



Universitat
de les Illes Balears

TESIS DOCTORAL
2020

**APORTES A LA INVESTIGACION EN LITIASIS RENAL
INFANTIL**

Javier Lumbreras Fernández



Universitat
de les Illes Balears

TESIS DOCTORAL
2020

**Programa de Doctorado en Investigación Translacional
en Salud Pública y Enfermedades de Alta Prevalencia**

**APORTES A LA INVESTIGACION EN LITIASIS RENAL
INFANTIL**

Javier Lumbreras Fernández

Director: Félix Grases Freixedas

Director: Rafel Maria Prieto Almirall

Directora: María Dolores Rodrigo Jiménez

Tutor: Rafel Maria Prieto Almirall

Doctor por la Universitat de les Illes Balears

CERTIFICADO DE LOS DIRECTORES DE TESIS



Universitat
de les Illes Balears

Dr. Rafael Maria Prieto Almirall¹, Dr. Félix Grases Freixedas¹ y Dra. María Dolores Rodrigo Jiménez²,
de (1) la *Universitat de les Illes Balears* y (2) Hospital Universitario Son Espases

DECLARAN:

Que la tesis doctoral que lleva por título APORTES A LA INVESTIGACIÓN EN LITIASIS RENAL INFANTIL, presentada por el señor Javier Lumbreras Fernández, para la obtención del título de doctor, ha sido dirigida bajo nuestra supervisión y cumple con los requisitos necesarios para optar al título de Doctor.

Y para que quede constancia de ello firmamos este documento.

Rafael María Prieto Almirall

Félix Grases Freixedas

María Dolores Rodrigo Jiménez

Palma de Mallorca, 9 de junio de 2020

Hay que compadecer a los afligidos: es una ley de humanidad. La compasión la siente todo el mundo, pero nadie mejor que aquellos que tuvieron necesidad de ella y han experimentado sus saludables efectos...

El reconocimiento es la más loable de todas las virtudes, así como la ingratitud es el más odioso de todos los vicios...

(Giovanni Boccaccio. Del prólogo de *El Decameron*)

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS PERSONALES

A los que me dieron la vida y el interés por la ciencia y la investigación: mis padres, José y Gloria.

A mi hermana, Blanca, con la que comparto la carrera médica y tantas otras cosas.

A mi mujer Rocío, que me acompaña y me completa. Juntos recorreremos un camino largo pero que no cansa.

A mis hijas, Llara y Celia, que me hacen aprender de la vida y de lo que significa ser padre.

Al Servicio de Pediatría del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid. Allí aprendí a ser pediatra y conocí la vocación por la Nefrología Pediátrica. En especial, por ello, a los doctores Rafael Muley y Julia Vara.

Al Servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital Universitario La Paz de Madrid. Con ellos profundicé en el conocimiento de esta especialidad tan completa y compleja y me sentí muy a gusto.

A todos mis compañeros del Hospital Universitari Son Espases: médicos del Servicio de Pediatría y de otros servicios, enfermeras, auxiliares.... Me han ayudado a crecer mucho como profesional y he aprendido muchas cosas de ellos, en lo profesional y en lo personal. Espero que juntos sigamos creciendo. Sois (somos) un gran equipo por la ilusión que ponemos, pero también porque sabemos trabajar juntos. En especial, a todos los compañeros que somos o hemos sido en la Unidad de Nefrología Pediátrica: Lola (por tu ojo clínico, tu sensibilidad y tu interés por la investigación, en especial en la litiasis renal), Natalia (por tu labor constante y apoyo), José Ángel (poco tiempo, pero un placer) y ahora Marta (mucha ilusión, alegría y buenas bases). También a Conxa, compañera en los sudores de la tesis, por su apoyo moral y su humor en el despacho. Y a Sergio Ferrando, enfermero en la planta de hospitalización de Pediatría, por su amistad y su buen hacer con los enfermos y en los fogones.

A los compañeros de la Asociación Española de Nefrología Pediátrica. No somos muchos, pero nos une una gran ilusión y capacidad de trabajo. En especial a la Dra. Gloria Fraga, por la sugerencia de la elaboración de un documento de consenso sobre el estudio metabólico urinario en la litiasis renal pediátrica y al Dr. Luis Miguel Rodríguez (q.e.p.d.) por su colaboración a la hora de poner en marcha el Registro de Litiasis Renal.

Al *Laboratori d'Investigació en Litiasis Renal* de la UIB. Por ofrecerme la posibilidad de elaborar esta tesis con ellos, tutorizarme y aprender más de este campo tan interesante que son los cálculos renales. En especial, a los doctores Rafael Prieto y Félix Grases por la dirección de la tesis.

A Adri y a Curri, por su apoyo y consejos.

A todos los pacientes que, en todos estos años, me han ayudado a aprender y han permitido que les intentara ayudar con sus problemas, al igual que a sus familias. En especial, a todos los que han dado el consentimiento para la participación en el Registro Nacional de Litiasis Renal Pediátrica.

Y, como dice Forges en *El libro de Forges* (1972), si el lector considera que debería constar en estos agradecimientos y no se encuentra, sírvase escribir su nombre sobre la línea de puntos:

.....

AGRADECIMIENTOS A LAS INSTITUCIONES COLABORADORAS



PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA TESIS

Aceptada para publicación, en imprenta:

Lumbreras J, Morales LJ (coordinadores), Amil B, Cabrera J, Cantos V, Espinosa L, Fernández Riejos P, García Raja AM, Gómez Cobo C, González Pastor S, Huertes B, Macías C, Trillo E. Estudio metabólico urinario para el diagnóstico y seguimiento de la litiasis renal en pacientes pediátricos. Documento de consenso. Revista Española de Pediatría Clínica e Investigación 2020; 75 (supp I)

ÍNDICE

	página
Resumen	1
Resum	3
Abstract	5
1. INTRODUCCIÓN	8
1.1. Características de la litiasis renal pediátrica	9
1.1.1. Etiopatogenia	9
1.1.2. Clínica	18
1.1.3. Epidemiología	18
1.1.4. Diagnóstico	19
1.1.5. Tratamiento. Prevención	21
1.2. Evidencia científica en litiasis renal. Registros de litiasis renal	25
1.3. Variabilidad en la práctica clínica	26
2. OBJETIVOS	28
3. METODOLOGÍA	30
3.1. Elaboración del Registro de Litiasis Renal Pediátrica	31
3.2. Encuesta sobre metodología en el estudio metabólico de la litiasis renal pediátrica	40
3.3. Documento de consenso	41
4. RESULTADOS	44
4.1. Registro Nacional de Litiasis Renal Pediátrica	45
4.1.1. Limitaciones como estimador de incidencia y prevalencia	45
4.1.2. Estudio descriptivo	47
4.1.2.1. Composición de los cálculos	47
4.1.2.2. Cálculos infrecuentes	51
4.1.2.3. Descripción de los hallazgos en las variables clínicas, analíticas y demográficas	52
4.1.3. Comparación según grupos de cálculos	59
4.1.4. Estudio específico de los cálculos de hidroxapatita	68
4.1.5. Comparación de cálculos cálcicos con no cálcicos	72
4.1.6. Comparación por grupos de edad	80
4.1.7. Estudio de los factores asociados a litiasis cálcica	90
4.2. Encuesta sobre cuestiones metodológicas en el estudio metabólico de la litiasis renal pediátrica	92

5. DISCUSIÓN	96
5.1. De los resultados obtenidos del Registro Nacional de Litiasis renal pediátrica	97
5.1.1. Estimación de la incidencia de la litiasis renal pediátrica	97
5.1.2. Comentarios sobre el estudio descriptivo general de la muestra	98
5.1.2.1. Diferencias en la tipología respecto a la litiasis renal del adulto. Cálculos infrecuentes. Variabilidad intrapaciente de la tipología	99
5.1.2.2. Predominancia de varones respecto mujeres	102
5.1.2.3. Antecedentes familiares de litiasis y antecedentes personales de infección urinaria y de anomalías del tracto urinario	102
5.1.2.4. Morbilidad asociada	103
5.1.2.5. Anomalías metabólicas: consideraciones sobre el conjunto de la muestra	103
5.1.2.6. Consideraciones generales sobre las implicaciones etiopatogénicas	104
5.1.3. Diferencias entre los grupos de cálculos	104
5.1.3.1. Papel de la infección urinaria y las anomalías del tracto urinario	104
5.1.3.2. Localización, expulsión y recurrencia de los cálculos	106
5.1.3.3. Factores implicados en la génesis de los cálculos de COM	108
5.1.3.4. El cociente calcio/citrato	109
5.1.3.5. Estudio de los posibles factores implicados en la génesis de los cálculos de HAP. Posible infradiagnóstico de dichos factores	109
5.1.4. Diferencias entre los cálculos cálcicos y no cálcicos	111
5.1.4.1. Edad	111
5.1.4.2. Antecedentes familiares de litiasis y antecedentes personales de infección urinaria y anomalías del tracto urinario	111
5.1.4.3. Diferencias en el estudio metabólico urinario	112
5.1.5. Diferencias entre cálculos según la edad de los pacientes	112
5.1.5.1. Influencia de la prematuridad en la litogénesis	112
5.1.5.2. Antecedentes familiares de litiasis	113
5.1.5.3. Antecedente personal de infección urinaria	113
5.1.5.4. Diferencias clínicas relevantes	114

5.1.5.5.	Diferencias metabólicas urinarias y en la tipología de los cálculos	114
5.1.6.	La posibilidad de predecir el carácter cálcico de un cálculo	115
5.2.	De los resultados obtenidos de la encuesta sobre metodología en el estudio metabólico de la litiasis renal pediátrica	116
5.3.	Del documento de consenso para el estudio metabólico urinario de la litiasis renal pediátrica	118
5.4.	Recomendaciones finales	118
6.	CONCLUSIONES	120
7.	BIBLIOGRAFÍA	122
	ANEXO I. DOCUMENTO DE CONSENSO	130
	ANEXO II. CERTIFICADOS DE CONFORMIDAD DE LOS COAUTORES DE LA PUBLICACIÓN DERIVADA	132

RESUMEN

El interés por la litiasis renal en la edad pediátrica está aumentando. Se ha descrito un aumento de su incidencia y se han observado características etiopatogénicas específicas en este grupo de edad. Otras características propias de los pacientes pediátricos son: el hecho de tener un organismo en desarrollo, la mayor sensibilidad a radiación en las pruebas diagnósticas en cuanto a efectos secundarios, la menor disponibilidad de aparataje para las técnicas aplicadas a la resolución de los cálculos que no se expulsan espontáneamente (por cuestión de tamaño corporal), así como la mayor tasa de recurrencia de los cálculos que los adultos (comparados globalmente). Además, un paciente que debuta con litiasis renal en la edad pediátrica tiene un periodo de vida prolongado por delante para el que habrá que intentar conseguir el mejor control posible de su enfermedad, ya que existe una conciencia creciente de que la enfermedad litiásica renal debe entenderse, en muchos casos, como una enfermedad crónica. Todo ello hace que los pacientes pediátricos requieran un manejo diagnóstico y terapéutico diferenciado. Para conseguirlo, es preciso conocer mejor todos los mecanismos implicados.

Por otra parte, es deseable tener datos propios del ámbito geográfico en el que se desempeña la labor asistencial, dado que los datos de otros territorios pueden no ser extrapolables. Esto se debe a que los factores genéticos, ambientales o de hábitos de vida que influyen en la génesis de la enfermedad pueden variar sensiblemente.

Así pues, planteamos y desarrollamos un registro de ámbito nacional para pacientes menores de 18 años de edad con litiasis renal y cálculo analizable remitido al Laboratorio de Investigación en Litiasis Renal de la Universitat de les Illes Balears, auspiciado por la Asociación Española de Nefrología Pediátrica (AENP), en el que los colaboradores introducían junto con los datos demográficos del paciente, datos clínicos y el estudio metabólico urinario. Los resultados de este registro han sido estudiados estadísticamente, efectuando un corte en el mismo. Los pacientes eran predominantemente varones, con una mediana de edad en torno a 6 años. Era frecuente (aunque no mayoritario) el antecedente de infección urinaria y de anomalías del tracto urinario. Uno de los hallazgos más destacables es la diferencia con la tipología de la litiasis de los adultos: hay una mayor prevalencia de cálculos de fosfato amónico magnésico y de hidroxapatita, y menor de urato, lo cual era un hecho ya conocido. Sin embargo, dentro de los pacientes del estudio, este patrón diferencial (tipología, predominio marcado de varones) se observaba principalmente en los niños más pequeños. Los mayores de 6 años de edad mostraban una tipología similar a los adultos, prácticamente sin cálculos infectivos y con elevada prevalencia de oxalato cálcico dihidrato. En consecuencia, entre los pacientes más mayores eran más prevalentes los antecedentes familiares de litiasis renal, la hipocitraturia y el cociente calcio/citrato en rango de riesgo de cristalización para sales cálcicas.

Realizamos, por otra parte, una encuesta entre los miembros de la AENP para conocer mejor las prácticas en el estudio metabólico urinario de la litiasis renal. Puestas en relación con las recomendaciones actuales, se observó que, en una proporción significativa de encuestados, la práctica clínica no se adecuaba a la evidencia científica en varios aspectos.

Derivado de todo ello, procedimos a crear un grupo de trabajo mixto entre la AENP y la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC^{ML}), para la revisión de la evidencia científica disponible y la elaboración de un documento de consenso específico con recomendaciones en el estudio metabólico urinario de la litiasis renal en pediatría. El documento está en fase de revisión y publicación.

Así pues, hemos avanzado en el conocimiento de la litiasis renal en pacientes pediátricos españoles, hemos detectado oportunidades de mejora en cuanto al estudio de los mecanismos etiopatogénicos implicados y hemos desarrollado una acción para implementar esta mejora.

RESUM

L'interès per la litiasi renal en l'edat pediàtrica està augmentant. S'ha descrit un augment de la seva incidència i s'han observat característiques etiopatogèniques específiques en aquest grup d'edat. Altres característiques pròpies dels pacients pediàtrics són: el fet de tenir un organisme en desenvolupament, la major sensibilitat a radiació en les proves diagnòstiques pel que fa a efectes secundaris, la menor disponibilitat d'aparells (per qüestió de mida corporal) per a les tècniques aplicades a la resolució dels càlculs que no s'expulsen espontàniament, així com la major taxa de recurrència dels càlculs que els adults (comparats globalment). A més, un pacient que debuta amb litiasi renal en l'edat pediàtrica té un període de vida perllongat per davant. Caldrà intentar aconseguir el millor control possible de la seva malaltia, ja que hi ha una consciència creixent que la malaltia litiàsica renal s'ha d'entendre, en molts de casos, com una malaltia crònica. Tot això fa que els pacients pediàtrics requereixin un maneig diagnòstic i terapèutic diferenciat. Per aconseguir-ho, cal conèixer millor tots els mecanismes implicats.

D'altra banda, és desitjable tenir dades pròpies de l'àmbit geogràfic en què es desenvolupa la tasca assistencial, atès que les dades d'altres territoris poden no ser extrapolables. Això es deu al fet que els factors genètics, ambientals o d'hàbits de vida que influeixen en la gènesi de la malaltia poden variar sensiblement.

Així doncs, plantegem i desenvolupem un registre d'àmbit nacional per a pacients menors de 18 anys d'edat amb litiasi renal i càlcul analitzable remès al Laboratori d'Investigació en Litiasi Renal de la Universitat de les Illes Balears, amb el suport de l'Associació Espanyola de Nefrologia Pediàtrica (AENP), en el qual els col·laboradors introduïen juntament amb les dades demogràfiques del pacient, les seves dades clíniques i estudi metabòlic urinari. Els resultats d'aquest registre han estat estudiats estadísticament, efectuant un tall en el mateix registre. Els pacients eren predominantment de sexe masculí, amb una mitjana d'edat al voltant de 6 anys. Era freqüent (encara que no majoritari) l'antecedent d'infecció urinària i d'anomalies del tracte urinari. Una de les troballes més destacables és la diferència amb la tipologia de la litiasi dels adults: hi ha una major prevalença de càlculs de fosfat amònic magnèsic i d'hidroxiapatita, i menor d'urat, la qual cosa era un fet ja conegut. No obstant això, entre els pacients de l'estudi, aquest patró diferencial (tipologia, predomini marcat d'homes) s'observava principalment en els nins més petits. Els majors de 6 anys d'edat mostraven una tipologia similar als adults, pràcticament sense càlculs infectius i amb elevada prevalença d'oxalat càlcic dihidrat. En conseqüència, entre els pacients més grans, eren més prevalents els antecedents familiars de litiasi renal, la hipocitratúria i el quocient calci/citrat en rang de risc de cristal·lització per sals càlciques.

Realitzem, per altra banda, una enquesta entre els membres de la AENP per conèixer millor les pràctiques en l'estudi metabòlic urinari de la litiasi renal. Posades en relació amb les

recomanacions actuals, es va observar que, en una proporció significativa d'enquestats, la pràctica clínica no s'adequava a l'evidència científica en diversos aspectes.

Derivat de tot això, vàrem procedir a crear un grup de treball mixt entre la AENP i la Societat Espanyola de Medicina de Laboratori (SEQC^{ML}), per a la revisió de l'evidència científica disponible i l'elaboració d'un document de consens específic amb recomanacions en l'estudi metabòlic urinari de la litiasi renal en pediatria. El document està en fase de revisió i pendent de publicació.

Així doncs, hem avançat en el coneixement de la litiasi renal en pacients pediàtrics espanyols, hem detectat oportunitats de millora pel que fa a l'estudi dels mecanismes etiopatogènics implicats i hem desenvolupat una acció per implementar aquesta millora.

ABSTRACT

There is an increasing interest in pediatric renal lithiasis all over the world. Its incidence is rising and specific etiopathogenic characteristics have been observed for this group of age. Other characteristics of pediatric patients are: the fact of having a developing organism, the higher sensitivity to radiation in diagnostic tests in terms of side effects, the lower availability of equipment for techniques (due to body size) applied to stone resolution when they are not passed spontaneously, as well as the higher rate of stone recurrence than adults (compared as a whole). In addition, patients presenting with renal lithiasis in the pediatric age has a prolonged period of life ahead. Thus, we will have to make our best to improve the control of their disease. There is a growing awareness that renal lithiasis should be understood, in many cases, as a chronic disease. As a summary, pediatric patients require a differentiated diagnostic and therapeutic management. To achieve this, it is necessary to better understand all the mechanisms involved.

On the other hand, it is desirable to have specific data for the geographical area from which our patients come, since data from other territories may not be extrapolated. Genetic, environmental or lifestyle habits that influence the genesis of the disease can vary significantly according to the territory.

Thus, we proposed and developed a nationwide registry for patients under 18 years of age with renal lithiasis and whose stones had been sent to the Renal Lithiasis Research Laboratory of the University of the Balearic Islands. This registry was sponsored by the Spanish Association of Pediatric Nephrology (AENP in Spanish). In this registry, collaborators introduced demographic and clinical data along with the urinary metabolic study. The results of this registry have been studied statistically. Patients were predominantly male, with a median age of about 6 years old. Past urinary tract infection and a history of urinary tract abnormalities were frequent (although not in a majority of cases). One of the most remarkable findings was the difference with the typology of the lithiasis of adults: there was a higher prevalence of magnesium ammonium phosphate and hydroxyapatite stones, and lower urate stones. This is a known fact. However, among our patients, this differential pattern (typology, marked male predominance) was observed mainly in the youngest children. Those above 6 years of age showed a typology similar to adults, with virtually no infectious stones and a high prevalence of calcium oxalate dihydrate. Consequently, the family history of renal lithiasis, hypocitraturia and the calcium / citrate ratio in the risk range of crystallization for calcium salts were more prevalent among older patients.

On the other hand, we conducted a survey among the members of the AENP to learn more about the practices in the urinary metabolic study for renal lithiasis. Compared to the current recommendations, it was observed that clinical practice did not fit the scientific evidence in several aspects, at least in a significant proportion of respondents.

Derived from all this, we proceeded to create a mixed working group between the AENP and the Spanish Society of Laboratory Medicine (SEQC^{ML}), for the review of the available scientific evidence. A consensus document was redacted with recommendations for the urinary metabolic study in pediatric patients with renal lithiasis. The document is being reviewed and ahead of publication.

Thus, we have advanced in the knowledge of renal lithiasis in Spanish pediatric patients, we have detected opportunities for improvement in the study of its etiopathogenic mechanisms and we have developed an action to implement this improvement.

1. INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas se está observando un aumento de la incidencia de la litiasis renal en adultos, en diversos países. El mismo fenómeno se está observando también en la edad pediátrica. Dentro de ellos, este fenómeno está afectando especialmente a los adolescentes¹⁻³. La litiasis renal es una enfermedad con elevada recurrencia^{2,4,5}. Conlleva una elevada morbilidad asociada en términos de necesidad de hospitalización, visitas a servicios de Urgencias, pérdida de días de trabajo en adultos⁵. Además, puede producir un deterioro agudo o progresivo de la función renal.

Los pacientes de menor edad presentan esta enfermedad con elevado riesgo de recurrencia debido a que presentan una mayor prevalencia de alteraciones metabólicas o anomalías del tracto urinario predisponentes^{3,6}.

El adecuado conocimiento de los mecanismos causales permite orientar el tratamiento y reducir el riesgo de nuevos cálculos y, por tanto, de morbilidad asociada. Habitualmente el tratamiento se basa en cambios dietéticos y puede requerir en determinados casos medidas farmacológicas. Incluso en algunos casos se requerirá tratamiento quirúrgico.

A pesar de este preocupante aumento de la incidencia, todavía hay muchos aspectos controvertidos en cuanto al conocimiento de la fisiopatología y, sobre todo, al estudio diagnóstico que ponga de manifiesto los mecanismos subyacentes. Por otra parte, la metodología en el manejo de las muestras de orina para dicho estudio presenta aspectos igualmente controvertidos y otros en los que, si bien existe evidencia a favor de unas determinadas prácticas, estas no se realizan de forma óptima en muchas ocasiones⁷⁻¹⁴.

La nefrocalcinosis es el depósito de cristales cálcicos en el parénquima renal. Se trata de un problema que comparte parte de los mecanismos fisiopatológicos, aunque presenta implicaciones parcialmente diferenciadas en cuanto a diagnóstico, pronóstico y parcialmente también en el tratamiento. También la mencionaremos en diversos apartados de este trabajo.

1.1. CARACTERÍSTICAS DE LA LITIASIS RENAL PEDIÁTRICA

1.1.1. ETIOPATOGENIA

La cristalización urinaria supone una precipitación de sustancias en la orina al superarse el límite de metaestabilidad. La orina es una disolución compleja, con numerosas sustancias que se encuentran en un estado de sobresaturación y por ello pueden cristalizar, a lo que hay que añadir la presencia de sustancias que pueden actuar de promotores e inhibidores de la cristalización, con diversos factores implicados en cada tipo de litiasis. Además, la orina formada debe fluir a través de los conductos del aparato urinario (túbulos, cálices, pelvis, uréteres, vejiga y uretra), con lo cual el grado de estasis también influirá en la probabilidad de precipitación dentro de dichos conductos.

La orina siempre se encuentra sobresaturada con respecto al oxalato cálcico, aunque en

condiciones normales no forma cristales y cuando se forman son tan pequeños que se eliminan fácilmente (cristaluria asintomática). La formación de cálculos urinarios se produce cuando se altera este equilibrio metaestable, por aumento del grado de sobresaturación o por prolongación del tiempo de tránsito urinario.

La sobresaturación de la orina es mayor al aumentar la concentración de los solutos implicados en la cristalización (calcio, oxalato, ácido úrico, fosfato y cistina), debido a una tasa de excreción anormalmente alta (alteraciones metabólicas urinarias), un descenso del volumen urinario o, más frecuentemente, por combinación de ambos factores. Por el contrario, la presencia de otras sustancias que forman complejos solubles con el calcio o el oxalato y de inhibidores de la cristalización disminuye la capacidad de cristalización. Los más conocidos son los que previenen la formación de sales cálcicas: citrato, magnesio, fitato y un grupo de glicoproteínas y glucosaminoglicanos. Algunos inhibidores son también capaces de interactuar con el núcleo o las caras del cristal, interfiriendo el desarrollo del cálculo. Recientemente se ha descrito la acción de la teobromina como inhibidor de la cristalización de sales úricas.

La mayor o menor solubilidad de determinadas sustancias es dependiente del pH urinario. Los valores de $\text{pH} > 6,2$ disminuyen considerablemente la solubilidad del fosfato. En el caso de la litiasis infecciosa, la ureasa liberada por determinadas bacterias es responsable de un aumento en la producción de amonio en orina que produce un incremento de pH y favorece la formación de cristales de fosfato amónico magnésico (estruvita). El pH ácido, por el contrario, disminuye la solubilidad de la cistina y del ácido úrico. Un $\text{pH} < 5,5$ es el principal factor de riesgo de la litiasis úrica.

La posibilidad de desarrollar cálculos renales está también condicionada por factores urodinámicos. La agregación y crecimiento de los cristales es favorecido por la disminución de la velocidad de tránsito de la orina (diuresis escasa, cavidades de baja eficacia urodinámica, obstrucciones de la vía urinaria). Cabe destacar que el bajo volumen urinario también implica una mayor concentración de los promotores de la cristalización urinaria, considerándose que aumenta significativamente el riesgo con diuresis menores de 1 ml/kg/h.

Finalmente, la presencia de partículas sólidas (nucleantes heterogéneos) durante procesos infecciosos o inflamatorios de diversas causas, o zonas de epitelio renal lesionado, pueden favorecer la cristalización urinaria de determinadas sustancias sobre los mismos.

Alteraciones metabólicas urinarias

Las alteraciones metabólicas urinarias se definen como la excreción urinaria de determinadas sustancias en cantidades anormales, bien sea por exceso (en el caso de los promotores de la cristalización) o por defecto (para los inhibidores), lo que aumenta el riesgo de formar cálculos. Las

más frecuentes a todas las edades son la hipercalciuria y la hipocitraturia, seguidas de la hiperoxaluria y la hiperuricosuria.

Se han publicado valores de referencia de normalidad para cocientes urinarios y excreción urinaria de las diversas sustancias implicadas en la génesis de los cálculos, con variable grado de fiabilidad^{7,12-15}. El establecimiento de estos valores presenta una serie de dificultades significativas, que deben ser destacadas:

- Existe una baja evidencia científica a la hora de establecer una correlación entre cifras concretas de excreción del parámetro a estudio y sintomatología.
- Además, es posible que las cifras varíen según las manifestaciones clínicas de las que se trate.
- La repercusión clínica de la excreción anormal de una sustancia promotora o inhibidora de la cristalización urinaria está mediada por otros factores (diuresis, otros componentes de la orina, factores genéticos o ambientales). Esto dificulta la comparación entre pacientes, ya que es complicado controlar el resto de variables. Muchas de ellas no son fácilmente cuantificables, identificables (factores genéticos por el incompleto conocimiento de los mismos, o factores no estudiados habitualmente fuera de laboratorios de investigación como fitato o glucosaminoglicanos) u objetivables (ingesta habitual de líquidos, por ejemplo).
- Es probable la existencia de una variabilidad genética y ambiental (dieta, ejercicio...) entre poblaciones, que puede hacer variar la repercusión de unos valores determinados de excreción de una sustancia en concreto.

Todo ello lleva a que, actualmente, la definición de normalidad en la excreción de las sustancias implicadas en la litiasis renal sea esencialmente estadística.

Presentamos a continuación unos valores de referencia sugeridos en la cuarta edición del Manual de Pediatría de Cruz (Tablas 1 y 2, dentro de capítulo de autoría propia con permiso de los coautores).¹⁶

Tabla 1. Valores normales de excreción urinaria de solutos en 24 horas, en la edad pediátrica.¹⁶

Parámetro	Valor normal
Calciuria	<4 mg/kg/24 h
Citraturia	>320 mg/1,73 m ² /24 h (niños) >365 mg/1,73 m ² /24 h (niñas)
Magnesuria	>1 mg/kg/24 h
Fosfaturia	<1 000 mg/1,73 m ² /24 h
Uricosuria	<815 mg/1,73 m ² /24 h
Oxaluria	<45 mg/1,73 m ² /24 h
Cistinuria	Hasta 10 años: <13 mg/1,73 m ² /24 h Más de 10 años: <48 mg/1,73 m ² /24 h Adultos: <60 mg/1,73 m ² /24 h

Tabla 2. Valores normales de los índices urinarios en la edad pediátrica.¹⁶

Parámetro	Valor normal
Calcio/creatinina	0 - 6 meses: <0,80 mg/mg 6 meses - 2 años: <0,50 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:

$128 \cdot (\text{oxalato/creatinina})$, expresada la concentración de oxalato en mg/l y la de creatinina en mg/dl.

Se comentan a continuación la hipercalciuria, hiperoxaluria, hipocitraturia e hiperuricosuria, como anomalías metabólicas más frecuentemente encontradas. Cada una de ellas puede tener diversas etiologías.

Hipercalciuria

Es la alteración más frecuente, sobre todo la hipercalciuria idiopática^{2,8}. En ésta última, el calcio urinario excede los valores normales en ausencia de hipercalcemia y de otras causas conocidas de hipercalciuria. Entre los mecanismos fisiopatológicos que la producen destacan una serie de procesos a nivel de intestino, hueso y túbulo renal:

- Aumento en la absorción intestinal de calcio, por aumento en la síntesis del calcitriol de diversas causas, por ejemplo: exposición solar aumentada, ingesta elevada dietética o farmacológica de precursores como colecalciferol o calcidiol, o aumento de la actividad de la 1-alfa hidroxilasa renal que puede observarse en mutaciones en el transportador de fósforo Na-Pi2a, codificado por SLC34A1¹⁷, disminución de su degradación (disminución de la actividad de la 24-hidroxilasa, codificada por CYP24A1)^{17,18}, o por un aumento en la sensibilidad al mismo (mutaciones en el receptor de la vitamina D o VDR).
- Defecto en la reabsorción tubular de calcio, por inmadurez funcional o de causa genética.
- Aumento en la resorción ósea, secundario a acidosis metabólica o a la acción de determinadas citocinas u hormonas (PTH, calcitriol).

Si bien en algunos casos puede predominar el componente absortivo o el resortivo, generalmente ambos están interrelacionados y participan en mayor o menor grado. El patrón del paciente puede variar con el tiempo.

Hipocitraturia

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. Algunos ejemplos son: 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).

Hiperoxaluria

La hiperoxaluria puede ser causada por alteraciones en las vías enzimáticas implicadas en el metabolismo del oxalato (hiperoxaluria primaria) o, más frecuentemente, por un aumento en la absorción intestinal (hiperoxaluria secundaria). Esta última puede deberse a la ingesta elevada de alimentos ricos en oxalatos o en precursores del mismo (como la vitamina C) o a situaciones clínicas que cursan con malabsorción. En los síndromes malabsortivos, el exceso de grasa en la luz intestinal se une al calcio, de modo que el oxalato que en condiciones normales está unido al calcio formando complejos no absorbibles, queda desplazado. Este oxalato libre es absorbido y eliminado por orina. Las dietas con restricción excesiva de calcio también aumentan el oxalato libre intestinal y la oxaluria.

Hiperuricosuria

Puede ser secundaria al aumento de los niveles plasmáticos de ácido úrico (lisis tumoral, errores innatos del metabolismo, exceso de ingesta proteica, etc.) o a alteraciones tubulares de causa genética que aumenten la pérdida renal de esta sustancia.

Otras causas metabólicas de cristalización urinaria son enfermedades monogénicas que condicionan la elevación de la concentración urinaria de otras sustancias: xantinuria, cistinuria, 2,8-hidroxiadeninuria. Suponen una proporción muy baja incluso dentro de la litiasis renal de debut en edad pediátrica.

Riesgo litogénico o riesgo de cristalización urinario

El riesgo litogénico es un concepto más reciente que el de alteraciones metabólicas^{11,15,19}. Implica la probabilidad de formación de cristales urinarios, independientemente de la existencia de alteraciones metabólicas. Viene determinado por la concentración de las diversas sustancias mencionadas anteriormente (según el tipo de cristal a estudio), el pH urinario y el volumen urinario. Es un concepto complementario del aquel de alteración metabólica urinaria. El riesgo litogénico resulta muy útil para entender la patogenia de la litiasis en cada paciente. Se encuentra relacionado con la excreción de sustancias dado que, a mayor excreción, mayor concentración urinaria (a igual volumen de diuresis). Por tanto, en el caso de los solutos implicados en la cristalización, la excreción excesiva contribuye a hacer más probable que se alcancen concentraciones de riesgo para la precipitación de los cristales correspondientes, aunque puede ser contrarrestado con un mayor volumen de diuresis.

Se han publicado factores de riesgo de cristalización para sales cálcicas y úricas, basados en pH y concentraciones de promotores e inhibidores de la cristalización urinaria. En la Tabla 3 se exponen los parámetros determinables habitualmente en laboratorios clínicos.

Aparte del cociente calcio/citrato mencionado en la Tabla 2, se han establecido en adultos algunas fórmulas para el cálculo de riesgo litogénico. Tiselius ha descrito los cocientes urinarios $Ap(CaOx)$ para sales de oxalato cálcico y $Ap(CaP)$ para fosfato cálcico. También hay disponible el programa EQUIL 2²⁰, para cálculo de riesgo litogénico, así como el *Bonn Risk Index*²¹. Hay escasa evidencia de su uso en pediatría, si bien algunos datos sugieren valores más altos de $Ap(CaOx)$ en pacientes pediátricos litiásicos respecto a controles^{10,19,22}.

El estudio del paciente litiásico se puede beneficiar tanto del conocimiento de alteraciones metabólicas como de la valoración individual del riesgo litogénico. Las alteraciones metabólicas informan acerca de la orientación terapéutica, de posibles enfermedades monogénicas y alertan, según la etiología, de posibles problemas extrarrenales. El conocimiento del riesgo litogénico también permitiría adecuar las medidas terapéuticas y, además, informa del riesgo de recurrencia o crecimiento del cálculo.

Tabla 3. Riesgo de cristalización de sales cálcicas y úricas en función de diversos parámetros urinarios. ²³⁻²⁶

<p>Riesgo de cristalización para los tipos de cálculos cálcicos más frecuentes (oxalato o fosfato cálcico): uno o más de los siguientes hallazgos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Calcio > 20 mg/dl ● Oxalato > 40 mg/l ● Calcio / Citrato > 0,33 mg/mg ● Tres o más alteraciones diferentes consideradas como potencialmente litogénicas: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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
<p>Riesgo de cristalización de sales úricas pH urinario < 5,5 asociado a ácido úrico > 60 mg/dl</p>

Características específicas en la edad pediátrica

Según publicaciones previas, aproximadamente el 75% de los cálculos en la infancia están compuestos por sales cálcicas^{1,2,5}. Dentro de los mismos, los de fosfato cálcico y los de causa infecciosa son más frecuentes en niños menores de dos años, mientras que por encima de esa edad predominan los de oxalato cálcico y los cálculos mixtos de oxalato e hidroxapatita. El 1-5% de los cálculos son de cistina y el 5-10% de ácido úrico. Estos valores pueden cambiar según el área geográfica, en función de cuestiones socioeconómicas y climáticas.

En la litiasis renal están implicados tanto factores hereditarios como adquiridos^{2,4,27}. Los factores hereditarios pueden ser genéticos o bien consecuencia de hábitos compartidos por la familia. La causa genética es especialmente importante en la litiasis de edades tempranas³ en la que generalmente subyace malformaciones del aparato urinario (que favorecen las infecciones y tránsito urinario lento) o alteraciones metabólicas graves. Destaca la frecuente asociación de algunas malformaciones urinarias con la hipercalciuria idiopática. Algunas de estas alteraciones metabólicas son de causa monogénica: enfermedad de Dent, algunas formas de acidosis tubular renal, cistinuria o hiperoxaluria primaria. Sin embargo, el mecanismo de herencia en la mayoría de los casos (sobre todo en la hipercalciuria idiopática) suele ser poligénico o de herencia autosómica dominante. Los factores exógenos son cada vez más importantes a medida que aumenta la edad del niño, sobre todo la influencia de la dieta³. El consumo excesivo de proteína animal, de alimentos ricos en oxalato o sal y el aporte reducido de fruta, legumbres, verduras o líquidos, aumentan el riesgo de formar cálculos. Respecto al calcio, incrementa el riesgo tanto un exceso como una restricción del mismo. Entre los factores ambientales, destacan también los factores climáticos o las enfermedades intercurrentes que favorecen la deshidratación, y los estilos de vida sedentarios.

Nefrocalcinosis

La nefrocalcinosis es el depósito de cristales cálcicos en el parénquima renal (generalmente medular), habitualmente objetivado por radiología. En los prematuros, suele ser causada por inmadurez tubular, junto con un flujo urinario a nivel tubular más lento, así como la calciuria aumentada por administración de fármacos (como la furosemida) y a problemas metabólicos (como la osteopenia del prematuro). En niños a término o en edades posteriores, se relaciona con alteraciones metabólicas urinarias (fundamentalmente hipercalciuria e hiperoxaluria), las cuales son causadas por enfermedades monogénicas de forma más frecuente que en la litiasis. Por lo tanto, el hallazgo de la concurrencia de nefrocalcinosis en pacientes litiásicos debe hacer sospechar la existencia de alguna de estas enfermedades. La resolución espontánea es mucho más frecuente en la nefrocalcinosis del prematuro²⁷.

1.1.2. CLÍNICA

Prelitiasis

Es la manifestación clínica de las alteraciones metabólicas en ausencia de cálculo, pudiendo presentarse como cualquiera de estos síntomas o combinaciones de ellos²⁸:

- Hematuria: macroscópica indolora o microhematuria mantenida.
- Síndrome miccional: polaquiuria, disuria, incontinencia urinaria, enuresis (generalmente no monosintomática).
- Infección urinaria.
- Dolor abdominal crónico: habitualmente mal localizado o periumbilical, más frecuente en preescolares y escolares pequeños, tiende a desaparecer como forma de presentación al acercarse la adolescencia. En dicha edad, es más frecuente la sintomatología similar al cólico renal (dolor agudo o recurrente en flanco o fosa renal), cuando no se trata de un cólico renal franco.

Litiasis

Es diferente según la edad de los niños²⁹:

- En niños mayores, el cólico nefrítico suele presentarse con dolor lumbar irradiado a fosa ilíaca, zona perineal y genital, con trastorno miccional, hematuria, náuseas y vómitos.
- En niños lactantes y preescolares, la sintomatología es menos específica, con irritabilidad, vómitos, náuseas, dolor abdominal no localizado, disuria o infección del tracto urinario.
- En ocasiones, el paciente pediátrico puede estar asintomático y el diagnóstico se produce de forma casual en el seguimiento ecográfico de una uropatía u otras afecciones no renales.

Nefrocalcinosis

Salvo en el caso del prematuro, en el que puede aparecer durante el seguimiento ecográfico de control y ser asintomática, las nefrocalcinosis secundarias a enfermedad renal genética suelen presentar síntomas similares a las tubulopatías: poliuria y polidipsia, fallo de medro, infecciones de orina y síntomas inespecíficos como irritabilidad o estreñimiento.

1.1.3. EPIDEMIOLOGÍA

Si bien los datos entre diversos países y regiones pueden variar mucho por cuestiones de hábitos dietéticos, estilo de vida, recursos económicos y sanitarios, y base genética³⁰, es muy

relevante la información publicada ya en 2008 de que, con datos procedentes del *Pediatric Health Information System* de los EE.UU., la incidencia de litiasis renal en menores de 18 años se había triplicado respecto a 1999. La mayoría eran pacientes mayores de 12 años, pero también habían aumentado los niños más pequeños. Más reciente es un estudio retrospectivo de base poblacional en Islandia, que documenta un aumento de incidencia de litiasis renal en edad pediátrica desde 3,7 casos/100.000 habitantes <18 años en 1994 hasta un índice de 8,7 en 2010-2013 (con un máximo de 11 en el quinquenio anterior). En este caso, el aumento se había producido a expensas, sobre todo, de mujeres adolescentes. Otros estudios muestran, en cambio, un aumento de incidencia a expensas de adolescentes exclusivamente^{1,2,5,31}. Si bien estos hallazgos se solapan con la epidemia de obesidad, y la obesidad ha mostrado ser un factor de riesgo para litiasis en adultos, no está claro que sea así en niños. Los hábitos de vida y dietéticos podrían influir a través de una menor ingesta de líquidos, claramente objetivada, aunque otros factores como la ingesta excesiva de sodio y proteínas también pueden estar implicados. En los datos previamente mencionados, también destaca una igualdad entre sexos o, al menos, un desequilibrio menos llamativo de la incidencia a favor de los varones respecto de lo descrito previamente y en estudios de adultos.

1.1.4. DIAGNÓSTICO

La evaluación completa del paciente litiásico pretende identificar los factores de riesgo, anomalías urológicas o anomalías metabólicas, susceptibles de ser tratados, según todo lo expuesto anteriormente^{2,8,29}. Las medidas encaminadas al diagnóstico serían, pues (según la literatura mencionada en este párrafo y en los siguientes):

Anamnesis

Antecedentes familiares:

- Litiasis renal en familiares, por la heredabilidad de factores metabólicos, o por la transmisión intrafamiliar de hábitos dietéticos y estilos de vida.
- Consanguinidad de progenitores, por mayor probabilidad de enfermedades hereditarias recesivas.
- Insuficiencia renal de causa no aclarada o uropatías en algún miembro de la familia, por el componente genético que puede subyacer.
- Antecedentes personales:
- Encuesta dietética: indagar sobre ingesta excesiva de calcio, proteínas, sodio, oxalato o ingesta deficitaria en frutas, verduras, así como legumbres y cereales integrales (fuente de fitato). Dieta cetogénica, por su relación con hipercalciuria resortiva e hipocitraturia.

- Consumo de agua y otros líquidos.
- Ingesta de fármacos: vitamina D (posible hipercalciuria en excesos, pero también en déficits), vitamina C (conversión a oxalato, parece ser un factor de riesgo real aunque en ingestas elevadas³²), suplementos de calcio, diuréticos (los diuréticos de asa aumentan la calciuria, al revés que los tiazídicos), anticonvulsivantes (posible causa de déficit de vitamina D), esteroides (como causa de hipercalciuria multifactorial), y algunos fármacos que pueden cristalizar.
- Síntomas urológicos: polaquiuria, urgencia miccional, hematuria o infecciones urinarias, que pueden ser manifestaciones prelitiasicas.
- Malformaciones renales o de vías urinarias del espectro CAKUT (*Congenital Abnormalities of Kidney and Urinary Tract*) que condicionan flujo urinario enlentecido.
- Síntomas o hallazgos previos sugestivos de disfunción tubular: poliuria, fallo de medro, acidosis sistémica, raquitismo.
- Otras enfermedades que predisponen a litiasis: síndromes malabsortivos (pueden condicionar hiperoxaluria, hipocitraturia e hipercalciuria), fibrosis quística (hipocitraturia, hipercalciuria por acidosis crónica, así como posible malabsorción intestinal), inmovilización (hipercalciuria resortiva), estados catabólicos (hipocitraturia, hipercalciuria resortiva, hiperuricosuria).

Exploraciones complementarias

Analítica de orina:

1) **Básica:** estudio de sedimento, microscopía óptica y pH urinario (medido con peachímetro). La presencia de leucocitos y nitritos es sugestiva de infección urinaria; la glucosuria, de tubulopatía proximal; los cristales de oxalato cálcico, de hipercalciuria o hiperoxaluria. Los cristales de cistina son patognomónicos de cistinuria.

2) **Urocultivo:** cursar si hay síntomas de infección urinaria concomitante: disuria, fiebre.

3) **Estudio de alteraciones metabólicas urinarias:** la interpretación de los resultados de los análisis de orina debe realizarse utilizando los parámetros de riesgo de cristalización y los valores de referencia específicos de la edad infantil para índices urinarios y para excreción en orina de 24 horas, teniendo en cuenta las limitaciones antes descritas respecto a la fiabilidad de dichos valores.

El número y tipo de muestras urinarias a utilizar es objeto de controversia en pacientes adultos^{12,13,33,34}. En niños pequeños, con retraso de desarrollo cognitivo o con uropatías

específicas, se añade el problema de la incontinencia urinaria, que dificulta la recolección de orinas minutas. Todo esto será objeto de discusión a lo largo de este texto.

Estudios radiológicos

Los estudios radiológicos a realizar, con el objeto de confirmar y caracterizar los cálculos presentes en las vías urinarias o parénquima, se repasan a continuación, con sus ventajas, inconvenientes y posibles indicaciones^{8,35,36}.

