

# Evaluación de la enfermedad renal litiásica. Estudio metabólico

R. Areses Trapote, M.A. Urbieta Garagorri, M. Ubetagoyena Arrieta, T. Mingo Monge y D. Arruebarrena Lizarraga

Sección de Nefrología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Donostia. San Sebastián. España.

La litiasis renal es un proceso multifactorial en donde cada uno de los datos obtenidos del paciente (historia clínica, estudio por técnicas de imagen, análisis del cálculo, estudio metabólico y estudio fisicoquímico de la orina) muestra una faceta diferente de un mismo proceso, por lo que todos ellos deben ser valorados de forma conjunta. En la mitad de los pacientes, la formación de cálculos es secundaria a la presencia de alteraciones metabólicas en la orina, la más frecuente de las cuales es la hipercalcemia idiopática. La segunda causa es la infección y/o las malformaciones urinarias, mientras que los defectos enzimáticos hereditarios son muy poco frecuentes. Para poder realizar un estudio metabólico correcto, es imprescindible disponer de valores de referencia propios de la excreción urinaria de los metabolitos litogénicos (calcemia, uricosuria, oxaluria, citraturia, etc.), ya que dicha excreción depende de múltiples factores, variando entre las distintas publicaciones de la bibliografía. Debe realizarse un estudio fisicoquímico que valore las saturaciones de las distintas sales disueltas en la orina. Actualmente se considera que dichas saturaciones son un índice de gran utilidad para conocer el riesgo de cristalización y el riesgo litógeno de un paciente con litiasis, y para comprobar la eficacia del tratamiento. Por último, el perfil metabólico de la litiasis renal en el niño recuerda al descrito en el adulto, lo que sugiere que la predisposición a la litiasis renal comienza en la niñez. La detección precoz de las alteraciones metabólicas que existen en estos pacientes no solamente conseguirá disminuir la incidencia de la litiasis renal en el niño, sino también en el paciente adulto.

## Palabras clave:

*Litiasis renal. Metabolismo. Hipercalcemia. Hiperuricosuria. Hiperoxaluria. Hipocitraturia. Valores de referencia. Saturación urinaria.*

## EVALUATION OF RENAL STONE DISEASE: METABOLIC STUDY

Renal stone formation is a multifactorial process in which all the information obtained from the patient (medical history, imaging tests, stone analysis, metabolic study and physicochemical urine analysis) shows a different facet of the same process. Consequently, all these investigations should be evaluated together. In half of all patients, stone formation is secondary to the presence of metabolic alterations in urine, of which the most frequent is idiopathic hypercalcemia. The second most frequent cause is infection and/or urinary malformations, while hereditary enzyme defects are highly unusual. Reference values for urinary excretion of lithogenic metabolites (calcemia, uricosuria, oxaluria, citraturia, etc.) are essential for an adequate metabolic study, since urinary excretion depends on multiple factors, which have been described in the various publications in the literature. Physicochemical study evaluating saturation of the various salts dissolved in urine should be performed. These saturations are currently considered to be a highly useful index for determining the risk of crystallization and stone formation in patients with lithiasis and for evaluating the effectiveness of treatment. Lastly, the metabolic profile of renal lithiasis in children resembles that in adults, suggesting that predisposition to renal lithiasis begins in childhood. The early detection of the metabolic alterations observed in these patients will reduce the incidence of this disease in both children and adults.

## Key words:

*Renal lithiasis. Metabolism. Hypercalcemia. Hyperuricosuria. Hyperoxaluria. Hypocitraturia. Reference values. Urinary saturation.*

**Correspondencia:** Dr. R. Areses Trapote.  
Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Donostia.  
Pº Dr. Beguiristain, s/n. 20014 San Sebastián. Guipúzcoa. España.  
Correo electrónico: rareses@chdo.osakidetza.net

Recibido en julio de 2004.  
Aceptado para su publicación en julio de 2004.

