.
- Búsqueda de síntomas y signos previamente descritos en el apartado de clínica.

- Historia dietética en relación con la ingesta de alimentos ricos en sodio, productos lácteos, proteínas animales, alimentos ricos en oxalato (cola, té y chocolate). Ingesta aproximada de agua al día.

2.8.2. Exámenes complementarios

Analítica en sangre

- Básica: creatinina, sodio, potasio, cloro, calcio, fosfato, ácido úrico, magnesio, fosfatasa alcalina y gasometría venosa.
- Hormonas: PTH intacta, calcidiol, calcitriol (en caso de hipercalcemia, hipercalciuria o insuficiencia renal).
- Marcadores de metabolismo óseo: igual indicación que en hipercalciuria.

Analítica en orina

- Urocultivo.
- Estudio metabólico urinario en niños incontinentes.
- Una orina aislada en ayunas con determinación de creatinina, calcio, oxalato, fosfato, ácido úrico, citrato y magnesio, además de análisis básico de orina que incluya pH y microscopía óptica para la detección de cristales.
- Una orina aislada una hora después de una ingesta de alimentos ricos en calcio, con determinación de calcio, citrato y creatinina. Dicha muestra podrá ser después de un desayuno o después de una cena (guardándose en la nevera hasta la mañana siguiente).

te). Realizar en dos días diferentes ambas muestras de orina.

- Estudio metabólico urinario en niños continentales.
- Orina aislada en ayunas con determinación de creatinina, calcio, citrato (para analizar el componente resortivo de la hipercalciuria), además de análisis básico de orina que incluya pH y microscopía óptica para la detección de cristales.
- Orina de 24 horas (dos muestras) que incluya creatinina, calcio, oxalato, fosfato, ácido úrico, citrato y magnesio. También se recomienda añadir sodio y potasio en las muestras de 24 horas como marcadores indirectos del hábito nutricional.

Otros estudios urinarios

- Test de Brand o cuantificación de aminoácidos en orina.
- Beta 2 microglobulina (proteinuria de bajo peso molecular) en caso de sospecha de enfermedad de Dent.
- Pruebas de acidificación urinaria: en caso de asociarse hipercalciuria e hipocitraturia, por sospecha de acidosis tubular renal distal.

Los valores de referencia específicos de la edad infantil se recogen en las **Tablas 2 y 3**.

Estudios de imagen

- **Ecografía renal:** es de elección en niños, ya que no emite radiación, y permite el diagnóstico de prácticamente todas las litiasis

Tabla 2. Valores normales de los índices urinarios en población infantil

Calcio/creatinina	0-6 meses: <0,8 mg/mg 6 meses-2 años: <0,5 mg/mg >2 años: <0,21 mg/mg
Fósforo/creatinina	0-2 años: <2 mg/mg 5-7 años: <1,49 mg/mg 8-10 años: <0,97 mg/mg >10 años: <0,90 mg/mg
Magnesio/creatinina	<0,06 mg/mg
Ácido úrico/creatinina	3-4 años: <1,14 mg/mg 5-6 años: <0,96 mg/mg 7-8 años: <0,88 mg/mg 9-10 años: <0,73 mg/mg 11-12 años: <0,61 mg/mg >12 años: <0,50 mg/mg
Citrato/creatinina	> 320 mg/g
Oxalato/creatinina*	0-6 meses: <325 mmol/mol 7 meses-2 años: <130 mmol/mol 2-9 años: <70 mmol/mol >10 años: <50 mmol/mol
Cistina/creatinina	<1 mes: 180 mg/g 1-6 meses: 112 mg/g >6 meses: 38 mg/g

*Factor de conversión para cociente oxalato/creatinina a unidades internacionales: $128 \times [\text{oxalato (mg/l)}/\text{creatinina (mg/dl)}]$.

>1,5-2 mm. Detecta alteraciones renales y de la vía urinaria y presenta alta sensibilidad para evidenciar cálculos radiolucientes. Tiene dificultad para objetivar pequeños cálculos ureterales y en ocasiones sobrestima el tamaño de la litiasis.