- Ecografía renal: es de elección en niños por no emitir radiación, permite el diagnóstico de prácticamente todas las litiasis > 1,5-2 mm. Detecta alteraciones renales y de la vía urinaria. Alta sensibilidad para evidenciar cálculos radiolucidos. Tiene dificultad para objetivar pequeños cálculos ureterales, especialmente si se localizan en el tercio medio, y en ocasiones sobrestima el tamaño de la litiasis.
- Radiología simple: permite ver cálculos radiopacos (según el componente cálcico).
- TC: su utilización ha superado a la urografía intravenosa (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. El Uro-TC (con contraste) puede detectar la presencia de obstrucción o hidronefrosis.
- Uro-resonancia con gadolinio: permite valorar la obstrucción renal y obtener detalladas imágenes de riñones y vías urinarias.
- Urografía intravenosa: 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.

Análisis del cálculo

Se discutirá también en el texto. Indudablemente, su estudio (cuando esté disponible la muestra) ayuda a identificar la etiopatogenia del proceso³⁷⁻³⁹.

1.1.5. TRATAMIENTO. PREVENCIÓN

Se refieren de forma conjunta por estar íntimamente relacionados^{2,29,35,40}.

Hay que diferenciar entre el manejo agudo del cólico nefrítico y las medidas para evitar recurrencia o crecimiento del cálculo.

Manejo agudo del cólico nefrítico

Debe determinarse si existe necesidad de descompresión urgente de la vía urinaria mediante estudio radiológico. Normalmente, litiasis < 4-6 mm en lactantes y niños pequeños o <7 mm en adolescentes, tienen una alta probabilidad de eliminarse espontáneamente. El tratamiento sintomático incluye analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos y antieméticos. Se puede favorecer la expulsión mediante algunos fármacos como tamsulosina o doxazosina (alfa-bloqueante), o nifedipino (bloqueante de los canales de calcio) como relajantes de la fibra muscular del uréter, pudiendo combinarse con corticosteroides. Al ser hipotensores, deben usarse con precaución según la presión arterial del paciente y a las dosis adecuadas según su peso. La expulsión puede tardar hasta 4-6 semanas, recomendándose un nuevo estudio de imagen tras este tiempo para descartar obstrucción mantenida^{35,41}.

Tratamiento de las alteraciones metabólicas: prevención de la recurrencia

Recomendaciones dietéticas

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

Hiper calciuria/Hipocitraturia:

- Restringir el calcio de la dieta a las necesidades diarias según edad. Por lo general, no sobrepasar 500 ml diarios de lácteos y nunca recomendar dietas deficitarias en calcio, por el riesgo de aumentar el oxalato libre intestinal e inducir una hiperoxaluria.
- Restringir el consumo de sal (2-3 mEq/kg/día).
- Restringir el consumo de proteína animal, especialmente carne. Los ácidos grasos omega-3 del pescado azul tienen efecto protector.
- Consumir cereales integrales y legumbres por su alto contenido en fitato.
- Consumir mucha fruta y verdura por su alto contenido en potasio y magnesio. Recomendar cítricos por su elevado contenido en citrato.

Hiperuricosuria

- Restringir el consumo de sal y proteínas.

Hiperoxaluria

- Restringir especialmente: espinaca, remolacha, acelgas, cacao en polvo, bebidas de cola, suplementos de vitamina C.

Fármacos y suplementos nutricionales más utilizados

Se repasan a continuación brevemente las opciones de tratamiento farmacológico disponibles.

Hipercalciuria

Citrato: la dosis recomendada es de 1-2 mEq/kg/día. La diana terapéutica sería mantener un índice calcio/citrato < 0,33 mg/mg, siempre y cuando el pH urinario no sea superior a 6,5. Es preferible administrarlo con las comidas principales por tolerancia digestiva, y fundamentalmente en la cena, ya que la citraturia desciende por la noche y es el periodo de mayor riesgo litogénico. Puede ser administrado en forma de tabletas, polvo o preparado líquido. La presentación en tabletas tiene mayor duración del efecto citratúrico y alcalinizante, por lo que puede darse sólo dos veces al día. Las preparaciones líquidas o polvo deben administrarse repartidas en tres o cuatro tomas. Se encuentra en fase de ensayos clínicos un preparado granulado (mezcla de bicarbonato y citrato potásico) con una absorción más sostenida y que permite un mantenimiento de la citraturia deseada más constante. Inicialmente, se han realizado ensayos en pacientes con acidosis tubular renal distal (comunicaciones a congresos de la *European Society for Pediatric Nephrology*).

Tiazidas: clortalidona, hidroclorotiazida: 1-2 mg/kg/día. Aumentan la reabsorción de calcio a nivel del túbulo contorneado distal, si bien por la pérdida de potasio puede empeorar indirectamente la citraturia, por lo cual podría ser preciso combinarlas.

Hipocitraturia

Ver las indicaciones sobre el citrato en el apartado de Hipercalciuria.

Hiperoxaluria

En la forma primaria, piridoxina (en algunas formas sensibles, según la mutación presente). En las formas secundarias, aparte de corregir la causa, citrato para aumentar la solubilidad de las sales de oxalato cálcico, magnesio por su efecto sinérgico con el citrato y como quelante intestinal del oxalato. Está descrito el uso de colestiramina para disminuir la absorción intestinal de oxalato, aunque hay poca evidencia. También se ha descrito el uso de suplementos de calcio como quelante intestinal, aunque la evidencia es controvertida por el riesgo de hipercalciuria y la dudosa eficacia.

Los ensayos clínicos de administración oral de *Oxalobacter formigens* (bacteria que consume oxalato en su metabolismo) no han demostrado beneficios significativos, al menos hasta el momento.

Hiperuricosuria

Alopurinol, citrato (como alcalinizante). En estudio las posibilidades clínicas de la teobromina.

Cistinuria

D-penicilamina o tiopronina (para transformar la cistina, haciéndola más soluble), citrato (como alcalinizante, para aumentar la solubilidad de la cistina).

Aparte de todo esto, en caso de existir uropatías subyacentes, el paciente se podrá beneficiar de la corrección de las mismas.

Tratamiento quirúrgico

Además del tratamiento orientado a la corrección de posibles uropatías, hay diversas opciones terapéuticas para la eliminación de los cálculos ya formados.

Clásicamente, el único tratamiento disponible para eliminar una litiasis sintomática no expulsada espontáneamente era la cirugía abierta, en la vía superior, o la cistoscopia rígida. Se han ido incorporando nuevas técnicas menos invasivas a lo largo de los años, desarrolladas primeramente en la urología del paciente adulto.

La descompresión urgente mediante colocación de catéter endoureteral o nefrostomía percutánea está indicada en caso de pionefrosis, mal control del dolor o deterioro de la función renal (global o de la unidad renal). El tratamiento quirúrgico diferido está indicado en antecedente de complicaciones infecciosas, obstrucción urinaria mantenida, sintomatología recurrente, cálculos en riñón único, crecimiento pese a correcto tratamiento médico o previsible imposibilidad de expulsión espontánea (cálculos >20 mm). Los cálculos menores de 10 mm asintomáticos sin uropatía subyacente ni riñón único y con buen control de los mecanismos etiopatogénicos subyacentes podrían ser candidatos a actitud expectante, informando al paciente y familia de la posibilidad de requerir alguna intervención más adelante si se volviera sintomático o hubiera crecimiento del cálculo⁴².

La técnica de elección, según las Guías para la litiasis renal pediátrica de la *European Urology Association*^{36,41}, es:

- En general, los cálculos localizados en pelvis y cálices <20 mm de diámetro, podrían ser buenos candidatos a tratamiento con litotricia extracorpórea por ondas de choque (LEOC). Se debe tener en cuenta que la tasa de éxito es menor en cálculos >10 mm, impactados, compuestos de oxalato cálcico monohidrato o cistina, o en caso de anatomía desfavorable (por ejemplo, en cálices inferiores), en los cuales hay que, al menos, plantearse otras alternativas. Los niños pequeños precisan transductores específicos y puede requerir anestesia, lo cual puede ser un factor limitante para su aplicación en algunos centros.
- Ureterorenoscopia para cálculos en uréter distal. Podría ser una buena alternativa en uréter proximal y cáliz inferior con cálculos de diámetro <15 mm. El tamaño de la vía urinaria en niños pequeños y la disponibilidad de aparataje específico limita su uso para cálculos de localización alta.
- Nefrolitotomía percutánea para cálculos coraliformes, cálculos >20 mm en pelvis o cálices renales y otros cálculos no candidatos a LEOC ni ureterorenoscopia. Hay que considerar la mayor tasa de sangrado y de lesión orgánica.
- La cirugía abierta o laparoscópica puede ser necesaria cuando la constitución física o tamaño del paciente, la compleja anatomía renal o de vías urinarias o la presencia de determinadas patologías, contraindican otras técnicas.

1.2. EVIDENCIA CIENTÍFICA EN LITIASIS RENAL. REGISTROS DE LITIASIS RENAL

A pesar de la elevada prevalencia y la carga de enfermedad asociada, y según lo expuesto hasta ahora, existe controversia acerca de diversos aspectos:

- La propia prevalencia, especialmente en pediatría (si bien hay datos altamente sugerentes de un aumento de la misma)
- Conocimiento escaso de la base genética de las formas más frecuentes de alteraciones metabólicas, como es el caso de la hipercalciuria idiopática.
- Las muestras a utilizar y modo de recogida y procesamiento de las mismas para el estudio de las anomalías metabólicas (lo que se discutirá ampliamente en el texto).

Para un mejor conocimiento de una enfermedad, una de las herramientas son los registros de pacientes. Se trata de estudios con metodología observacional realizados con bases de datos a partir de pacientes anónimos en las que se pueden introducir variables clínicas, epidemiológicas y analíticas de interés sobre una enfermedad. El objetivo es, una vez recogidos una serie de pacientes, realizar un análisis de dichos datos en conjunto que mejore el conocimiento de dicha enfermedad en cuanto a incidencia, prevalencia, distribución geográfica, factores de riesgo, actitudes diagnósticas o terapéuticas, entre otros datos. Una de sus fortalezas es proporcionar datos de la práctica clínica real, más allá de ensayos clínicos aleatorizados en los que la selección de pacientes marca criterios

estrictos que pueden reducir su validez externa, o de estudios de casos y controles o cohortes limitados a un número reducido de centros. Permite formular hipótesis que se comprueben posteriormente en estudios de intervención. Una de sus debilidades es que la fiabilidad de los datos y su recogida exhaustiva depende del compromiso y capacidad de muchos colaboradores, a menudo no trabajando en proximidad. Esto hace que la calidad de los datos sea mucho menos controlable que en estudios como un ensayo clínico. Otra debilidad es el consumo de tiempo y recursos en los colaboradores, que a menudo participan de una manera altruista. Los autores pueden recibir un reconocimiento científico en forma de autoría de comunicaciones a congresos o publicaciones científicas, o figurar en los agradecimientos de las mismas.

1.3. VARIABILIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Las incertidumbres comentadas en el punto anterior se ven reflejadas en una elevada variabilidad en la práctica clínica en cuanto al estudio (y también tratamiento, aunque no sea el objeto de este trabajo) del paciente con litiasis renal, no solamente pediátrico. Para combatir este problema se han realizado esfuerzos mediante la elaboración de guías clínicas, como la guía de la *European Urology Association*³⁶. Sin embargo, hay que recordar algunas trabas que pueden presentar este tipo de documentos:

- Una guía continental puede no adecuarse en sus recomendaciones a la práctica clínica en todos los países de dicho entorno, y menos aún si se intentara trasponer a otro continente. Las diferencias económicas, comunicaciones, sistemas sanitarios públicos o privados, incluso diferencias culturales, podrían ser una traba.
- No se trata de documentos de obligado cumplimiento, son un conjunto de recomendaciones basados en una revisión de la evidencia científica y recomendaciones de expertos.
- No siempre se acompañan de una evaluación posterior a su publicación acerca de su eficacia.

Aun así, suponen un documento marco que puede ayudar a mejorar la práctica clínica y tienen un gran peso por la participación de expertos reconocidos internacionalmente.

2. OBJETIVOS

A lo largo de este trabajo se expone la problemática y las acciones que se proponen de cara a aumentar el conocimiento sobre la litiasis renal pediátrica en nuestro medio, es decir: las dificultades que presenta su estudio, las oportunidades de mejora y los medios puestos en marcha para llevar a cabo esta mejora.

Se plantea la necesidad de conocer con mayor precisión y detalle las características de la litiasis renal pediátrica en nuestro medio.

En relación con esto, también se pretende relacionar las características de los cálculos con variables clínicas y analíticas observadas en los pacientes.

Dada la gran variabilidad conocida en la práctica clínica, se desea conocer cómo es dicha práctica clínica en el estudio de la litiasis renal pediátrica en nuestro ámbito sanitario.

Finalmente, una vez conocidas las características de nuestros pacientes y descubiertas las oportunidades de mejora, se plantean los medios para optimizar la práctica clínica de acuerdo a la evidencia científica disponible actualmente.

3. METODOLOGÍA

3.1. ELABORACIÓN Y EXPLOTACIÓN DEL REGISTRO NACIONAL DE LITIASIS RENAL PEDIÁTRICA

Dado el interés mostrado previamente desde la Unidad de Nefrología Infantil del Hospital Universitari Son Espases en el estudio de la litiasis renal infantil y dado su historial de investigación y colaboración con el Laboratorio de Investigación en Litiasis Renal de la Universitat de les Illes Balears (UIB), la Junta Directiva de la Asociación Española de Nefrología Pediátrica (AENP) planteó la posibilidad de liderar desde esta unidad un estudio en forma de registro de casos, con el objetivo de mejorar el conocimiento sobre esta enfermedad en el ámbito de todo el territorio de España. La AENP es una sociedad científica integrada en la Asociación Española de Pediatría, que agrupa a los especialistas en el ámbito de la Nefrología Pediátrica en este país. Se eligió el formato de registro multicéntrico como forma de estudio colaborativo porque permite incorporar pacientes de distintas realidades socioeconómicas y culturales, así como distintas realidades de práctica clínica (hospitales de distintos niveles, posibilidad de diferencias de recursos) dentro de un ámbito geográfico amplio. A partir de los datos obtenidos sobre la realidad de la práctica clínica, se pueden plantear acciones para mejorarla, adecuar recursos e incluso plantear hipótesis para otros trabajos.

El Laboratorio de Investigación en Litiasis Renal y la Unidad de Nefrología Infantil realizaron reuniones preliminares para planificar la creación del registro. Se decidió denominarlo Registro Nacional de Litiasis Renal Pediátrica.

Se contactó con una abogada especializada en protección de datos y confidencialidad, para adecuar la elaboración de consentimientos y todo el material de soporte (hardware, software, procesos) a la Ley Orgánica de Protección de Datos 15/1999, que regulaba todos los aspectos relacionados con protección de datos de tipo clínico o investigación con pacientes en el momento de creación del registro. Dado el cambio de marco legal, se procedió a actualizar en función de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

Un especialista en informática se encargó de la creación de un entorno web asociado a una base de datos para el alta de usuarios e introducción de datos anónimos sobre pacientes. Ambas están alojadas en un servidor custodiado y controlado por la UIB. Diseñó un sistema de exportación de datos para su explotación.

Se procedió a dar conocimiento a los miembros de la AENP de esta iniciativa a través de correo electrónico y anuncios en los congresos de la sociedad. También se hizo publicidad de la misma en reuniones de nefrourología pediátrica y en las Reuniones Nacionales de los grupos de Litiasis, Endourología, Laparoscopia y Robótica de la Asociación Española de Urología.

Los criterios de inclusión en el registro fueron:

- Pacientes menores de 18 años.
- Con cálculo renal expulsado espontáneamente o tras litotricia, o extraído por alguna técnica quirúrgica.
- Enviado para su análisis al Laboratorio de Investigación en Litiasis Renal junto con los consentimientos informados oportunos.

Los usuarios podrían ser miembros de la AENP o cualquier otro médico implicado en el cuidado de pacientes con litiasis renal pediátrica. Los usuarios deberían darse de alta y esperar confirmación por parte de los administradores de la web. Los pacientes serían incluidos por el usuario, que debería incluir los datos requeridos.

Desde el Laboratorio de Investigación en Litiasis Renal se procedería a completar con los datos del cálculo (descripción y clasificación según clasificación propia). El análisis de los cálculos se realizaría con las técnicas utilizadas habitualmente en este laboratorio: microscopía estereoscópica, espectroscopía de infrarrojos y microscopía electrónica de barrido con microanálisis por difracción de rayos X.

Las variables a incluir fueron consensuadas tras diversas reuniones entre Laboratorio de Investigación en Litiasis Renal y la Unidad de Nefrología Infantil. Se describen a continuación:

- Variables identificativas: código de registro, número de historia clínica del hospital emisor y codificación por iniciales (uno por paciente); código del cálculo (uno por cálculo o grupo de cálculos expulsados o extraídos en conjunto).
- Variables demográficas: fecha nacimiento, sexo, edad gestacional (categórica: pretérmino-a término-posttérmino), código postal del hospital emisor, código postal de residencia.
- Variables clínicas: antecedentes familiares de litiasis renal (no-primer grado-segundo grado), antecedentes personales (infección urinaria, litiasis previas, inmovilización, no excluyentes entre sí), enfermedades predisponentes (como la malabsorción intestinal), diagnóstico previo de litiasis monogénica, antecedente de tratamiento con medicación predisponente a cálculos renales
- Variables relacionadas con el cálculo: fecha de diagnóstico del cálculo, fecha de expulsión o extracción del cálculo, localización en el tracto urinario, síntomas al diagnóstico, anomalías estructurales o funcionales del tracto urinario.
- Análisis del cálculo: tipo, subtipo, descripción de la composición. Estos datos son introducidos posteriormente por el Laboratorio de Investigación en Litiasis Renal, siguiendo la clasificación propia descrita por este laboratorio⁴³. De forma simplificada (sin incluir subtipos), se clasifican en los tipos recogidos en la Tabla 4, junto con los posibles factores etiológicos relacionados.

- Análisis urinario: se solicita al usuario del registro la introducción, al menos, de los resultados de análisis de una muestra urinaria cercana en el tiempo al diagnóstico del cálculo (una por cálculo, máximo 3 meses anterior o posterior). Se solicitan variables somatométricas de peso y talla, tipo de muestra (orina de primera micción, orina de micción posprandial, orina de 12 horas nocturna u orina de 24 horas), volumen de diuresis, concentración de creatinina, calcio, fosfato, urato, citrato, oxalato, magnesio y cistina y pH urinario. También se solicita si hay diagnóstico de infección urinaria concomitante al del cálculo.

Tabla 4. Clasificación de los tipos de cálculos renales empleada por el Laboratorio de Investigación en Litiasis Renal con sus denominaciones alternativas más comunes y abreviatura en el texto. En cada tipo se exponen los posibles factores etiológicos relacionados con dicho tipo⁴³.

Tipo de cálculo		Principales alteraciones observadas con mayor frecuencia
1	Oxalato cálcico monohidrato (whewellita) papilar (COMp)	Estrés oxidativo, hiperoxaluria, exposición a citotóxicos (fármacos, ambientales...), déficit de inhibidores de la cristalización, sistema inmunitario poco eficaz
2	Oxalato cálcico monohidrato (whewellita) no-papilar o de cavidad (COMc)	Déficit de inhibidores de la cristalización, hiperoxaluria, pH urinario > 6.0 (cuando se detecta hidroxapatita) o pH < 5.5 (cuando se detecta ácido úrico), cavidades con baja eficacia urodinámica
3	Oxalato cálcico dihidrato (weddelita) (COD)	- Concentración de calcio urinario elevada (>170 mg/L), déficit de inhibidores de la cristalización, pH urinario > 6.0 (cuando se detecta hidroxapatita), cavidades con baja eficacia urodinámica, obstrucción de los túbulos renales
4	Cálculos mixtos de oxalato cálcico dihidrato e hidroxapatita (COD + HAP)	Hiper calciuria, hipocitraturia, hiperparatiroidismo, pH urinario > 6.0, acidosis tubular renal, cavidades con baja eficacia urodinámica
5	Hidroxapatita (carbapatita) (HAP)	pH urinario > 6.0, hipocitraturia, hipomagnesuria, acidosis tubular renal, cavidades con baja eficacia urodinámica
6	Fosfato amónico magnésico (estruvita) (FAM)	Infección urinaria
7	Fosfato cálcico ácido (brushita)	pH urinario > 6.0, déficit de inhibidores de la cristalización, hiper calciuria, acidosis tubular renal, cavidades con baja eficacia urodinámica
8	Ácido úrico	pH urinario < 5.5, hiperuricosuria, cavidades con baja eficacia urodinámica
9	Cálculos mixtos de oxalato cálcico y ácido úrico	Déficit de inhibidores de la cristalización, pH urinario < 5.5, hiperuricosuria, cavidades con baja eficacia urodinámica
10	Cistina	Cistinuria
11	Cálculos raros y artefactos	Varios, según el subtipo



Figura 1. Captura de pantalla con la página de acceso al Registro. Logotipos de las entidades colaboradoras.



Figura 2. Captura de pantalla. Página de inicio que puede ver el usuario al acceder con su clave.



Figura 3. Captura de pantalla. Visión de la pantalla que aparece al seleccionar “Nuevo Paciente” para proceder a la inclusión de una nueva entrada en el Registro. Aparece un menú desplegable, al hacer clic sobre cada opción se ven los campos a rellenar.



Figura 4. Captura de pantalla. Ejemplo de pantalla con el listado de pacientes propios de un usuario al seleccionar “Pacientes”. Cada entrada corresponde a un paciente, que aparece identificado con un número propio del registro y un código alfanumérico introducido libremente por el usuario. Haciendo doble clic sobre cada entrada se puede acceder al paciente.

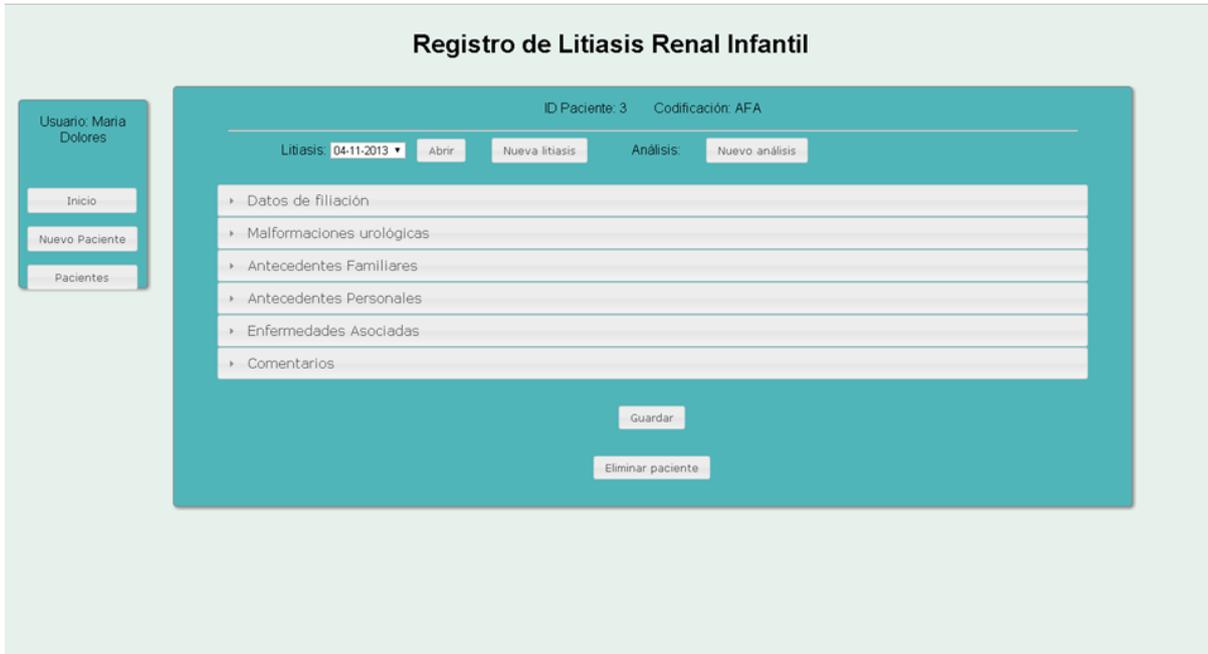


Figura 5. Captura de pantalla. Abierto un paciente ya introducido en el Registro, en la primera línea por debajo de la identificación puede verse la opción de elegir la litiasis introducida (puede haber varias) o introducir una nueva litiasis o un nuevo análisis urinario asociado.

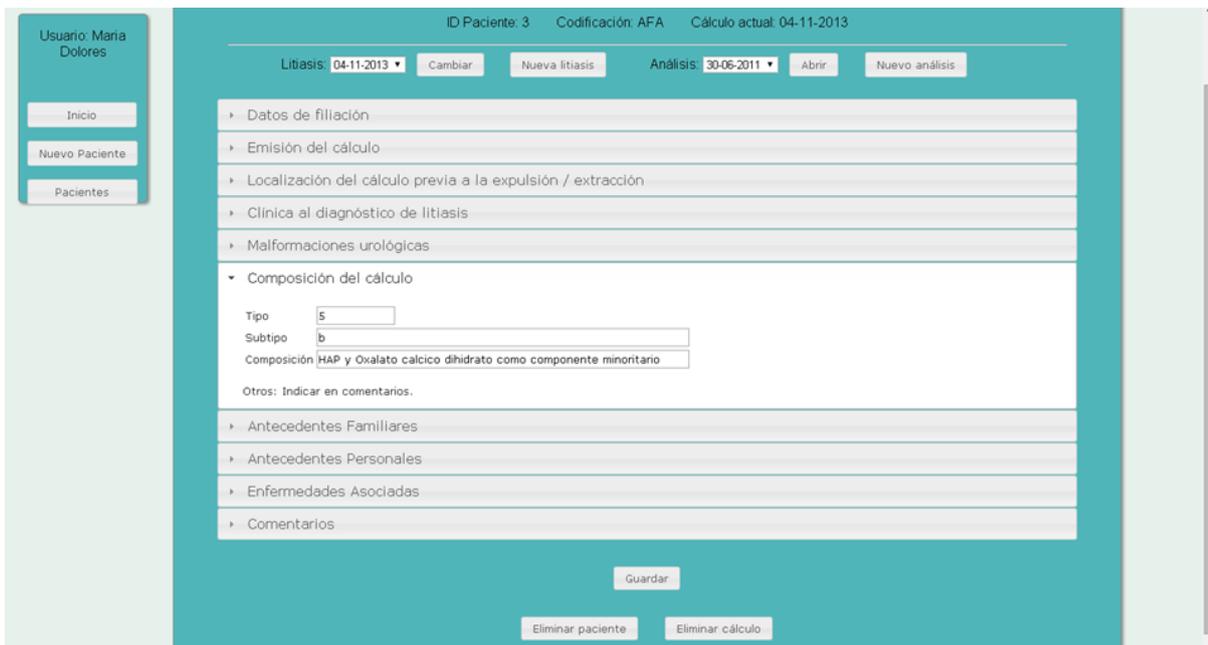


Figura 6. Captura de pantalla. Menú desplegable abierto en la sección “Composición del cálculo”. Esta información es introducida desde el Laboratorio de Investigación en Litiasis Renal, completando el resto, que es introducida por el usuario.

Figura 7. Captura de pantalla. Aquí aparece desplegada la sección “Estudio metabólico”, donde pueden introducirse las variables relativas al estudio metabólico urinario requerido en relación con el cálculo eliminado.

La introducción de pacientes quedó abierta en enero de 2015. La Unidad de Nefrología Infantil incorporó inicialmente 27 cálculos de 21 pacientes de manera retrospectiva, que cumplían el criterio de edad y de haberse realizado el análisis del cálculo por parte del Laboratorio de Investigación en Litiasis Renal. Todos los pacientes tenían menos de 18 años en el momento del análisis del cálculo. Posteriormente se fueron introduciendo pacientes por parte de la Unidad de Nefrología Infantil, así como otros usuarios que fueron incorporándose.

Se realizó un análisis intermedio de datos de carácter descriptivo para su presentación en el congreso de la AENP de 2016, y una presentación más completa en el de 2018. La Unidad de Nefrología Infantil ofreció remitir una comunicación con los resultados obtenidos al 18º Congreso de la *International Pediatric Nephrology Association*, celebrado en Venecia en 2019. Dos comunicaciones fueron admitidas con formato póster.

En junio de 2018 se revisaron los casos introducidos. Se procedió a reclamar a los usuarios que completaran aquellos registros incompletos. La documentación relativa a los cálculos enviados para su análisis fue revisada, detectándose una parte de ellos no introducidos posteriormente en la web. Se procedió a reclamar a los usuarios implicados que lo hicieran. El resultado de estas gestiones queda expuesto en el apartado de Resultados. El 15 de septiembre de 2018 se realizó un corte en la base de datos del registro para su análisis pormenorizado de cara a la elaboración de este documento.

Las variables a estudio fueron revisadas, homogeneizadas las unidades en caso de variables numéricas, y transformadas las variables cualitativas para su análisis según criterios racionales clínicos. Por ejemplo, los valores posibles de localización del cálculo en el momento del diagnóstico que podía introducir el usuario eran múltiples (cálculos, pelvis, uréter, vejiga, todos derecha e izquierda, no excluyentes entre sí). Se simplificó la categorización en: desconocida, pelvis y cálculos, uréter, vejiga y múltiple, dada la diferente importancia. Así pues, un cálculo en uréter es más probablemente sintomático y más probablemente requiera una acción si no se expulsa, y más probablemente todavía si es múltiple. También la sintomatología al diagnóstico permitía señalar múltiples síntomas no excluyentes entre ellos. Se simplificó en función del síntoma más relevante: asintomática (casos de hallazgo casual), dolor agudo (presentación clásica de dolor cólico agudo) y otros (dolor abdominal crónico, hematuria aislada macroscópica, vómitos, síndrome miccional, anuria), con el objetivo de diferenciar pacientes con presentación clásica de hallazgos casuales y otras presentaciones.

Para el análisis de los resultados metabólicos de las orinas fueron analizadas conjuntamente las orinas de micción aislada, de 12 y de 24 horas, expresándose las distintas anomalías metabólicas urinarias en cocientes soluto/creatinina. Solamente se había registrado en 2 casos orinas posprandiales, siendo desechadas ya que sus valores específicos son claramente no comparables, al menos con las de primera micción. A partir de aquí, en este documento, se utiliza "orina de micción" como equivalente a "orina de primera micción aislada".

Se generaron variables secundarias para cálculo de eliminación urinaria de sustancias implicadas en la génesis de litiasis, mediante el cálculo de cocientes urinarios. Consideramos preferible esta forma de expresar la eliminación de sustancias en lugar de las excreciones en orinas minutas por la elevada proporción de orinas de micción, en las que no se podría calcular la excreción; de esta forma, era posible utilizar conjuntamente todas las orinas para su procesamiento estadístico, si bien al tratarse de muestras diferentes esto podía suponer que no fueran totalmente equivalentes en cuanto a interpretación, como se discute a lo largo del texto. También se categorizaron en resultados normales o patológicos. Hay que destacar que las alteraciones metabólicas urinarias se definieron en función de los valores del análisis urinario introducidos en el registro, no como un diagnóstico clínico indicado por los médicos responsables de los pacientes.

En las tablas, aparece el número de cálculos para los cuales había datos de cada variable. Para las variables cualitativas, se indica el número absoluto y porcentaje de entradas que cumplían el criterio de la variable, en caso de ser dicotómica. Si era no dicotómica, se indican los diversos valores que podía tomar la variable y el número absoluto y porcentaje correspondiente. En algunas variables, el número de casos en los que se reflejó el valor por parte de los colaboradores fue sensiblemente inferior al total de cálculos.

Se procedió a análisis estadístico mediante SPSS versión 20, con el soporte de experta en bioestadística de ciencias de la salud. Para la descripción de variables numéricas se utilizó como estadístico central, la mediana, y como estadístico de dispersión, el rango intercuartílico, al no cumplir condiciones de normalidad. En todas ellas se indican las unidades en que están expresadas.

La asociación de variables cualitativas se estudió mediante el test de χ^2 .

Dado que no se cumplían condiciones para la utilización de test paramétricos (normalidad de las variables), la asociación entre variables cualitativas dicotómicas y cuantitativas se analizó mediante el test de Mann-Whitney, y la asociación entre variables cualitativas no dicotómicas y cuantitativas, mediante el test de Kruskal-Wallis.

Se definió como punto de corte para la significación estadística un p-valor por debajo de 0,05, valor utilizado habitualmente. Se ha tenido en cuenta, por dicho carácter convencional, que un valor próximo por encima no descarta la existencia de diferencias reales, siendo comentados los resultados.

3.2. Encuesta sobre metodología en el estudio metabólico de la litiasis renal pediátrica

Una encuesta fue desarrollada entre miembros de la AENP, entre enero y marzo de 2017, sobre metodología en el estudio metabólico de la litiasis renal, centrada en la recogida y procesamiento de muestras. Se planteó este estudio en el congreso de la sociedad de 2016 y se informó vía correo electrónico a los miembros de su puesta en marcha, adjuntándose un enlace para la realización de la encuesta. Se utilizó la herramienta *Google Forms* para la creación y explotación de la encuesta. Las cuestiones planteadas eran las siguientes:

- Datos demográficos del encuestado: edad, sexo, nivel asistencial del lugar de trabajo (hospital comarcal, de segundo o de tercer nivel), años de experiencia en Nefrología Pediátrica.
- ¿Dispone de un protocolo escrito de estudio de litiasis renal que establezca el método de recogida de orina?
- ¿La elección del tipo de muestra depende de que el paciente sea continente?
- ¿Qué orina usa en los pacientes sin problemas de continencia? (orina de micción, 12 horas, 24 horas o indistintamente)
- ¿Usa orina posprandial para valorar la variación de la calciuria?
- ¿Qué parámetro utiliza para comprobar que la recogida de orina minutada es correcta en cuanto a tiempo? (ninguno, creatininuria)
- ¿En qué laboratorios se procesan las muestras de sus pacientes? (del propio centro, externo o ambos)

- ¿Conoce cómo se procesan las muestras de sus pacientes en el laboratorio de su hospital (cuándo se acidifica la muestra, por ejemplo)? ¿Y cuándo se trata de un laboratorio externo?
- ¿Qué método utilizan para evitar sobrecrecimiento bacteriano en las orinas minutas (timol, frío, ninguno)
- ¿Determinan el pH urinario regularmente en su laboratorio? Si lo realizan, ¿con tira reactiva o peachímetro?
- Para la determinación de una serie de parámetros en orinas minutas (calcio, oxalato, fosfato, citrato) se requiere acidificar la muestra: ¿Qué procedimiento utiliza su laboratorio? (acidificación durante la recogida, a la llegada de la muestra al laboratorio, ninguno)
- Para suspender posibles precipitados en las muestras de orina minutas y aisladas, ¿se agita la muestra, se agita y se acidifica, o no se realiza ningún procedimiento en este sentido?
- ¿Había discrepancias entre las ideas que tenía sobre la metodología de su laboratorio o los laboratorios con los que trabaja y lo que realmente hacen? (se indicaba a los encuestados consultar previamente a la realización de la encuesta con su laboratorio para poder responder a las preguntas con certeza y, de paso, mejorar el conocimiento de los procedimientos en su medio).
- Comentarios libres: se ofrecía la posibilidad de introducir texto libre con experiencias, sugerencias u opiniones.

Los datos fueron presentados en una comunicación oral del congreso de la AENP de 2017.

3.3. Documento de consenso

Como resultado de la presentación de la comunicación antes mencionada, recibimos la sugerencia de elaborar un documento con recomendaciones para mejorar la práctica clínica en el ámbito de la recogida y procesamiento de muestras para el estudio metabólico de la litiasis renal pediátrica. Esta tarea completaba el proceso de mejora de la práctica clínica con una acción concreta.

Dada la experiencia previa favorable en la AENP en cuanto a la colaboración con la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC^{ML}), en la elaboración de un documento con recomendaciones sobre el estudio del filtrado glomerular, se trasladó a la Junta Directiva de dicha sociedad el proyecto (previo aval de la Junta Directiva de la AENP). Se manifestó un decidido interés y apoyo, y se comisionó un coordinador de enlace por parte de dicha sociedad, que buscó colaboradores en la misma.

Se buscaron colaboradores en la AENP, con resultado satisfactorio. Se informó a los mismos de la metodología y plazos a seguir.

Inicialmente se consideró trabajar con la metodología GRADE, asignando un grado de evidencia y nivel a las recomendaciones que resultaran de la revisión exhaustiva de la bibliografía. Fue preciso desestimarlos, dado que el volumen y nivel de evidencia no permitiría hacer recomendaciones que, en su mayoría, pasaran de un nivel de opinión de expertos. Así pues, se decidió elaborar un documento de consenso con formato de revisión de la bibliografía, incluyendo documentos con recomendaciones previos.

El documento se dividió en los siguientes apartados:

- 1) Introducción
- 2) Epidemiología
- 3) Etiopatogenia
- 4) Problemas observados en el estudio de la litiasis renal pediátrica y objetivos
- 5) Metodología
- 6) Estudios metabólicos. Guías clínicas (revisión de las guías clínicas nacionales e internacionales para diagnóstico de la litiasis renal)
- 7) Condiciones de recogida y procesamiento de la orina para la medición de pruebas bioquímicas. Consideraciones específicas sobre los distintos parámetros a estudio. Consideraciones generales sobre los distintos tipos de muestras
Revisión de la evidencia científica actual en el estudio de las muestras urinarias y recomendaciones derivadas. Los parámetros analíticos que se consideraron fueron: pH, Creatinina, Calcio, Fosfato, Urato, Magnesio, Oxalato, Citrato, Cistina. Y de cada uno de estos parámetros, los siguientes aspectos:
 - Tipo de muestra de orina aceptables y recomendables (en pacientes continentales y no continentales): 24 horas, 12 horas, micción.
 - Orina posprandial (¿hay cambios significativos con la ingesta u otros factores circadianos que justifiquen la necesidad de tener una muestra posprandial en caso de orina de micción, o de tener muestra de 12 horas diurna en caso de hacer 12 horas nocturna?)
 - Momento de recogida (episodio agudo o fuera episodio).
 - Número de muestras mínimo y recomendable
 - Conservación de la muestra durante su recogida y previo a procesamiento
 - Acidificación de la muestra
 - Suspensión de precipitados
- 8) Estudio del cálculo (técnicas y condiciones mínimas y óptimas).
- 9) Bibliografía

Tras recibir todas las colaboraciones, se ha procedido a revisar el contenido por los coordinadores, homogeneizar el estilo del texto y eliminar redundancias. Se encuentra completado

en su elaboración y con visto bueno por parte de las dos sociedades científicas implicadas. Ha sido aceptado para su publicación por la Revista Española de Pediatría Clínica e Investigación. Se encuentra en proceso editorial y de imprenta. Se adjunta como el Anexo I, con permiso de los autores, y se comenta en el apartado correspondiente de Discusión.

4. RESULTADOS

4.1. Registro Nacional de Litiasis Renal Pediátrica

4.1.1. Limitaciones como estimador de incidencia y prevalencia

Se detectaron desde el inicio dificultades para que el registro resultara en una herramienta fiable para una estimación de incidencia, así como de posibles variaciones en esta u otras variables en relación con la distribución geográfica. Las dificultades más destacables se explican a continuación:

- En algunos hospitales, los nefrólogos pediátricos no participan en el proceso diagnóstico y de seguimiento del paciente con litiasis renal, quedando exclusivamente en manos de los urólogos (pueden ser pediátricos o no especializados). Si bien se ha invitado a otros profesionales (urólogos pediátricos y de adultos) a participar, este llamamiento no ha tenido éxito.
- Trabas administrativas por parte de algunos hospitales para remisión de muestras a la UIB.
- Dificultades intrínsecas para la participación en estudios colaborativos (motivación, disponibilidad de tiempo).

Por ello, se intentaron recabar parámetros que estimaran la carga de enfermedad en nuestro entorno. Se obtuvieron datos del Hospital Universitari Son Espases (HUSE) y del Hospital Santa Lucía de Cartagena (Murcia), a través de los Servicios de Codificación:

- HUSE: ingresos por cólico renal en relación con los ingresos hospitalarios pediátricos anuales totales: en 2015, 3 (2507 ingresos totales); en 2016, 1 (2523 ingresos totales); y en 2017, 1 (2705 ingresos totales); resultando una media de 1 caso de cólico renal por cada 1000 ingresos.
- Cartagena: 11 ingresos por cólico respecto de 2187 ingresos totales en 2,5 años (desde enero de 2015 hasta mayo de 2017), resultando en 5 casos de cólico renal por cada 1000 ingresos.

Cabe destacar que esto incluye sólo manifestaciones típicas (dolor agudo), no otras posibles manifestaciones de la enfermedad litiásica que puedan haber llevado al ingreso, principalmente dolor abdominal crónico no filiado o hematuria macroscópica, u otras formas de diagnóstico sin proceso agudo (hallazgo casual, dolor abdominal crónico). Además, quedan excluidos episodios de cólico renal que no hayan ingresado para su manejo.

Por otra parte, hay que indicar que el número de cálculos introducidos de forma prospectiva en este registro entre el 1 de enero de 2015 y el 15 de septiembre de 2018 fue de 40. Esto supone una media de 11 pacientes nuevos cada año (prácticamente todos los cálculos registrados en este periodo fueron correspondientes a pacientes nuevos).

En la Figura 8 se muestran los pacientes (no los cálculos) incluidos en el registro por la Unidad de Nefrología Infantil del HUSE. Esta unidad atiende a la gran mayoría de pacientes pediátricos

litiásicos en Baleares, ya que es el único hospital que cuenta con un servicio de Cirugía Pediátrica y por la complejidad y especificidad de esta enfermedad. Están representados por año de diagnóstico de la litiasis (primer cálculo en caso de tener varios registrados). No se puede identificar una tendencia clara de aumento de la incidencia de enfermedad litiásica en edad pediátrica según esta medida, en este periodo y en este ámbito concreto. Más bien, hay un menor número en el último tercio del periodo.

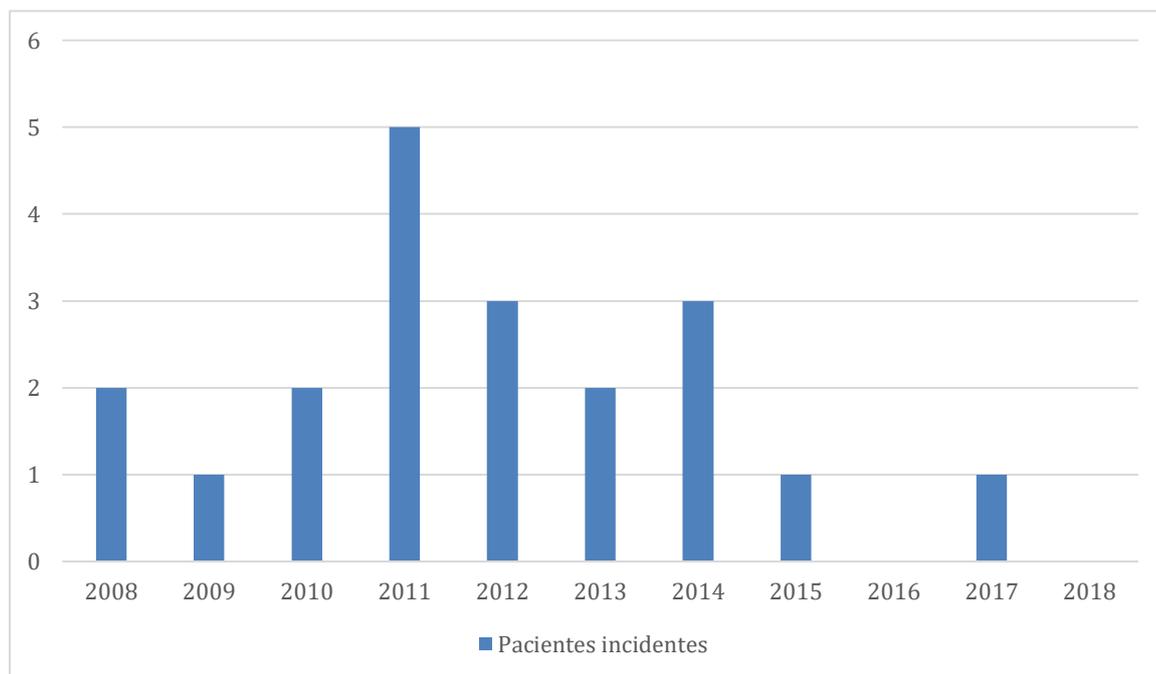


Figura 8. Pacientes incluidos en el registro por la Unidad de Nefrología Infantil del HUSE con diagnóstico del cálculo entre 2008 y 2018, agrupados por año de diagnóstico del cálculo.