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años el manejo del paciente litiasico ha experimentado modificaciones importantes. Esto se ha debido al desarrollo de nuevos procedimientos terapéuticos mucho menos invasivos para eliminar el cálculo de la vía urinaria, como la litotricia, entre otros. Como consecuencia, en este momento solamente un número reducido de pacientes necesitan técnicas de cirugía abierta en su tratamiento<sup>1</sup>. De forma paralela se ha producido un gran avance en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que dan lugar a la formación de cálculos. En la mayoría de los pacientes se van a poder detectar alteraciones metabólicas responsables de la enfermedad. Los grandes progresos en el campo de la biología molecular nos permiten conocer, además, cuáles son las alteraciones genéticas a partir de las cuales se producen muchas de estas alteraciones metabólicas. Basándose en estos datos, el tratamiento integral de la litiasis renal incluye no solamente la eliminación del cálculo de la vía urinaria, sino también la realización de un estudio metabólico completo que ponga en evidencia cuáles son sus causas, lo que nos permitirá llevar a cabo un tratamiento etiológico correcto y evitar la aparición de recurrencias<sup>2</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la litiasis renal en el niño, aunque mucho menor que en el adulto, no se conoce bien. Depende de factores genéticos, raciales, nutritivos, etc.; y varía ampliamente según la zona geográfica. En estudios tanto europeos como americanos se ha estimado que oscila entre 0,13 y 1,52 casos por cada 1.000 admisiones hospitalarias. Ocurre a todas las edades, aunque con mucha menor frecuencia por debajo de los 2 años, y a diferencia del adulto, apenas existen diferencias entre ambos sexos<sup>3-6</sup>.

La localización de los cálculos también varía según las distintas áreas geográficas. En Europa y Estados Unidos el 90% de los casos se localizan en la vía urinaria superior, mientras que en los países en vías de desarrollo (sudeste asiático y zonas de África) lo hacen preferentemente en la vejiga (litiasis vesical endémica). La composición de estos últimos es casi siempre de urato amónico, y su etiología, a diferencia de los países desarrollados, está en relación con una dieta rica en cereales, hipoproteica y pobre en fosfatos. Se ha comprobado que cuando en un país subdesarrollado mejora el nivel de vida, se produce una disminución de los cálculos vesicales y un aumento en el número de cálculos localizados en la vía urinaria superior. En los países desarrollados los cálculos vesicales son excepcionales, y cuando aparecen, son la consecuencia de anomalías anatómicas o funcionales de la vía urinaria inferior (vejiga neurógena, patología uretral, vejiga ileal, etc.). Finalmente, la litiasis renal tanto en el niño como en el adulto se caracteriza por sus frecuentes recurrencias, que según distintos estudios oscila entre el 7 y el 54%<sup>3,4,7</sup>.

## EVALUACIÓN DEL PACIENTE LITIASICO

A la hora de valorar a un paciente litiasico será necesario realizar una historia clínica completa, un análisis microbiológico de orina, un estudio por técnicas de imagen, un análisis de la composición del cálculo, un estudio bioquímico en sangre y orina y un estudio fisicoquímico de la orina. Los datos que se obtengan nos mostrarán facetas diferentes del proceso litiasico, por lo que nunca deberán valorarse aisladamente, sino de forma conjunta y coordinada.

### Historia clínica: sintomatología, antecedentes y exploración clínica

La sintomatología varía ampliamente con la edad y es tanto más difícil de interpretar cuanto más pequeño es el paciente. El síntoma más importante es el dolor producido por la movilización del cálculo a través de la vía urinaria. En el lactante casi siempre se manifiesta en forma de llanto inconsolable, y se puede confundir con el cólico del lactante. En el niño de mayor edad produce episodios de dolor abdominal más o menos localizado, a veces referido a zonas lumbares, y está presente en el 40-75% de las ocasiones. El cuadro típico de cólico nefrítico del adulto solamente aparece en el adolescente. La hematuria macro o microscópica está presente en el 30-90% de los casos, y puede acompañar o no al dolor abdominal. En el 20-50% de los pacientes puede aparecer un síndrome miccional con disuria, polaquiuria, etc., sobre todo en los cálculos vesicales y uretrales o cuando se asocia una infección urinaria. Otros síntomas menos frecuentes son la fiebre –sobre todo si hay infección urinaria–, los vómitos, la retención urinaria, etc. Algunos pacientes, principalmente los de menor edad, cursan de forma asintomática y el diagnóstico se produce de forma casual<sup>2,4,6-8</sup>.

Debe recordarse que existe un grupo no pequeño de pacientes, muchos de ellos con antecedentes familiares de litiasis, que sin haber formado cálculos todavía visibles, presentan una sintomatología similar a la de los pacientes litiasicos. Se trata de pacientes con alteraciones metabólicas en la orina como hipercalciuria, hiperuricosuria o hiperoxaluria, y que según estudios recientes, tienen un riesgo de litiasis varias veces superior al de la población pediátrica normal, la cual se producirá en muchos de ellos a lo largo de la evolución (situación de prelitiasis)<sup>2,4,6</sup>.