- **Radiología simple:** permite ver cálculos radiopacos (según el componente cálcico) y localizar cálculos en uréter medio.
- **Tomografía computarizada (TC):** su utilización ha superado a la urografía intravenosa

Tabla 3. Valores normales de excreción urinaria de solutos en 24 horas en población infantil

Parámetro	Valor normal
Calciuria	<4 mg/kg/24 h ^a
Citraturia	≥4,5 mg/kg/24 h ^{b,c} Niños >320 mg/24 h/1,73 m ² Niñas >365 mg/24 h/1,73 m ²
Magnesuria	≥1 mg/kg/24 h ^d
Fosfaturia	<1000 mg/24 h/1,73 m ^{2e} <21,6 mg/kg/24 h ^f
Uricosuria	≤815 mg/24 h/1,73 m ^{2g}
Oxaluria	≤45 mg/24 h/1,73 m ^{2h}
Cistinuria	Hasta 10 años: <13 mg/1,73 m ² /24 h >10 años: <48 mg/1,73 m ² /24 h Adultos: <60 mg/1,73 m ² /24 h

^aGhazalli S, Barrat TM. Urinary excretion of calcium and magnesium in children. *Arc Dis Child.* 1974;49:97-101.

^bAreses R, Arruebarrena D, Arriola M, Mingo T, Ugarte B, Urbieto MA. Estudio Haurtxo. Valores de referencia del citrato en plasma y orina en la edad pediátrica. *Nefrología.* 1994;14:302-307.

^cPak CY. Citrate and renal calculi. *Miner Electrolyte Metab.* 1987;13:257-266.

^dHernández Marco R, Núñez Gómez F, Martínez Costa C, Fons Moreno J, Peris Vidal A, Brines Solanes J. Urinary excretion of calcium, magnesium, uric acid and oxalic acid in normal children. *An Esp Pediatr.* 1988;29:99-104.

^eSantos F, García Nieto V. *Tratado de Nefrología Pediátrica. Sección 1.* Madrid: Aula Médica; 2006.

^fChen YH, Lee AJ, Chen CH, Chesney RW, Stapleton FB, Roy S 3rd. Urinary mineral excretion among normal Taiwanese children. *Pediatr Nephrol.* 1994;8:36-39.

^gStapleton FB, Linshaw MA, Hassanein K, Gruskin AB. Uric acid excretion in normal children. *J Pediatr.* 1978;92:911-914.

^hCameron MA, Sakhaee K, Moe OW. Nephrolithiasis in children. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:1587-1592.

(UIV) en sensibilidad (96%) y especificidad (98%). Se debe utilizar en caso de alta sospecha de litiasis y ecografía renal no concluyente. Permite evidenciar cálculos muy pequeños. La uro-TC (con contraste) puede detectar la presencia de obstrucción o hidronefrosis.

- **Uroresonancia con gadolinio:** permite valorar la obstrucción renal y obtener detalladas imágenes de riñones y vías urinarias.
- **UIV:** es útil para definir la anatomía de la vía urinaria de forma previa a la litotricia o cirugía. Asimismo, se sigue utilizando en centros donde no hay disponibilidad de otras técnicas.
- **Densitometría ósea:** tiene las mismas indicaciones que las pruebas de acidificación.

Análisis del cálculo

Combinación de microscopía estereoscópica y espectroscopía infrarroja con transformadas de Fourier. La utilización de estas técnicas por personal adiestrado permite el conocimiento de la composición, la macro- y la microestructura, así como los factores etiológicos del cálculo. Este estudio se lleva a cabo en el Instituto Universitario de Investigación en Ciencias de la Salud (IUNICS) de la Universidad de las Islas Baleares y puede realizarse a través de la página web de la Asociación Española de Nefrología Pediátrica.

2.9. Tratamiento

2.9.1. Médico

En la mayoría de los casos, el paciente con cólico nefrítico debe ser hospitalizado con hidratación y tratamiento IV para controlar el dolor

mediante analgésicos y antiinflamatorios. Las litiasis <0,4 cm tienen una alta probabilidad de eliminarse espontáneamente en niños en edad escolar, y las de 0,5-0,7 cm en adolescentes; Las litiasis >0,7 cm difícilmente pueden eliminarse de forma espontánea y debe recurrirse a la cirugía.