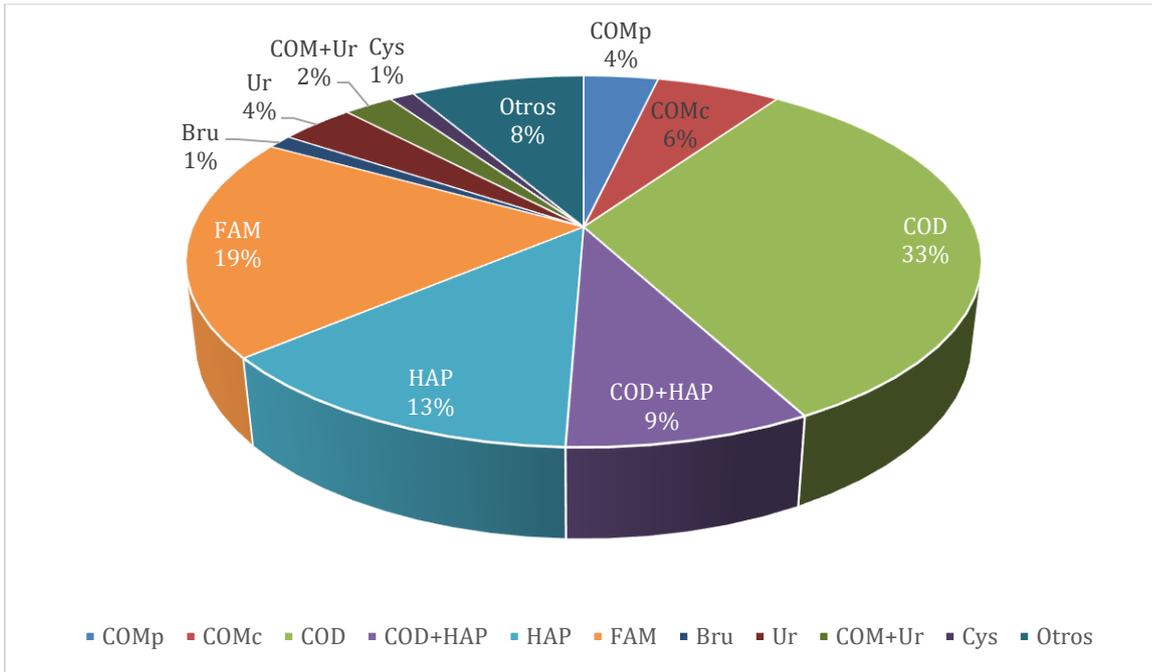
4.1.2. Estudio descriptivo

En el momento del análisis, se encontraban dados de alta un total de 75 entradas en el registro. Fue preciso depurar la base de datos, dado que 5 de ellas no contenían ningún dato, y un paciente era adulto y debía ser excluido del análisis. Por otra parte, se encontraron 20 cálculos analizados que no se habían introducido como correspondientes a un paciente del registro. Tras revisar todos ellos y contactar con los hospitales emisores, se consiguió encontrar el registro al que correspondían o que el hospital emisor introdujera al paciente en 10 de ellos. Quedaron 10 cálculos enviados al Laboratorio de Investigación en Litiasis Renal como parte del estudio, pero sin ser dado de alta el paciente en la web, por lo cual quedaron excluidos del análisis. Otros 5 registros debieron ser eliminados al contener información clínica y analítica de un paciente, pero sin ser posible identificar ningún cálculo analizado en el Laboratorio de Investigación en Litiasis Renal que se correspondiera. Finalmente, quedaron incluidos en este estudio 69 pacientes con 83 cálculos analizados.

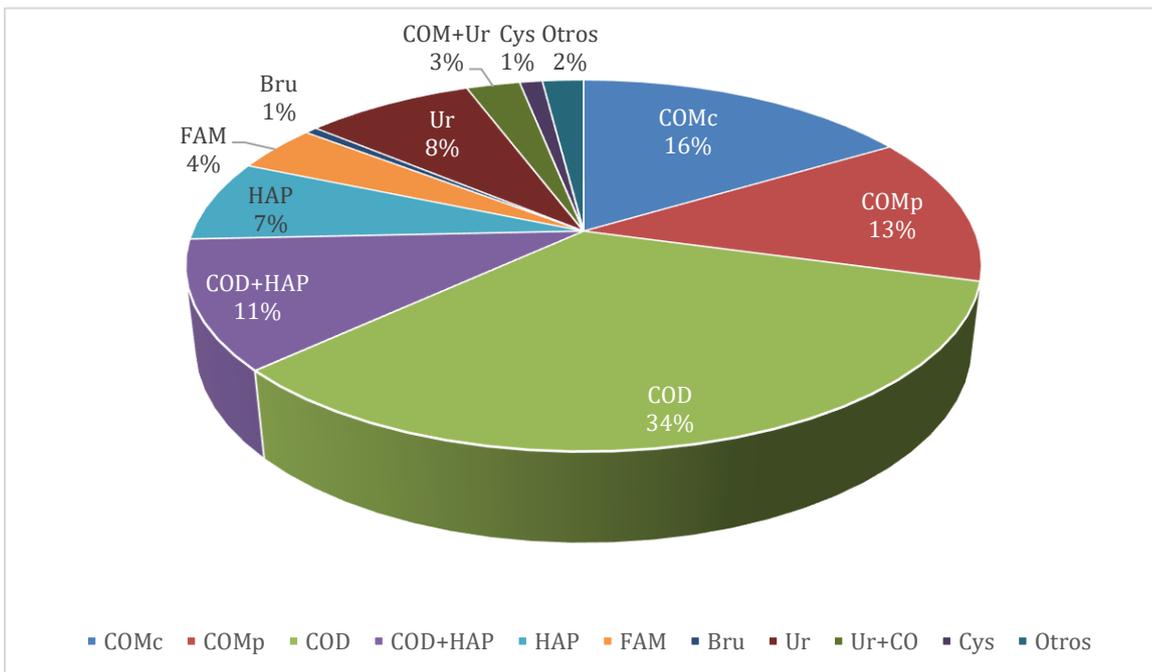
Los cálculos procedían de un total de 17 hospitales distintos, oscilando el número de cálculos por hospital entre 1 y 36 (entre 1 y 12 si excluimos los pacientes incluidos por la propia Unidad de Nefrología Infantil). Tres hospitales concentraban 58 de los 83 cálculos.

4.1.2.1. Composición de los cálculos

En primer lugar, se presenta la composición de los cálculos analizados, atendiendo a su componente mayoritario. Se comparan, en la Figura 9, los tipos de cálculos con los tipos de los cálculos en adultos, según datos propios del Laboratorio de Investigación en Litiasis Renal.



a) Tipos de cálculos en el Registro Nacional de Litiasis Renal Pediátrica



b) Cálculos de la base de datos del Laboratorio de Investigación en Litiasis Renal de la UIB (adultos)

Figura 9. Distribución de los tipos de cálculos. Comparación de a) Tipos de cálculos en el Registro Nacional de Litiasis Renal Pediátrica con b) Cálculos de la base de datos del Laboratorio de Investigación en Litiasis Renal de la UIB (adultos).

Pie de Figura 9 (continúa). Cálculos de la base de datos del Laboratorio de Investigación en Litiasis Renal recogidos entre 1985 y 2018 (prácticamente todos de adultos, excluyendo los pertenecientes a este Registro). Significado de las abreviaturas para composición de los cálculos. Los tipos se clasifican según su componente mayoritario. COMp: oxalato cálcico monohidrato papilar. COMc: oxalato cálcico monohidrato de cavidad. COD: oxalato cálcico dihidrato. HAP: hidroxapatita. FAM: fosfato amónico magnésico. Ur: urato. COM+Ur: oxalato cálcico (monohidrato) + urato.

Hay que tener en cuenta que algunos pacientes, como ya se ha comentado, tenían incluido más de un cálculo. Se trataba de 11 pacientes, que sumaban 25 de los cálculos analizados en este estudio. A continuación, se recogen los pacientes con cálculos recurrentes o con expulsión simultánea de varios cálculos en la Tabla 5. En 5 pacientes se habían analizado 2 cálculos (o fragmentos, como se comentará en la discusión) expulsados simultáneamente, y en un paciente se analizaron 4 cálculos. En aquellos 5 pacientes con expulsión de cálculos separadas significativamente en el tiempo, también se observaba que solo en 1 caso el tipo era idéntico. En otro caso, el segundo cálculo era un artefacto, se analizó un hallazgo en ropa interior por la preocupación de los padres ante el antecedente de cálculo previo.

Tabla 5. Pacientes con varios cálculos analizados.

a) Pacientes en los que se analizaron varios cálculos expulsados simultáneamente (en el mismo episodio de cólico renal o intervención).

Número de registro	Edad a la eliminación del cálculo (años)	Forma de eliminación	Localización al diagnóstico	Tipo de cálculo
10	3,1	Espontánea	Pelvis	FAM
				Urato amónico
23	2,5	Cistoscopia	Vejiga	COM+Ur
				COM con núcleo de materia orgánica
31	14,8	Espontánea	Múltiple	COD con transformación parcial a COM
				COD con mínimo componente de HAP
				COD y HAP mixto desordenado
				COMp
58	6,1	Litotricia	Múltiple	HAP con mínimo componente de COD
				COD y HAP mixto desordenado
59	13,6	Espontánea	Múltiple (ipsilateral)	HAP
				HAP
77	desconocido	Espontánea	Desconocida	FAM con HAP
		Cistoscopia (1 mes después)	Vejiga	FAM

b) Pacientes con cálculos expulsados con una diferencia temporal que no permite agruparlos en el mismo episodio.

Número de registro	Edad a la eliminación del cálculo (años)	Tipo de cálculo
14	11,2	COD con transformación parcial a COM
	12,9	COMc
	14	COD con mínimo componente de HAP
22	9,1	COD con mínimo componente de HAP
	10,7	COD con transformación parcial a COM
24	0,8	HAP
	1,5	HAP
38	3,5	FAM+HAP+COD
	4,2	COD y HAP mixto en capas
72	3,6	COD y HAP mixto desordenado
	desconocido	artefacto

Siglas utilizadas: COMp: oxalato cálcico monohidrato papilar. COMc: oxalato cálcico monohidrato de cavidad. COD: oxalato cálcico dihidrato. HAP: hidroxapatita. FAM: fosfato amónico magnésico. Ur: urato. COM+Ur: oxalato cálcico (monohidrato) + urato.

Aparte de los cálculos incluidos en el estudio, se analizaron otros 10 cálculos que no fueron incluidos en el Registro por los médicos que los habían enviado, cuya composición es: 2 de COMp, 1 de COMc, 3 de COD, 1 de HAP, 1 de FAM, 1 de cistina y 1 de xantina.

4.1.2.2. Cálculos infrecuentes

Por su rareza, se mencionan a continuación los siguientes cálculos (tanto incluidos como excluidos del estudio por no haberse incluido datos en la página web): 2 de carbonato cálcico, 1 de brushita, 2 de cistina, 2 de xantina, y 4 artefactos. Se aporta imagen del cálculo de cistina en la Figura 10, del cálculo de xantina en la figura 11 y del cálculo de brushita en la figura 12. Las aportaciones de cada caso concreto se discuten en el apartado correspondiente.

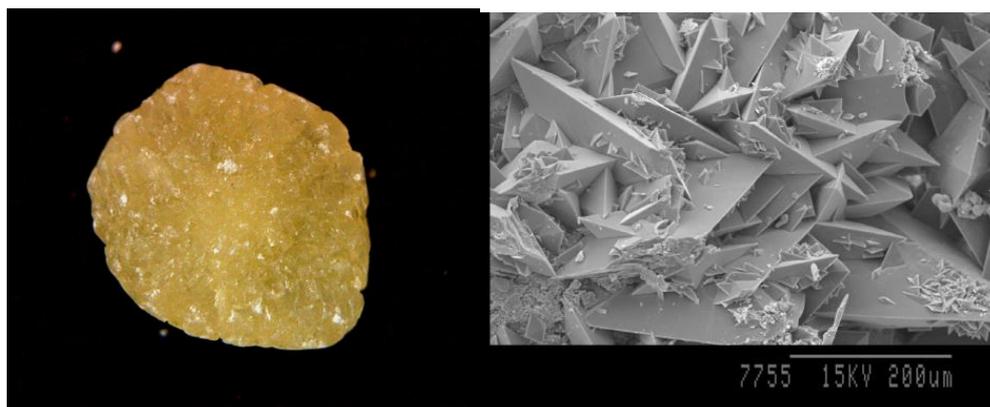


Figura 10. Cálculo de cistina.



Figura 11. Cálculo de xantina, fragmentado.



Figura 12. Cálculo de brushita.

4.1.2.3. Descripción de los hallazgos en las variables clínicas, analíticas y demográficas

Se describen en las Tablas 7 y 8 las variables clínicas, analíticas y demográficas estudiadas en los cálculos incluidos en este estudio.

Dentro de la descripción general de la muestra, cabe mencionar los siguientes hallazgos como más relevantes. El 80% de los cálculos (n=66) procedían de varones. La mediana de edad en el momento del diagnóstico del cálculo fue de 6,6 años, con un rango intercuartílico de [3,1-12,7] años. Se encontraban 35 (42%) con familiares en primer grado con antecedente de litiasis renal, y 16 (19%) en segundo grado. Había antecedente de cálculos previos en el paciente correspondiente en 22 (27%), antecedente de infección urinaria (IU) en 31 (37%) y anomalías congénitas estructurales del tracto urinario (CAKUT, por sus siglas en inglés) o disfunción vesical en 19 (23%).

Seis de los cálculos estaban asociados a litiasis monogénicas (7% de la muestra), según la información introducida por los participantes (no consta si hay un diagnóstico genético o clínico-analítico, no se exige esta información). De ellos, en 2 cálculos constaba el diagnóstico de hiperoxaluria primaria (no se indicaba el tipo); uno de los pacientes presentaba una hiperoxaluria y cálculo de COM, compatibles, pero el otro tenía un cálculo de HAP y una mínima hiperoxaluria por lo que probablemente no se trataba de una hiperoxaluria primaria. En 2 cálculos, el de acidosis tubular renal distal (en ambos casos incompleta); uno de los cálculos era mixto de COD y HAP (compatible) pero el otro era un artefacto, correspondiendo ambos al mismo paciente, ya comentado. En 1 cálculo constaba el diagnóstico de acidosis tubular renal distal transitoria; el cálculo resultó ser de FAM, por lo que es posible que la acidosis tubular distal transitoria fuese debida a la infección (no

tenía uropatía que la justificara). Finalmente, 1 cálculo se relacionaba con cistinuria y, efectivamente, era de cistina.

La localización más frecuente al diagnóstico era múltiple (23/71, 34%), seguida de desconocida, es decir, no objetivada previamente a la expulsión del cálculo (21/71, 30%). Nueve cálculos (11%) requirieron litotricia para la eliminación del cálculo, y 14 (17%) precisaron cirugía endoscópica o abierta. En total, 28% precisaron algún tipo de intervención para la eliminación del cálculo. El dolor agudo fue la forma de presentación en solo 34 (52%), siendo un hallazgo asintomático en 15 de 66 (27%). Los componentes principales más frecuentes eran: COD (n=27, 33%), FAM (n=16, 19%), HAP (n=11, 13%) y COMc (n=8, 10%). Las alteraciones metabólicas más prevalentes eran (entre paréntesis, el número de cálculos en los que se había determinado, no determinadas en un número apreciable de cálculos): hipercalciuria 44% (n=63), hipocitraturia 29% (n=56), hiperoxaluria 17% (n=47). Los valores de cistina fueron eliminados de los resultados ya que sólo estaban reflejados en 12 cálculos y, además, sólo 1 de los cálculos del registro era de cistina, asumiéndose que la cifra de cistinuria no es relevante para la litogénesis del resto. El cociente calcio/citrato >0.33 mg/mg (en rango de riesgo de cristalización para sales cálcicas) era posible calcularlo en 56 cálculos y se encontraba en el 45%. Se exponen los resultados más destacados en las Figuras 13 – 19.

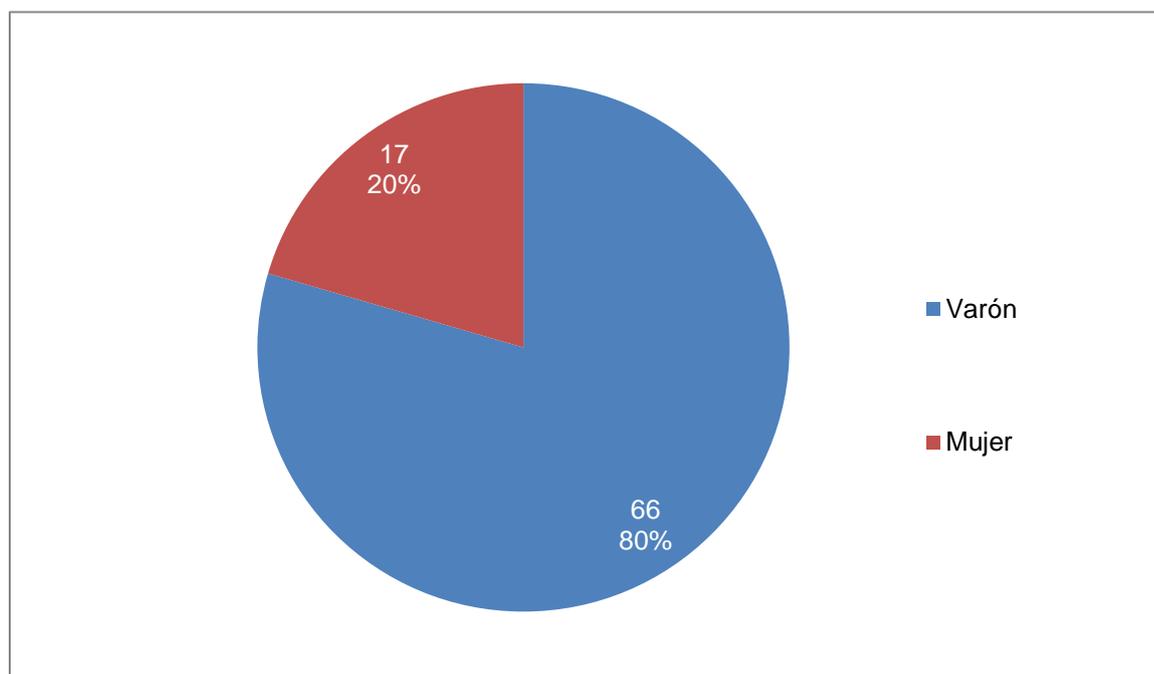


Figura 13. Distribución de sexos en los pacientes incluidos en el estudio. Frecuencias absolutas y relativas.

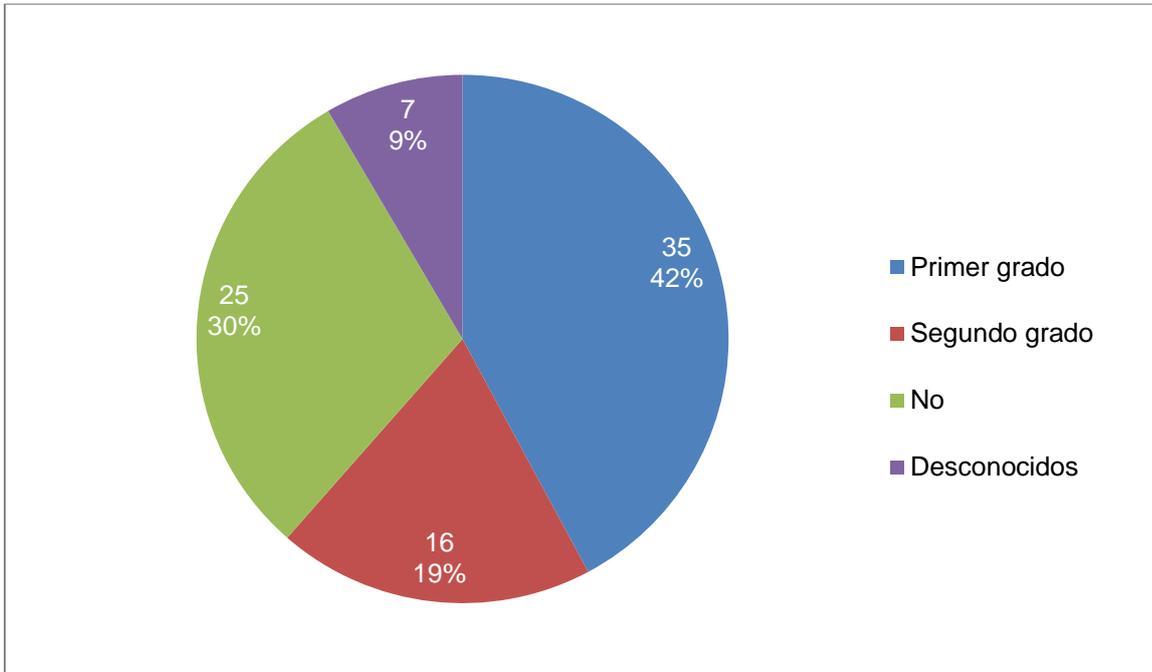


Figura 14. Antecedentes familiares de litiasis renal en los pacientes incluidos en el estudio. Frecuencias absolutas y relativas.

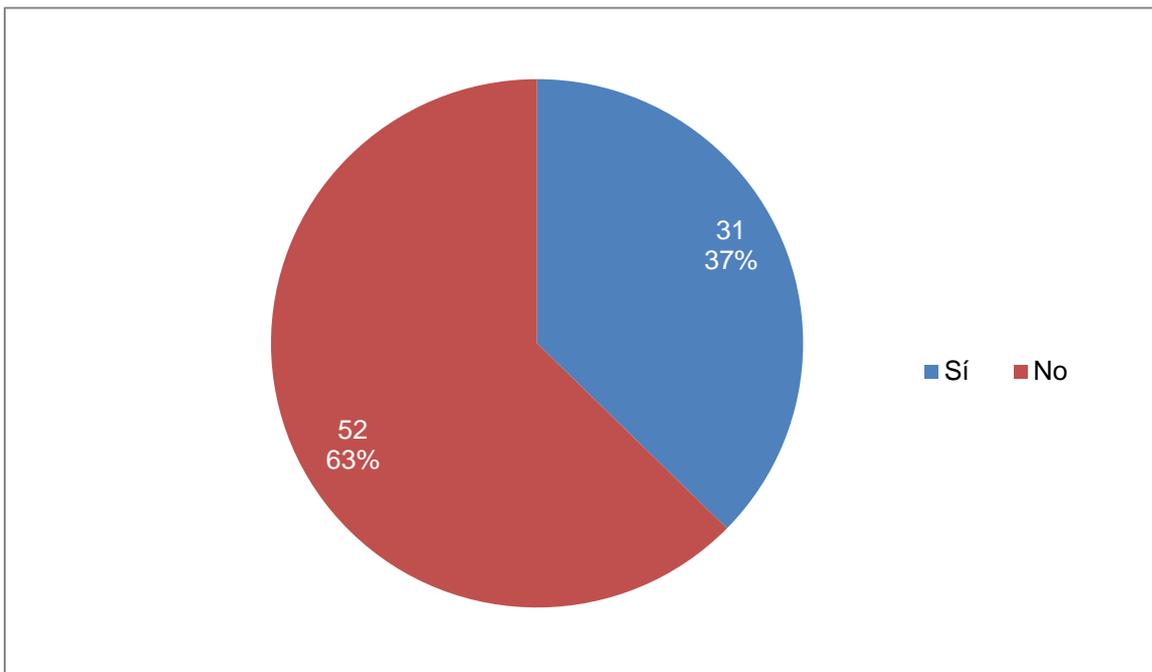


Figura 15. Antecedente personal de infección urinaria en los pacientes incluidos en el estudio. Frecuencias absolutas y relativas.

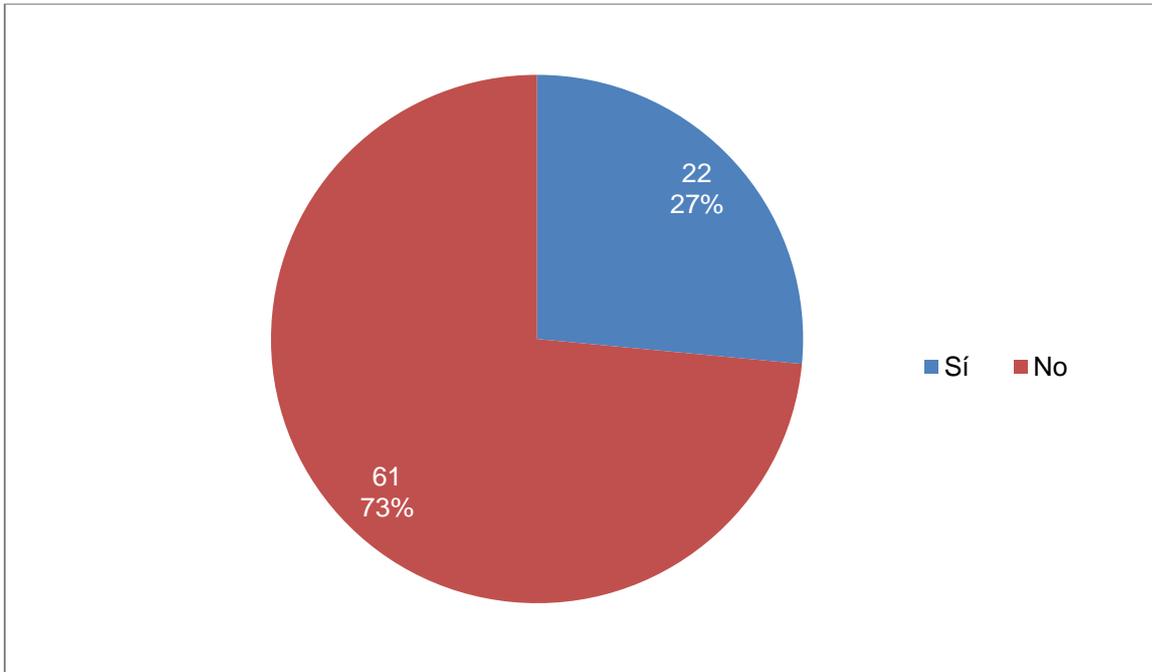


Figura 16. Antecedente personal de cálculos previos en los pacientes incluidos en el estudio. Frecuencias absolutas y relativas.

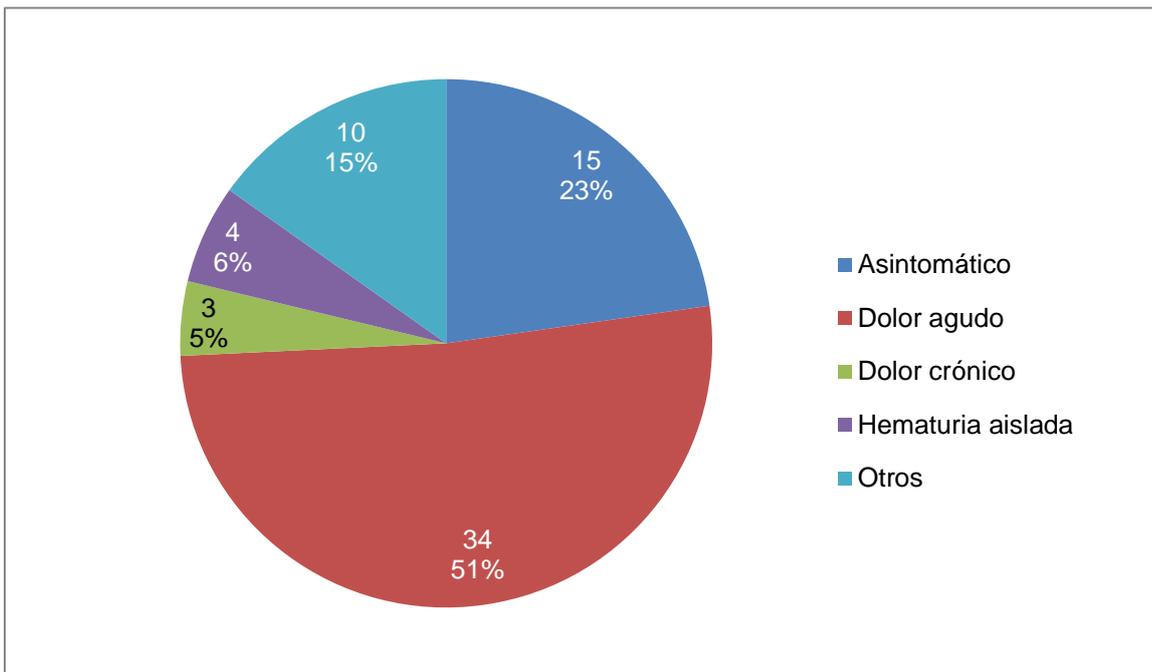


Figura 17. Forma de presentación clínica inicial (n=66, no registrado en 17 casos). Frecuencias absolutas y relativas.

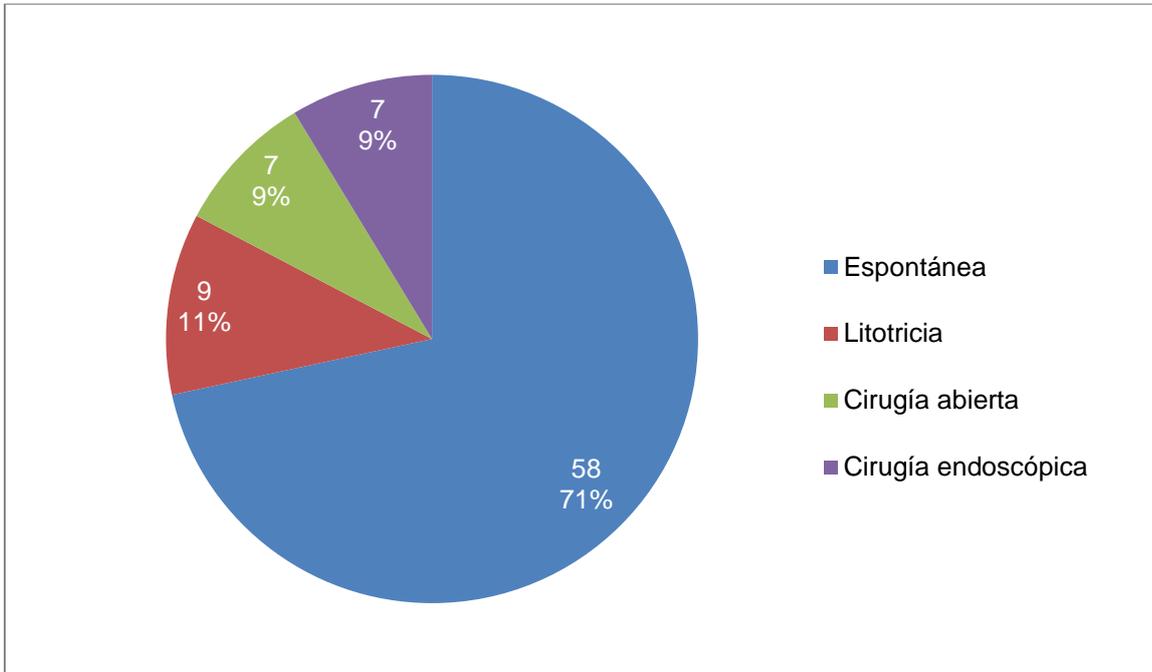


Figura 18. Forma de eliminación de los cálculos en los pacientes incluidos en el estudio. Frecuencias absolutas y relativas.

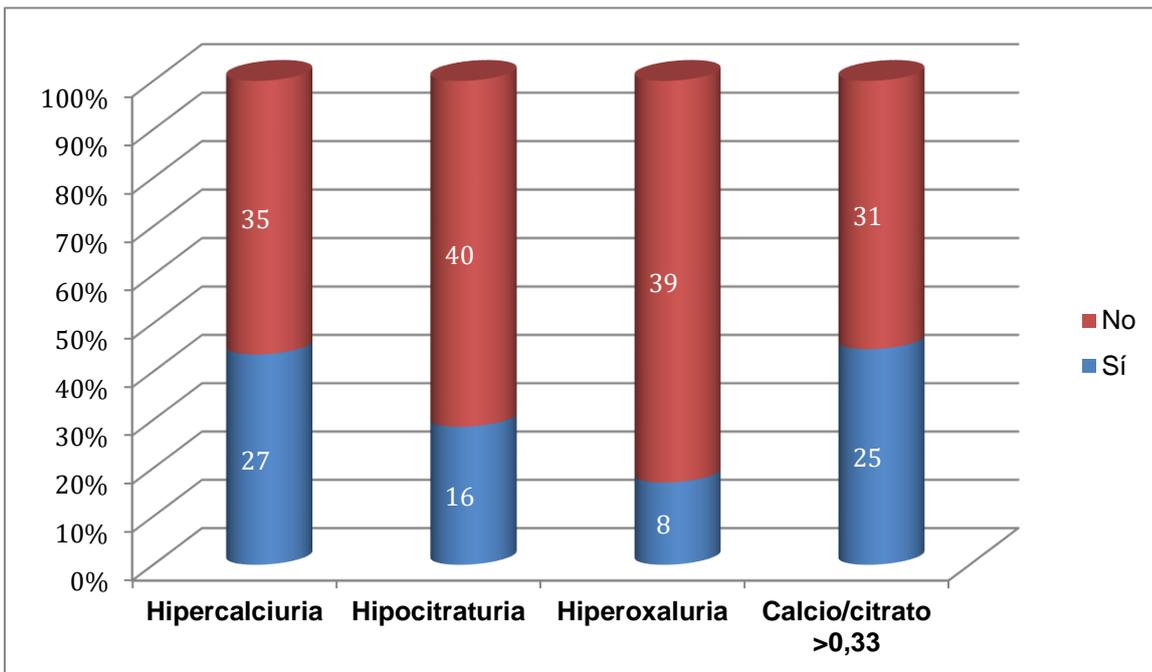


Figura 19. Alteraciones metabólicas urinarias más prevalentes en la muestra. Frecuencia absoluta sobre los cilindros del diagrama, que representan las frecuencias relativas en cada alteración metabólica.

Tabla 7. Características de la muestra. Las variables clínicas y presencia de alteraciones metabólicas se describen mediante frecuencias absolutas y relativas (expresadas como porcentaje).

VARIABLES CLÍNICAS	n	valor absoluto y %
Edad gestacional <ul style="list-style-type: none"> • término • pretérmino 	83	79 (95) 4 (5)
Sexo <ul style="list-style-type: none"> • varón • mujer 	83	66 (80) 17 (20)
Antecedentes familiares <ul style="list-style-type: none"> • 1º grado • 2º grado • no • desconocido 	83	35 (42) 16(19) 25 (31) 7 (8)
Antecedente de infección urinaria	83	31 (37)
Antecedente de cálculos previos	83	22 (27)
Antecedente de inmovilización prolongada	83	5 (6)
Enfermedades relacionadas	83	2 (2)
Litiasis monogénicas	83	6 (7)
Medicación predisponente	83	3 (4)
Emisión del cálculo <ul style="list-style-type: none"> • espontánea • litotricia • cirugía abierta • cirugía endoscópica 	81	58 (71) 9 (13) 7 (8) 7 (8)
Localización del cálculo al diagnóstico <ul style="list-style-type: none"> • desconocida • múltiple • pelvis y cálices • uréter • vejiga 	71	21 (30) 23 (32) 16 (23) 5 (7) 6 (8)
Clínica principal al debut <ul style="list-style-type: none"> • asintomático • dolor agudo • dolor crónico • hematuria • otros 	66	15 (23) 34 (51) 3 (5) 4 (6) 10 (15)
Patología del tracto urinario (estructural o funcional)	83	19 (23)
Infección urinaria concomitante al diagnóstico de cálculo	59	5 (9)
ALTERACIONES METABÓLICAS (más relevantes) Y RIESGO LITOGÉNICO	N	valor absoluto y %
Hipercalciuria	62	27 (44)
Hipocitraturia	56	16 (29)
Hiperoxaluria	47	8 (17)
Calcio/citrato >0,33 mg/mg	56	25 (45)

Tabla 8. Características de la muestra. Las variables relativas a edad, somatometría y estudio metabólico urinario se describen mediante medianas y rangos intercuartílicos (en caso de variables cuantitativas).

EDAD, SOMATOMETRÍA Y ANALÍTICA	n	Mediana [rango intercuartílico]
Edad diagnóstico cálculo (años)	65	6,6 [3,1 - 12,7]
Edad eliminación cálculo (años)	65	7 [3,2 - 12,7]
Edad análisis cálculo (años)	61	9,6 [3,8 - 12,9]
Talla (cm)	59	116 [100 - 140]
Peso (kg)	63	28,1 [14,4 - 46,2]
Diuresis (ml/kg/h)	42	1,5 [0,9 - 2,3]
Creatinina (mg/dl)	62	52 [38,1 - 81]
Calcio (mg/dl)	61	11 [5 - 17,8]
Fósforo (mg/dl)	52	59,8 [38,7 - 77,8]
Urato (mg/dl)	49	40 [23,9 - 53,5]
Magnesio (mg/dl)	35	8 [5 - 12]
Citrato (mg/l)	59	251 [142 - 426]
Oxalato (mg/l)	50	19 [10,8 - 27]
Calcio/creatinina (mg/mg)	61	0,18 [0,1 - 0,31]
Fósforo/creatinina (mg/mg)	52	0,93 [0,64 - 1,61]
Urato/creatinina (mg/mg)	49	0,64 [0,49 - 1]
Magnesio/creatinina (mg/mg)	35	0,15 [0,1 - 0,21]
Citrato/creatinina (mg/g)	56	434 [301 - 782]
Oxalato/creatinina (mmol/mol)	48	35,9 [23,7 - 62,36]
Calcio/citrato (mg/mg)	56	0,32 [0,14 - 0,67]
pH	51	6,5 [6,0 - 7,0]

4.1.3. Comparación según grupos de cálculos

En las Tablas 9 y 10, se expresan los resultados de las variables por separado según grupos de cálculos, individualizando los más prevalentes (COM, COD, HAP, FAM), y se analizan diferencias estadísticas. De acuerdo con la clasificación propuesta por el Laboratorio de Investigación en Litiasis Renal, todos los COM (papilares y no papilares, tipos 1 y 2 respectivamente) se agruparon como COM. Los COD y mixtos de COD y HAP (tipos 3 y 4) se agruparon como COD. En el grupo de HAP quedaron incluidos los cálculos de HAP puro o con componente minoritario de COD (tipo 5). En el grupo de FAM quedaron incluidos los del tipo 6 (FAM). En Otros quedaron incluidos el resto de tipos, ya que individualmente cada grupo incluía un número muy reducido.

La distribución del sexo mostraba ligeras diferencias (no estadísticamente significativas, aunque con una tendencia relevante), más llamativas en el caso del grupo de FAM (64% de varones en HAP, 75% en COM, 77% en COD, 86% en Otros y 93% en FAM, $p=0,365$).

La edad al diagnóstico del cálculo mostraba diferencias significativas, con mayor edad en COM (7,44 [5,78 - 12,86] años) y COD (10,29 [5,6 - 13,39] años), que en el resto de grupos (medianas entre 3,05 y 4,71 años, $p=0,07$).

Se observaba una diferencia estadísticamente significativa en la prevalencia de antecedentes familiares de litiasis renal, probablemente en relación con una menor prevalencia en los cálculos de FAM (36%, el siguiente grupo con menor prevalencia de antecedentes familiares era HAP con 67%, $p=0,037$). Los valores más altos se encontraban en el grupo de COM.

Por otra parte, se observaba una mayor prevalencia de anomalías del tracto urinario (estructurales o funcionales) en el grupo de cálculos de FAM y de HAP (44% y 40% respectivamente, el resto en torno a 12-14%, $p=0,95$). En cuanto al antecedente de infección urinaria, iba desde el 69% en el caso del grupo de FAM hasta el 13% en el caso del grupo de COM ($p=0,07$).

También se encontraban diferencias en cuanto a antecedente de cálculos previos en el propio paciente, siendo especialmente llamativo que en ninguno de los cálculos de HAP el paciente había presentado previamente litiasis renal; en cambio, todos los cálculos de COM eran segundos o sucesivos episodios. También era frecuente que hubiera episodios de cálculos previos al registrado en los grupos de FAM y Otros.

La localización del cálculo al diagnóstico mostraba diferencias significativas, si bien de difícil interpretación. En este aspecto, quizás cabría señalar que prácticamente todos los cálculos de HAP mostraban localizaciones múltiples al diagnóstico, mientras que en los otros tipos había una distribución diversa (y más similar entre sí). Sin embargo, la presentación clínica al debut como dolor agudo abdominal mostraba una prevalencia similar a otros grupos (no había mayor prevalencia de diagnóstico casual).

La tasa de resolución espontánea más baja se encontraba en los cálculos de HAP (n=6, 55%) y FAM (n=11, 69%). La más alta, en Otros (n=11, 79%). Todo ello sin alcanzar la significación estadística. También es importante destacar que todos los cálculos de FAM no expulsados espontáneamente requirieron intervención quirúrgica para su eliminación. Lo mismo sucedió en los cálculos de COM (n=2, 25%, requirieron intervención quirúrgica). Sin embargo, la mitad de cálculos de HAP no expulsados espontáneamente pudieron eliminarse con litotricia.

El estudio metabólico urinario también mostraba resultados a destacar. En primer lugar, hay que hacer notar que la diferencia significativa en cociente soluto/creatinina en fosfato (y cercana a significación estadística en urato) debe matizarse porque se comparan valores sin referenciarse a valores de normalidad por edad, y hay que tener en cuenta la diferencia de edades entre los grupos.

Los volúmenes urinarios más bajos se observan en los cálculos de COM (0,70 [0,6 - 1,1] ml/kg/h) y COD (1,15 [0,65 - 2,05]), con una diferencia estadísticamente significativa (p=0,029).

En los cálculos de COM se observaba la concentración de oxalato más alta 26 [13 - 27,8] mg/l, sin alcanzar diferencia estadísticamente significativa pero sí era llamativa al encontrarse la mediana en un valor de riesgo para cristalización de sales cálcicas y objetivamente elevado, siendo menor la concentración en los otros grupos (el siguiente, COD, era de 20,5 [9,7 - 32,8] mg/l). Sin embargo, no era más prevalente en el grupo de COM la hiperoxaluria ni los valores de oxalato/creatinina eran más elevados, ni se observaba una tendencia en este sentido.

Si bien no se encontraban diferencias estadísticamente significativas, había una tendencia a una mayor prevalencia de cociente calcio/citrato urinario de riesgo en los cálculos de COD y HAP que en otros grupos. Es más, la prevalencia era marcadamente inferior en el grupo de COM.

Los cálculos agrupados en Otros merecen un comentario especial. Se trata de un grupo heterogéneo con varios tipos sin etiopatogenia común, por lo que no es posible extraer conclusiones generalizables a dicho grupo. Están incluidos:

- los cálculos ya comentados en el apartado 4.1.2.2 (Cálculos infrecuentes) que cumplían criterios de inclusión en el estudio: 1 cálculo de brushita, 1 de cistina, 1 de xantina, 2 de carbonato cálcico, 1 de materia orgánica y 3 artefactos
- 3 cálculos de urato (1 de ácido úrico anhidro, 1 de urato amónico y otro de urato sódico con componente minoritario de COD).
- 2 cálculos mixtos, uno de urato potásico y COM y otro de ácido úrico y COM.

De este grupo heterogéneo, lo más destacado es que en la mitad de casos había antecedente de infección urinaria. Esto se cumplía en los dos cálculos de carbonato cálcico y en los dos mixtos (urato o ácido úrico) con COM. También tenían antecedente de infección urinaria los dos cálculos de urato (de hecho, uno de los pacientes también había expulsado un cálculo de FAM), pero no el de

ácido úrico anhidro. Sin embargo, solo dos de los cálculos tenían antecedente de anomalías del tracto urinario. Finalmente, cabe destacar que, revisados los pH urinarios, el test de Kruskal-Wallis no mostró diferencias entre los distintos tipos de cálculos (si bien el valor del pH no estaba disponible en la mayoría de cálculos del tipo 11 (Raros y artefactos)).

Otros resultados del estudio metabólico son de difícil interpretación por el número relativamente bajo de cálculos con estas variables recogidas en una comparación por múltiples grupos. Los resultados anteriores quedan expuestos gráficamente en las Figuras 20 – 26.

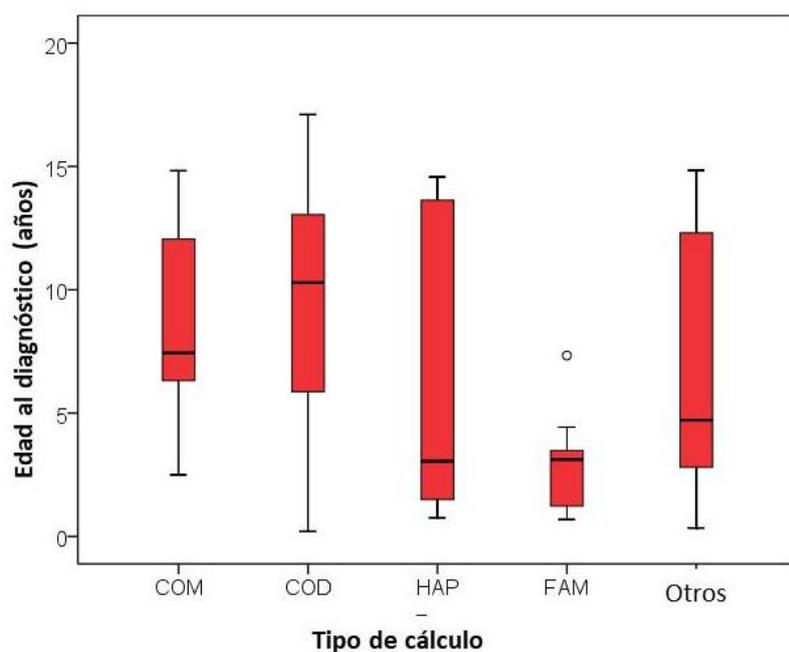


Figura 20. Edad al diagnóstico según los distintos grupos de cálculos. Expresado en forma de diagrama de cajas (mediana en raya negra gruesa, extremo inferior de la caja p25, extremo superior de la caja p75, líneas superior e inferior representan valores mínimo y máximo no atípicos, círculo para valores atípicos).

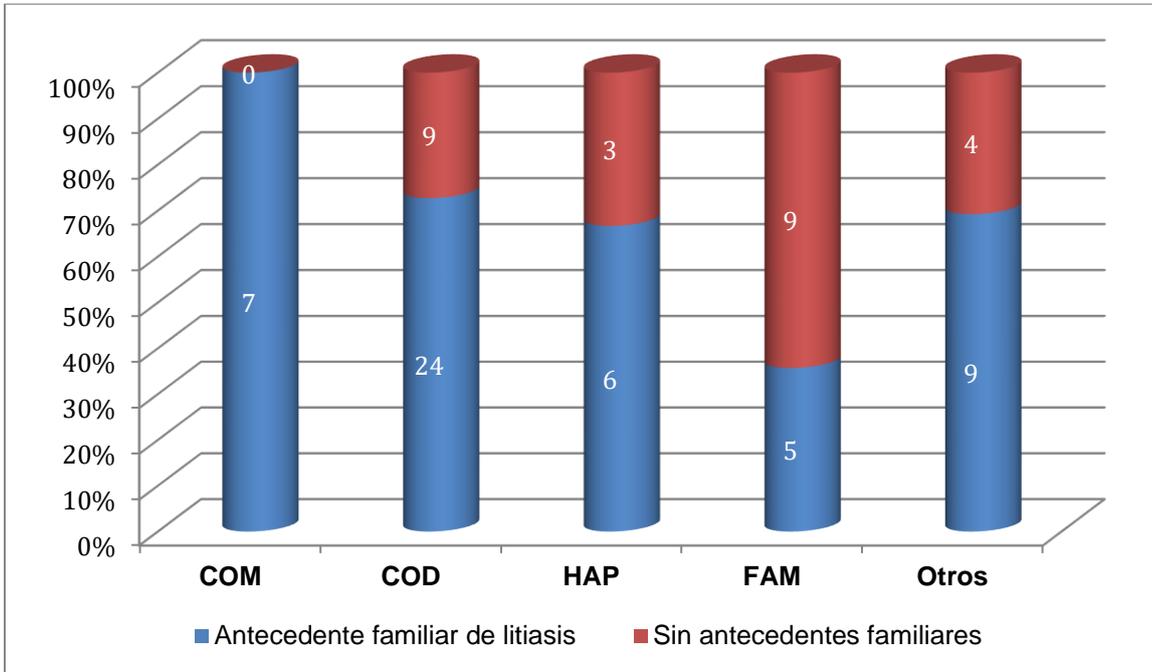


Figura 21. Antecedentes familiares de litiasis renal según los distintos tipos de cálculos. Frecuencia absoluta sobre los cilindros del diagrama, que representan las frecuencias relativas en cada grupo de cálculos.

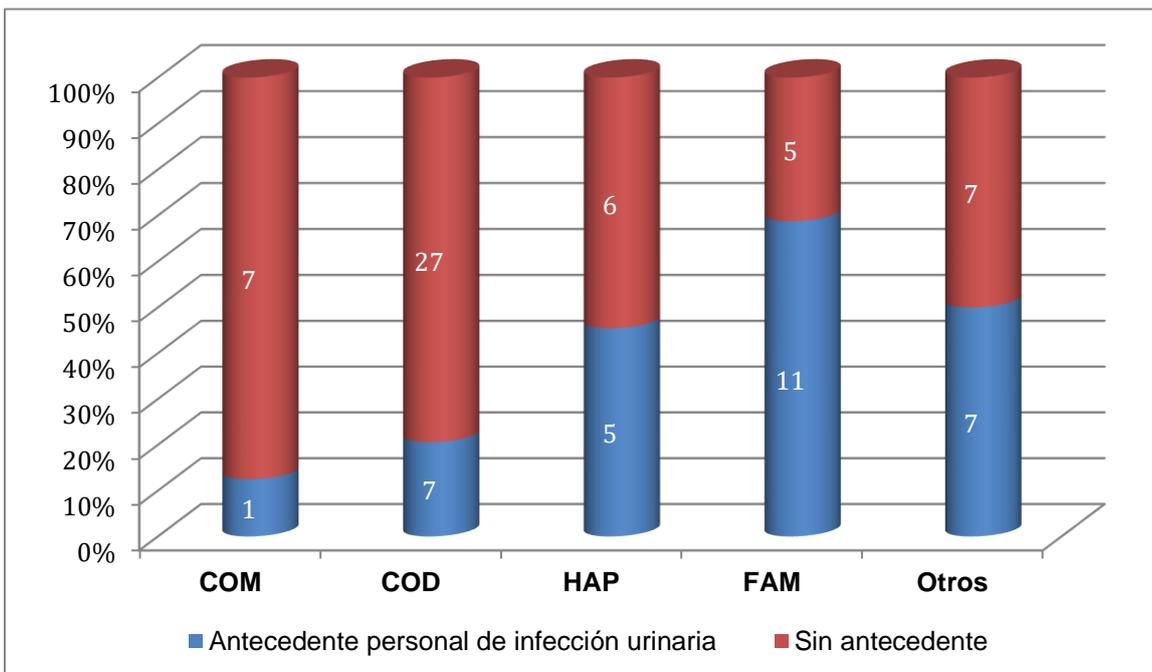


Figura 22. Antecedente personal de infección urinaria según los distintos tipos de cálculos. Frecuencia absoluta sobre los cilindros del diagrama, que representan las frecuencias relativas en cada grupo de cálculos.

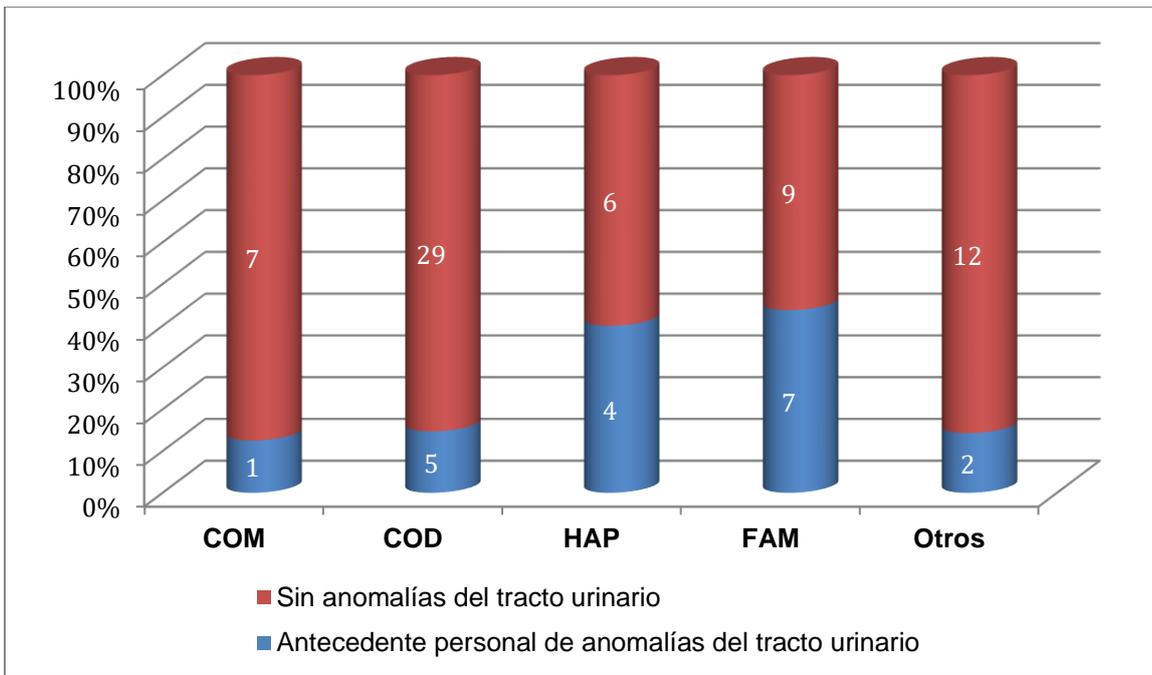


Figura 23. Anomalías del tracto urinario (estructurales o funcionales) según los distintos tipos de cálculos. Frecuencia absoluta sobre los cilindros del diagrama, que representan las frecuencias relativas en cada grupo de cálculos.

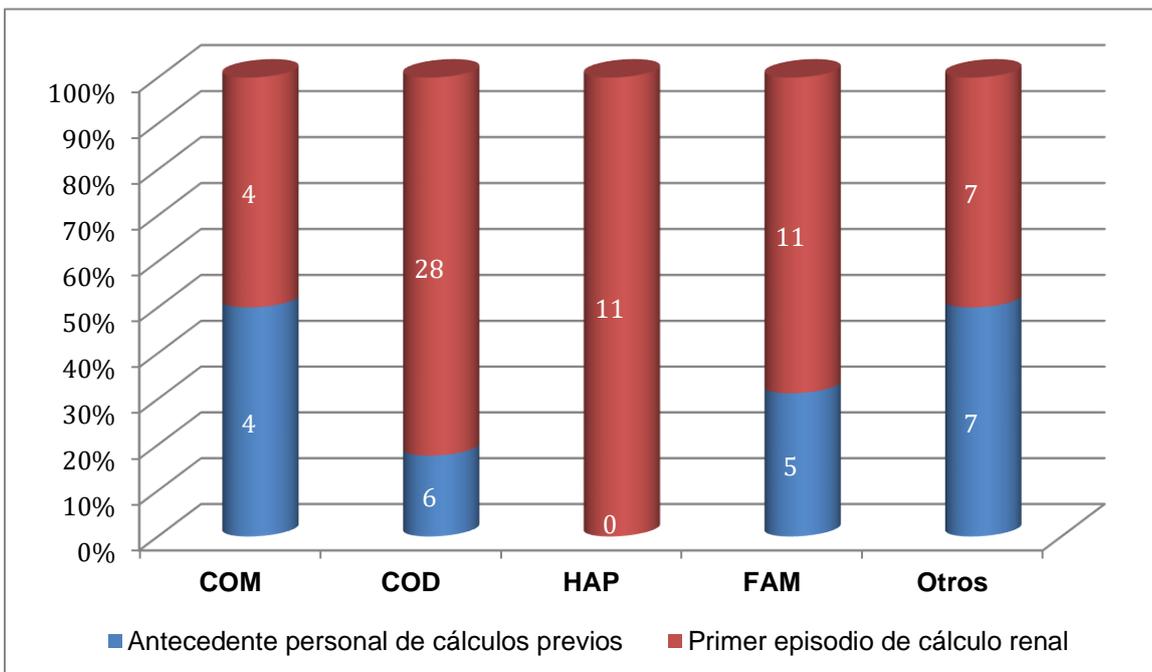


Figura 24. Antecedente personal de cálculos previos según los distintos tipos de cálculos. Frecuencia absoluta sobre los cilindros del diagrama, que representan las frecuencias relativas en cada grupo de cálculos.

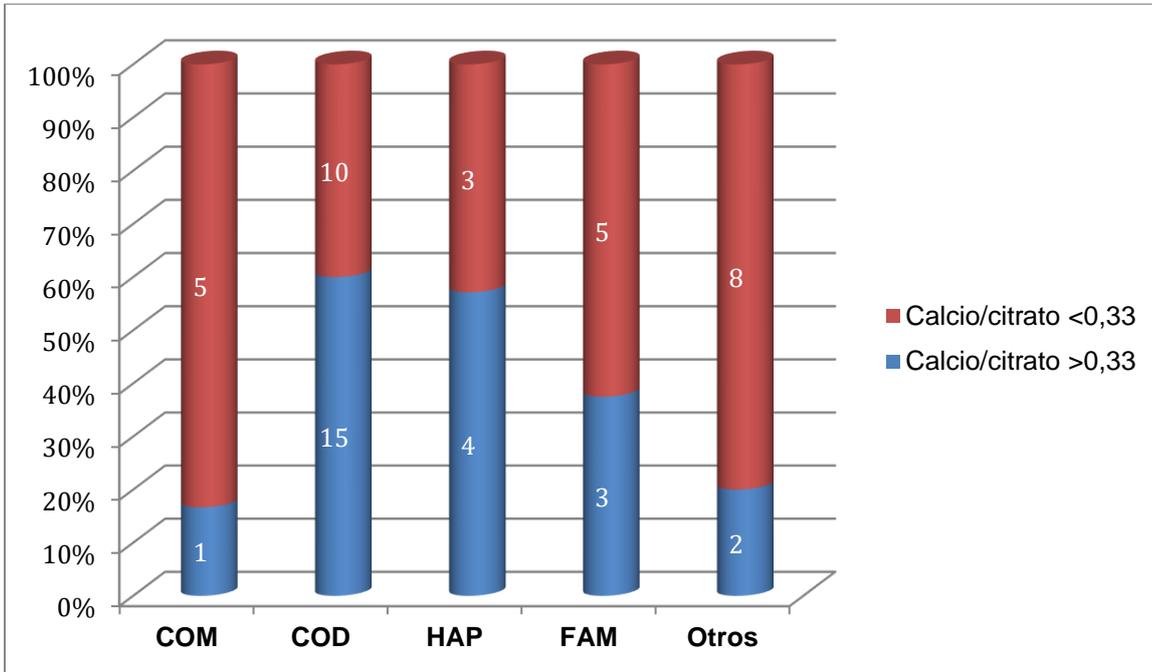


Figura 25. Prevalencia de cociente calcio/citrato >0,33 mg/mg (en rango de riesgo de cristalización de sales cálcicas) según los distintos tipos de cálculos. Frecuencia absoluta sobre los cilindros del diagrama, que representan las frecuencias relativas en cada grupo de cálculos.

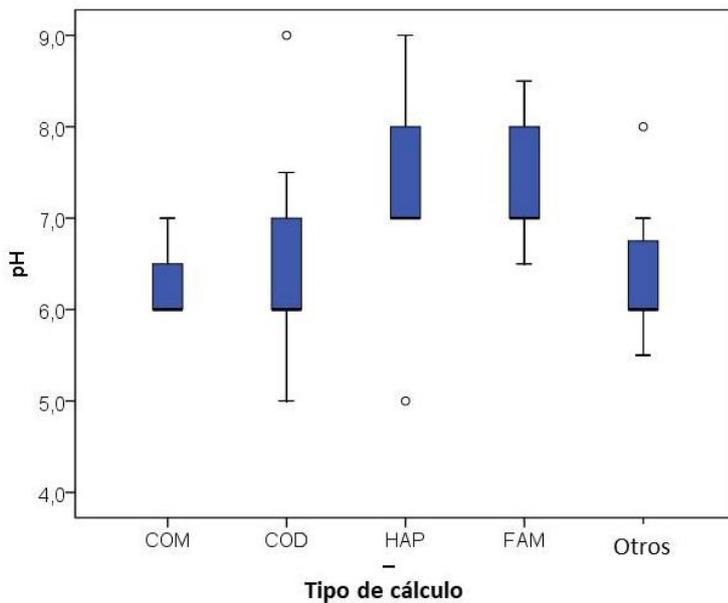


Figura 26. Comparación de pH urinario en los distintos tipos de cálculos. Expresado en forma de diagrama de cajas (mediana en raya negra gruesa, extremo inferior de la caja p25, extremo superior de la caja p75, líneas superior e inferior representan valores mínimo y máximo no atípicos, círculo para valores atípicos).

Tabla 9. Comparación de los grupos de cálculos. Las variables clínicas y presencia de alteraciones metabólicas se describen mediante frecuencias absolutas y relativas (expresadas como porcentaje).

	COM (n=8)		COD (n=34)		HAP (n=11)		FAM (n=16)		Otros (n=14)		
VARIABLES CLÍNICAS	n	valor absoluto y %	n	valor absoluto y %	n	valor absoluto y %	n	valor absoluto y %	n	valor absoluto y %	p-valor
Edad gestacional • término • pretérmino	8	8 (100) 0 (0)	34	33 (97) 1 (3)	11	9 (81) 2 (19)	16	16 (100) 0 (0)	14	13 (93) 1 (7)	0,205
Sexo • varón • mujer	8	6 (75) 2 (25)	34	26 (76) 8 (24)	11	7 (64) 4 (36)	16	15 (94) 1 (6)	14	12 (86) 2 (14)	0,365
Antecedentes familiares	7	7 (100)	33	24 (73)	9	6 (67)	14	5 (36)	13	9 (70)	0,037
Antecedente de infección urinaria	8	1 (13)	34	7 (21)	11	5 (46)	16	11 (69)	14	7 (50)	0,007
Antecedente de cálculos previos	8	4 (50)	34	6 (18)	11	0 (0)	16	5 (31)	14	7 (50)	0,019
Antecedente de inmovilización prolongada	8	0 (0)	34	1 (3)	11	1 (9)	16	1 (6)	14	2 (14)	0,565
Enfermedades relacionadas	8	0 (0)	34	2 (6)	10	0 (0)	16	0 (0)	14	0 (0)	0,293
Litiasis monogénicas	8	1 (13)	34	1 (3)	10	1 (10)	16	1 (6)	14	2 (14)	0,660
Medicación predisponente	8	0 (0)	34	0 (0)	10	1 (10)	16	1 (6)	14	1 (7)	0,474
Emisión del cálculo • espontánea • litotricia • cirugía	8	6 (75) 0 (0) 2 (25)	34	24 (72) 6 (18) 3 (10)	11	6 (55) 2 (18) 2 (18)	16	11 (69) 0 (0) 5 (31)	14	11 (79) 2 (14) 1 (7)	0,448
Localización cálculo al diagnóstico • desconocida • múltiple • pelvis y cálices • uréter • vejiga	8	1 (12) 3 (38) 1 (12) 2 (26) 1 (12)	34	12 (36) 6 (18) 8 (24) 2 (6) 2 (6)	11	0 (0) 9 (73) 1 (9) 0 (0) 0 (0)	16	2 (12) 4 (25) 1 (6) 1 (6) 2 (12)	14	6 (43) 2 (14) 5 (36) 0 (0) 1 (7)	0,005
Clínica principal al debut • asintomático • dolor agudo • otros	8	3 (38) 4 (50) 1 (12)	27	4 (15) 15 (55) 8 (30)	10	2 (20) 5 (50) 3 (30)	10	3 (30) 4 (40) 3 (30)	11	3 (27) 6 (55) 2 (18)	0,672
Patología del tracto urinario (estructural o funcional)	8	1 (13)	34	5 (15)	10	4 (40)	16	7 (44)	14	2 (14)	0,95
Infección urinaria concomitante al diagnóstico de cálculo	7	0 (0)	27	2 (7)	8	2 (25)	7	1 (14)	10	0 (0)	0,316
ALTERACIONES METABÓLICAS (más relevantes) Y RIESGO LITOGÉNICO	n	valor absoluto y %	n	valor absoluto y %	n	valor absoluto y %	n	valor absoluto y %	n	valor absoluto y %	p-valor
Hiper calciuria	6	1 (17)	28	14 (50)	9	4 (44)	8	3 (38)	11	5 (46)	0,667
Hipocitraturia	6	3 (50)	25	9 (36)	7	2 (29)	8	1 (13)	10	1 (10)	0,316
Hiper oxaluria	6	1 (17)	20	2 (10)	6	1 (17)	7	2 (29)	8	2 (25)	0,787
Calcio/citrato >0,33 mg/mg	6	1 (17)	25	15 (60)	7	4 (57)	8	3 (37)	10	2 (20)	0,118

Definición de los grupos de cálculos: todos los COM (papilares y no papilares) se agruparon como COM. Los COD y mixtos de COD y HAP se agruparon como COD. En el grupo de HAP quedaron incluidos los cálculos de HAP puro o con componente minoritario de COD. En el grupo de FAM quedaron incluidos los de FAM puro o como componente mayoritario. En Otros quedaron incluidos el resto de tipos.

Tabla 10. Comparación de los grupos de cálculos. Las variables relativas a edad, somatometría y estudio metabólico urinario se describen mediante medianas y rangos intercuartílicos (en caso de variables cuantitativas). Continúa en la siguiente página.

EDAD, SOMATOMETRÍA Y ANALÍTICA	COM (n=8)		COD (n=34)		HAP (n=11)		FAM (n=16)		Otros (n=14)		p-valor
	N	Mediana [rango intercuartílico]	N	Mediana [rango intercuartílico]	N	Mediana [rango intercuartílico]	N	Mediana [rango intercuartílico]	N	Mediana [rango intercuartílico]	
Edad diagnóstico cálculo (años)	7	7,4 [5,8 - 12,9]	27	10,3 [5,6 - 13,4]	10	3,1 [1,4 - 13,7]	9	3,1 [1,2 - 4,0]	12	4,7 [2,7 - 13,1]	0,012
Edad eliminación cálculo (años)	7	7,4 [6,9 - 12,9]	27	10,5 [6,2 - 14,1]	10	3,6 [1,4 - 13,7]	9	3,2 [1,7 - 4,2]	12	5,1 [3,2 - 13,1]	0,007
Edad análisis cálculo (años)	6	13,2 [6,1 - 22,0]	28	10,7 [7,2 - 12,7]	8	5,2 [1,7 - 13,8]	8	3,7 [2,9 - 6,5]	11	8,5 [3,4 - 14,8]	0,086
Talla (cm)	7	100 [79 - 142]	25	132 [102 - 142]	8	100 [70 - 140]	8	100 [87 - 104]	11	105 [105 - 141]	0,053
Peso (kg)	7	34 [12 - 63]	26	38,9 [28,8 - 48,5]	9	21,5 [8,7 - 49]	9	14,4 [12,3 - 16]	12	22,9 [16,3 - 38,9]	0,011
Diuresis (ml/kg/h)	7	0,7 [0,6 - 1,1]	16	1,2 [0,7 - 2,1]	6	2,9 [1,8 - 5,4]	5	1,7 [1,4 - 2,0]	8	1,7 [1,1 - 2,3]	0,029
Creatinina (mg/dl)	6	83,5 [59,8 - 115,9]	28	72,5 [51,3 - 101,7]	9	49 [24,4 - 56,4]	8	44,7 [23,2 - 50]	11	38 [31,2 - 52]	0,001
Calcio (mg/dl)	6	8,3 [4,8 - 15,3]	28	11,7 [9,6 - 20,8]	8	10,5 [8,3 - 16,1]	8	4,8 [3,1 - 13,2]	11	4,8 [2,6 - 17]	0,079
Fósforo (mg/dl)	5	75 [36,5 - 80]	25	61 [47,1 - 84,5]	8	58,8 [40,5 - 76,5]	8	62,8 [13,9 - 77,1]	6	42,4 [25 - 74,1]	0,679
Urato (mg/dl)	4	55,9 [18,3 - 76,5]	24	42,5 [26,4 - 58,9]	5	32 [22,5 - 54,8]	7	48,6 [31,7 - 52]	9	28,6 [14,8 - 41,7]	0,338
Magnesio (mg/dl)	4	10 [7,9 - 13,2]	16	10 [7 - 12,7]	7	5,3 [5 - 10,8]	6	3,7 [2 - 8,3]	2	5 [3 - 8,8]	0,061
Citrato (mg/l)	7	303 [223 - 545]	26	259 [158 - 497]	7	167 [124 - 315]	8	248 [127 - 426]	11	197 [138 - 426]	0,550
Oxalato (mg/l)	7	26 [13 - 27,8]	20	20,5 [9,7 - 32,8]	6	13 [9,8 - 17,9]	8	15,2 [13,1 - 28,8]	9	15 [6,5 - 25]	0,435
Calcio/creatinina (mg/mg)	6	0,12 [0,07 - 0,23]	28	0,19 [0,1 - 0,29]	8	0,25 [0,15 - 0,48]	8	0,13 [0,08 - 0,38]	11	0,11 [0,07 - 0,4]	0,447
Fósforo/creatinina (mg/mg)	5	0,84 [0,54 - 2,78]	25	0,77 [0,62 - 0,35]	8	1,97 [1,12 - 2,57]	8	1,44 [0,62 - 1,57]	6	1,33 [0,91 - 2,32]	0,079
Urato/creatinina (mg/mg)	4	0,62 [0,52 - 1,36]	24	0,53 [0,4 - 0,67]	5	0,97 [0,54 - 1,4]	7	1,04 [0,93 - 1,1]	9	0,93 [0,51 - 1,18]	0,003
Magnesio/creatinina (mg/mg)	4	0,12 [0,08 - 1,23]	16	0,13 [0,09 - 0,2]	7	0,2 [0,1 - 0,25]	6	0,2 [0,05 - 0,24]	2	0,16 [0,08 - 0,3]	0,887
Citrato/creatinina (mg/g)	6	419 [260 - 863]	25	407 [250 - 620]	7	341 [315 - 870]	8	627 [408 - 810]	10	533 [330 - 1270]	0,394

EDAD, SOMATOMETRÍA Y ANALÍTICA	COM (n=8)		COD (n=34)		HAP (n=11)		FAM (n=16)		Otros (n=14)		p-valor
	N	Mediana [rango intercuartílico]	N	Mediana [rango intercuartílico]	N	Mediana [rango intercuartílico]	N	Mediana [rango intercuartílico]	N	Mediana [rango intercuartílico]	
Oxalato/creatinina (mmol/mol)	6	28,7 [18,2 - 198,4]	20	33,33 [24,5 - 40,4]	6	31,1 [27-128,4]	8	72,2 [33,5 - 135,8]	8	49,54 [16,8 - 72,3]	0,544
Calcio/citrato (mg/mg)	6	0,21 [0,17 - 0,47]	25	0,44 [0,14 - 0,8]	7	0,43 [0,32 - 1,51]	8	0,25 [0,1 - 0,87]	10	0,2 [0,11 - 0,45]	0,183
pH	5	6,0 [3,0 - 6,8]	25	6,0 [5,8 - 7,0]	8	7,0 [7,0 - 8,5]	6	7,0 [6,9 - 8,1]	7	6,0 [6,0 - 7,0]	0,020

Definición de los grupos de cálculos: todos los COM (papilares y no papilares) se agruparon como COM. Los COD y mixtos de COD y HAP se agruparon como COD. En el grupo de HAP quedaron incluidos los cálculos de HAP puro o con componente minoritario de COD. En el grupo de FAM quedaron incluidos los de FAM puro o como componente mayoritario. En Otros quedaron incluidos el resto de tipos.

4.1.4. Estudio específico de los cálculos de hidroxapatita.

Los cálculos de HAP presentaban una elevada prevalencia de antecedente de infección urinaria (46%) así como de anomalías estructurales o funcionales del tracto urinario (40%), similar esta última a los cálculos de FAM (y muy superior en ambos casos al resto). También el pH urinario era llamativamente superior en estos dos grupos de cálculos respecto a los otros grupos (ver Figuras 22, 23 y 26).

En los cálculos de HAP, el cociente calcio/creatinina (0,25 [0,15 - 0,48] mg/mg) resultaba el más alto. La concentración de citrato (167 [124 - 315] mg/l) era la más baja. El cociente citrato/creatinina también era el más bajo (341 [315 - 870] mg/g). El cociente calcio/citrato (0,43 [0,32 - 1,51] mg/mg) era el más alto, junto con los cálculos de COD. Y, finalmente, el pH urinario era significativamente más alto en los HAP (7 [7 - 8,5], similar a los FAM).

Dados estos hallazgos se procedió a comparar el estudio metabólico correspondiente a los cálculos del grupo de HAP contra el resto, para estudiar si se alcanzan diferencias estadísticamente significativas al realizar una comparación de 2 grupos.

Tanto incluyendo los cálculos de FAM como sin incluirlos en el grupo control, se encontraban diferencias significativas, mostrando los cálculos de HAP un mayor volumen urinario, mayor cociente fósforo/creatinina, y mayor pH. Sin alcanzar la significación estadística, los cálculos de HAP habían sido diagnosticados a una edad llamativamente inferior, y había una tendencia a un cociente calcio/creatinina más alto (especialmente si se incluían los FAM en el grupo control). También se observaba una tendencia a cociente calcio/citrato más alto, aunque con un importante solapamiento entre los rangos intercuartílicos. No se encontraron otras diferencias relevantes en la comparación del estudio metabólico. Los resultados de la comparación del estudio metabólico se resumen en las Tablas 11 y 12.

Tabla 11. Comparación de cálculos de HAP respecto al resto, incluidos FAM.

	HAP (n=11)		No HAP (n=72)		p-valor
	n	Mediana [rango intercuartílico]	n	Mediana [rango intercuartílico]	
Edad diagnóstico cálculo (años)	10	3,0 [1,4 – 13,7]	55	7,0 [3,4 – 12,7]	0,227
Diuresis (ml/kg/h)	6	2,9 [1,8 – 5,4]	36	1,3 [0,7 – 2,1]	0,006
Calcio (mg/dl)	8	10,5 [8,33 – 16,1]	53	11 [4,7 – 18,4]	0,831
Fósforo (mg/dl)	8	58,8 [40,5 – 76,5]	44	59,8 [38,7 – 77,8]	0,909
Citrato (mg/l)	7	167 [124 - 315]	52	254 [146 – 444]	0,261
Calcio/creatinina (mg/mg)	8	0,25 [0,15 – 0,48]	53	0,16 [0,09 – 0,3]	0,098
Fósforo/creatinina (mg/mg)	8	1,97 [1,12 – 2,57]	44	0,87 [0,63 – 1,55]	0,015
Citrato/creatinina (mg/g)	7	341 [316 – 870]	49	440 [239 – 781]	0,833
Calcio/citrato (mg/mg)	7	0,43 [0,32 – 1,51]	49	0,28 [0,14 – 0,52]	0,116
pH	7	7,0 [7,0 – 8,5]	43	6,5 [6,0 – 7,0]	0,034

Tabla 12. Comparación de cálculos de HAP respecto al resto, excluidos FAM.

	HAP (n=11)		No HAP (n=56)		p-valor
	n	Mediana [rango intercuartílico]	n	Mediana [rango intercuartílico]	
Edad diagnóstico cálculo (años)	10	3,1 [1,4 – 13,7]	46	9,4 [4,2 – 13,0]	0,102
Diuresis (ml/kg/h)	6	2,9 [1,8 – 5,4]	31	1,1 [0,7 – 2,1]	0,007
Calcio (mg/dl)	8	10,5 [8,33 – 16,1]	45	11 [5,3 – 19,8]	0,921
Fósforo (mg/dl)	8	58,8 [40,5 – 76,5]	36	59,8 [43,3 – 77,8]	0,964
Citrato (mg/l)	7	167 [124 - 315]	44	254 [157 – 489]	0,228
Calcio/creatinina (mg/mg)	8	0,25 [0,15 – 0,48]	45	0,18 [0,09 – 0,30]	0,104
Fósforo/creatinina (mg/mg)	8	1,97 [1,12 – 2,57]	36	0,83 [0,63 – 1,40]	0,016
Citrato/creatinina (mg/g)	7	341 [316 – 870]	41	428 [287 – 688]	0,942
Calcio/citrato (mg/mg)	7	0,43 [0,32 – 1,51]	41	0,29 [0,14 – 0,62]	0,140
pH	7	7,0 [7,0 – 8,5]	37	6,0 [6,0 – 7,0]	0,016

El número reducido de casos en el grupo de HAP impidió realizar un análisis de regresión multivariante para caracterizar los factores asociados a este tipo de cálculo respecto al resto, y cuantificar la fuerza de la asociación, dentro de un modelo estadístico.

Cabe destacar, respecto al pH, que valores extremos (pH>7) en mayores de 6 años sólo se observaron en HAP (1 caso), COD+HAP (1 caso) y FAM (1 caso), y en menores de 6 años sólo se encontraron 3 casos con dichos valores que no correspondieran a HAP o FAM.

Por otra parte, se contactó con los colaboradores que habían remitido estos cálculos para pedir información clínica y analítica adicional que apoyase la sospecha de acidosis tubular renal distal subyacente, en forma completa o incompleta:

- Nefrocalcinosis
- Defecto en la mineralización ósea
- Diagnóstico (por test funcionales o por genética) de acidosis tubular renal distal en forma completa o parcial.

Los resultados se exponen en la Tabla 13. Los pacientes procedían de 5 centros. Se consiguieron datos de 4 centros (10 de los 11 cálculos, 9 de los 10 pacientes).

Tabla 13. Revisión de los cálculos de hidroxapatita con algunas variables específicas de interés para este tipo de cálculo.

Código	Litiasis monogénica	Medicación	Anomalía del tracto urinario	Subtipo	Mg/creat (mg/mg)	pH	NC	Defecto mineralización ósea	ATRd	Diagnóstico final o factores predisponentes
3	no	no	no	HAP + COD min	0,25	7	no		no	No
24	no	no	EUV	HAP			no		sí	ATRd incompleta
24	no	no	EUV	HAP		9	no		si	ATRd incompleta
27	no	topiramato	vejiga neurógena	HAP			si	sí		Parálisis cerebral infantil Topiramato
37	no	no	duplicidad renal	HAP + COD min	0,20	7	no		no	Cavidad de baja eficacia urodinámica
54				HAP	0,14	5	no			Quimioterapia LLA ¿Alcalinización?
58	no	no	no	HAP + COD min	0,20	9	no	no		Hipercalciuria
59	no	no	no	HAP	0,09	7	no	no	no	Hipocitraturia Calcio/citrato elevado
59	no	no	no	HAP	0,10	7	no	no	no	Hipercalciuria Calcio/citrato elevado
71	HOP	no	no	HAP	0,34	7				descartada HOP
90	no	no	no	HAP						Hipocitraturia, Calcio/citrato elevado

Se explican las abreviaturas a continuación. HOP: hiperoxaluria primaria, COD mín: mínimo componente de oxalato cálcico dihidrato, Mg/creat: cociente magnesio/creatinina, NC: nefrocalcinosis. ATRd: acidosis tubular renal distal, LLA: leucemia linfoblástica aguda.

Cabe destacar que, en ninguno de los registros correspondientes, se había indicado que el paciente estuviera diagnosticado de acidosis tubular renal distal. Es más, uno de los pacientes tenía la orientación diagnóstica de hiperoxaluria primaria, constando en el registro un valor de oxalato/creatinina discretamente por encima del rango de normalidad para su edad en el momento del análisis (152 mmol/mol, normal <130). Concretamente, en este paciente, no se disponían de los datos de calcio y citrato en orina. Sin embargo, el hallazgo de un cálculo de hidroxapatita, así como la escasa elevación del cociente oxalato/creatinina por encima del valor de normalidad, hicieron descartar ese diagnóstico.

En 3 de los pacientes se encontraron anomalías del tracto urinario (estenosis ureterovesical, vejiga neurógena, duplicidad renal sin especificar si asociada a procesos obstructivos o reflujo vesicoureteral).

Dentro del estudio metabólico, se revisó específicamente la presencia de hipomagnesuria, dado que está descrita su presencia de forma frecuente en los pacientes con cálculos de HAP, pero no se encontró en ninguno de aquellos en los que era posible calcularla. Menos en un cálculo, los pH eran todos ≥ 7 .

La mineralización ósea sólo estaba valorada en 4 casos, estando disminuida en uno de ellos, que era el paciente con parálisis cerebral infantil y tratamiento con topiramato. En este caso, la disminución de la densidad mineral ósea podría ser multifactorial y no se puede atribuir solo a la posible acidosis tubular renal secundaria a topiramato.

Solamente en 5 pacientes estaba estudiada la posible existencia de una acidosis tubular renal distal mediante estudio genético (no realizado en ninguno) o test funcionales. Uno de los pacientes mostraba un defecto de acidificación tubular distal, de carácter incompleto (sin acidosis sistémica).

De los 10 pacientes con cálculos de HAP, se descartó ATRd en 4 casos, habiendo en 3 de ellos hallazgos predisponentes a los cálculos de HAP (anomalías metabólicas en 2 de ellos, en uno de ellos, una anomalía estructural). En dos casos, se reorientó la valoración inicial respecto a la existencia de litiasis monogénica: en uno de los pacientes, se aportó un nuevo diagnóstico (obviado, al menos, a nivel del registro) como ATRd incompleta; en el otro, se descartó razonablemente la orientación como hiperoxaluria primaria, sin poder aportar más sugerencias con los datos introducidos en el registro. Un paciente presentaba una probable ATRd adquirida por topiramato (si bien tenía otros factores añadidos que podían contribuir a la formación del cálculo). Otro paciente tenía antecedentes clínicos que podían justificar la formación del cálculo (quimioterapia en contexto de leucemia linfoblástica aguda, posible alcalinización urinaria como profilaxis de lisis tumoral o en algún ciclo de quimioterapia como profilaxis de efectos secundarios, posible hiperuricosuria en caso de lisis tumoral, posible hipercalcemia por resorción ósea por encamamiento o corticoterapia, entre

otras posibles causas). Finalmente, quedan dos pacientes con una sospecha razonable de ATRd no evaluada, aparte del paciente del que no se pudieron recabar más datos.

Se aporta imagen de otro cálculo expulsado por el paciente tratado con topiramato en la Figura 27. En este caso, era un cálculo cuyo componente mayoritario era FAM (hay que recordar que era un paciente con vejiga neurógena, situación predisponente a la infección urinaria), pero con un componente minoritario de HAP. Esto ilustra la complejidad de la etiopatogenia de la litiasis renal en algunos pacientes.



Figura 27. Cálculo con componente mayoritario de fosfato amónico magnésico y minoritario de hidroxapatita en paciente con vejiga neurógena, antecedente de infecciones urinarias y tratado con topiramato (antiepiléptico que puede producir acidosis tubular renal distal como efecto secundario).

4.1.5. Comparación de cálculos cálcicos con no cálcicos

Vistos los resultados de esta primera exploración, se procedió a agrupar los tipos de cálculos en litiasis cálcicas y no cálcicas, buscando encontrar mayores diferencias al reducir los grupos comparados y aumentar el número de casos en cada grupo. Se incluyeron en las litiasis cálcicas los cálculos de los grupos previamente descritos de COM, COD y HAP. Juntos, suponen el 65% de los cálculos (similar a lo descrito en la literatura en países desarrollados^{44,45}). Los hallazgos se exponen en las Tablas 14 y 15.

En cuanto al sexo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas porque las litiasis cálcicas mostraban ya una elevada prevalencia del sexo masculino (74%), pero hay que destacar que, en el caso de las no cálcicas, llegaba al 90%. La edad al diagnóstico era significativamente mayor en las litiasis cálcicas (8,8 [3,7 - 13,3] años) que en las no cálcicas (3,5 [2,2 - 8,5] años), $p=0,019$.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de antecedente familiar de litiasis renal (76% en litiasis cálcica por 52% en litiasis no cálcica, $p=0,044$), de antecedente personal de infección urinaria (25% en litiasis cálcica por 60% en no cálcica, $p=0,002$), y de antecedente personal de litiasis previas (19% en litiasis cálcica por 40% en no cálcica, $p=0,043$).

En cuanto a parámetros analíticos, la concentración de calcio y magnesio era significativamente mayor en las litiasis cálcicas que en las no cálcicas (respectivamente, calcio 11 [8,3 - 19,7] mg/dl contra 4,8 [3,1 - 13,6] mg/dl, $p=0,011$ y magnesio 9 [5,3 - 12] mg/dl contra 4,5 [2,3 - 6,8] mg/dl, $p=0,011$). Sin embargo, no lo eran el cociente calcio/creatinina ni magnesio/creatinina. El cociente citrato/creatinina era significativamente menor en las litiasis cálcicas (397 [277 - 665] mg/g contra 533 [365 - 918] mg/g en las no cálcicas, $p=0,047$). En este caso, en cambio, no había diferencias significativas ni cercanas a la significación estadística en la concentración urinaria de citrato. El valor del cociente calcio/citrato se mostraba mayor en las litiasis cálcicas de una forma muy cercana a la significación estadística (0,43 [0,18 - 0,73] mg/mg contra 0,23 [0,11 - 0,49] mg/mg en las no cálcicas, $p=0,051$). Los resultados más destacados quedan representados en las Figuras 28 – 36.

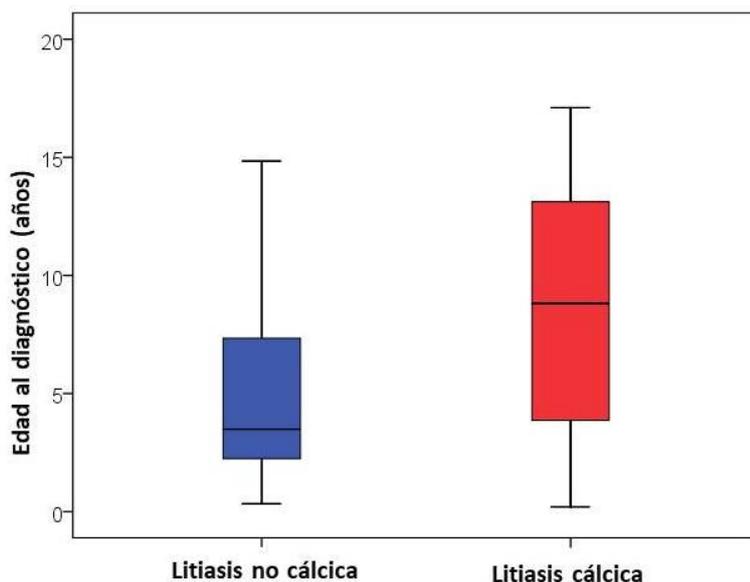


Figura 28. Comparación de las litiasis cálcicas con no cálcicas respecto la edad al diagnóstico del cálculo. Expresado en forma de diagrama de cajas (mediana en raya negra gruesa, extremo inferior de la caja p25, extremo superior de la caja p75, líneas superior e inferior representan valores mínimo y máximo no atípicos, círculo para valores atípicos).