2.9.2. Litotricia

La más extendida y con más experiencia en Pediatría es la *extracorporeal shock wave lithotripsy* (ESWL). Prácticamente no hay limitaciones para su uso en cuanto al tipo de cálculo y la localización de este, así como por tamaño (0,5-1,5 cm). En Pediatría, requiere habitualmente sedación del paciente, intubación en niños pequeños y lactantes y, tras la sesión, hidratación por vía intravenosa y antibioterapia profiláctica. Con todas estas medidas, existen pocas posibilidades de complicaciones infecciosas o mecánicas (puede ser muy útil, en casos determinados, la colocación de un catéter doble J de drenaje ureteral previo a la litotricia). El éxito de la litotricia tiene una relación inversa principalmente con el tamaño del cálculo, y la existencia de infección urinaria recurrente asociada dificulta también la resolución.

2.9.3. Cirugía: ureterorenoscopia y otras técnicas quirúrgicas

Los avances en técnicas endourológicas infantiles han hecho que la ureterorenoscopia sea la técnica de elección para la extracción de litiasis en el tracto urinario inferior, e incluso en el superior, para lo que es necesaria la dilatación previa del uréter. Litiasis de >1,5 cm y litiasis coraliformes no son subsidiarias de litotricia y requieren otras técnicas quirúrgicas como la

nefrolitotomía percutánea y la pielotomía laparoscópica o robótica. En algunas ocasiones hay que recurrir a la cirugía abierta o laparoscópica e incluso a la nefrectomía.

2.10. Prevención de la recurrencia

Independientemente de la alteración metabólica detectada, el mejor tratamiento para evitar la recurrencia de litiasis es asegurar una ingesta adecuada de agua que permita una diuresis >1,5 ml/kg/h. En adolescentes, la ingesta de agua debe ser >2,5 l.

Una vez detectada la alteración metabólica, el tratamiento deberá ir encaminado a la corrección de esta, de modo que se contrarreste el desequilibrio generado entre los diferentes componentes de la orina.

2.10.1. Hipercalciuria

Ver apartado 1.

2.10.2. Hipocitraturia

El tratamiento de la hipocitraturia se basa en incrementar en el aporte de citratos mediante la administración de alimentos cítricos en la dieta y aportes orales de citrato potásico (1-2 mEq/kg/día). Es preferible ingerirlos en las comidas principales, fundamentalmente en la cena.

El objetivo terapéutico será mantener los valores de citrato por encima de la normalidad y el índice calcio/citrato <0,33 mg/mg. El citrato oral debe ser administrado con precaución y es preciso monitorizar el pH urinario para que no sobrepase el valor de 6,5, para evitar la precipitación de fosfato.

2.10.3. Hiperuricosuria

La HU de causa no endógena (que es la forma que predomina en los pacientes con litiasis) debe tratarse incrementando el aporte líquido, disminuyendo el aporte de proteínas animales y alcalinizando la orina con citrato potásico. Si coexiste hiperuricemia, se debe tratar en función de la causa y valorar el uso de alopurinol.

2.10.4. Hiperoxaluria

- En hiperoxaluria (HO) de causa genética, el tratamiento será la piridoxina.
- En HO secundarias a síndromes malabsortivos se debe tratar la causa subyacente.
- En otras HO de causa no genética se debe incrementar el aporte hídrico, disminuir el consumo de alimentos ricos en oxalato y asegurar un aporte adecuado de calcio en la dieta.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Foor WR, Jackson E, Minevich E, Caillat A, Reddy P, Sheldon C, *et al.* The risk of recurrent urolithiasis in children is dependent on urinary calcium and citrate. *Urology.* 2010;76:242-245.
2. Escribano J, Balaguer A, Roqué M, Feliu A, Ferre N. Dietary interventions for preventing complications in idiopathic hypercalciuria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2:CD006022.
3. García Nieto VM, Rodrigo MD. Hipercalciuria idiopática, ¿cómo se sale del laberinto? *An Esp Pediatr.* 1997;47:568-574.
4. Penido MG, De Sousa Tavares M, Campos Linhares M, Silva Barbosa AC, Cunha M. Longitudinal study of bone mineral density in children with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:123-130.
5. Sáez-Torres C, Rodrigo D, Grases F, García-Raja AM, Gómez C, Lumbreras J, *et al.* Urinary excretion of calcium, magnesium, phosphate, citrate, oxalate, and uric acid by healthy schoolchildren using a 12-h collection protocol. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(7):1201-1208.