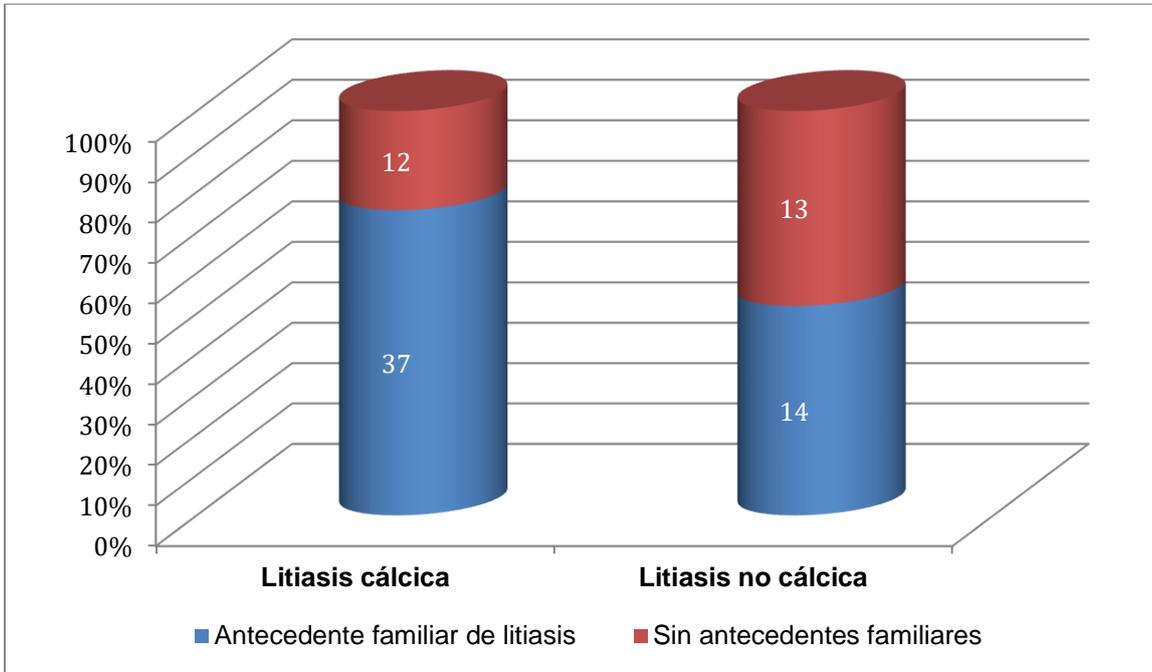


Figura 29. Comparación de las litiasis cálcicas con no cálcicas respecto antecedentes familiares de litiasis renal. Frecuencia absoluta sobre los cilindros del diagrama, que representan las frecuencias relativas en cada grupo (litiasis cálcica o no cálcica).

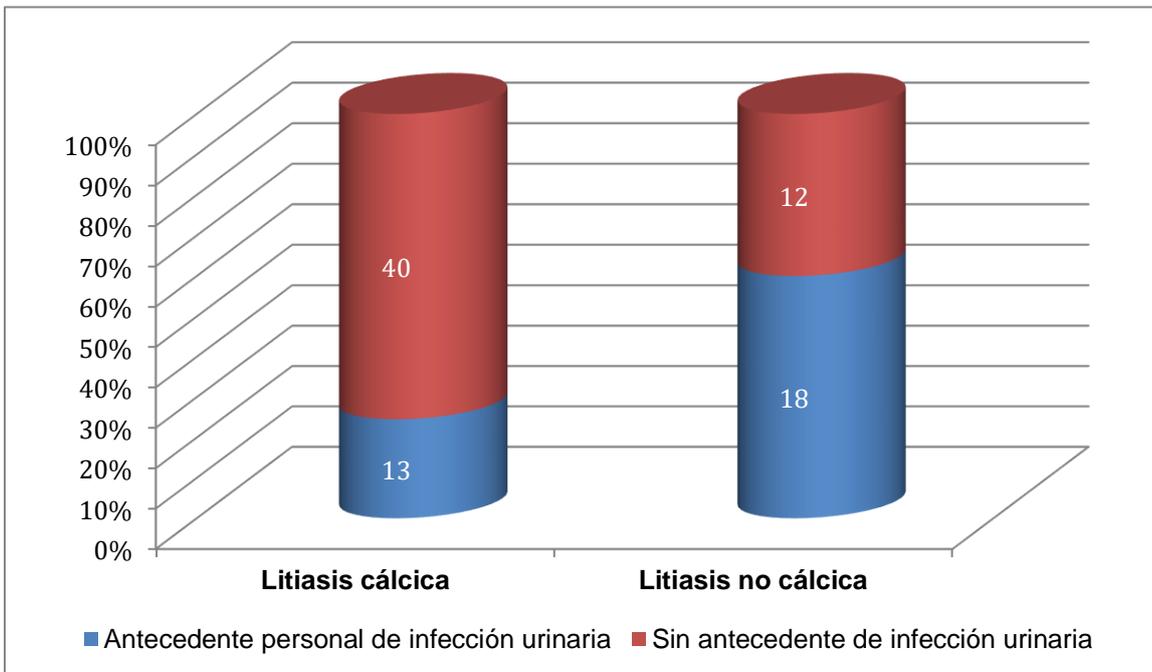


Figura 30. Comparación de las litiasis cálcicas con no cálcicas respecto antecedente personal de infección urinaria. Frecuencia absoluta sobre los cilindros del diagrama, que representan las frecuencias relativas en cada grupo (litiasis cálcica o no cálcica).

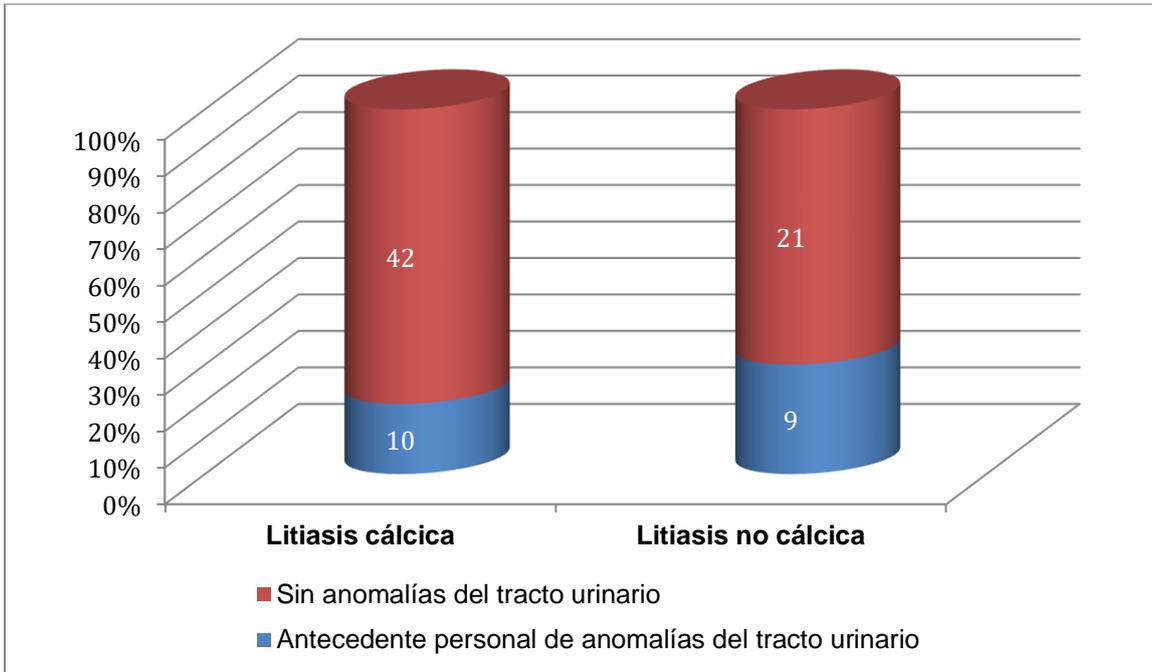


Figura 31. Comparación de las litiasis cálcicas con no cálcicas respecto antecedente personal de anomalías del tracto urinario (estructurales o funcionales). Frecuencia absoluta sobre los cilindros del diagrama, que representan las frecuencias relativas en cada grupo (litiasis cálcica o no cálcica).

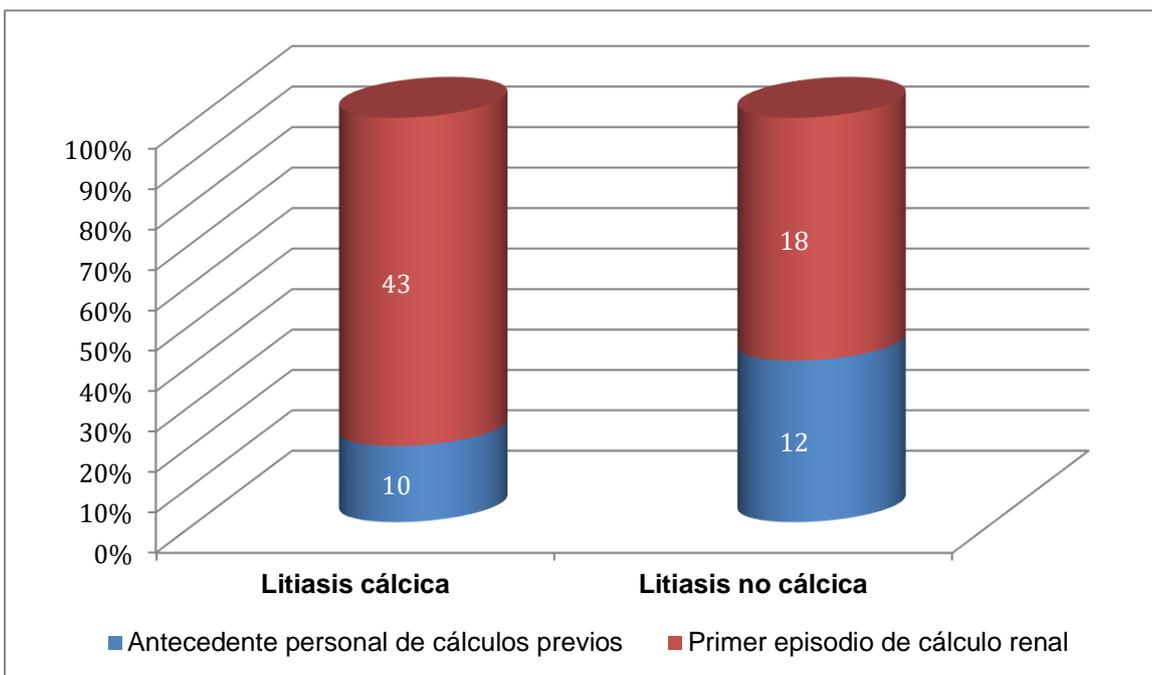


Figura 32. Comparación de las litiasis cálcicas con no cálcicas respecto antecedente personal de cálculos previos. Frecuencia absoluta sobre los cilindros del diagrama, que representan las frecuencias relativas en cada grupo (litiasis cálcica o no cálcica).

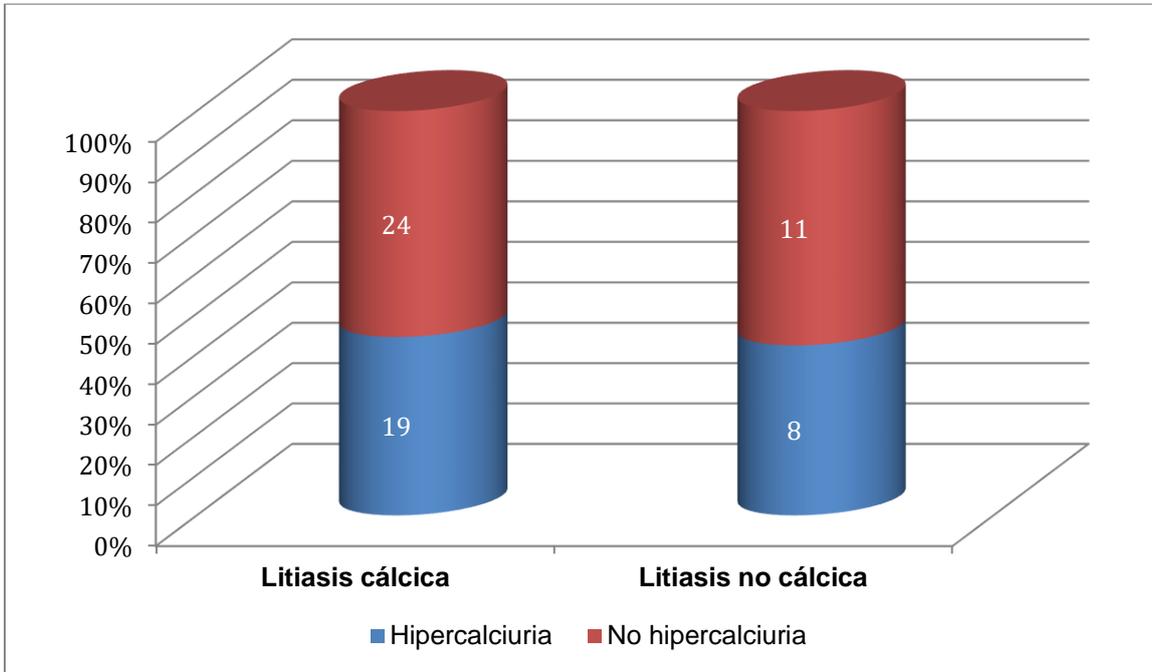


Figura 33. Comparación de las litiasis cálcicas con no cálcicas respecto prevalencia de hipercalciuria. Frecuencia absoluta sobre los cilindros del diagrama, que representan las frecuencias relativas en cada grupo (litiasis cálcica o no cálcica).

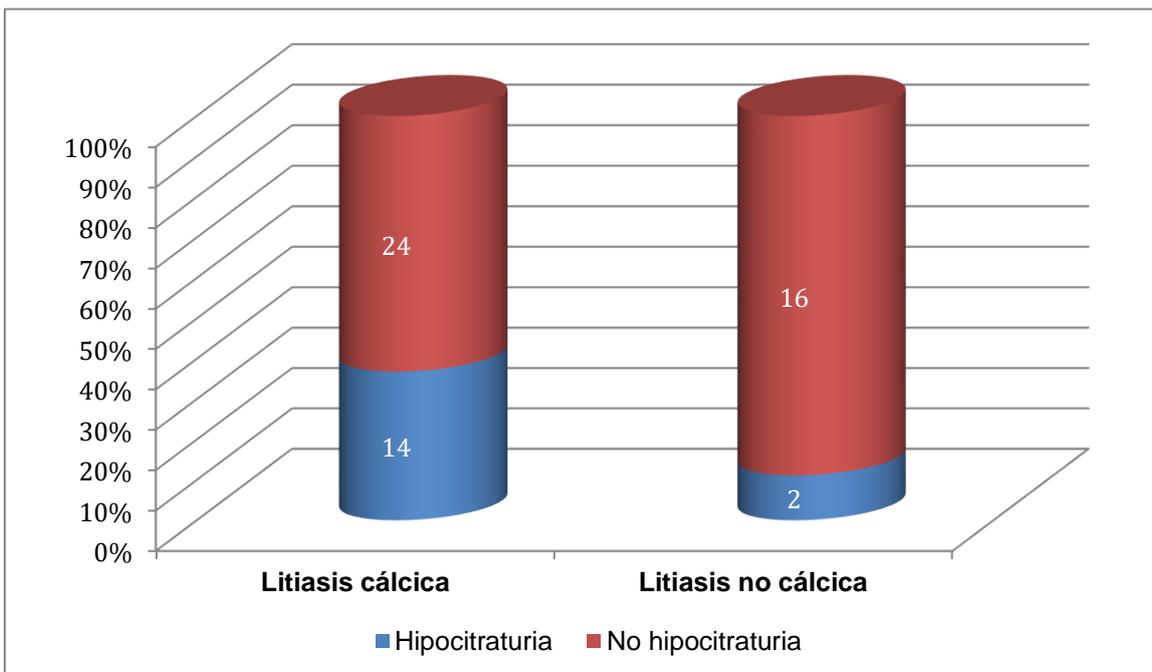


Figura 34. Comparación de las litiasis cálcicas con no cálcicas respecto prevalencia de hipocitraturia. Frecuencia absoluta sobre los cilindros del diagrama, que representan las frecuencias relativas en cada grupo (litiasis cálcica o no cálcica).

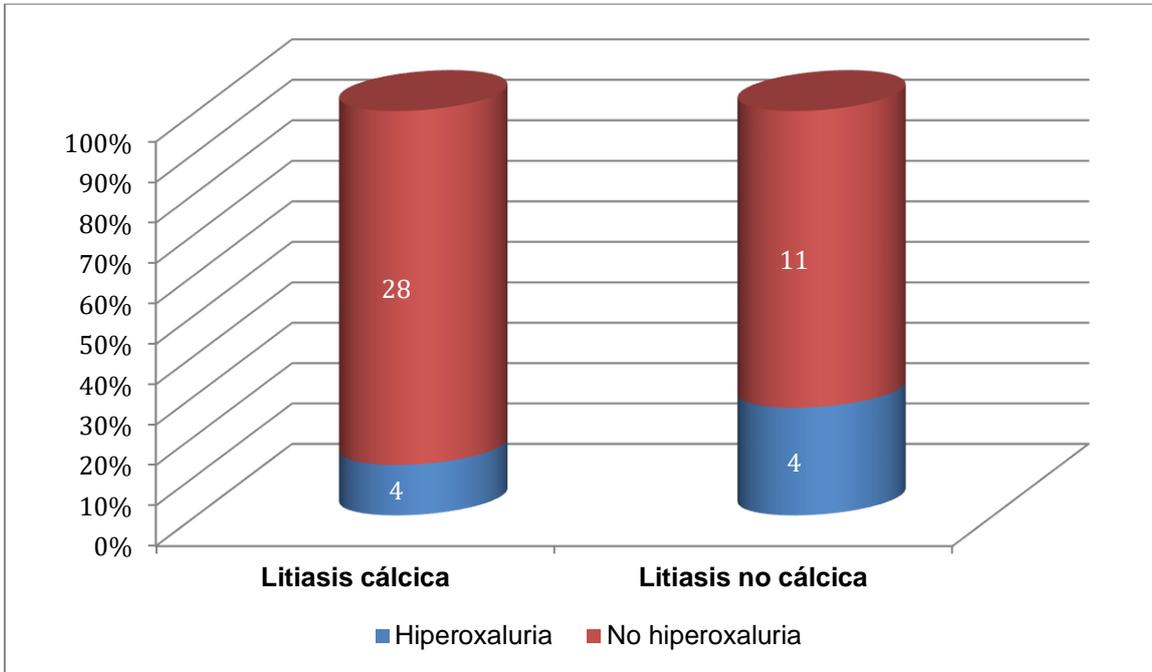


Figura 35. Comparación de las litiasis cálcicas con no cálcicas respecto prevalencia de hiperoxaluria. Frecuencia absoluta sobre los cilindros del diagrama, que representan las frecuencias relativas en cada grupo (litiasis cálcica o no cálcica).

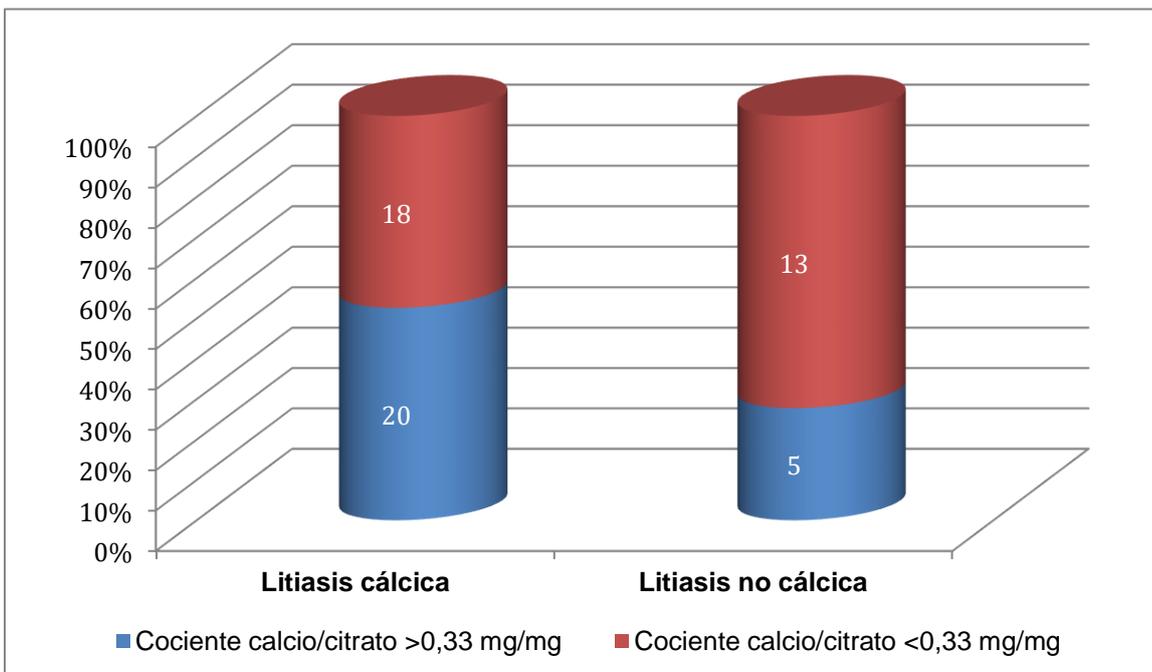


Figura 36. Comparación de las litiasis cálcicas con no cálcicas respecto prevalencia de cociente calcio/citrato >0,33 mg/mg. Frecuencia absoluta sobre los cilindros del diagrama, que representan las frecuencias relativas en cada grupo (litiasis cálcica o no cálcica).

Tabla 14. Comparación de las litiasis cálcicas respecto las litiasis no cálcicas. Litiasis cálcicas agrupan a los cálculos de oxalato cálcico dihidrato y monohidrato, así como los de hidroxapatita (tipos 1 a 5 de la clasificación del Laboratorio de Investigación en Litiasis Renal). Las variables clínicas y presencia de alteraciones metabólicas se describen mediante frecuencias absolutas y relativas (expresadas como porcentaje).

	Litiasis cálcica (n=53)		Litiasis no cálcica (n=30)		
VARIABLES CLÍNICAS	n	valor absoluto y %	n	valor absoluto y %	p-valor
Edad gestacional • término • pretérmino	53	50 (94) 3 (6)	30	29 (97) 1 (3)	1
Sexo • varón • mujer	53	39 (74) 14 (26)	30	27 (90) 3 (10)	0,094
Antecedentes familiares	49	37 (76)	27	14 (52)	0,044
Antecedente de infección urinaria	53	13 (25)	30	18 (60)	0,002
Antecedente de cálculos previos	53	10 (19)	30	12 (40)	0,043
Antecedente de inmovilización prolongada	53	2 (4)	30	3 (10)	0,346
Enfermedades relacionadas	52	2 (4)	30	0 (0)	0,414
Litiasis monogénicas	52	3 (6)	30	3 (10)	0,664
Medicación predisponente	52	1 (2)	30	2 (7)	0,551
Emisión del cálculo • espontánea • litotricia • cirugía	51	36 (68) 8 (15) 7 (13)	30	22 (73) 1 (3) 7 (23)	0,185
Localización cálculo al diagnóstico • desconocida • múltiple • pelvis y cálices • uréter • vejiga	47	13 (28) 17 (36) 10 (21) 4 (9) 3 (6)	24	8 (32) 6 (25) 6 (25) 1 (5) 3 (13)	0,682
Clínica principal al debut • asintomático • dolor agudo • otros	45	9 (20) 24 (53) 12 (27)	21	6 (29) 10 (48) 5 (23)	0,365
Patología del tracto urinario (estructural o funcional)	52	10 (19)	30	9 (30)	0,288
Infección urinaria concomitante al diagnóstico de cálculo	42	4 (19)	17	1 (6)	1
ALTERACIONES METABÓLICAS (más relevantes) Y RIESGO LITOGÉNICO	n	valor absoluto y %	n	valor absoluto y %	p-valor
Hipercalcemia	43	19 (44%)	19	8 (42%)	1
Hipocitraturia	38	14 (37%)	18	2 (11%)	0,061
Hiperoxaluria	32	4 (13%)	15	4 (27%)	0,245
Calcio/citrato >0,33 mg/mg	38	20 (53%)	18	5 (28%)	0,094

Tabla 15. Comparación de las litiasis cálcicas respecto las litiasis no cálcicas. Litiasis cálcicas agrupa a los cálculos de oxalato cálcico dihidrato y monohidrato, así como los de hidroxapatita (tipos 1 a 5 de la clasificación del Laboratorio de Investigación en Litiasis Renal). Las variables relativas a edad, somatometría y estudio metabólico urinario se describen mediante medianas y rangos intercuartílicos (en caso de variables cuantitativas).

EDAD, SOMATOMETRÍA Y ANALÍTICA	Litiasis cálcica (n=53)		Litiasis no cálcica (n=30)		p-valor
	n	Mediana [rango intercuartílico]	n	Mediana [rango intercuartílico]	
Edad diagnóstico cálculo (años)	44	8,8 [3,7 - 13,3]	21	3,5 [2,2 - 8,5]	0,019
Edad eliminación cálculo (años)	44	9,0 [4,3 - 13,5]	21	4,1 [2,9 - 8,5]	0,025
Edad análisis cálculo (años)	42	10,7 [5,8 - 13,1]	19	4,1 [3,3 - 12,9]	0,082
Talla (cm)	40	124 [100 - 142]	19	102 [94 - 123]	0,213
Peso (kg)	42	36,9 [20,9 - 48,5]	21	16 [14 - 29,1]	0,008
Diuresis (ml/kg/h)	29	1,3 [0,7 - 2,6]	13	1,7 [1,3 - 2,2]	0,383
Creatinina (mg/dl)	43	68 [47 - 87]	19	39,3 [31,2 - 50]	0,001
Calcio (mg/dl)	42	11 [8,3 - 19,7]	19	4,8 [3,1 - 13,6]	0,011
Fósforo (mg/dl)	38	61,5 [47,7 - 78,1]	14	54,6 [14,0 - 73,8]	0,155
Urato (mg/dl)	33	44,8 [25,3 - 57,0]	16	39,5 [18,6 - 48,6]	0,190
Magnesio (mg/dl)	27	9 [5,3 - 12]	8	4,50 [2,3 - 6,8]	0,011
Citrato (mg/l)	40	259 [159 - 489]	19	197 [138 - 391]	0,408
Oxalato (mg/l)	33	19 [10,9 - 27,9]	17	15 [8,8 - 25]	0,277
Calcio/creatinina (mg/mg)	42	0,19 [0,12 - 0,29]	19	0,11 [0,07 - 0,4]	0,586
Fósforo/creatinina (mg/mg)	38	0,87 [0,64 - 1,68]	14	1,33 [0,68 - 1,59]	0,458
Urato/creatinina (mg/mg)	33	0,55 [0,45 - 0,76]	16	1,02 [0,69 - 1,11]	0,003
Magnesio/creatinina (mg/mg)	27	0,14 [0,1 - 0,2]	8	0,2 [0,07 - 0,23]	0,844
Citrato/creatinina (mg/g)	38	398 [277 - 665]	18	533 [365 - 918]	0,047
Oxalato/creatinina (mmol/mol)	32	32,2 [23,7 - 42,1]	16	56 [24,4 - 86,4]	0,189
Calcio/citrato (mg/mg)	38	0,43 [0,18 - 0,73]	18	0,23 [0,11 - 0,49]	0,051
pH	38	6,5 [6,0 - 7,0]	13	7,0 [6,0 - 7,5]	0,199

4.1.6. Comparación por grupos de edad

Dado que se han encontrado diferencias en la edad al estudiar los distintos tipos de cálculos, se procedió a estudiar las diferencias según esta variable. En las tablas 16 y 17 se expone la comparación entre los cálculos diagnosticados por debajo de 6 años de edad y aquellos diagnosticados con 6 o más años de edad, dado que los análisis previos sugerían un comportamiento diferenciado en diversas variables. Esto puede tener una relevancia clínica que se expondrá en la Discusión de los resultados. Es preciso destacar que la edad al diagnóstico de la litiasis estaba disponible sólo en 65 de los 83 cálculos analizados, existiendo un potencial sesgo por valores perdidos.

En primer lugar, si bien no alcanzaba la significación estadística, cabe destacar que todos los prematuros representados en el estudio desarrollaron cálculos por debajo de los 6 años de edad.

Por otra parte, era significativa la mayor proporción de cálculos de debut por debajo de los 6 años con antecedente de infección urinaria ya que la prevalencia relativa de anomalías del tracto urinario en los cálculos de debut por encima de 6 años era prácticamente nula. Sin embargo, no había diferencias en cuanto a la existencia de infección urinaria concomitante en el momento del diagnóstico del cálculo.

Se encontraba una mayor proporción de litiasis monogénicas en el grupo de debut por debajo de los 6 años de edad, sin alcanzar significación estadística, probablemente por el tamaño muestral y por la baja prevalencia en ambos grupos.

Cabe destacar la menor proporción de cálculos expulsados espontáneamente en menores de 6 años de edad (aun así, llega al 50% contra un 80% en mayores de 6 años, $p=0,024$).

Se puede observar que la elevada prevalencia de cálculos fruto de hallazgo en pacientes asintomáticos se ubica principalmente en los menores de 6 años (39% contra 11% en mayores de 6 años, $p=0,020$).

La concentración de calcio era mayor en los mayores de 6 años (6,9 [3,1 - 15,2] mg/dl en <6 años contra 11 [6,9 - 17,8] mg/dl en >6 años, $p=0,090$, pero no el cociente calcio/creatinina. También era mayor la concentración de magnesio, pero no el cociente magnesio/creatinina.

Los valores de normalidad en el cociente urato/creatinina y fosfato/creatinina descienden sensiblemente con la edad, lo que explica la diferencia en los valores entre los 2 grupos.

Observamos una tendencia a valores más elevados de citrato/creatinina en los menores de 6 años (487 [326 - 844] mg/g contra 336 [260 - 698] mg/g en >6 años, $p=0,152$) y menor prevalencia de hipocitraturia en este grupo (19% contra 46%, $p=0,068$). También observamos valores más elevados de calcio/citrato en los mayores de 6 años (0,26 [0,11 - 0,7] mg/mg contra 0,43 [0,18 - 1,16]

mg/mg, $p=0,091$) y mayor prevalencia de estos en rango de riesgo de cristalización de sales cálcicas (29% contra 54%, $p=0,137$).

La litiasis cálcica era mucho más prevalente entre los mayores de 6 años (50% en <6 años, 83% en >6 años, $p=0,007$). Esto sucedía, sobre todo, a expensas de la litiasis de COD (13% en <6 años contra 46% en >6 años), y la de FAM (27% en <6 años contra 3% en >6 años, $p=0,009$).

Los resultados más destacados de este apartado quedan representados en las Figuras 37 – 47.

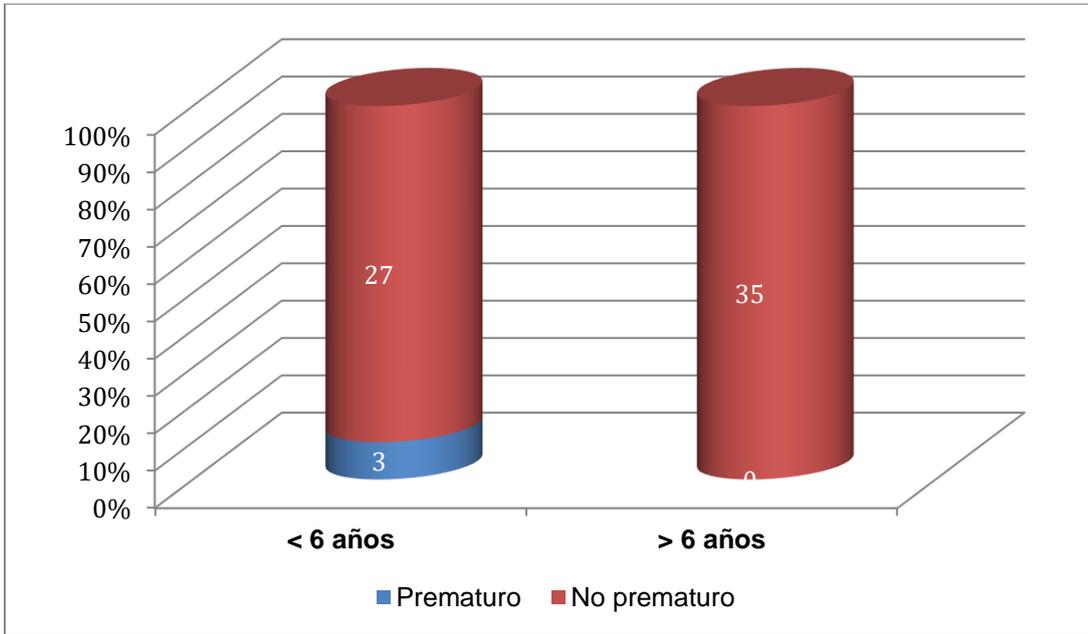


Figura 37. Comparación de los cálculos entre pacientes menores y mayores (o iguales) de 6 años de edad respecto al antecedente de prematuridad. Frecuencia absoluta sobre los cilindros del diagrama, que representan las frecuencias relativas en cada grupo.

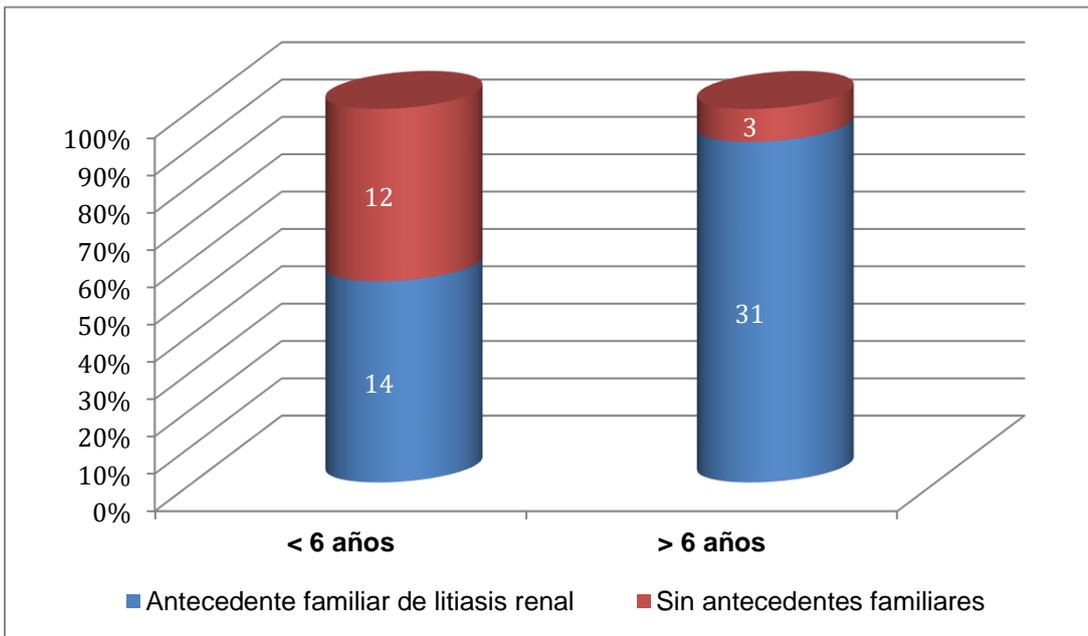


Figura 38. Comparación de los cálculos entre pacientes menores y mayores (o iguales) de 6 años de edad respecto antecedente familiar de litiasis renal. Frecuencia absoluta sobre los cilindros del diagrama, que representan las frecuencias relativas en cada grupo.

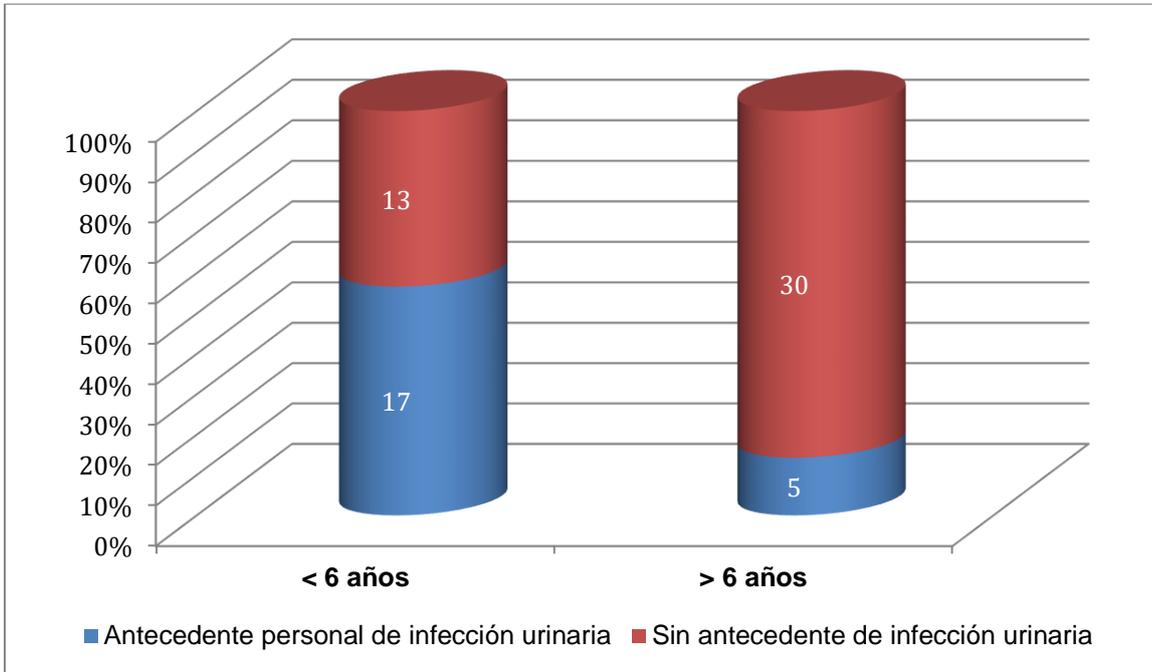


Figura 39. Comparación de los cálculos entre pacientes menores y mayores (o iguales) de 6 años de edad respecto del antecedente de infección urinaria. Frecuencia absoluta sobre los cilindros del diagrama, que representan las frecuencias relativas en cada grupo.

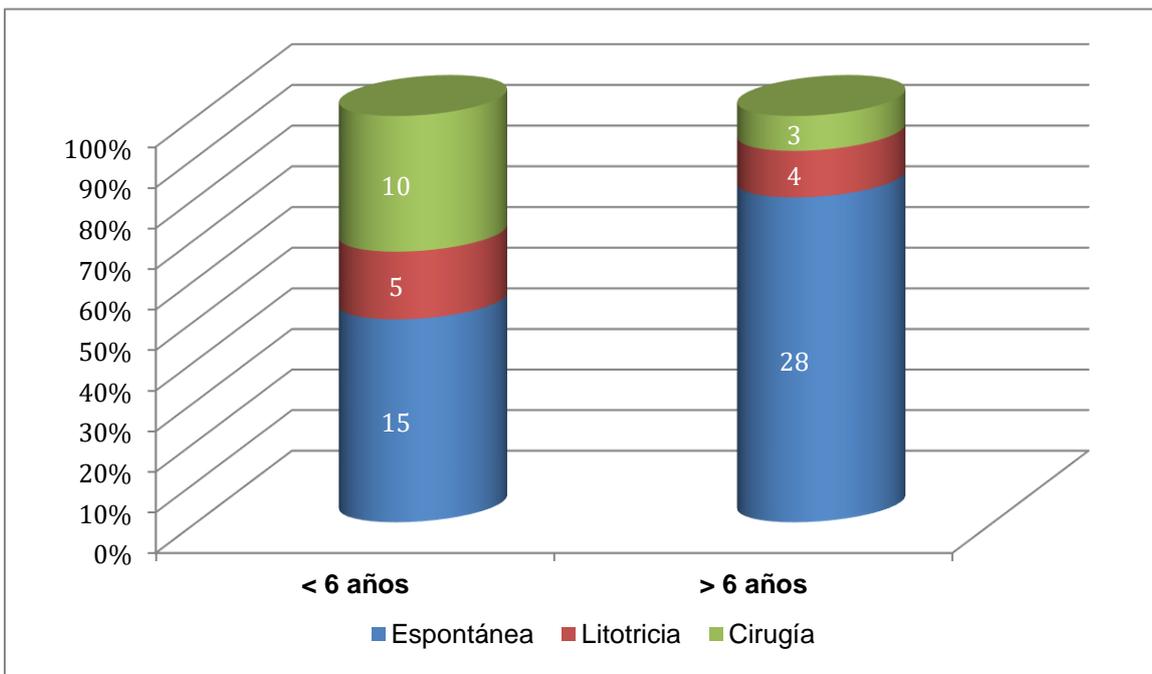


Figura 40. Comparación de los cálculos entre pacientes menores y mayores (o iguales) de 6 años de edad respecto forma de eliminación. Frecuencia absoluta sobre los cilindros del diagrama, que representan las frecuencias relativas en cada grupo.

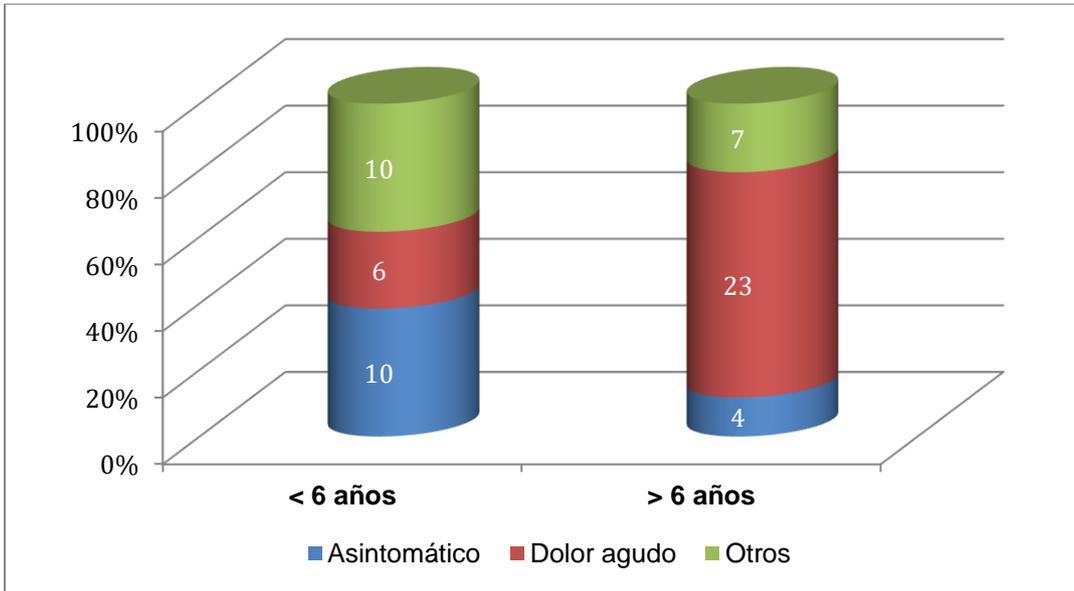


Figura 41. Comparación de los cálculos entre pacientes menores y mayores (o iguales) de 6 años de edad respecto presentación clínica al diagnóstico. Frecuencia absoluta sobre los cilindros del diagrama, que representan las frecuencias relativas en cada grupo.

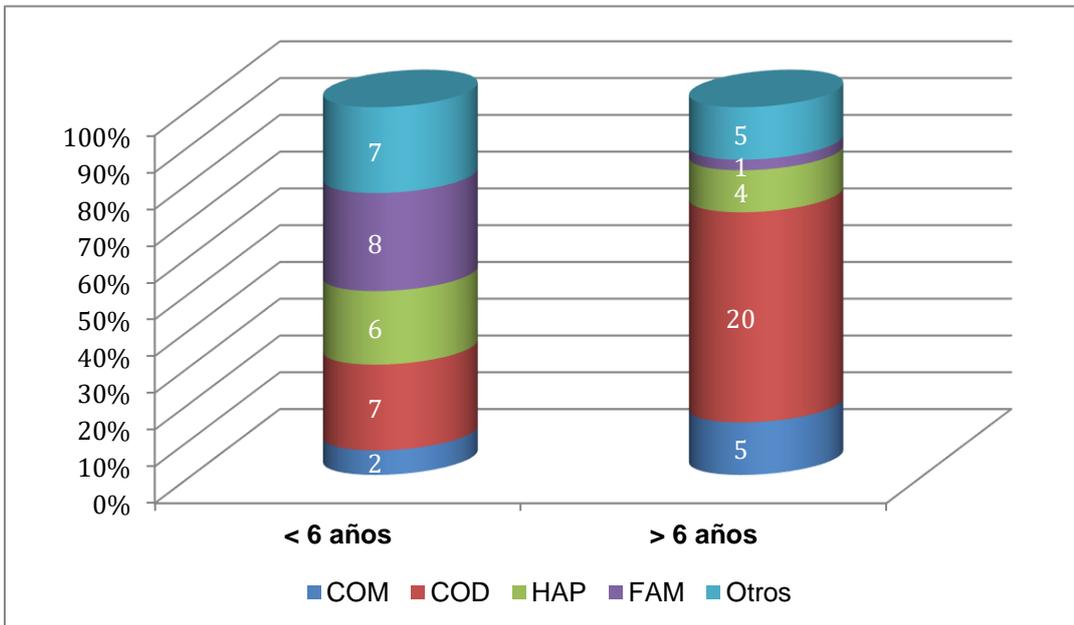
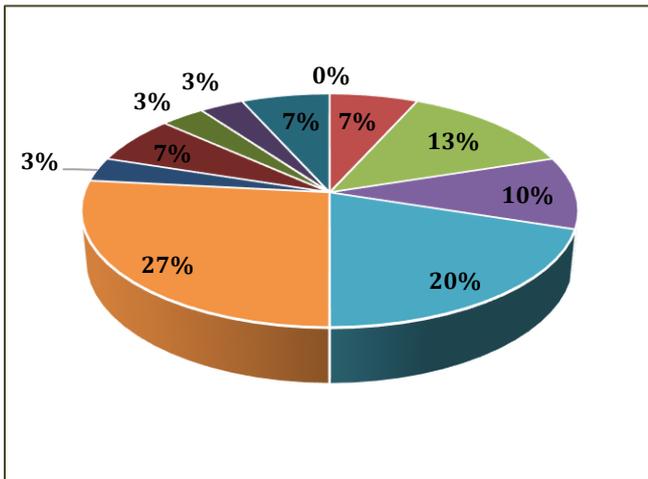
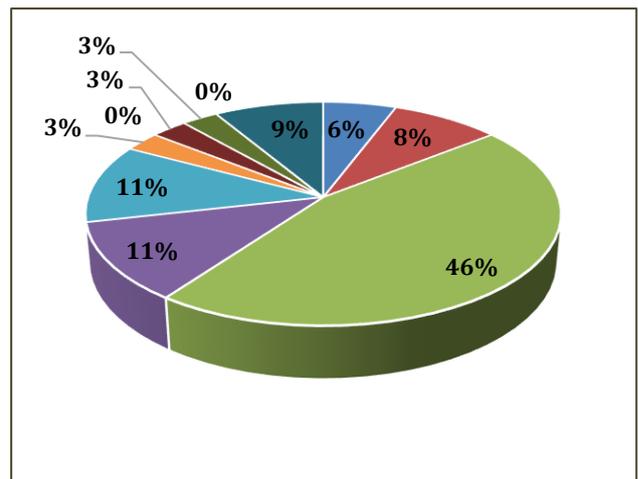


Figura 42. Comparación de los cálculos en pacientes menores y mayores (o iguales) de 6 años de edad respecto grupos de cálculos. Frecuencia absoluta sobre los cilindros del diagrama, que representan las frecuencias relativas en cada grupo.

a)



b)



c)

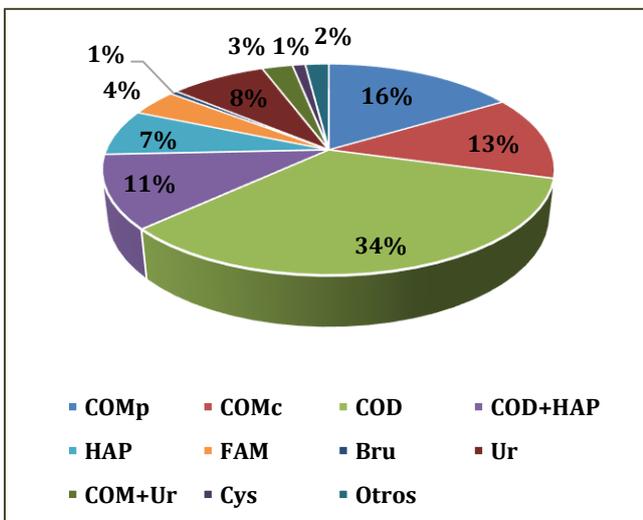


Figura 43. Distribución de los tipos de cálculos en función de la edad. a) Menores de 6 años de edad, b) mayores (o iguales) de 6 años de edad y c) datos del registro del Laboratorio de Investigación en Litiasis Renal de la UIB.

Cálculos de la base de datos del Laboratorio de Investigación en Litiasis Renal recogidos entre 1985 y 2018 (prácticamente todos de adultos, excluyendo los pertenecientes a este Registro). Significado de las abreviaturas para composición de los cálculos. Los tipos se clasifican según su componente mayoritario. COMp: oxalato cálcico monohidrato papilar. COMc: oxalato cálcico monohidrato de cavidad. COD: oxalato cálcico dihidrato. HAP: hidroxapatita. FAM: fosfato amónico magnésico. Bru: brushita. Ur: urato. COM+Ur: oxalato cálcico (monohidrato) + urato. Cys: cistina.

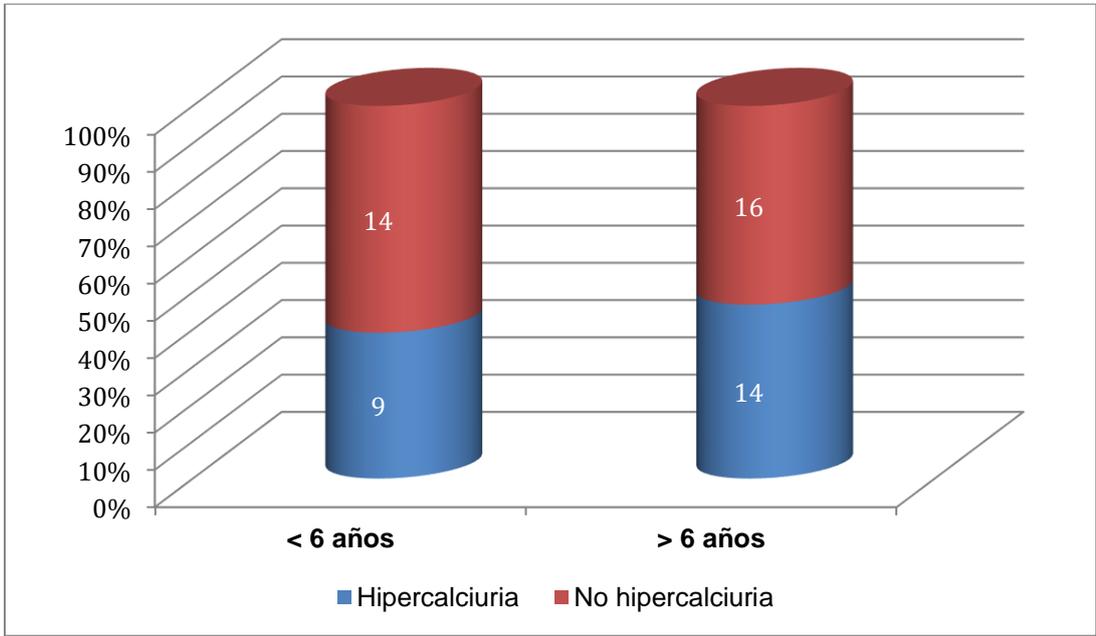


Figura 44. Comparación de los cálculos entre pacientes menores y mayores (o iguales) de 6 años de edad respecto la prevalencia de hipercalcemia. Frecuencia absoluta sobre los cilindros del diagrama, que representan las frecuencias relativas en cada grupo.

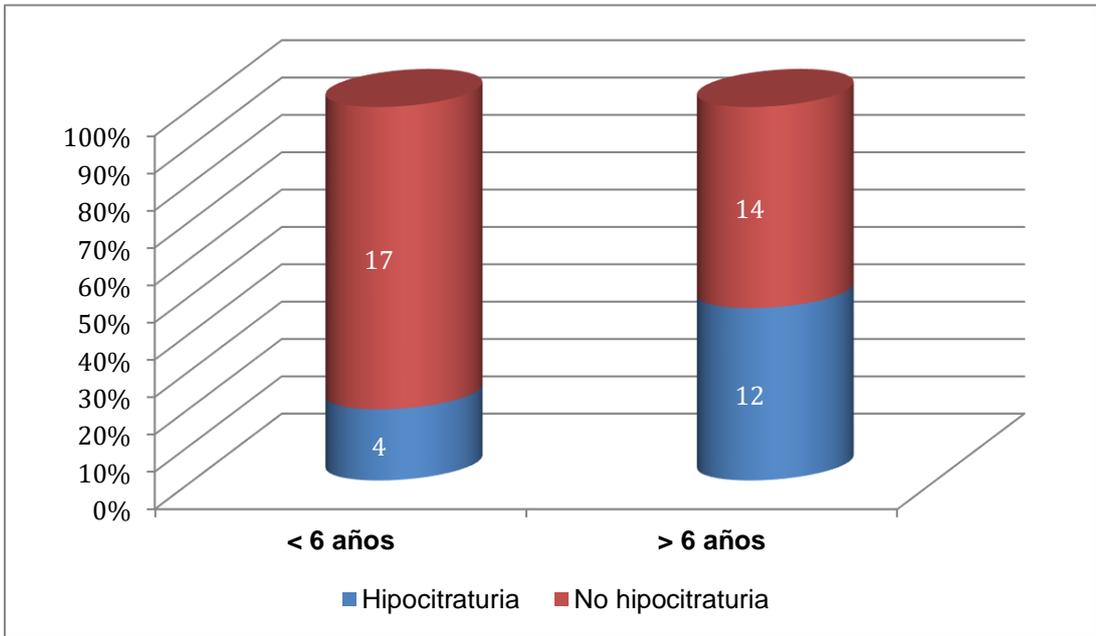


Figura 45. Comparación de los cálculos entre pacientes menores y mayores (o iguales) de 6 años de edad respecto la prevalencia de hipocitraturia. Frecuencia absoluta sobre los cilindros del diagrama, que representan las frecuencias relativas en cada grupo.

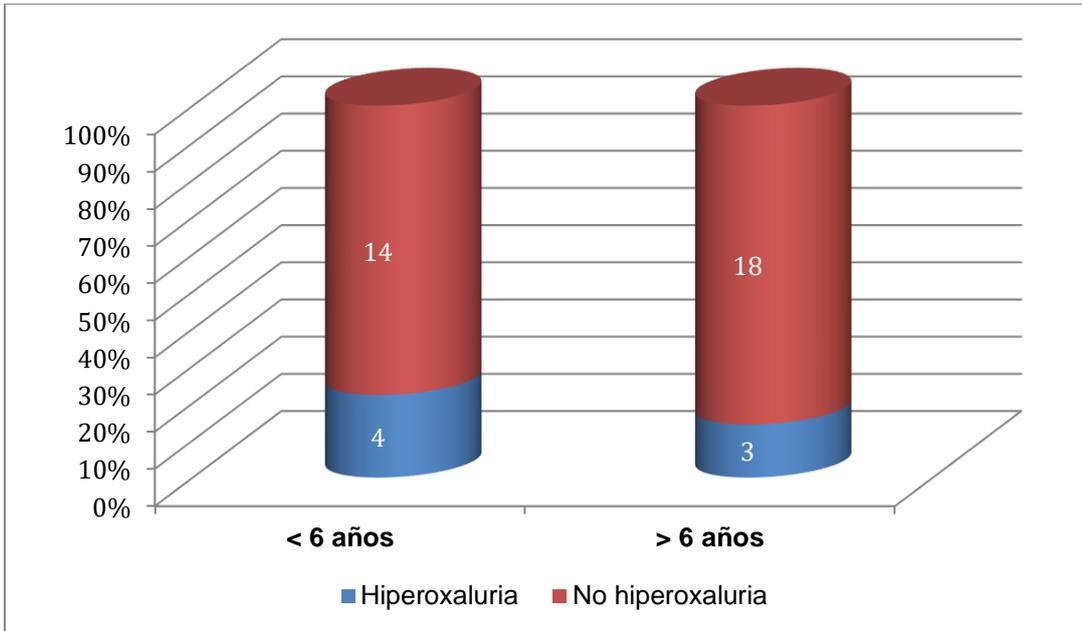


Figura 46. Comparación de los cálculos entre pacientes menores y mayores (o iguales) de 6 años de edad respecto la prevalencia de hiperoxaluria. Frecuencia absoluta sobre los cilindros del diagrama, que representan las frecuencias relativas en cada grupo.

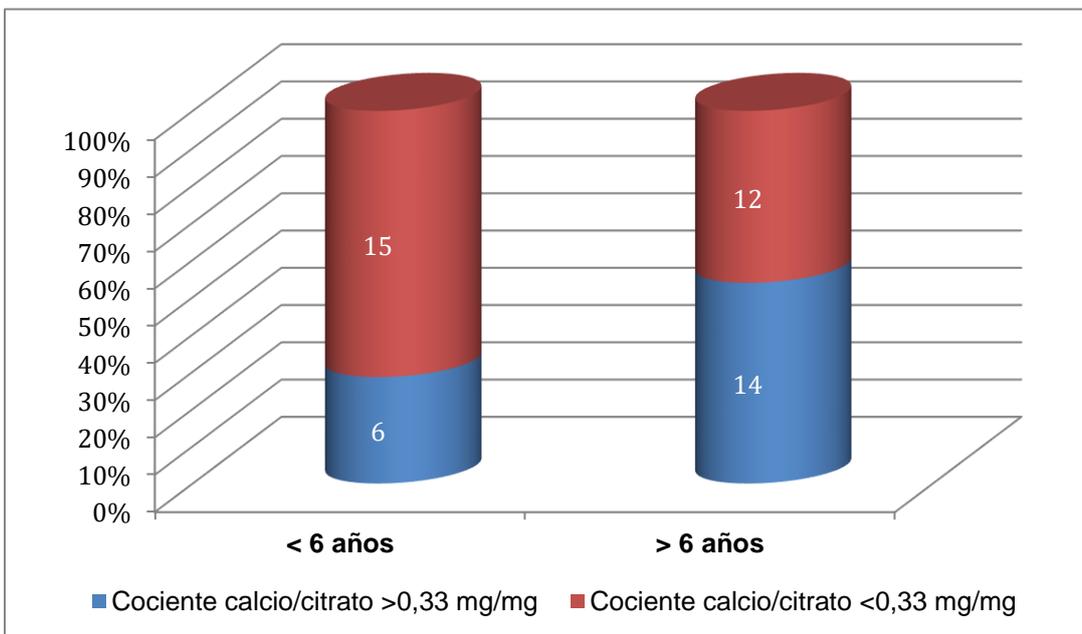


Figura 47. Comparación de los cálculos en pacientes menores y mayores de 6 años respecto prevalencia de cociente calcio/citrato en rango de riesgo de cristalización para sales cálcicas (calcio/citrato >0,33 mg/mg). Frecuencia absoluta sobre los cilindros del diagrama, que representan las frecuencias relativas en cada grupo.

Tabla 16. Comparativa de las variables en función de la edad al diagnóstico del cálculo, expresada como variable dicotómica (<6 años comparados con ≥6 años). Las variables clínicas y presencia de alteraciones metabólicas se describen mediante frecuencias absolutas y relativas (expresadas como porcentaje).

	Edad <6 años (n=30)		Edad ≥6 años (n=35)		
VARIABLES CLÍNICAS	n	valor absoluto y %	n	valor absoluto y %	p-valor
Edad gestacional • término • pretérmino	30	27 (90) 3 (10)	35	35 (100) 0 (0)	0,093
Sexo • varón • mujer	30	27 (90) 3 (10)	35	27 (77) 8 (23)	0,201
Antecedentes familiares	26	14 (54)	34	31 (91)	0,002
Antecedente de infección urinaria	30	17 (57)	35	5 (14)	0,001
Antecedente de cálculos previos	30	10 (33)	35	7 (20)	0,266
Antecedente de inmovilización prolongada	30	1 (3)	35	2 (6)	1
Enfermedades relacionadas	29	1 (3)	35	1 (3)	0,548
Litiasis monogénicas	29	4 (14)	35	1 (3)	0,167
Medicación predisponente	29	0 (0)	35	1 (3)	1
Emisión del cálculo • espontánea • litotricia • cirugía	30	15 (50) 5 (17) 10 (33)	35	28 (80) 4 (11) 3 (9)	0,024
Localización cálculo al diagnóstico • desconocida • múltiple • pelvis y cálices • uréter • vejiga	27	5 (19) 12 (44) 6 (22) 1 (4) 3(11)	33	9 (27) 9 (27) 10 (30) 3 (9) 2 (6)	0,607
Clínica principal al debut • asintomático • dolor agudo • otros	26	10 (39) 6 (22) 10 (39)	34	4 (11) 23 (66) 7 (23)	0,002
Patología del tracto urinario (estructural o funcional)	29	9 (31)	35	3 (9)	0,028
Infección urinaria concomitante al diagnóstico de cálculo	24	3 (13)	30	1 (3)	0,312
ALTERACIONES METABÓLICAS (más relevantes) Y RIESGO LITOGÉNICO	N	valor absoluto y %	N	valor absoluto y %	p-valor
Hipercalciuria	23	9 (39)	30	14 (47)	0,780
Hipocitraturia	21	4 (19)	26	12 (46)	0,068
Hiperoxaluria	18	4 (22)	21	3 (14)	0,682
Calcio/citrato >0,33 mg/mg	21	6 (29)	26	14 (54)	0,137
Litiasis cálcica	30	15 (50)	35	29 (83)	0,007
Litiasis COD	30	7 (23)	35	20 (57)	0,009
Litiasis FAM	30	8 (27)	35	1 (3)	0,009

Tabla 17. Comparativa de las variables en función de la edad al diagnóstico del cálculo, expresada como variable dicotómica (<6 años comparados con ≥6 años). Las variables relativas a edad, somatometría y estudio metabólico urinario se describen mediante medianas y rangos intercuartílicos (en caso de variables cuantitativas).

EDAD, SOMATOMETRÍA Y ANALÍTICA	Edad <6 años (n=30)		Edad ≥6 años (n=35)		p-valor
	n	Mediana [rango intercuartílico]	n	Mediana [rango intercuartílico]	
Edad diagnóstico cálculo (años)	30	2,8 [1,2 - 3,8]	35	11,3 [9,0 - 14,3]	<0,001
Edad eliminación cálculo (años)	30	3,1 [2,0 - 4,4]	35	11,7 [9,1 - 14,3]	<0,001
Edad análisis cálculo (años)	26	3,6 [2,6 - 4,5]	28	12,6 [10,4 - 14,6]	<0,001
Talla (cm)	21	100 [80 - 105]	29	127 [100 - 143,5]	0,002
Peso (kg)	23	14,4 [9,6 - 17]	31	41 [32 - 52]	<0,001
Diuresis (ml/kg/h)	15	1,7 [1 - 2,3]	22	1,5 [0,7 - 2,6]	0,430
Creatinina (mg/dl)	23	38,14 [31,21 - 52]	30	59 [48,35 - 82]	0,007
Calcio (mg/dl)	22	6,95 [3,1 - 15,2]	30	11 [6,9 - 17,8]	0,090
Fósforo (mg/dl)	19	62,6 [49,9 - 78,6]	25	54 [35,5 - 73,6]	0,325
Urato (mg/dl)	16	41,7 [27,6 - 52,5]	25	34 [20,1 - 47,5]	0,240
Magnesio (mg/dl)	9	5,27 [3,93 - 7,7]	18	8,5 [5 - 11,25]	0,080
Citrato (mg/l)	23	261 [157 - 420]	27	215 [130 - 321]	0,289
Oxalato (mg/l)	20	17 [10,8 - 25]	21	13 [9 - 26,9]	0,611
Calcio/creatinina (mg/mg)	22	0,17 [0,07 - 0,31]	30	0,17 [0,09 - 0,32]	0,670
Fósforo/creatinina (mg/mg)	19	1,57 [1,19 - 2,17]	25	0,81 [0,61 - 1,38]	0,004
Urato/creatinina (mg/mg)	16	1 [0,82 - 1,11]	25	0,55 [0,49 - 0,68]	0,005
Magnesio/creatinina (mg/mg)	9	0,20 [0,12 - 0,26]	18	0,13 [0,09 - 0,21]	0,382
Citrato/creatinina (mg/g)	21	487 [326 - 844]	26	336 [260 - 698]	0,152
Oxalato/creatinina (mmol/mol)	18	47,9 [27,2 - 90,2]	21	28,7 [20,4 - 44,5]	0,215
Calcio/citrato (mg/mg)	21	0,26 [0,11 - 0,70]	26	0,43 [0,18 - 1,16]	0,091
pH	18	7,0 [6,4 - 7,0]	25	6,0 [6,0 - 7,0]	0,056

4.1.7. Estudio de los factores asociados a litiasis cálcica

Finalmente, se realizó una regresión binaria logística univariante, una regresión ajustada por edad y sexo, y una multivariante, de los factores asociados a la litiasis cálcica. Queda expuesto el resultado en la tabla 18.

En la regresión logística univariante, cabe destacar la asociación inversa entre antecedente de infección urinaria y litiasis cálcica. Sin alcanzar significación estadística, pero cercana a la misma, están: la presencia de cociente calcio/citrato de riesgo y el valor de la concentración de calcio. La presencia de hipocitraturia y el valor del cociente citrato/creatinina, que mostraban asociación estadísticamente significativa (inversa en el caso del cociente) con la litiasis cálcica, pierden significación estadística al ajustar por edad y sexo.

La asociación entre estas variables en conjunto con la existencia de cálculo cálcico se valoró a través de una regresión logística multivariante, obteniéndose 2 posibles modelos, expuestos en la tabla 18.

El análisis multivariante se realizó utilizando el método de eliminación progresiva (*stepwise backward method* en inglés). Las *odds ratios* brutas y ajustadas (O.R.) se indican en la tabla para las variables que mostraron resultados significativos estadísticamente. La comparación de las frecuencias esperadas y observadas por la curva ROC [AUC del modelo 1 = 0,703 (0,577-0,828), $p < 0,001$; AUC del modelo 2: 0,687 (0,548-0,826), $p = 0,016$] indicó un buen ajuste para ambos modelos. Su validez clínica se comenta en el apartado de discusión.

Tabla 18. Factores asociados a litiasis cálcica en regresión logística binaria univariante, ajustada por edad y sexo, y multivariante.

	O.R. cruda (IC 95%)	p-valor	O.R. ajustada por edad y sexo (IC 95%)	p-valor	O.R. en análisis multivariante (IC 95%) MODELO 1	p-valor	O.R. en análisis multivariante (IC 95%) MODELO 2	p-valor
Edad eliminación del cálculo (por cada 4,9 años)	2,00 (1,11 - 3,63)	0,022		-				
Edad > 6 años	4,83 (1,56 - 15,02)	0,006		-			4,83 (1,56 - 15,02)	0,006
Sexo (varones)	3,23 (0,85 - 12,34)	0,086		-	4,97 (0,99 - 25,06)	0,052		
Antecedentes familiares	2,86 (1,06 - 7,76)	0,039	3,51 (0,77 - 16,01)	0,104	3,10 (1,09 - 8,76)	0,033		
Antecedente de infección urinaria	0,22 (0,08 - 0,57)	0,002	0,24 (0,07 - 0,82)	0,023				
Antecedente de cálculos previos	0,35 (0,13 - 0,95)	0,040	0,30 (0,09 - 1,04)	0,058				
Hipocitraturia	4,67 (0,93 - 23,37)	0,061	3,58 (0,64 - 19,96)	0,146				
Calcio/citrato >0,33 mg/mg	2,89 (0,86 - 9,71)	0,086	4,81 (0,99 - 23,50)	0,052				
Hiper calciuria	1,09 (0,37 - 3,24)	0,879	1,51 (0,43 - 5,28)	0,523				
Hiper oxaluria	2,55 (0,54 - 12,01)	0,238	1,22 (0,19 - 7,98)	0,839				
Calcio (por cada 9 mg/dl)	2,54 (1,13 - 5,71)	0,024	2,49 (0,96 - 6,46)	0,061				
Magnesio (por cada 5 mg/dl)	6,44 (1,24 - 33,44)	0,027	18,36 (0,58 - 581,68)	0,099				
Citrato/creatinina (por cada 783 mg/g)	0,54 (0,24 - 1,24)	0,147	0,61 (0,30 - 1,24)	0,168				
Calcio/citrato (por cada 0,5 mg/mg)	1,20 (0,66 - 2,18)	0,557	1,53 (0,69 - 3,44)	0,200				

4.2. Encuesta sobre cuestiones metodológicas en el estudio metabólico de la litiasis renal pediátrica

Los resultados de la encuesta realizada a los miembros de la Asociación Española de Nefrología Pediátrica sobre metodología en el estudio metabólico de la litiasis renal se exponen a continuación.

Se obtuvieron 26 respuestas desde 25 centros hospitalarios, 15 de ellos hospitales que se pueden considerar de tercer nivel, con manejo de pacientes de alta complejidad. Los participantes presentaban una mediana de edad de 42 años con un rango intercuartílico de [35 - 54] años. Su experiencia en la práctica de la Nefrología Infantil era de 10 [6 - 20] años.

La mayoría de los encuestados (n=16, 64%) manifestaban disponer de un protocolo de recogida de orina (Figura 48), aunque no es despreciable la proporción de los que no tenían sistematizado este proceso.

El tipo de muestra (orina de 12 horas, orina de 24 horas u orina de micción) elegido para el estudio en los pacientes continentales era variable (n=5, 13 y 5, respectivamente). Sólo dos colaboradores referían usar los diversos tipos indistintamente (Figura 49).

Menos de la mitad (n=11, 44%) determinaba la calciuria posprandial (Figura 50).

Solo 7 participantes en la encuesta (28%) dependían exclusivamente del laboratorio del propio centro para el análisis de las muestras de orina. El resto de los encuestados precisaba que al menos una parte de los parámetros del estudio metabólico se determinaran en un laboratorio externo a su hospital (Figura 51). En relación con esto, hay que mencionar que un 24% (n=6) desconocían la metodología de procesado en el propio laboratorio, aumentando hasta un 48% (n=12) en caso de laboratorio externo. En tres casos (12%) referían que las muestras minutadas se recogían sin ningún método para evitar sobrecrecimiento bacteriano. La medición de pH se realizaba generalmente con tira reactiva (n=21, 84%) y cinco encuestados (20%) no lo determinaban regularmente. Un 44% (n=11) realizaba recogidas separadas para orina acidificada.

Un 8% de los participantes (n=2) refería que en su laboratorio no realizaban ningún procedimiento para evitar posibles precipitados, que podrían alterar la determinación de la verdadera concentración de solutos en la orina (Figura 52).

Un 24% (n=6) reconocía que la práctica real en su o sus laboratorios difería de la metodología que pensaban que utilizaban, antes de responder a la encuesta y preguntar previamente en su laboratorio.

Como comentarios libres de los encuestados, cabía destacar que uno de los participantes refería problemas de colaboración por parte del laboratorio, uno mostraba dudas sobre la metodología empleada en su laboratorio (pese a que se indicaba confirmar esta metodología) y otro,

en cambio, refería tener establecido un grupo de trabajo con el laboratorio de su hospital para este tema.

Presentado en el Congreso de la Asociación Española de Nefrología Pediátrica de 2017, fue seleccionado como comunicación oral. Vistos los resultados, se ofrecían como conclusiones unos puntos de mejora.

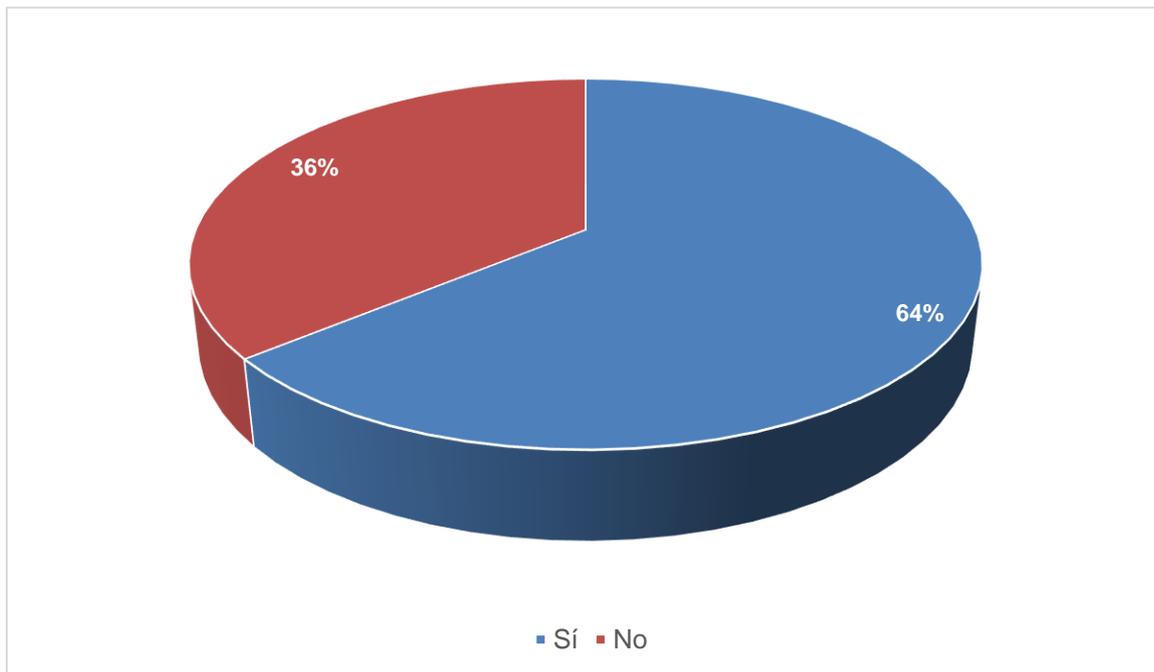


Figura 48. Existencia de protocolo de estudio de litiasis renal pediátrica en el centro de trabajo del encuestado con indicaciones sobre el método de recogida de la orina a tal fin.

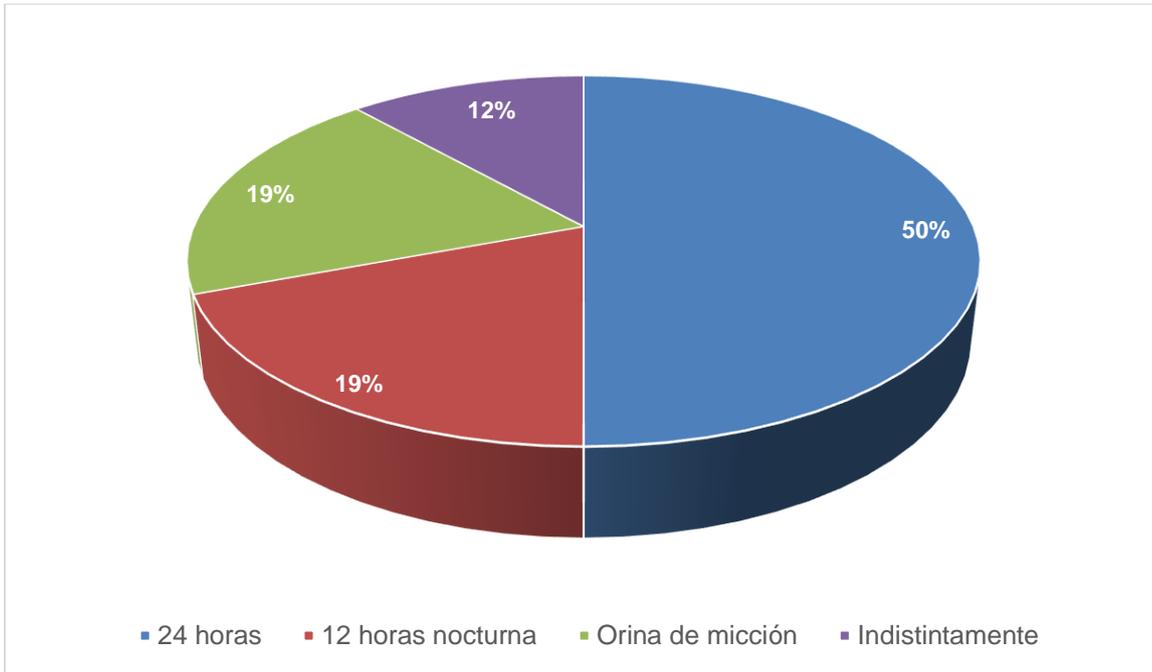


Figura 49. Tipo de muestra de orina utilizado para el estudio metabólico de la litiasis renal pediátrica en el centro de trabajo del encuestado, en pacientes que han alcanzado la continencia urinaria.

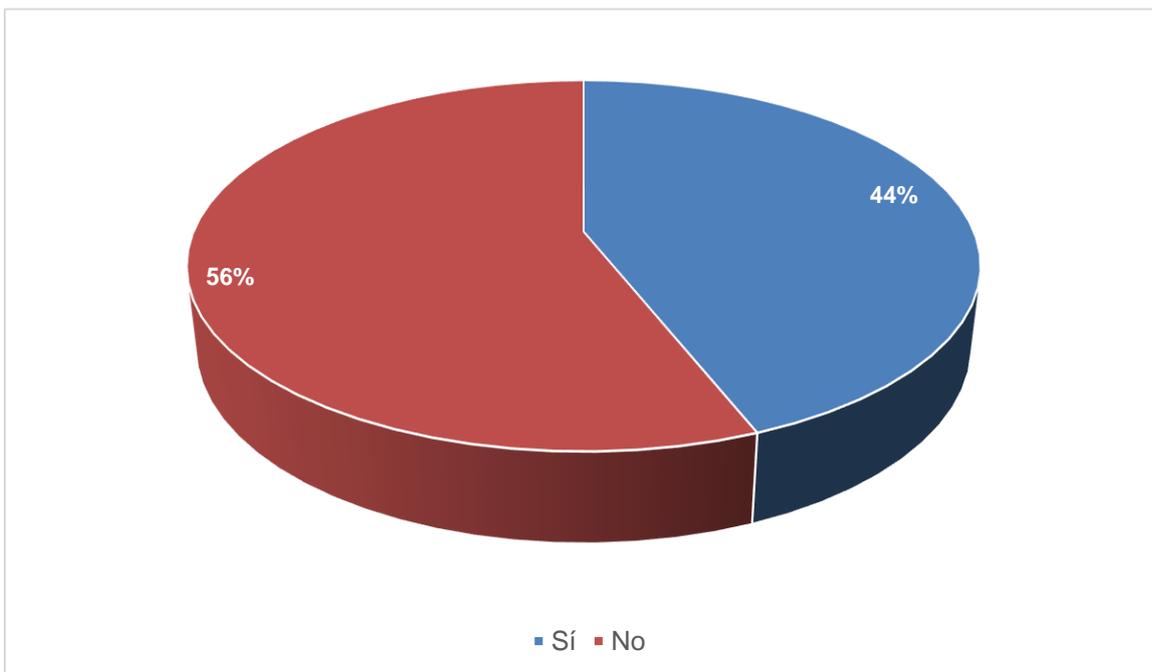


Figura 50. Utilización de orina posprandial para valorar cambios de la calciuria con la ingesta, caracterizarla mejor y orientar la etiología y tratamiento.

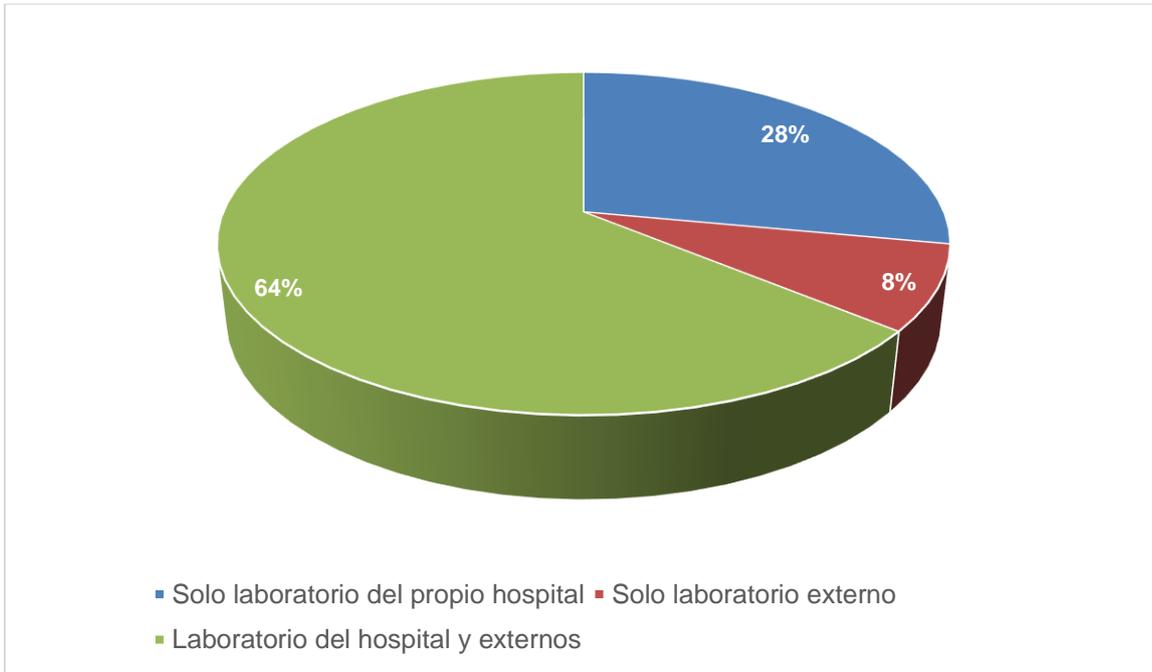


Figura 51. Laboratorio que procesa las muestras urinarias para estudio metabólico de la litiasis renal en el centro de trabajo del encuestado.

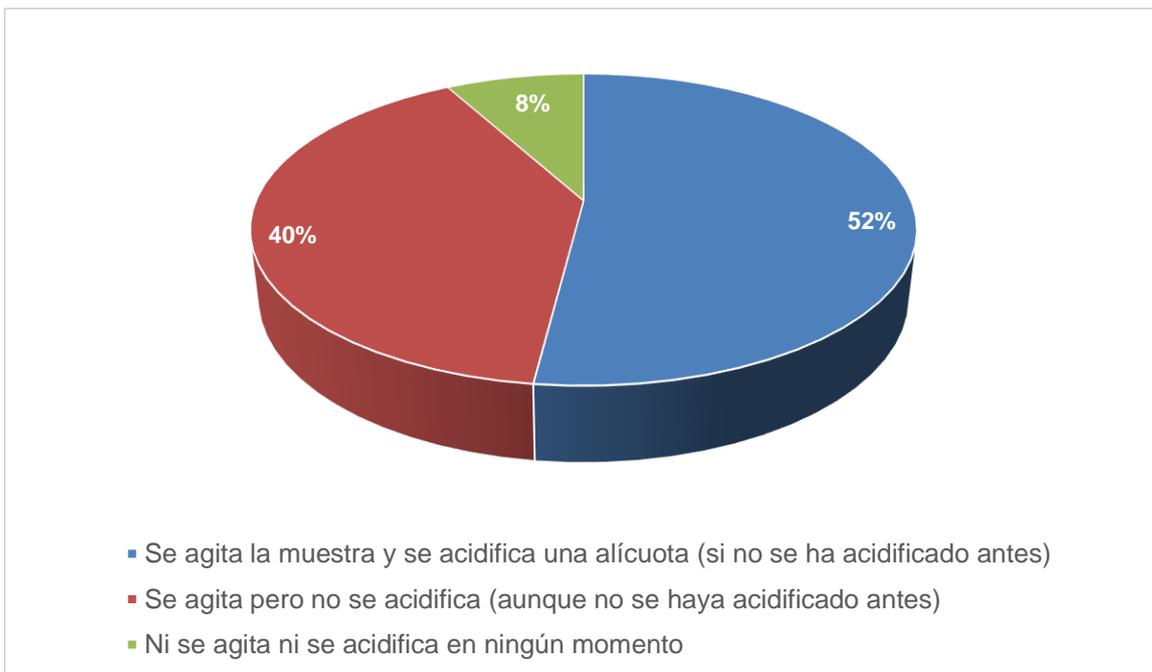


Figura 52. Medidas tomadas en el laboratorio donde se procesan las muestras que envía el encuestado para estudio metabólico urinario de la litiasis renal, dirigidas a evitar sesgos analíticos por precipitación de solutos.

5. DISCUSIÓN

5.1. De los resultados obtenidos del Registro Nacional de Litiasis renal pediátrica

5.1.1. Estimación de la incidencia de la litiasis renal pediátrica

Los resultados de incidencia de litiasis renal pediátrica expresados como casos por cada 1000 hospitalizaciones son muy dispares entre los 2 hospitales analizados (0,6 en HUSE vs 5 en Hospital Santa Lucía), pudiendo reflejar distinta población de referencia, criterios de ingreso, problemas con la codificación, incluso la propia variabilidad por motivos aleatorios en un periodo de tiempo corto y en una patología relativamente poco frecuente. En un punto intermedio se situaría lo descrito en un estudio reciente en EE.UU. (1 de cada 685 ingresos) y Croacia (2,5 por cada 1000 ingresos)²⁹.

Los registros poblacionales están poco desarrollados en el estudio de la litiasis renal. Al menos según hemos podido recabar, sólo tenemos constancia, como registros con una vocación de visión global de la patología, de:

- Registro de la Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica, con una comunicación a un congreso de la *International Pediatric Nephrology Association* en 2016, con 512 pacientes incluidos hasta el momento de la comunicación⁴⁵.
- ReSKU (*Registry for Stones in Kidney and Ureter*)⁴⁶, EE.UU. Publicación del proceso de creación, con integración de sistemas de información médica electrónicos para favorecer la incorporación de datos.

Efectuando una búsqueda en Internet, hemos encontrado referencia a otros registros. Se observa que todos están focalizados en un tipo de cálculo o una parte de la problemática: *Clinical Research Office of the Endourological Society percutaneous nephrolithotomy and ureteroscopy global registries*, *Brushite Kidney Stone Registry*, *Rare Kidney Stone Consortium registries*, *Percutaneous Nephrolithotomy Registry*, y *Health-Related Quality of Life in Rare Kidney Stone Registry*. Tienen base en EE.UU. aunque algunos aceptan colaboración internacional.

En España, no disponemos de datos, al menos que conozcamos, que den una estimación de la prevalencia o incidencia de una forma clara en pacientes pediátricos. En adultos, oscilaría entre 240 y 510 casos por cada 100 000 habitantes³¹.

La población española menor de 19 años a mitad aproximadamente de este periodo (1 de enero de 2017) era de 10 225 268 personas⁴⁷. Suponiendo una incidencia de unos 9 pacientes nuevos por cada 100 000 habitantes menores de 18 años (incidencia descrita en un periodo similar en Islandia, incluyendo tanto cálculos eliminados como no eliminados), la incidencia esperable en España sería de unos 920 pacientes nuevos al año, lo que contrasta con el número de cálculos registrados al año en nuestro estudio. Debe hacerse notar, en todo caso, que este Registro sólo incluye pacientes litiásicos con cálculo analizado, mientras que en el estudio islandés no todos los pacientes tenían cálculo objetivado por expulsión (algunos, tampoco por imagen). Por otra parte,

aunque el número de centros participantes en nuestro estudio no era pequeño, la mayoría de cálculos analizados se concentraba en unos pocos centros. Algunos de los centros hospitalarios terciarios más grandes no habían participado en absoluto o de forma muy escasa.

Por otra parte, se puede analizar el grupo de cálculos recogidos en el ámbito de las Islas Baleares, en el que tenemos mayores garantías de una recogida más exhaustiva. Tenemos registrados 30 cálculos emitidos entre 2008 y 2018 (septiembre), correspondientes a 25 individuos. Excluimos 2 cálculos por no constar fecha de eliminación y 4 cálculos incluidos en el registro con fechas anteriores (1999 y 2000). Tomando la población de 0 a 19 años de edad en las Islas Baleares en el año 2013 (a mitad del periodo), que era de 223 286 personas⁴⁸, la incidencia esperable debería ser de 20 casos al año. Sin embargo, el número medio de cálculos incluidos en el registro es de 3 al año (2 pacientes al año de media). Si computamos solo la población administrativamente en edad pediátrica (de 0 a 14 años), que es de 171 905 personas⁴⁸, para evitar pérdidas por casos atendidos por especialistas de adultos y que no se hayan incluido en este registro, el número esperable de casos sería de 16 al año, el número de cálculos y pacientes incidentes observado no varía.

Todo ello sugiere que los casos incluidos en el registro infraestimarían la incidencia de la enfermedad litiásica en nuestro medio. Al mismo tiempo, por lo expuesto y por observación clínica personal, se puede sospechar que la incidencia estimada en Islandia (por no mencionar la de EE.UU., en torno a 60 casos por cada 100 000 habitantes menores de 18 años y año⁴⁹), es mayor que la incidencia real en este momento en España.

5.1.2. Comentarios sobre el estudio descriptivo general de la muestra

En primer lugar, hay que destacar la dispar participación de los centros colaboradores. El hecho de que tres hospitales concentraran el 70% de los cálculos analizados indica que la muestra no puede considerarse representativa de todo el ámbito geográfico previsto. Según el Libro Blanco de las Especialidades Pediátricas, el número de Unidades, Secciones o Servicios de Nefrología Pediátrica en España es de 72⁵⁰. Si bien algunas estarán ubicadas en centros que puedan no tener la infraestructura para asumir el seguimiento de pacientes litiásicos, hay un gran número de centros que potencialmente podrían haber incluido pacientes en este Registro y no lo han hecho. Esto no invalida los resultados obtenidos, pero deben extrapolarse con cautela al conjunto del territorio español.

5.1.2.1. Diferencias en la tipología respecto a la litiasis renal del adulto. Cálculos infrecuentes. Variabilidad intrapaciente de la tipología.

El análisis de los cálculos por un laboratorio especializado y con la utilización al mismo tiempo de las tres metodologías recomendadas actualmente por la literatura garantizaba obtener información fiable y exhaustiva respecto a la composición y ultraestructura de los cálculos^{37,39}. Disponer de un sistema de clasificación tipológica facilita la realización de estudios como este Registro. Cabe destacar que la microscopía electrónica está disponible en pocos laboratorios donde se procesan cálculos renales.

Se observaron diferencias en la frecuencia de los distintos tipos de cálculos respecto a lo observado en adultos, según datos del propio Laboratorio de Investigación en Litiasis Renal. Utilizamos la clasificación tipológica descrita por este laboratorio por el hecho de ser el laboratorio de referencia para el estudio de los cálculos de este estudio. Además, esto nos permitía comparar los datos encontrados en este Registro con sus datos en pacientes adultos.

Cabe destacar que los pacientes de este Registro pediátrico mostraban con más frecuencia cálculos de HAP y FAM, y con menor frecuencia de COM (tanto papilares como de cavidad) y de urato o de ácido úrico. Esto coincide con lo descrito por la literatura de forma genérica^{2,51}, aunque podría haber diferencias geográficas notables. En un estudio desarrollado en Islandia, la prevalencia de los distintos tipos de oxalato cálcico en conjunto llegaba al 60%, mientras que los de FAM eran del 10%¹. En un estudio retrospectivo realizado en el Great Ormond Street Hospital de Londres, incluyendo pacientes con debut entre 1993 y 2015, los cálculos de oxalato cálcico (sin especificar más) suponían un 34%, y los de fosfato cálcico eran un 44%, siendo los cálculos de FAM un 13%⁴⁴. En todo caso, el patrón observado en el Registro parece propio de países desarrollados, con una gran mayoría de cálculos de oxalato y fosfato cálcico, y con limitada prevalencia de cálculos infectivos y de urato³⁰. Los cálculos de úrico en el adulto se asocian con el síndrome metabólico, cosa no demostrada en niños. También es característicos de los países desarrollados que la gran mayoría de cálculos se localicen en tracto urinario superior (cállices, pelvis y uréteres)⁴⁴.

Las peculiaridades de los cálculos infrecuentes detectados en el registro contribuyen a destacar la importancia de su análisis. contribuyendo a una mejor comprensión de su génesis y posibles medidas terapéuticas. Se discuten también en el apartado 5.1.3.1. por la posible relación de algunas con la infección urinaria. Todos ellos son formas difíciles de sospechar por las analíticas realizadas con los parámetros más habituales en un estudio de litiasis y, por otra parte, su diagnóstico tiene relevancia para su tratamiento.

La litiasis cistínica sí se puede detectar, siempre y cuando se realice un *screening* con el test de Brand en orina y procediendo a la cuantificación de la cistinuria o cociente cistina/creatinina en caso de positividad (o de negatividad con alta sospecha, ya que los pacientes con mutaciones en

heterocigosis simple en SLC7A9 o los heterocigotos compuestos generalmente darán falsos negativos en el test). El paciente con cistinuria e incluido en el registro estaba catalogado previamente como tal, probablemente por un estudio exhaustivo al debutar a los 0,3 años de edad con litiasis múltiples. La orina introducida en el registro, con una edad de 8,5 años de edad, no muestra otras anomalías metabólicas asociadas, aunque se supone que el paciente se encuentre en tratamiento con álcalis.

Por otra parte, la xantina no se determina generalmente en orina, pero puede sospecharse la xantinuria en un paciente litiasico con hipouricemia e hipouricosuria, o bien un paciente con hiperuricemia bien controlada en tratamiento con alopurinol que forme cálculos renales. El paciente introducido en el registro con litiasis de xantinuria carecía de un diagnóstico de litiasis monogénica previo al análisis del cálculo. El debut sintomático se produjo a edad temprana, con 2,2 años de edad. En la orina recogida (ya continente, con 3,3 años de edad) destaca un cociente oxalato/creatinina de 101 mmol/mol, superior al rango de normalidad para la edad. Esto podría haber llevado a un diagnóstico etiológico erróneo. Visto el resultado del análisis del cálculo, resulta llamativo el cociente urato/creatinina de 0,18 mg/mg, formalmente normal, aunque llamativamente bajo y que podría haber suscitado la sospecha (no hay datos acerca de las cifras de úrico en sangre).

Los cálculos de brushita comparten con los de hidroxapatita un posible déficit de inhibidores de la cristalización y posibles cavidades de baja eficacia urodinámica. En el caso de la brushita los pH urinarios estarán entre 6 y 7, y no se observará hipomagnesuria (que puede contribuir en los de hidroxapatita). El paciente con cálculo de brushita debutó a los 4,1 años de edad con cálculos múltiples. Tenía una estenosis pieloureteral asociada que pudo jugar algún papel en la génesis del cálculo. El pH urinario alcalino (8 según el registro), era mayor de lo descrito como rango típico y no se encontraban anomalías metabólicas en la orina (no es descartable que el paciente estuviera en tratamiento con álcalis en el momento de la recogida de la orina, 0,3 años después del debut sintomático, según el registro).

Finalmente, se identificaron 2 cálculos de carbonato cálcico. Una de las pacientes que presentó cálculo de carbonato cálcico, con 14,3 años de edad, lo expulsó espontáneamente y sin conocerse la localización previa. Las 2 pacientes tenían antecedentes de infección urinaria. Se comenta más ampliamente en Discusión. Los 2 cálculos de carbonato cálcico eran puros, sin otros componentes minoritarios.

En cuanto a los artefactos, en uno de los casos (una piedra de calle), el médico responsable confirmó la existencia de alteraciones psicológicas. En otro caso, probablemente fue la preocupación familiar por un cálculo expulsado previamente lo que llevó a analizar un cuerpo sólido encontrado en la ropa interior que resultó ser también un artefacto.

Los colaboradores en este estudio eran todos nefrólogos pediátricos. Esto podría haber influido en que hubiera una sobrerrepresentación de los cálculos y etiologías más raras. Pensamos que estos pacientes tenderán a acabar en seguimiento por dichos especialistas, dada la complejidad fisiopatológica subyacente y tendencia a la recurrencia. Si hubieran colaborado urólogos pediátricos, u otros médicos que hubieran podido atender pacientes pediátricos con litiasis renal, y que no trabajaran con nefrólogos pediátricos, quizás podría haberse encontrado una mayor prevalencia de los tipos más frecuentes.

Hay que tener en cuenta que 25 de los 83 cálculos correspondían a pacientes con más de un cálculo introducido, por lo que la frecuencia relativa de cálculos no es representativa de la frecuencia de pacientes. Sin embargo, dada la variabilidad dentro de estos pacientes en cuanto a la composición (en la mayoría, la composición variaba en cuanto a componente minoritario o incluso tipo de cálculo), no parece correcto hablar de que un paciente tiene un tipo de cálculo sin más matices.

Se plantea la duda sobre si eran cálculos o fragmentos. En el paciente 58, con eliminación de los cálculos tras litotricia, probablemente eran fragmentos. En otros casos, bien por haberse identificado varios cálculos en pruebas de imagen o por la eliminación secuencial con un mes de diferencia en uno de ellos, parece que podían tratarse de cálculos distintos y no fragmentos, con ciertas salvedades. En el paciente 31, el alto número (4) hace pensar que alguno de ellos fuera fragmento. El paciente 10 pueden ser fragmentos o dos cálculos diferentes, generados en distintos momentos. Es destacable que sólo en un paciente el análisis de ambos cálculos era idéntico, en los demás había diferencias en componentes minoritarios, incluso llegaban a constituir tipos de cálculo distinto (por ejemplo, COD y COM, o FAM y urato). Por lo tanto, es importante saber que dos cálculos o fragmentos expulsados simultáneamente pueden tener una composición variable que lleve a una orientación etiológica ligeramente diferente, aunque habitualmente habrá un sustrato etiológico común. Esto puede deberse al análisis de distintas zonas de un cálculo fragmentado con componentes múltiples o a la presencia de varios cálculos formados en distintos momentos evolutivos o distintas zonas del aparato urinario. Por ejemplo, el paciente con 2 cálculos de FAM y de urato amónico simultáneos, en ambos la infección urinaria previa puede estar implicada, aunque en el caso del urato estaría implicada también una hiperuricosuria (el paciente estaba diagnosticado de hipouricemia renal que se comportó de forma transitoria, lo que parece descartar un origen genético). Todo ello hace aconsejable que se analicen todos los fragmentos de un cálculo (en caso de que se produzca la fragmentación durante su expulsión) o todos los cálculos que se eliminen en un episodio.

Por otra parte, los pacientes que habían eliminado varios cálculos en distintos momentos temporales también presentaban diferencias tipológicas que pueden representar cambios en las condiciones de formación de los cálculos, incluyendo el tratamiento farmacológico. Por ejemplo, en el paciente 14 se observaba aparición primero de un cálculo de COD (con transformación parcial a

COM que indicaba permanencia prolongada en la vía urinaria) y después de otro cálculo de COD con componente minoritario de HAP, probablemente por alcalinización excesiva con citratos en paciente con enfermedad litiasica ya conocida. En el paciente 38, el primer cálculo era de FAM no puro, con COD y HAP, indicando una posible asociación de infección urinaria e hipercalcemia. En el segundo cálculo, la infección urinaria estaba resuelta pero probablemente persistía una alteración metabólica que condicionaba un cálculo de mixto de COD y HAP; de hecho, se identificaba hipercalcemia en la analítica de orina asociada, sin registrarse anomalías anatómicas del tracto urinario.

5.1.2.2. Predominancia de varones respecto mujeres

La elevada prevalencia del sexo masculino dentro de este registro es llamativa. En general, la enfermedad litiasica renal es más prevalente en el sexo masculino. Se ha descrito un aumento de la incidencia en adolescentes mujeres, al igual que en mujeres adultas. Es posible que el hecho de que la mayoría de pacientes del Registro estén por debajo de la adolescencia (el p75 de edad está en 12 años) haya contribuido a exacerbar la diferencia, ya que esta suele ser más acusada a favor de los varones en edades más tempranas.^{1,2,51} El estudio islandés mostraba una mayor prevalencia en mujeres, pero debe destacarse que sólo un 32% de los casos tenían menos de 13 años, y en estos la proporción de varones y mujeres era similar. En el Registro Latinoamericano, con datos de 2016, había una clara predominancia de varones (58%), con una mediana de edad algo mayor al Registro Español.⁴⁵ En el estudio del Great Ormond Street Hospital, la relación varones:mujeres era 1,7:1⁴⁴, inferior a la de este estudio (4:1).

En nuestro registro, se confirma la tendencia general a una mayor prevalencia de varones respecto a mujeres en los niños más pequeños (90% en menores de 6 años frente a un 77% en mayores), aunque sigue siendo destacable la diferencia en niños mayores y adolescentes.

Por lo tanto, parece ser que la litiasis renal es mucho más frecuente en varones entre los pacientes de pocos años de edad para luego tender a equilibrarse en niños más mayores, adolescentes y adultos, de una forma variable según diversos estudios³¹.

5.1.2.3. Antecedentes familiares de litiasis y antecedentes personales de infección urinaria y de anomalías del tracto urinario

La elevada prevalencia de antecedentes familiares coincide con lo descrito en la literatura, especialmente cuando se habla de pacientes pediátricos^{2,4,29}.

La prevalencia de antecedente de CAKUT es relativamente elevada en comparación con el estudio islandés (23% frente a 10%), lo que probablemente se esté en relación con una mayor

proporción de pacientes de menor edad, y con mayor prevalencia de cálculos de origen infeccioso (FAM).¹ En el estudio unicéntrico del Great Ormond Street Hospital, sin embargo, la prevalencia de anomalías del tracto urinario (en este caso, sólo estructurales) era similar, 18%⁴⁴. Esto resultó en una prevalencia de cálculos considerados como relacionados con infección urinaria del 22% (no queda claro cómo se estableció esta relación; aquellos en los que se pudo estudiar el cálculo, que era aproximadamente la mitad, eran de FAM un 13%). En nuestro trabajo los antecedentes de infección urinaria están presentes, aproximadamente, en un tercio de los pacientes. La infección urinaria se puede relacionar con la presencia de anomalías del tracto urinario.

La forma de presentación como dolor agudo sólo en la mitad de los casos coincide con lo descrito en la literatura^{44,45}, si bien en los pacientes más mayores, esto es mucho más frecuente¹.

5.1.2.4. Morbilidad asociada

Debe destacarse la frecuencia con que se precisó alguna técnica para la eliminación de los cálculos, mayor que en adultos, y similar a lo descrito en otros estudios. Esto supone un aumento de costes por paciente, así como mayor riesgo de morbilidad.

5.1.2.5. Anomalías metabólicas: consideraciones sobre el conjunto de la muestra

La anomalía metabólica más frecuente en este registro (hipercalcemia) coincide con la mayoría de estudios, aunque en algunos de los recientes se describe la hipocalcemia como más prevalente.^{6,29,52} Debe recalarse que el diagnóstico de anomalía metabólica a nivel del Registro depende de los datos introducidos por los participantes, puestos en relación con los valores considerados en este caso como referencia de normalidad. No son un diagnóstico realizado por el clínico responsable. Además, en la mayoría de casos se ha realizado esta categorización o diagnóstico con una sola muestra urinaria, lo que podría ser inexacto, dada la variabilidad en la excreción de solutos entre diversos días en un mismo individuo.^{53,54} De hecho, se sugiere que el diagnóstico de anomalías metabólicas urinarias se haga solo tras valorar varias muestras. Por otra parte, la definición de normalidad se ha realizado a partir de los valores en cociente soluto/creatinina, ya que permitía utilizar al mismo tiempo valores en muestras de orina de micción con muestras de orina de 12 o 24 horas. Esto simplificaba la comparación de los datos de estudio metabólico. Sin embargo, los valores de normalidad son un asunto complejo, por diversos motivos:

- una aceptable correlación con la excreción urinaria no implica una adecuada concordancia a la hora de clasificar a los pacientes^{12,55}
- la evidencia sobre los valores de normalidad es variable entre solutos

- y, por último, los valores de normalidad en un determinado tipo de muestra pueden no ser extrapolables a otras^{7,14}.

Por tanto, clasificar a un individuo como poseedor o no de una determinada anomalía metabólica urinaria con una sola muestra puede ser inadecuado desde un punto de vista clínico. Sin embargo, sí puede constituir una orientación aceptable a nivel de un estudio muestral, como es el caso. Por otra parte, valorar las condiciones de recogida y otros factores que podrían influir en el diagnóstico de las alteraciones metabólicas escapan a nuestras posibilidades, y procesar estadísticamente varias muestras por paciente hubiese complicado mucho más el análisis.

5.1.2.6. Consideraciones generales sobre las implicaciones etiopatogénicas

Al igual que lo descrito en la literatura, la elevada prevalencia de anomalías metabólicas, así como de anomalías morfológicas o funcionales del tracto urinario sugieren ya los mecanismos fundamentales de la litiasis renal en los pacientes pediátricos. Por una parte, las anomalías del tracto urinario contribuirían a un flujo urinario más lento, así como favorecerían la infección urinaria. Por otra, las anomalías metabólicas contribuirían a alcanzar más fácilmente situaciones de sobresaturación urinaria que sobrepasasen los mecanismos compensatorios de cristalización.

5.1.3. Diferencias entre los grupos de cálculos

A continuación, se discuten aspectos relevantes de los hallazgos en la comparación de los distintos tipos de cálculos, según los 5 grupos descritos previamente.

5.1.3.1. Papel de la infección urinaria y las anomalías del tracto urinario

Al comparar los distintos grupos de cálculos, se observaba que las anomalías del tracto urinario parecían tener más peso en la génesis de los cálculos de FAM (probablemente por favorecer las infecciones urinarias) y los de HAP. Así pues, parece que la estasis urinaria sea especialmente favorecedora de los cálculos de HAP, dentro de aquellos relacionados con anomalías metabólicas. También podría estar relacionado con un daño tubular que indujera acidosis tubular renal distal. Por otra parte, sin embargo, son los que presentan volúmenes urinarios más altos. En todo caso, esto se discute en el siguiente apartado.

El antecedente de infección urinaria previa, como era esperable, es mucho mayor en los cálculos de FAM. En relación con esto, la tendencia a una mayor proporción de varones en estos cálculos que en el resto podría relacionarse con el hecho de que las infecciones urinarias son más prevalentes en varones dentro de los niños de muy corta edad, habitualmente en pacientes urópatas.

Puede verse más adelante cómo la predominancia de varones en este registro es mucho mayor en niños pequeños. En todo caso, no debe suponerse que los cálculos de FAM son exclusivos de uropatas; sólo la mitad aproximadamente de estos cálculos tenían recogidos antecedentes de uropatía funcional o estructural. En el grupo de cálculos de FAM, a pesar de que su etiopatogenia no se relaciona, en principio, con anomalías metabólicas, hay que destacar una prevalencia elevada de hipercalciuria y cociente calcio/citrato en rango de riesgo (38% en ambas variables). Se ha descrito la relación entre hipercalciuria e infección urinaria²⁸. Por otra parte, la hipercalciuria podría haber contribuido al crecimiento del cálculo en formas no puras de FAM.

Dada la relación con una infección urinaria previa de los cálculos de FAM, es lógico que presenten las tasas más bajas de antecedentes familiares, aunque no es despreciable. Esto lleva a pensar en varias explicaciones: componente hereditario de las uropatías (habitualmente de compleja identificación a nivel genético^{56,57}) u otros factores adicionales metabólicos (no todos los cálculos eran de FAM puro), así como posibles defectos en inhibidores de la cristalización urinaria no identificables en laboratorios habituales.

Si bien, en la infección urinaria habitualmente el tipo de cálculo encontrado es FAM, no debe olvidarse que hay otros tipos de cálculos que pueden aparecer con menor frecuencia si cambian las condiciones fisicoquímicas. La infección urinaria es un posible factor etiológico en los cálculos de brushita y de urato (puros o mixtos de urato con oxalato cálcico, habitualmente monohidrato) por consumo de citrato en el metabolismo de algunas bacterias. También podría relacionarse la infección urinaria con los cálculos de materia orgánica (detritus asociados con la infección) y, al menos teóricamente, con los cálculos de carbonato cálcico. Cabe recordar que los cálculos de este tipo incluidos en este registro planteaban ciertas dudas sobre su verdadero origen como cálculos renales.

Los cálculos de carbonato cálcico son mucho más raros en humanos que en rumiantes, ya que en estos animales se ven favorecidos por el pH urinario extremadamente alcalino asociado con dietas vegetales puras. Otros factores favorecedores son la presencia de carbonato en orina (por ingesta de antiácidos, por ejemplo), cavidades de baja eficacia urodinámica, e hipercalciuria. Una dieta vegana podría estar relacionada con estos cálculos, pero es un hecho que no podemos confirmar. En teoría, podría haber una relación de las infecciones urinarias con este tipo de cálculos, que sería compleja. El pH urinario tan alcalino requerido para su formación podría favorecer las infecciones urinarias, pero también podría ser generado por las propias infecciones urinarias. Las infecciones también generarían nucleantes heterogéneos, que contribuirían a la cristalización urinaria. Además, cabe destacar que algunos gérmenes, como *Pseudomonas aeruginosa*⁵⁸, pueden generar en su metabolismo cristales de carbonato cálcico, por lo que también (teóricamente) podrían contribuir de esta manera a la formación de estos cálculos. Sin embargo, el carácter puro de los dos cálculos de carbonato cálcico incluidos en este Registro, sin FAM que pudiera aparecer en caso de relacionarse con infección urinaria en su génesis, ni HAP, que podría aparecer como componente

minoritario con los pH alcalinos requeridos, hace dudar de que se traten de verdaderas litiasis renales. De hecho, era frecuente entre los cálculos de FAM identificar como componente minoritario HAP (favorecido seguramente por el pH urinario alcalino y alguna de las otras alteraciones metabólicas propias, que se discuten en el apartado 5.1.3.5.)

Por otra parte, los cálculos de urato amónico son muy frecuentes en países subdesarrollados y se asocian con malnutrición, diarrea crónica y pobreza. En cuanto a estos cálculos, la infección urinaria actúa favoreciendo la generación de amonio y el consumo de citrato. Este entorno, en presencia de concentraciones elevadas de urato, predispondría a los cálculos de urato amónico, o mixtos de urato y COM⁵⁹, si hay un pH urinario <7 (por encima, se favorecería la formación de FAM y sería más difícil la cristalización del urato). Parece importante distinguir los cálculos de ácido úrico respecto de los de urato en el análisis, ya que los primeros seguramente no estén relacionados con infección urinaria, y se formarían en pH ácidos (pH < 5,5).

El caso de los HAP también es difícil de valorar, ya que la infección urinaria puede ser tanto un predisponente (consumo de citrato por las bacterias y elevación de pH) como verse favorecida por una orina previamente alcalina. Además, muchos cálculos de HAP asociaban anomalías del tracto urinario, que podrían a su vez favorecer las infecciones urinarias. Lo que sí es cierto es que las infecciones parecen frecuentes en los pacientes con cálculos de HAP, casi la mitad de los que están incluidos en este estudio.

Si tenemos en cuenta los 16 cálculos de FAM, los 2 cálculos de carbonato cálcico (con las dudas expuestas sobre su origen renal), los 2 de urato y el cálculo mixto de urato y COM, (y sin considerar los de HAP), un total de 21 de 83 cálculos (25%) estuvieron influidos (o pudieron estarlo) en su génesis por la infección urinaria.

La diferencia entre los cálculos de FAM y los agrupados en Otros es que en estos últimos las anomalías estructurales (anatómicas) del tracto urinario eran mucho menos frecuentes, por lo que debieron contribuir menos a la infección urinaria y a la estasis urinaria. Sin embargo, estas anomalías podrían considerarse como un factor predisponente en los cálculos úricos. Por último, no pueden descartarse posibles alteraciones en los inhibidores de la cristalización úrica como son los glucosaminoglicanos, las glucoproteínas y la teobromina.

5.1.3.2. Localización, expulsión y recurrencia de los cálculos

Se observaba una tendencia a que los cálculos de HAP se presentaran con localización múltiple de forma frecuente y mucho más habitualmente que otros tipos. Esto podría influir en el hecho de que fueran el grupo de cálculos con menor tasa de expulsión espontánea (de forma no estadísticamente significativa). En el estudio del Great Ormond Street Hospital, los pacientes con

cálculos de localización múltiple tenían el doble de probabilidad de presentar anomalías metabólicas⁴⁴. En nuestro estudio, los cálculos de HAP eran uno de los grupos con mayor prevalencia de hipercalciuria. No era infrecuente la hipocitruuria. Sin embargo, con prevalencias parecidas de anomalías metabólicas, los cálculos de COD eran de localización múltiple con mucha menor frecuencia. Por lo tanto, la prevalencia de anomalías metabólicas no explica por sí sola la diferencia en la frecuencia de localización múltiple. Seguramente, se trate de una combinación de factores, entre los que puedan estar las anomalías estructurales, con una prevalencia relativamente elevada en las HAP.

Los cálculos de FAM también tenían una tasa de eliminación espontánea más baja. Los cálculos de FAM son de crecimiento muy rápido y además más frecuentes en los niños más pequeños. Ellos tienen mayor prevalencia de anomalías del tracto urinario, lo que dificultaría su expulsión espontánea. Por otra parte, en estos cálculos estaría contraindicada la litotricia por el riesgo de sepsis urinaria. Como se comentaba en los Resultados, todos los cálculos de FAM y COM, por sus características intrínsecas, no son buenos candidatos a litotricia, a diferencia de los de HAP. Por ello, todos aquellos no eliminados espontáneamente de FAM y COM requirieron cirugía de algún tipo. En definitiva, HAP, FAM y COM tienen la morbilidad más relevante en cuanto a requerir medidas no conservadoras para su tratamiento, por diversas causas.

No se puede establecer una tasa de recurrencia al no tratarse de un estudio prospectivo. Sin embargo, parece haber una tendencia a que los cálculos de los grupos de COM, FAM y Otros recurran más frecuentemente, ya que tienen mayor prevalencia de antecedente de cálculos previos al recogido en el Registro. En el caso de los de FAM, que parecen recurrir más que en adultos, la recurrencia sucedería en los primeros años de vida, en todo caso, ya que el diagnóstico de cálculos infectivos prácticamente no se produce en mayores de 6 años. Sin embargo, en aquellos pacientes con varios cálculos analizados no procedentes del mismo episodio (5 pacientes), sólo uno tenía inicialmente FAM y no era puro (mezclado con COD y HAP). En cambio, 3 de los 5 pacientes tenían HAP como componente mayoritario, solo o asociado a COD, y se mantenía en el segundo cálculo analizado (uno de los casos, el paciente con FAM asociado a COD y HAP). Los otros 2 pacientes presentaban COD, que se mantenía en un caso y cambiaba a COM de cavidad en otro. En adultos se ha observado que los cálculos mixtos de COD y HAP son los más recurrentes entre los que contienen COD (lo que coincide con estos pacientes). En cambio, los COM en global son menos recurrentes (aunque específicamente los relacionados con hiperoxaluria primaria tipo I son muy recurrentes).⁶⁰ El subtipo específico de cálculo influye mucho en el grado de recurrencia, siendo uno de los motivos que justifica un estudio pormenorizado del tipo de cálculo.

5.1.3.3. Factores implicados en la génesis de los cálculos de COM

En primer lugar, hay que recordar que se han analizado conjuntamente los cálculos de COM papilar (menos frecuentes en este estudio pediátrico que en población adulta) y COM de cavidad, que comparten solo algunos posibles factores etiológicos.

Es destacable que todos los pacientes con cálculos de COM tenían antecedentes familiares de litiasis renal. Los cálculos de COM se relacionan, entre otros factores, con hiperoxaluria. Sin embargo, las formas hereditarias son autosómicas recesivas. Por tanto, podría plantearse que hubiera portadores con cierta sintomatología no identificados. O también serviría para destacar la influencia de los otros factores relacionados con este tipo de cálculos, como un bajo volumen urinario (favoreciendo concentraciones elevadas de oxalato) o déficit de inhibidores de la cristalización.⁶¹ La deficiencia de inhibidores de la cristalización, como el citrato, podría tener un componente hereditario genético o derivado de los hábitos alimentarios familiares, y el bajo volumen urinario podría relacionarse también con una herencia de los hábitos de ingesta de líquidos. En este sentido, los cálculos del grupo de COM presentaban los volúmenes de diuresis más bajos. Los cálculos de COM tendían a tener una edad al diagnóstico significativamente mayor, como los de COD. Los niños mayores y adolescentes tienen volúmenes urinarios más bajos en este estudio y en lo descrito en la literatura⁶². Como se destaca en el apartado de Resultados, los cálculos de COM presentaban las concentraciones de oxalato en orina más altas, pero no había mayor prevalencia de hiperoxaluria que en otros grupos de cálculos. Así pues, en los cálculos de COM de este registro, parece que la presencia de concentraciones elevadas de oxalato como factor favorecedor se relacionaba fundamentalmente con bajos volúmenes de diuresis. Podría haber factores dietéticos o entéricos, pero es improbable que hubiera hiperoxalurias primarias, que suelen presentar valores del cociente oxalato/creatinina muy elevados. En todo caso, los valores reflejados de oxalato en orina deben tomarse con cierta prudencia. Se trata de un soluto con importantes variaciones según la técnica analítica y con importante variación interdiaria en un mismo paciente.⁶³ La hipocitraturia estaba presente en la mitad de cálculos de COM. Sin embargo, al no jugar un papel significativo la hipercalciuria (salvo en cálculos mixtos de COM con un componente importante de COD)⁶¹, el cociente calcio/citrato no se encontraba en rango de riesgo en casi ninguna de las orinas relacionadas. Por tanto, parece que el cociente calcio/citrato no es un marcador de riesgo litogénico útil para los cálculos de COM. Por último, hay que decir que también podría haber un componente hereditario correspondiente a las anomalías del tracto urinario que favoreciera la estasis urinaria en ciertos casos, aunque en este estudio parece de marginal importancia.

5.1.3.4. El cociente calcio/citrato

A diferencia de los cálculos de COM, el cociente calcio/citrato sí se encontraba elevado en una proporción importante de pacientes con cálculos de COD y HAP. Para estos tipos, puede resultar un elemento diagnóstico y de seguimiento importante.^{10,22,64,65}. Incluso en los cálculos de FAM no puro también podría ser interesante su monitorización.

5.1.3.5. Estudio de los posibles factores implicados en la génesis de los cálculos de HAP. Posible infradiagnóstico de dichos factores

El grupo de cálculos de HAP presentaba una serie de características bien conocidas como factores favorecedores: fosfaturia elevada, calciuria elevada, pH urinario elevado, citraturia baja. También había una proporción alta de anomalías del tracto urinario que podrían haber favorecido la existencia de cavidades de baja eficacia urodinámica, no compensada por volúmenes de diuresis más elevados. Sin embargo, al establecer la comparación con los otros grupos o contra el conjunto de los otros cálculos, las diferencias no alcanzaban la significación estadística (lo que podría deberse al bajo tamaño muestral). La proporción de cálculos en los que la orina estaba en rango de hipercalciuria, hipocitraturia y con un calcio/citrato $>0,33$ mg/mg era relativamente alta y similar a los de COD. La única variable con valores significativamente diferentes era el pH urinario, más alto (con valores similares a los cálculos de FAM). El pH urinario parece ser el factor que llevaba a formar cálculos de HAP en lugar de COD en pacientes con las anomalías metabólicas mencionadas, al menos en este registro, junto con las anomalías del tracto urinaria y, tal vez, la concentración elevada de fosfato urinario en algunos casos.

Como se ha comentado anteriormente, la asociación de frecuente hipercalciuria, hipocitraturia y anomalías del tracto urinario podrían ser la causa de que, con frecuencia, estos cálculos se presentaran con múltiples localizaciones al diagnóstico. En el caso de las uropatías, la presencia de una bacteriuria crónica aparentemente asintomática podría contribuir a la alcalinización urinaria y a la hipocitraturia (por consumo del citrato en el metabolismo de algunas bacterias), si bien no constaba este dato. En la tesis de Ruiz Plaza se incide en la importancia de las anomalías estructurales del tracto urinario asociadas al déficit de inhibidores de la cristalización urinaria y $\text{pH} > 6,2$ en la génesis de los cálculos de hidroxapatita, que con frecuencia son múltiples, como podemos observar también en los pacientes de este Registro⁶⁶. En uno de los pacientes, que tenía una estenosis ureterovesical, se documentó la existencia de ATRd incompleta, que podría ser secundaria al daño tubulointerstitial por la uropatía obstructiva, y este habría sido el factor fundamental.

La asociación de hipercalciuria, hipocitraturia y pH urinario elevado debe hacer sospechar la existencia de una ATRd congénita o adquirida, completa o parcial⁶⁷. Los resultados del registro, indican que esta posibilidad está explorada insuficientemente en muchos pacientes. Sin embargo,

tanto por los datos de este estudio como por la literatura, la asociación de estos hallazgos no guía inequívocamente al diagnóstico de una ATRd. En el estudio de Guimerà et al, se detectaba ATRd por test de furosemida en aproximadamente un tercio de los pacientes con cálculos de hidroxapatita⁶⁸. En todo caso, parece prudente considerar la posibilidad de una ATRd primaria y también evaluar posibles mecanismos favorecedores de esta anomalía, es decir, formas secundarias de ATRd: fármacos, anomalías del tracto urinario con posible daño tubulointerstial como, por ejemplo, procesos obstructivos, o determinadas enfermedades sistémicas (como el síndrome de Sjögren).

La sensibilidad y especificidad del diagnóstico de ATRd depende del test funcional elegido, lo que también debería tenerse en cuenta en la evaluación de estos pacientes.

Otras entidades relacionadas con los cálculos de HAP son improbables en pacientes pediátricos: abuso de antiácidos, hiperparatiroidismo primario, riñón en esponja medular. La posibilidad de un defecto tubular con hiperfosfaturia no es descartable en algunos casos del Registro, pero no hay ningún diagnóstico en este sentido. Si bien es cierto que el cociente fosfato/creatinina es más elevado en los cálculos con HAP, también es cierto que los valores de normalidad son más altos en niños más pequeños, y muchos pacientes con HAP lo eran. Además, los rangos de normalidad de la fosfaturia son amplios y no bien establecidos. Muy pocos cálculos de HAP presentaban cocientes fosfato/creatinina destacablemente elevados (el p75 estaba en 2,5 mg/mg, por encima del cual podría comenzarse a pensar en una hiperfosfaturia).

Respecto a la posibilidad de una ATRd asociada, debe comentarse finalmente que el hecho de que ninguno de los cálculos tuviese antecedente de cálculos previos es un dato en contra de dicha enfermedad, ya que tiene (y, en general, todas las litiasis de causa monogénica) un carácter altamente recurrente. Es cierto que muchos pacientes, por su corta edad, podrían no haber presentado todavía la recurrencia, pero, al mismo tiempo, la dispersión de la edad al diagnóstico era amplia.

La medición de pH urinario presenta aspectos controvertidos. Los resultados obtenidos mediante tiras reactivas pueden ser inexactos⁶⁹⁻⁷¹, lo cual es relevante en pacientes en los que el pH urinario es un factor importante, como en los cálculos de HAP. Además, la tira de orina puede producir un mayor error en los valores más extremos, que serán los que presenten aquellos pacientes que precisen un control más estrecho. En todo caso, de utilizarse la tira de orina, debe realizarse respetando los tiempos de lectura para intentar reducir el sesgo.

En el caso del paciente con HAP tratado con topiramato, hay que destacar que es un fármaco usado como antiepiléptico y como tratamiento del dolor crónico, con una acción inhibitoria bien conocida sobre la anhidrasa carbónica tipo II y IV y sobre la secreción de protones en el túbulo distal⁷². Además, el paciente presentaba parálisis cerebral infantil. Según el grado de afectación

motriz, podría haber hipercalciuria resortiva debida a la escasa movilidad, entre otros motivos, aunque el estudio metabólico urinario del paciente no estaba introducido en su registro.

La hipomagnesuria está descrita como otro hallazgo metabólico frecuente asociado con los cálculos de HAP, pero en ninguno de nuestros casos se encontraba en rango patológico (de aquellos en los que estaba disponible este valor). Esto podría sugerir que no fuera un factor tan determinante o que los valores de normalidad de la magnesuria en niños deban revisarse.

5.1.4. Diferencias entre los cálculos cálcicos y no cálcicos

A pesar de que etiopatogénicamente los cálculos cálcicos no son homogéneos, comparten algunos factores de riesgo asociados. Realizamos la agrupación de cálculos con y sin compuestos de calcio para reducir el número de grupos en la comparación estadística y buscar diferencias significativas. Las diferencias encontradas resultan menos específicas, por tanto, ya que se generalizan a todo el grupo de cálculos cálcicos o no cálcicos.

5.1.4.1. Edad

Cabe destacar que las litiasis cálcicas eran diagnosticadas a una edad significativamente mayor. Aunque tanto litiasis cálcicas como no cálcicas presentaban una amplia dispersión, el rango intercuartílico en las cálcicas era más amplio y abarcaba con su p75 hasta la adolescencia (13,3 años) mientras que el p75 de los cálculos no cálcicos se encontraba en 8,5 años. Esto sugiere que las litiasis no cálcicas son bastante menos frecuentes en adolescentes.

5.1.4.2. Antecedentes familiares de litiasis y antecedentes personales de infección urinaria y anomalías del tracto urinario

Se confirmó lo observado en el análisis por grupos de cálculos, encontrándose una mayor relación con antecedentes familiares de litiasis y menor relación con antecedente de infección urinaria entre las litiasis cálcicas (los cálculos de FAM eran los más prevalentes en el grupo de litiasis no cálcicas). Las litiasis no cálcicas eran más recurrentes, lo cual es difícil de interpretar, dada la heterogeneidad de ambos grupos. La distribución del antecedente de anomalías del tracto urinario era similar, aunque más frecuente en los cálculos no cálcicos, lo que indica que estas anomalías tenían un papel tanto favoreciendo litiasis infectivas como un papel inespecífico aumentando el tiempo de tránsito de la orina por las cavidades y favoreciendo así la formación de cristales.

5.1.4.3. Diferencias en el estudio metabólico urinario

La concentración de calcio en orina y el cociente calcio/citrato eran más altos en las litiasis cálcicas, pero con un importante solapamiento en el rango intercuartílico, lo que dificulta usar este dato de forma aislada para diferenciar ambos grupos. Lo mismo sucede con el cociente citrato/creatinina, pero a la inversa (cociente más bajo en las litiasis cálcicas).

La concentración de calcio mostraba diferencias significativas, pero no el cociente calcio/creatinina. Una interpretación podría ser que la hipercalciuria sola no basta para favorecer la existencia de litiasis cálcicas, sino que debe acompañarse de otros factores como hipocitraturia o bajos volúmenes urinarios. Al mismo tiempo, indica que un bajo volumen urinario con elevadas concentraciones de calcio puede ser tanto o más importante que presentar la hipercalciuria como anomalía metabólica, para la formación de litiasis cálcicas.

En cambio, en el caso de citrato, la concentración no daba diferencias estadísticamente significativas, pero sí el cociente citrato/creatinina. Esto podría deberse a que la existencia de hipocitraturia sí sea relevante para la formación de litiasis cálcicas pero la concentración detectada no refleje la concentración existente en los picos de riesgo litógeno^{11,14,28,73-75}. También podría ser que la hipocitraturia fuera asociada a otros factores de riesgo litógeno, como un pH en rango de riesgo, infección urinaria o anomalías estructurales urinarias.

La diferencia en la prevalencia de hipocitraturia y de calcio/citrato en rango de riesgo de cristalización también estaban cercanas a la significación estadística, con mayor prevalencia en las litiasis cálcicas. Volviendo a lo comentado en la comparación de múltiples grupos de cálculos, esto parece deberse a prevalencias más elevadas en las litiasis COD y HAP, pero no en COM, en las que no se observaba un cociente calcio/citrato de riesgo.

5.1.5. Diferencias entre cálculos según la edad de los pacientes

5.1.5.1. Influencia de la prematuridad en la litogénesis

En primer lugar, es necesario comentar que la posible influencia de la prematuridad en la génesis de algunos cálculos parece observarse solo en los que son diagnosticados con menos de 6 años de edad. La prematuridad puede favorecer la aparición de cálculos por alteraciones metabólicas urinarias relacionadas con factores nutricionales o metabólicos sistémicos como la osteopenia del prematuro, por la inmadurez funcional tubular que implica una mayor eliminación relativa de algunos solutos o una menor capacidad para acidificar la orina, así como por factores hemodinámicos que condicionen un daño tubulointerstitial sobre el que se desarrolle una calcificación, o factores urodinámicos como un flujo tubular más lento²⁷.

Los cálculos observados en los prematuros fueron en 2 casos de HAP y en un caso mixto de HAP y COD. Fueron diagnosticados con 3,6 y 0,9 años de edad, y con 1,1 años, respectivamente. Uno de los cálculos con HAP no mostraba hipercalciuria ni hipocitraturia, el otro no constaba un estudio metabólico completo. En el cálculo mixto se observaba hipercalciuria sin hipocitraturia, y tenía duplicidad renal. Dado el tiempo transcurrido entre el nacimiento y el diagnóstico del cálculo, es difícil asegurar individualmente en cada caso la influencia de la prematuridad, y debe tenerse en cuenta que la analítica urinaria introducida por el médico colaborador no refleja necesariamente las condiciones en las que se generaron los cálculos, en caso de haberse originado en el contexto de dicha prematuridad. Aun así, es destacable que, en todos los cálculos descritos anteriormente, la tipología fuera HAP (puro o mixto), sugiriendo un entorno metabólico con posible hipercalciuria, déficit de inhibidores de la cristalización cálcica y orinas alcalinas, compatibles con la prematuridad.

Un cuarto cálculo analizado resultó ser un artefacto, y correspondía al paciente con cálculo mixto de HAP y COD.

5.1.5.2. Antecedentes familiares de litiasis

La influencia de los antecedentes familiares de litiasis es destacable en los pacientes litiásicos en general y en aquellos en edad pediátrica en particular, como ya se ha comentado, y se confirma en este estudio. Esto se cumplía en los menores de 6 años, pero hay que destacar que, en los mayores de 6 años, prácticamente siempre había un antecedente familiar de litiasis renal.

5.1.5.3. Antecedente personal de infección urinaria

El antecedente de infección urinaria casi desaparecía en los mayores de 6 años, en consonancia con el hecho de que son escasas las litiasis de FAM diagnosticadas por encima de esa edad. También las anomalías del tracto urinario eran mucho menos frecuentes en mayores de 6 años, lo que sugiere que contribuían escasamente a la génesis de la litiasis. Sin embargo, en la comparación previa de litiasis cálcicas contra no cálcicas, aunque eran más prevalente en las no cálcicas, esta diferencia no era tan evidente. Esto sugiere que las anomalías del tracto urinario contribuyen a la génesis de litiasis cálcicas y no cálcicas (infectivas en su mayoría) pero, principalmente, por debajo de 6 años de edad. Podría deberse a que la mayoría de estas anomalías, que son estructurales, están corregidas o paliadas a esa edad. En el estudio del Great Ormond Street Hospital, el resultado era parecido aunque no tan extremo: un 70% de los cálculos infectivos eran diagnosticados en menores de 6 años⁴⁴. El diagnóstico de infección urinaria concomitante al diagnóstico del cálculo no mostraba diferencias entre los grupos, lo que sugiere que no guarda relación con una posible infección urinaria previa como origen del cálculo.

5.1.5.4. Diferencias clínicas relevantes

Desde un punto de vista del manejo clínico de estos pacientes, hay dos hechos muy relevantes. Por una parte, el dolor cólico renal (dolor agudo) era el síntoma más relevante con mucha diferencia en mayores de 6 años, al igual que en adultos. Sin embargo, en menores de 6 años era más frecuente el hallazgo casual en una prueba de imagen o la presentación con otros síntomas, como hematuria aislada. Por otra parte, mientras que los cálculos en mayores de 6 años eran expulsados espontáneamente en su mayoría, al igual que en adultos, la mitad de los cálculos en menores de 6 años requirieron litotricia o algún tipo de técnica quirúrgica para su tratamiento. Esto supone una elevada morbilidad y consumo de recursos sanitarios, y exposición a riesgo relacionados con la técnica y la anestesia. Y todo ello a pesar de que las vías urinarias en menores de 2 años son más distensibles, permitiendo la eliminación de cálculos relativamente mayores que a otras edades.

5.1.5.5. Diferencias metabólicas urinarias y en la tipología de los cálculos

Es destacable que, en mayores de 6 años de edad, la prevalencia de hipercalcemia se igualaba con la de hipocitraturia, confirmando una tendencia actual ya descrita en la literatura⁶.

En cuanto a la composición de los cálculos, la diferencia más notable por grupo de edad se encontraba en los cálculos de COD (pasaban de 23% en menores de 6 años a 57% en mayores de 6 años) y en los cálculos de FAM (pasaban de 27% a 3%, respectivamente). Esto concuerda con un patrón similar a los cálculos de adultos (la proporción de COD era incluso mayor). En los mayores de 6 años se reducía discretamente la prevalencia de cálculos de HAP. Por el contrario, la prevalencia de cálculos de COM era menor en los mayores de 6 años, al revés que sucede con la litiasis del adulto. Probablemente aquí influya el hecho de que los cálculos de COM papilar eran escasos en este Registro pediátrico, lo que concuerda con la literatura y la etiopatogenia. Otros tipos de cálculos seguían siendo escasos, independientemente de la edad.^{5,30,31}

Aunque la hipocitraturia y la presencia de cociente calcio/citrato en rango de riesgo eran más frecuentes por encima de 6 años de edad, tampoco eran infrecuentes por debajo de esta, lo que sugiere que también podría haber contribuido a las litiasis de dicho grupo. Aun así, hay que tener en cuenta que la citraturia podría ser fisiológicamente mayor en niños más pequeños⁷⁶, aunque hemos utilizado un único punto de corte para definir hipocitraturia en todas las edades. En todo caso, al ser la litiasis de COD más prevalente en el grupo de mayores de 6 años, era esperable que la prevalencia de cociente calcio/citrato en rango de riesgo y los valores del cociente fueran mayores, vista la relación observada en este estudio y en la literatura.

La concentración de calcio y de magnesio era mayor en los mayores de 6 años, pero no el cociente calcio/creatinina ni el cociente magnesio/creatinina. Se estudió si una menor diuresis con orinas más concentradas en los pacientes mayores podría ser la explicación, pero no hay diferencias en este parámetro. Hay que tener en cuenta que se han comparado concentraciones de orinas minutas y de micción sin diferenciarse entre ellas, y en los pacientes más pequeños (especialmente los no continentes, por debajo de 2-3 años) se usaron casi exclusivamente orinas de micción para el estudio de la litiasis. Así pues, los lactantes que tienen una dieta más rica en líquidos podrían no quedar reflejados en la variable diuresis ajustada por peso, y estar infraestimada su mediana y rango intercuartílico en los menores de 6 años.

5.1.6. La posibilidad de predecir el carácter cálcico de un cálculo

Para avanzar en el conocimiento de la litogénesis, así como para poder predecir el tipo de cálculo en los casos en los que no se pudiera acceder a su análisis, se procedió a correlacionar variables clínicas y analíticas con la existencia de litiasis cálcica o no cálcica (ver apartado 5.1.4.) Esta división tiene sus limitaciones, como se ha comentado, ya que agrupa solo algunos factores etiopatogénicos comunes, presentando diferencias entre los distintos tipos de cálculos de COM, COD y HAP. Dado el bajo tamaño muestral, esta agrupación aumentaba a priori la posibilidad de encontrar asociaciones estadísticamente significativas, pero limitaba el valor predictivo de las mismas, al limitarse a una diferenciación muy grosera en la tipología.

El análisis univariante mostró una asociación directa moderada de la litiasis cálcica con la edad, los antecedentes familiares, la concentración de calcio y de magnesio en orina. Esto último parece contradictorio con el teórico papel inhibitor o facilitador de la inhibición de la cristalización urinaria del magnesio para las sales cálcicas. Sin embargo, probablemente se deba a que el metabolismo del magnesio sigue una regulación parecida al calcio y, por tanto, un paciente con la concentración de calcio más elevada en orina tendería a tener también más elevada la de magnesio. Al mismo tiempo, esa elevación del magnesio urinario no tendría un efecto protector suficiente para compensar la elevación del calcio.

Por otra parte, se observaba una asociación inversa con el antecedente personal de infección urinaria, lo que es lógico. Se debe relacionar principalmente con la génesis de cálculos infectivos, aunque los detritus producidos en una infección urinaria podrían actuar como nucleante de cualquier tipo de cálculo y la elevación del pH urinario podría favorecer los cálculos de fosfato cálcico. También se observaba una asociación inversa con la existencia de episodios de cálculos previos al documentado en el Registro. Como se había comentado previamente, tanto los cálculos de FAM como los agrupados en Otros tenían una elevada prevalencia de antecedente de cálculos previos. También los cálculos de COM, pero no así los de COD o HAP. Esto explica esta asociación inversa.

Incluso en el estudio univariante, el cociente calcio/citrato > 0,33 mg/mg no llegaba a mostrar una asociación estadísticamente significativa con la litiasis cálcica (probablemente por la inclusión de los cálculos de COM), aunque el resultado era cercano. Tampoco el resto de parámetros metabólicos urinarios alcanzaba ningún resultado estadísticamente significativo, probablemente por el tamaño muestral relativamente bajo. Se observaba una tendencia también en la hipocitraturia.

El análisis multivariante permitió establecer dos modelos en los que ninguna de las variables mostraba una asociación fuerte con la litiasis cálcica. Por lo tanto, no se trata de modelos que puedan predecir, con alto grado de seguridad, el carácter cálcico de un cálculo teniendo en cuenta las variables incluidas. Aun así, se puede decir que, en un paciente con diagnóstico de litiasis renal, el hecho de ser diagnosticado por encima de los 6 años, o ser varón y con antecedentes familiares de litiasis, se asocia moderadamente con la existencia de un cálculo con compuesto cálcico como componente principal.

5.2. De los resultados obtenidos de la encuesta sobre metodología en el estudio metabólico de la litiasis renal pediátrica

Los resultados obtenidos permitieron identificar ámbitos de controversia y oportunidades de mejora en varios ámbitos.

- Protocolización: un tercio de los encuestados referían no tener protocolizada la recogida de muestras para estudio metabólico. Esto podría suponer una variabilidad en la práctica clínica y facilitar errores en la petición de analíticas cuando intervenga personal no habitual (como especialistas en formación, por ejemplo). Sería deseable especificar parámetros analíticos a determinar y tipos de muestra a utilizar, entre otras condiciones.
- Variaciones intradiarias de la calciuria: la calciuria posprandial era determinada en algo menos de la mitad de casos. La variabilidad circadiana en la calciuria y en relación con la ingesta puede tener un interés de cara a individualizar las recomendaciones dietéticas en pacientes hipercalciúricos. Incluso, la hipercalciuria podría no ser diagnosticada si fuera exclusivamente absortiva, si se valora solamente una orina de primera micción o el conjunto de la orina de 24 horas, sin fraccionamiento por periodos. Su determinación puede ayudar a caracterizar el problema y mejorar el tratamiento⁷⁷⁻⁷⁹.
- pH urinario: este parámetro era determinado mediante tira reactiva con mucha frecuencia. El pH es un factor importante en la cristalización urinaria tanto de sales cálcicas como úricas, y debe incorporarse a los parámetros a analizar. La idoneidad de la determinación mediante tira reactiva en comparación con un peachímetro está en discusión, aunque la mayoría de la bibliografía sugiere que la determinación con tira reactiva puede ser inexacta (hasta un máximo de 0,5-1 puntos por encima o debajo), lo cual es relevante en pacientes que requieran un control estrecho

del pH⁶⁹⁻⁷¹. Era más preocupante incluso que la quinta parte de los encuestados no solicitaban regularmente el pH urinario como parte del estudio metabólico o no recibían esta información. La información sobre el tipo de muestra en el que se realizaba la determinación de pH no fue requerida en la encuesta.

- Tipo de muestra urinaria: el tipo de muestra utilizado en pacientes continentales era muy variable. Esto refleja la realidad identificada en toda la bibliografía, ya comentada, que no establece unas recomendaciones claras. Por otra parte, dificulta comparar resultados entre distintos centros y el seguimiento de los pacientes.
- Acidificación de las muestras: se realizaba una recogida de orina separada con muestra acidificada y sin acidificar en la mitad de los casos. Es preciso acidificar una parte de la muestra antes de su procesamiento para la adecuada determinación de algunos de los solutos. Sin embargo, hacer una recogida de orina por separado dificulta relacionar concentraciones de los solutos determinados en días separados, dada la variabilidad conocida interdiaria, complicando una correcta valoración del riesgo litogénico. La bibliografía revisada no parece apoyar esta práctica de recogida de muestras separadas, que presenta este inconveniente además de incomodidad^{80,81}, lo cual podría llevar incluso a errores en la recogida. Por otra parte, casi en la mitad de los centros no se tomaban todas las medidas necesarias para evitar la formación de precipitados (acidificación de la muestra y agitación previa al procesado), con lo cual la determinación de solutos podría dar valores erróneos por infraestimación.
- Control del sobrecrecimiento bacteriano: en la mayoría (pero no todos) de los centros se hacía la recogida de orinas minutadas con medidas para evitar el sobrecrecimiento bacteriano. Son válidas tanto la adición de inhibidores del crecimiento bacteriano (por ejemplo, timol) como la conservación refrigerada durante la recogida. El sobrecrecimiento bacteriano puede alterar la orina por consumo de citrato y por modificación del pH, principalmente. A su vez, estos cambios y la propia presencia de las bacterias podrían inducir la aparición de cristales no existentes en la orina durante su tránsito por el aparato urinario del individuo a estudio.
- Conocimiento sobre el proceso por parte de los clínicos: frecuentemente, las muestras no se procesaban en el propio centro y, especialmente en esos casos, no se conocía bien la metodología empleada. Esto no debería ser un problema siempre y cuando la metodología de procesado de las muestras desde que son entregadas sea correcta, pero se sabe que en la práctica no siempre es así. El transporte de muestras puede añadir un riesgo de alteración de la muestra por exposición a diversos mecanismos (sedimentación, posible crecimiento bacteriano, alteración pH)^{80,82,83}.

De todas estas observaciones y la discusión pública se derivó la sugerencia de elaborar un documento de consenso sobre la recogida y procesamiento de muestras en el estudio metabólico de la litiasis renal pediátrica, que se encuentra en elaboración. El objetivo final es

homogeneizar la práctica clínica y metodología en el ámbito del estudio metabólico de la litiasis renal pediátrica, de acuerdo con la evidencia científica y a partir de las oportunidades de mejora observadas.

5.3. Del documento de consenso para el estudio metabólico urinario de la litiasis renal pediátrica

La elaboración del documento ha permitido incorporar la visión de especialistas clínicos y de medicina de laboratorio, haciendo una revisión exhaustiva de la literatura actual sobre el estudio metabólico del paciente litiásico en la edad pediátrica, y las especificaciones técnicas de la recogida y procesamiento de las muestras.

El grado de evidencia de la literatura disponible no ha permitido usar una metodología GRADE⁸⁴, realizándose en cambio unas recomendaciones consensuadas entre los participantes en función de la bibliografía revisada.

El objetivo final es que la difusión del documento entre los especialistas clínicos que atienden a estos pacientes y los especialistas de laboratorio que participan en el procesamiento de las muestras mejore la obtención de resultados representativos de la enfermedad litiásica de cada sujeto. Así, se conseguiría tanto una determinación de los parámetros necesarios como una recogida y procesamiento adecuados que eviten alteraciones en dichas muestras. Los médicos que atiendan a estos pacientes deben tener una formación especializada que permita comprender los mecanismos fisicoquímicos y las enfermedades relacionadas con la litiasis renal. Los nefrólogos pediátricos serán habitualmente los especialistas con mejores bases de conocimiento para esta tarea, si bien deberían realizar una actualización continua en este campo⁸⁵. Deberán contar con otros especialistas, principalmente urólogos pediátricos, que también deberán tener una formación específica.

Específicamente en cuanto al estudio de los cálculos renales, la literatura indica que debe abandonarse el análisis bioquímico y que las técnicas aceptables son la microscopía estereoscópica, la microscopía electrónica de barrido con microanálisis por difracción de rayos X y la espectroscopía de infrarrojos^{37,39,61}. Estas tres técnicas son utilizadas en el Laboratorio de Investigación en Litiasis Renal de la Universitat de les Illes Balears. Junto con la amplia experiencia acumulada, esto ofrece un estudio de calidad de los cálculos.

5.4. Recomendaciones finales

De todo lo expuesto a lo largo de este documento y como antesala de las conclusiones, aunque también en relación con ellas, extraemos las siguientes recomendaciones:

- En el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con litiasis renal pediátrica deberían valorarse tanto su historia clínica como el estudio metabólico urinario, las pruebas de imagen y el estudio del cálculo para entender lo mejor posible la génesis del mismo, adecuar el tratamiento y prevenir recurrencias.
- La adecuación de la práctica clínica y de laboratorio al documento de consenso elaborado debería mejorar la fiabilidad de los estudios metabólicos urinarios, dentro de las limitaciones en el grado de evidencia científica de las recomendaciones aportadas. Dichas recomendaciones quedan resumidas en su apartado final (Recomendaciones y puntos claves).
- El estudio y el manejo de la litiasis renal son complejos. Por tanto, creemos que deberían realizarse por parte de personal de laboratorio especializado para obtener resultados fiables. En especial, el estudio de los cálculos requiere adiestramiento específico y la utilización de, al menos, alguna de las técnicas aceptadas actualmente: microscopía estereoscópica, espectroscopía de infrarrojos y microscopía electrónica de barrido con microanálisis por difracción de rayos X. Una descripción y clasificación tipológica precisa del cálculo ayuda a entender los mecanismos etiopatogénicos subyacentes.
- Los nefrólogos pediátricos, por su conocimiento en la fisiología y fisiopatología renal junto con la formación clínica en pediatría, deberían estar implicados en el estudio y tratamiento de estos pacientes. Deberían coordinarse con equipos quirúrgicos especializados en Urología Pediátrica. Estos profesionales, junto con los especialistas de Laboratorio formados específicamente, y trabajando en estrecha relación, constituirían un equipo multidisciplinar ideal para el diagnóstico y tratamiento de la litiasis renal pediátrica.

6. CONCLUSIONES

Las principales **conclusiones** derivadas de este estudio son las siguientes:

- La incidencia y prevalencia de la litiasis renal pediátrica en España es desconocida. Este estudio no puede resolver esta cuestión, pero sugiere que podría ser menor que en otros países desarrollados donde se ha estudiado.
- El tipo de cálculo más prevalente en nuestro estudio era el oxalato cálcico dihidrato. El fosfato amónico magnésico era relativamente frecuente en menores de 6 años.
- Los cálculos de hidroxapatita constituían un porcentaje relativamente pequeño pero mayor que en adultos. La posibilidad de una acidosis tubular renal distal debería valorarse siempre en estos cálculos.
- La orientación diagnóstica de litiasis genética (monogénica) en los pacientes era mejorable: era errónea o no se había considerado en varios de los casos.
- La enfermedad litiásica renal afectaba con mucha mayor frecuencia a varones que mujeres, con una proporción de 4:1 (en mayores de 6 años, 3:1).
- El antecedente familiar de litiasis renal era frecuente, especialmente en los pacientes con litiasis cálcicas y en los mayores de 6 años.
- Por el contrario, el antecedente personal de infección urinaria era frecuente sobre todo en los pacientes menores de 6 años, independientemente de la composición del cálculo.
- El diagnóstico como hallazgo casual era frecuente en menores de 6 años.
- Era necesario recurrir a diversas técnicas para facilitar la expulsión o la extracción del cálculo con relativa frecuencia, principalmente en los menores de 6 años.
- El hallazgo de un cociente calcio/citrato $>0,33$ mg/mg resultaba sugerente de la existencia de litiasis de oxalato cálcico dihidrato o de hidroxapatita. Su valor predictivo para el tipo exacto de cálculo, así como el del resto de parámetros metabólicos urinarios, era bajo. La edad mayor a 6 años y los antecedentes familiares de litiasis resultaban sugerentes de litiasis cálcica.
- El estudio de la litiasis renal pediátrica no está suficientemente sistematizado y no siempre se adecúa a la evidencia científica disponible, que es de irregular calidad.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Edvardsson VO, Ingvarsdottir SE, Palsson R, Indridason OS. Incidence of kidney stone disease in Icelandic children and adolescents from 1985 to 2013: results of a nationwide study. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(8):1375-1384. doi:10.1007/s00467-018-3947-x
2. Hernandez JD, Ellison JS, Lendvay TS. Current trends, evaluation, and management of pediatric nephrolithiasis. *JAMA Pediatr.* 2015;169(10):964-970. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.1419
3. Cambareri GM, Kovacevic L, Bayne AP, et al. National multi-institutional cooperative on urolithiasis in children: Age is a significant predictor of urine abnormalities. *J Pediatr Urol.* 2015;11(4):218-223. doi:10.1016/j.jpuro.2015.04.021
4. Monico CG, Milliner DS. Genetic determinants of urolithiasis. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(3):151-162. doi:10.1038/nrneph.2011.211
5. Sharma AP, Filler G. Epidemiology of pediatric urolithiasis. *Indian J Urol.* 2010;26(4):516-522. doi:10.4103/0970-1591.74450
6. Kovacevic L, Wolfe-Christensen C, Edwards L, Sadaps M, Lakshmanan Y. From hypercalciuria to hypocitraturia - A shifting trend in pediatric urolithiasis? *J Urol.* 2012;188(4 SUPPL.):1623-1627. doi:10.1016/j.juro.2012.02.2562
7. Hoppe B. Editorial commentary: Urinary excretion of calcium, magnesium, phosphate, citrate, oxalate, and uric acid by healthy schoolchildren using a 12-h collection protocol. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(11):2065-2067. doi:10.1007/s00467-014-2925-1
8. Hoppe B, Kemper MJ. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:403-413. doi:10.1007/s00467-008-1073-x
9. Lancina Martín JA. Estudio metabólico. Cómo hacerlo accesible, útil y generalizado. *Arch Esp Urol.* 2017;70(1):71-90.
10. Rodriguez A, Saez-Torres C, Mir C, et al. Effect of sample time on urinary lithogenic risk indexes in healthy and stone-forming adults and children. *BMC Urol.* 2018;18(1). doi:10.1186/s12894-018-0430-8
11. Porowski T, Kirejczyk JK, Zoch-Zwierz W, et al. Assessment of lithogenic risk in children based on a morning spot urine sample. *Int Braz J Urol.* 2011;37(4):556-556. doi:10.1590/S1677-55382011000400030
12. Hong YH, Dublin N, Razack AH, Mohd MA, Husain R. Twenty-four Hour and Spot Urine Metabolic Evaluations: Correlations Versus Agreements. *Urology.* 2010;75(6):1294-1298. doi:10.1016/j.urology.2009.08.061
13. Hinck BD, Ganesan V, Tarplin S, et al. Can a Simplified 12-Hour Nighttime Urine Collection

Predict Urinary Stone Risk? *Urology*. 2017;108:40-45. doi:10.1016/j.urology.2017.06.028

14. Sáez-Torres C, Rodrigo D, Grases F, 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. doi:10.1007/s00467-014-2755-1
15. Ubetagoyena Arrieta M, Corera Casty MN, Martínez Saenz De Jubera J, González Hospitaler MT, Areses Trapote R, Pérez-Yarza EG. Evaluación del perfil de riesgo litógeno en niños con litiasis renal. *Arch Esp Urol*. 2015;68(4):429-434.
16. Rodrigo Jiménez MD, Sáez-Torres MC, Lumbreras Fernández J. Litiasis renal y nefrocalcinosis. In: García JJ, Cruz O, Mintegui S MJ, ed. *Manual de Pediatría*. 4ª. Madrid: Ergon; 2019:1186-1190.
17. De Paolis E, Scaglione GL, De Bonis M, Minucci A, Capoluongo E. CYP24A1 and SLC34A1 genetic defects associated with idiopathic infantile hypercalcemia: From genotype to phenotype. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57(11):1650-1667. doi:10.1515/cclm-2018-1208
18. Nesterova G, Malicdan MC, Yasuda K, et al. 1,25-(OH)₂D-24 Hydroxylase (CYP24A1) Deficiency as a Cause of Nephrolithiasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(4):649-657. doi:10.2215/CJN.05360512
19. Sikora P, Zajaczkowska M, Hoppe B. Assessment of crystallization risk formulas in pediatric calcium stone-formers. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(10):1997-2003. doi:10.1007/s00467-009-1167-0
20. Werness PG, Brown CM, Smith LH, Finlayson B. EQUIL2: a BASIC computer program for the calculation of urinary saturation. *J Urol*. 1985;134(6):1242-1244. doi:10.1016/s0022-5347(17)47703-2
21. Laube N, Labeledzke V, Hergarten S, Hesse A. Determination of urinary calcium-oxalate formation risk with BONN-Risk-Index and EQUIL applied to a family. *J Chem Inf Comput Sci*. 2002;42(3):633-639. doi:10.1021/ci0102620
22. Sikora P, Zajaczkowska M, Hoppe B. Assessment of crystallization risk formulas in pediatric calcium stone-formers. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(10):1997-2003. doi:10.1007/s00467-009-1167-0
23. Kenny J-ES, Goldfarb DS. Update on the pathophysiology and management of uric acid renal stones. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12(2):125-129. doi:10.1007/s11926-010-0089-y
24. Grases F, Costa-Bauza A, Prieto RM, et al. Urinary lithogenesis risk tests: comparison of a commercial kit and a laboratory prototype test. *Scand J Urol Nephrol*. 2011;45(5):312-318. doi:10.3109/00365599.2011.584551

25. Grases F, Garcia-Ferragut L, Costa-Bauza A, Conte A, García-Raja AM. Simple test to evaluate the risk of urinary calcium stone formation. *Clin Chim Acta*. 1997;263:43-55.
26. Galan JA, Conte A, Llobera A, Costa-Bauza A, Grases F. A comparative study between etiological factors of calcium oxalate monohydrate and calcium oxalate dihydrate urolithiasis. *Urol Int*. 1996;56(2):79-85. doi:10.1159/000282816
27. Habbig S, Beck BB, Hoppe B. Nephrocalcinosis and urolithiasis in children. *Kidney Int*. 2011;80(12):1278-1291. doi:10.1038/ki.2011.336
28. García Nieto VM, Pérez Bastida XI, Salvador Cañibano M, García Rodríguez VE, Monge Zamorano M, Luis Yanes MI. Cuantificación del riesgo de formación de cálculos cálcicos en la orina correspondiente a 2 momentos del día en un grupo de niños estudiados para descartar prelitiasis. *Nefrología*. 2018;38(3):267-272. doi:10.1016/j.nefro.2017.07.004
29. Moreira Guimarães Penido MG, de Sousa Tavares M. Pediatric primary urolithiasis: Symptoms, medical management and prevention strategies. *World J Nephrol*. 2015;4(4):444-454. doi:10.5527/wjn.v4.i4.444
30. Alatab S, Pourmand G, El Howairis MEF, et al. National profiles of urinary calculi: A comparison between developing and developed worlds. *Iran J Kidney Dis*. 2016;10(2):51-61.
31. Romero V, Akpınar H, Hospital L. Kidney Stones : A Global Picture of Prevalence , Incidence , and. *Rev Urol*. 2016;12(May):86-96. doi:10.3909/riu0459
32. Ferraro PM, Curhan GC, Gambaro G, Taylor EN. Total, dietary, and supplemental Vitamin C intake and risk of incident kidney stones. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(3). doi:10.1053/j.ajkd.2015.09.005
33. Gambaro G, Croppi E, Coe F, et al. Metabolic diagnosis and medical prevention of calcium nephrolithiasis and its systemic manifestations: a consensus statement. *J Nephrol*. 2016;29(6):715-734. doi:10.1007/s40620-016-0329-y
34. Skolarikos A, Straub M, Knoll T, et al. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines. *Eur Urol*. 2015;67(4):750-763. doi:10.1016/j.eururo.2014.10.029
35. Türk C, Petřík A, Sarica K, et al. EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis. *Eur Urol*. 2016;69(3):468-474. doi:10.1016/j.eururo.2015.07.040
36. Türk C, Knoll T, Petrik a, et al. Pocket Guidelines on urolithiasis. *Eur Urol*. 2014;40(4):362-371. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23328170>.
37. Garcia-Garcia S, Millán-Rodríguez F, Rousaud-Barón F, et al. Por qué y cómo hemos de analizar los cálculos urinarios. *Actas Urol Esp*. 2011;35(6):354-362.

doi:10.1016/j.acuro.2011.01.017

38. Cloutier J, Villa L, Traxer O, Daudon M. Kidney stone analysis: "Give me your stone, I will tell you who you are!" *World J Urol.* 2014;33(2):157-169. doi:10.1007/s00345-014-1444-9
39. Hesse A, Kruse R, Geilenkeuser W-J, Schmidt M. Quality control in urinary stone analysis: results of 44 ring trials (1980-2001). *Clin Chem Lab Med.* 2005;43(3):298-303. doi:10.1515/CCLM.2005.051
40. Pietropaolo A, Proietti S, Jones P, et al. Trends of intervention for paediatric stone disease over the last two decades (2000-2015): A systematic review of literature. *Arab J Urol Arab J Urol (Official J Arab Assoc Urol.* 2017;15:306-311. doi:10.1016/j.aju.2017.10.006
41. Tekgül S, Riedmiller H, Dogan HS, et al. *Guidelines on Paediatric Urology.*; 2013.
42. Telli O, Hamidi N, Bagci U, et al. What happens to asymptomatic lower pole kidney stones smaller than 10 mm in children during watchful waiting? *Pediatr Nephrol.* 2017;32(5):853-857. doi:10.1007/s00467-016-3570-7
43. Grases F, Costa-Bauza A, Ramis M, Montesinos V, Conte A. Simple classification of renal calculi closely related to their micromorphology and etiology. *Clin Chim Acta.* 2002;322(1-2):29-36. doi:10.1016/s0009-8981(02)00063-3
44. Issler N, Dufek S, Kleta R, Bockenbauer D, Smeulders N, Van't Hoff W. Epidemiology of paediatric renal stone disease: a 22-year single centre experience in the UK. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):1-8. doi:10.1186/s12882-017-0505-x
45. Moreira Guimarães Penido MG. *Latin American Pediatric Urolithiasis Register: A Preliminary Report.*; 2016. doi:10.1007/s00467-016-3467-5
46. Chang HC, Tzou DT, Usawachintachit M, et al. Rationale and Design of the Registry for Stones of the Kidney and Ureter (ReSKU): A Prospective Observational Registry to Study the Natural History of Urolithiasis Patients. *J Endourol.* 2016;30(12):1332-1338. doi:10.1089/end.2016.0648
47. Instituto Nacional de Estadística (INE). *Cifras de Población 1-1-2017 y Estadística Migraciones 2016 (Provisionales) (2/16) Evolución Del Crecimiento Anual de La Población de España (2012-2016). Porcentajes.* Vol 2016.; 2017. https://www.ine.es/prensa/cp_2017_p.pdf.
48. Institut d'Estadística de les Illes Balears. Población pediátrica Balears 2014. https://www.caib.es/ibestat/estadistiques/2342e539-a3d4-4c30-a081-3ca230aebdaa/79dbd1b1-fc19-49db-b6c6-4167b32924ce/es/pad_t1b1_13.px. Published 2014.
49. Ward JB, Feinstein L, Pierce C, et al. Pediatric Urinary Stone Disease in the United States:

- The Urologic Diseases in America Project. *Urology*. 2019;129:180-187. doi:10.1016/j.urology.2019.04.012
50. Asociación Española de Pediatría. *Libro Blanco de Las Especialidades Pediátricas*. 1st ed. Madrid: Exlibris Ediciones, S.L.; 2011.
 51. Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease. *J Clin Invest*. 2005;115(10):2598-2608. doi:10.1172/JCI26662
 52. Hernandez JD, Ellison JS, Lendvay TS. Current trends, evaluation, and management of pediatric nephrolithiasis. *JAMA Pediatr*. 2015;169(10):964-970. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.1419
 53. Hoppe B, Kemper MJ. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(3):403-413. doi:10.1007/s00467-008-1073-x
 54. Tiselius HG, Daudon M, Thomas K, Seitz C. Metabolic Work-up of Patients with Urolithiasis: Indications and Diagnostic Algorithm. *Eur Urol Focus*. 2017;3(1):62-71. doi:10.1016/j.euf.2017.03.014
 55. Carbonell JM, Vázquez Martul M, Baeza J, Vila S, Arnáiz P, Ecija JL. Excreción urinaria de calcio y sodio en niños normales. *Nefrología*. 1999;XIX(3):223-230.
 56. Murer L, Benetti E, Artifoni L. Embryology and genetics of primary vesico-ureteric reflux and associated renal dysplasia. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(6):788-797. doi:10.1007/s00467-006-0390-1
 57. Weber S. Genetic Aspects of Human Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *Kidney Dev Dis Repair Regen*. 2015;128(1):265-274. doi:10.1016/B978-0-12-800102-8.00021-7
 58. Seifan M, Berenjian A. Microbially induced calcium carbonate precipitation: a widespread phenomenon in the biological world. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2019;103(12):4693-4708. doi:10.1007/s00253-019-09861-5
 59. Zafar MN, Ayub S, Tanwri H, Naqvi SAA, Rizvi SAH. Composition of Urinary Calculi in Infants: A Report from an Endemic Country. *Urolithiasis*. 2018;46:445-452. doi:10.1016/j.juro.2018.02.028
 60. Daudon M, Jungers P, Bazin D, Williams JC. Recurrence rates of urinary calculi according to stone composition and morphology. *Urolithiasis*. 2018;46(5):459-470. doi:10.1007/s00240-018-1043-0
 61. Cloutier J, Villa L, Traxer O, Daudon M. Kidney stone analysis: "Give me your stone, I will tell you who you are!" *World J Urol*. 2014;33(2):157-169. doi:10.1007/s00345-014-1444-9

62. Mir Perelló C, Sáez-Torres Barroso C, Rodrigo Jiménez D, et al. Relación entre la percepción del consumo oral de líquidos y el volumen urinario en población sana. *Pediatr Aten Primaria*. 2017;19(75):223-229.
63. Morales LJ, Salvador G, Pedret V, Llop ES. *Muestras de Orina de 24 Horas y Orina Reciente Para La Medición de Las Magnitudes Biológicas Más Comunes*. Barcelona: Comité de Comunicación de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio; 2017.
64. Srivastava T, Winston MJ, Auron A, Alon US. Urine Calcium/Citrate Ratio in Children With Hypercalciuric Stones. *Pediatr Res*. 2009;66(1):85-90.
65. Sáez-Torres C, Grases F, Rodrigo D, García-Raja AM, Gómez C, Frontera G. Risk factors for urinary stones in healthy schoolchildren with and without a family history of nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(4):639-645. doi:10.1007/s00467-012-2368-5
66. Ruiz Plaza X. Estudio sobre los factores implicados en la litiasis renal bilateral. 2017. doi:10.1017/CBO9781107415324.004
67. Gambaro G, Croppi E, Coe F, et al. Metabolic diagnosis and medical prevention of calcium nephrolithiasis and its systemic manifestations: a consensus statement. *J Nephrol*. 2016;29(6). doi:10.1007/s40620-016-0329-y
68. Guimerà J, Martínez A, Tubau V, et al. Prevalence of distal renal tubular acidosis in patients with calcium phosphate stones. *World J Urol*. 2019. doi:10.1007/s00345-019-02804-9
69. Grases F, Rodriguez A, Berga F, et al. A new device for simple and accurate urinary pH testing by the Stone-former patient. *Springerplus*. 2014;3:1-5. <http://www.springerplus.com/content/3/1/209>.
70. Kwong T, Robinson C, Spencer D, Wiseman OJ, Karet Frankl FE. Accuracy of urine pH testing in a regional metabolic renal clinic: Is the dipstick accurate enough? *Urol Res*. 2013;41(2):129-132. doi:10.1007/s00240-013-0546-y
71. Ilyas R, Chow K, Young JG. What is the best method to evaluate urine ph? a trial of three urinary ph measurement methods in a stone clinic. *J Endourol*. 2015;29(1):70-74. doi:10.1089/end.2014.0317
72. Merino-Salas S, Arrabal-Polo MA, Del M, Cano-García C, Arrabal-Martín M. Nefrolitiasis cálcica inducida por topiramato. *Casos Clínicos Arch Esp Urol*. 2014;67(3):284-287.
73. Ogawa Y. Circadian rhythms of urinary saturation levels of calcium oxalate and calcium phosphate in normal male individuals. *Hinyokika Kyo*. 1993;39(9):785-789.
74. DeFoor WR, Jackson E, Minevich E, et al. The risk of recurrent urolithiasis in children is dependent on urinary calcium and citrate. *Urology*. 2010;76(1):242-245.

doi:10.1016/j.urology.2009.09.084

75. Ahlstrand C, Larsson L, Tiselius HG. Variations in urine composition during the day in patients with calcium oxalate stone disease. *J Urol.* 1984;131(1):77-81. doi:10.1016/s0022-5347(17)50211-6
76. Kirejczyk JK, Porowski T, Konstantynowicz J, et al. Urinary citrate excretion in healthy children depends on age and gender. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(9):1575-1582. doi:10.1007/s00467-014-2806-7
77. Garcia-Nieto V, Luis-Yanez MI, Fraga Bilbao F. Litiasis Renal. *Nefrol al Día.* 2018. doi:10.1157/13068212
78. Negri AL, Spivacow FR, Del Valle EE. La dieta en el tratamiento de la litiasis renal bases fisiopatológicas. *Med.* 2013;73(3):267-271.
79. Türk C, Knoll T, Petrik A, et al. Guidelines on Urolithiasis. *J Urol.* 2007;178(6):2418-2434.
80. Feres MC, Bini R, De Martino MC, et al. Implications for the use of acid preservatives in 24-hour urine for measurements of high demand biochemical analytes in clinical laboratories. *Clin Chim Acta.* 2011;412(23-24):2322-2325. doi:10.1016/j.cca.2011.08.033
81. Sodi R, Bailey LB, Glaysher J, et al. Acidification and urine calcium: Is it a preanalytical necessity? *Ann Clin Biochem.* 2009;46(6):484-487. doi:10.1258/acb.2009.009027
82. Yilmaz G, Yilmaz FM, Hakligör A, Yücel D. Are preservatives necessary in 24-hour urine measurements? *Clin Biochem.* 2008;41(10-11):899-901. doi:10.1016/j.clinbiochem.2008.03.002
83. Ferraz RRN, Baxmann AC, Ferreira LG, et al. Preservation of urine samples for metabolic evaluation of stone-forming patients. *Urol Res.* 2006;34(5):329-337. doi:10.1007/s00240-006-0064-2
84. Jaeschke R, Williams JW, Craig J. GRADE: grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ.* 2008;336:1106-1110.
85. Rodriguez Cuellar CI, Wang PZT, Freundlich M, Filler G. Educational review: role of the pediatric nephrologists in the work-up and management of kidney stones. *Pediatr Nephrol.* 2019;published. doi:10.1007/s00467-018-4179-9

ANEXO 1. DOCUMENTO DE CONSENSO

El texto del documento de consenso no se encuentra disponible en la versión para repositorio institucional. Ver referencia en página X.

ANEXO II. CERTIFICADOS DE CONFORMIDAD DE LOS COAUTORES DE LA PUBLICACIÓN DERIVADA



Benito Amil, como coautor del siguiente artículo:

Javier Lumbreras, Luis Javier Morales, Benito Amil, Patricia Fernández, José Cabrera, Ana María García-Raja, Virginia Cantos, Cristina Gómez-Cobo, Laura Espinosa, Carlos Macías, Sara González, Beatriz Huertes, Esther Trillo. Estudio metabólico urinario para el diagnóstico y seguimiento de la litiasis renal en pacientes pediátricos. Documento de consenso. Pendiente de publicación.

DECLARO:

Que acepto que el/la Sr./Sra. Javier Lumbreras Fernández presente los artículos anteriormente citados como autor principal y formen parte de su tesis doctoral. Dichos artículos no podrán formar parte, en ningún caso, de otra tesis doctoral.

Y para que quede constancia de ello, firmo este documento.

Firma:

Benito Amil Pérez
76706276 B

Palma de Mallorca, 21 de Enero de 2020



José Cabrera, como coautor del siguiente artículo:

Javier Lumbreras, Luis Javier Morales, Benito Amil, Patricia Fernández, José Cabrera, Ana María García-Raja, Virginia Cantos, Cristina Gómez-Cobo, Laura Espinosa, Carlos Macías, Sara González, Beatriz Huertes, Esther Trillo. Estudio metabólico urinario para el diagnóstico y seguimiento de la litiasis renal en pacientes pediátricos. Documento de consenso. Pendiente de publicación.

DECLARO:

Que acepto que el/la Sr./Sra. Javier Lumbreras Fernández presente los artículos anteriormente citados como autor principal y formen parte de su tesis doctoral. Dichos artículos no podrán formar parte, en ningún caso, de otra tesis doctoral.

Y para que quede constancia de ello firma este documento.

Firma

Palma de Mallorca, [fecha] 21. Enero - 2020



Universitat
de les Illes Balears

Virginia Cantos Pastor, como coautor del siguiente artículo:

Javier Lumbreras, Luis Javier Morales, Benito Amíl, Patricia Fernández, José Cabrera, Ana María García-Raja, Virginia Cantos, Cristina Gómez-Cobo, Laura Espinosa, Carlos Macías, Sara González, Beatriz Huertes, Esther Trillo. Estudio metabólico unario para el diagnóstico y seguimiento de la litiasis renal en pacientes pediátricos. Documento de consenso. Pendiente de publicación.

DECLARO:

Que acepto que el/la Sr./Sra. Javier Lumbreras Fernández presente los artículos anteriormente citados como autor principal y formen parte de su tesis doctoral. Dichos artículos no podrán formar parte, en ningún caso, de otra tesis doctoral.

Y para que quede constancia de ello firmo este documento.

Firma

Palma de Mallorca, [fecha]



Universitat
de les Illes Balears

Laura Espinosa, como coautor del siguiente artículo:

Javier Lumbreras, Luis Javier Morales, Benito Amil, Patricia Fernández, José Cabrera, Ana María García-Raja, Virginia Cantos, Cristina Gómez-Cobo, Laura Espinosa, Carlos Macías, Sara González, Beatriz Huertes, Esther Trillo. Estudio metabólico urinario para el diagnóstico y seguimiento de la litiasis renal en pacientes pediátricos. Documento de consenso. Pendiente de publicación.

DECLARO:

Que acepto que el/la Sr./Sra. Javier Lumbreras Fernández presente los artículos anteriormente citados como autor principal y formen parte de su tesis doctoral. Dichos artículos no podrán formar parte, en ningún caso, de otra tesis doctoral.

Y para que quede constancia de ello firmo este documento.

Firma

Palma de Mallorca, [fecha]

(con firma electrónica en el documento adjuntado)



Cristina Gómez Cobo, como coautor del siguiente artículo:

Javier Lumbreras, Luis Javier Morales, Benito Amil, Patricia Fernández, José Cabrera, Ana María García-Raja, Virginia Cantos, Cristina Gómez-Cobo, Laura Espinosa, Carlos Macías, Sara González, Beatriz Huertes, Esther Trillo. Estudio metabólico urinario para el diagnóstico y seguimiento de la litiasis renal en pacientes pediátricos. Documento de consenso. Pendiente de publicación.

DECLARO:

Que acepto que el/la Sr./Sra. Javier Lumbreras Fernández presente los artículos anteriormente citados como autor principal y formen parte de su tesis doctoral. Dichos artículos no podrán formar parte, en ningún caso, de otra tesis doctoral.

Y para que quede constancia de ello firmo este documento.

Firma

Palma de Mallorca, 21/01/2020



Patricia Fernández-Riejos, como coautor del siguiente artículo:

Javier Lumbreras, Luis Javier Morales, Benito Amil, Patricia Fernández, José Cabrera, Ana María García-Raja, Virginia Cantos, Cristina Gómez-Cobo, Laura Espinosa, Carlos Macías, Sara González, Beatriz Huertes, Esther Trillo. Estudio metabólico urinario para el diagnóstico y seguimiento de la litiasis renal en pacientes pediátricos. Documento de consenso. Pendiente de publicación.

DECLARO:

Que acepto que el/la Sr./Sra. Javier Lumbreras Fernández presente los artículos anteriormente citados como autor principal y formen parte de su tesis doctoral. Dichos artículos no podrán formar parte, en ningún caso, de otra tesis doctoral.

Y para que quede constancia de ello firmo este documento.

Firma

Dra. Patricia Fernández-Riejos

En Sevilla a 29 de Enero de 2020



Ana María García Raja, como coautor del siguiente artículo:
Javier Lumbreras, Luis Javier Morales, Benito Amil, Patricia Fernández, José Cabrera, Ana María García-Raja, Virginia Cantos, Cristina Gómez-Cobo, Laura Espinosa, Carlos Macías, Sara González, Beatriz Huertes, Esther Trillo. Estudio metabólico urinario para el diagnóstico y seguimiento de la litiasis renal en pacientes pediátricos. Documento de consenso. Pendiente de publicación.

DECLARO:

Que acepto que el/la Sr./Sra. Javier Lumbreras Fernández presente los artículos anteriormente citados como autor principal y formen parte de su tesis doctoral. Dichos artículos no podrán formar parte, en ningún caso, de otra tesis doctoral.

Y para que quede constancia de ello firmo este documento.

Firma

Palma de Mallorca, [fecha]

10/21/2020



Universitat
de les Illes Balears

Sara González, como coautor del siguiente artículo:
Javier Lumbreras, Luis Javier Morales, Benito Amil, Patricia Fernández, José Cabrera,
Ana María García-Raja, Virginia Cantos, Cristina Gómez-Cobo, Laura Espinosa, Carlos
Macías, Sara González, Beatriz Huertes, Esther Trillo. Estudio metabólico urinario para
el diagnóstico y seguimiento de la litiasis renal en pacientes pediátricos. Documento de
consenso. Pendiente de publicación.

DECLARO:

Que acepto que el/la Sr./Sra. Javier Lumbreras Fernández presente los artículos
anteriormente citados como autor principal y formen parte de su tesis doctoral. Dichos
artículos no podrán formar parte, en ningún caso, de otra tesis doctoral.

Y para que quede constancia de ello firmo este documento.

Firma

Palma de Mallorca, [fecha] 13/01/2020



Beatriz Huertes, como coautor del siguiente artículo:

Javier Lumbreras, Luis Javier Morales, Benito Amil, Patricia Fernández, José Cabrera, Ana María García-Raja, Virginia Cantos, Cristina Gómez-Cobo, Laura Espinosa, Carlos Maclas, Sara González, Beatriz Huertes, Esther Trillo.

Estudio metabólico urinario para el diagnóstico y seguimiento de la litiasis renal en pacientes pediátricos. Documento de consenso. Pendiente de publicación.

DECLARO:

Que acepto que el/la Sr./Sra. Javier Lumbreras Fernández presente los artículos anteriormente citados como autor principal y formen parte de su tesis doctoral. Dichos artículos no podrán formar parte, en ningún caso, de otra tesis doctoral.

Y para que quede constancia de ello firmo este documento.

Firma

Beatriz Huertes Díaz

Palma de Mallorca, [fecha]

28/1/2020



Carlos Macías, como coautor del siguiente artículo:
Javier Lumbreras, Luis Javier Morales, Benito Amil, Patricia Fernández, José Cabrera,
Ana María García-Raja, Virginia Cantos, Cristina Gómez-Cobo, Laura Espinosa, Carlos
Macías, Sara González, Beatriz Huertes, Esther Trillo. Estudio metabólico urinario para
el diagnóstico y seguimiento de la litiasis renal en pacientes pediátricos. Documento de
consenso. Pendiente de publicación.

DECLARO:

Que acepto que el/la Sr./Sra. Javier Lumbreras Fernández presente los artículos
anteriormente citados como autor principal y formen parte de su tesis doctoral. Dichos
artículos no podrán formar parte, en ningún caso, de otra tesis doctoral.

Y para que quede constancia de ello firmo este documento,

Firma

Fdo. Carlos Macías
Córdoba, 22 enero 2020

Palma de Mallorca, [fecha]



Luis Javier Morales, como coautor del siguiente artículo:

Javier Lumbreras, Luis Javier Morales, Benito Amil, Patricia Fernández, José Cabrera, Ana María García-Raja, Virginia Cantos, Cristina Gómez-Cobo, Laura Espinosa, Carlos Macías, Sara González, Beatriz Huertes, Esther Trillo. Estudio metabólico urinario para el diagnóstico y seguimiento de la litiasis renal en pacientes pediátricos. Documento de consenso. Pendiente de publicación.

DECLARO:

Que acepto que el/la Sr./Sra. Javier Lumbreras Fernández presente los artículos anteriormente citados como autor principal y formen parte de su tesis doctoral. Dichos artículos no podrán formar parte, en ningún caso, de otra tesis doctoral.

Y para que quede constancia de ello firmo este documento.

Firma

Palma de Mallorca, [fecha]

24/1/2020



Esther Trillo Bris, como coautor del siguiente artículo:

Javier Lumbreras, Luis Javier Morales, Benito Amil, Patricia Fernández, José Cabrera, Ana María García-Raja, Virginia Cantos, Cristina Gómez-Cobo, Laura Espinosa, Carlos Macías, Sara González, Beatriz Huertes, Esther Trillo. Estudio metabólico urinario para el diagnóstico y seguimiento de la litiasis renal en pacientes pediátricos. Documento de consenso. Pendiente de publicación.

DECLARO:

Que acepto que el/la Sr./Sra. Javier Lumbreras Fernández presente los artículos anteriormente citados como autor principal y formen parte de su tesis doctoral. Dichos artículos no podrán formar parte, en ningún caso, de otra tesis doctoral.

Y para que quede constancia de ello firmo este documento.

Firma

Palma de Mallorca, 22 enero de 2020