Además de buscar antecedentes familiares, siempre será necesario investigar la existencia de una historia litiasica anterior, identificando la edad de comienzo, el número total de cálculos formados y el tratamiento previo recibido. Algunas enfermedades metabólicas hereditarias, como la cistinuria, la hiperoxaluria primaria, etc., pueden manifestarse muy precozmente, en los primeros meses o años de vida.

Debe identificarse si hay antecedentes de inmovilización en relación con problemas traumatológicos, trastornos incapacitantes, como parálisis o de otro tipo, que hayan podido generar un síndrome de hipercalcemia-hipercalcúria casi siempre grave y secundario a un proceso de resorción ósea. Se interrogará sobre la administración previa de medicamentos que puedan haber inducido la aparición de alteraciones metabólicas importantes en la orina, como diuréticos, fármacos uricosúricos, aporte excesivo de vitaminas D o C, etc. Es preciso buscar especialmente la nefrocalcinosis o la litiasis renal producida por tratamientos prolongados con furosemida, como ocurre, por ejemplo, en el recién nacido pretérmino con enfermedad crónica pulmonar, o en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. Es imprescindible descartar patología digestiva, como diarrea crónica, celiaquía, fibrosis quística, o enfermedades inflamatorias crónicas, como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa. En estos procesos se produce una importante pérdida intestinal de agua, electrolitos, álcalis y calcio con la aparición de una orina concentrada y ácida, asociada a una hipocitruuria y una hiperoxaluria entérica. Todo esto da lugar a una alteración de la composición iónica de la orina que facilita la aparición de cálculos. Por último, debe tenerse en cuenta que en algunos pacientes el primer episodio de litiasis renal puede ser la expresión de una enfermedad sistémica, como el hiperparatiroidismo primario, la sarcoidosis, tumores de alto recambio celular como los linfomas (síndrome de lisis tumoral), etc. También puede indicar la presencia de otras enfermedades, como la acidosis tubular distal u otras tubulopatías más complejas<sup>4,6-8</sup>.

Es fundamental llevar a cabo una historia nutricional, indagando si existen desequilibrios dietéticos que con mucha frecuencia ocurren en los países desarrollados. Cuando las transgresiones dietéticas son importantes, se pueden producir cambios bioquímicos en la orina, que crearán un ambiente fisicoquímico en la misma que favorezca la cristalización. En general se acepta como dieta litogénica aquella que ofrece un aporte reducido de lípidos y/o un aporte excesivo de alimentos ricos en calcio, proteínas animales, oxalato y sal<sup>4,6-8</sup>.

La exploración física es útil para conocer las características del dolor abdominal (difuso, localizado, puñoperCUSión renal, etc.). Siempre se debe valorar, además, si existen signos o síntomas asociados indicativos de una enfermedad congénita o enfermedad renal crónica. Se medirá el peso, la talla y la presión arterial<sup>4,6-8</sup>.

Además de investigar si ha habido episodios de infección del tracto urinario previos, debe practicarse un estudio microbiológico de orina con el fin de descartar una infección urinaria activa, causante de una litiasis infectiva la cual es una de las etiologías más frecuentes en el niño, sobre todo si es producida por un germen productor de ureasa. Este tipo de cálculos son detectados preferentemente antes de los 5 años. Se trata de cálculos compues-

tos de estruvita (fosfato-amónico-magnésico) y carbonato apatita. La ureasa produce la formación de amonio y bicarbonato como consecuencia de la hidrólisis de la urea, lo que a su vez provoca un aumento importante del pH urinario. En un ambiente urinario alcalino, el bicarbonato se convierte en carbonato y el amonio se une a los iones de fosfato y magnesio, formando los cálculos de estruvita alrededor de los microorganismos mencionados, los cuales pasan a formar parte integrante del cálculo. No debe olvidarse que los gérmenes no productores de ureasa también son litogénicos, aunque en menor grado, y que en ocasiones la infección urinaria no es la causa sino la consecuencia de la litiasis como resultado de la estasis urinaria que producen<sup>4,6,8</sup>.

### Estudio por técnicas de imagen

El estudio por técnicas de imagen inicial (radiografía de abdomen simple y ecografía) nos permite detectar anomalías estructurales del tracto urinario como causa de la litiasis, la cual sería consecuencia de la estasis urinaria y de la infección provocadas por la malformación. Con relativa frecuencia las malformaciones urinarias coexisten con alteraciones metabólicas. Por otro lado, las técnicas de imagen nos ayudan a localizar el cálculo en la vía urinaria y a conocer sus características (radiopaco, radiotransparente), lo que nos podrá ayudar a conocer la etiología de la litiasis. En ocasiones puede ser necesario realizar una urografía intravenosa (UIV) o una tomografía computarizada (TC), sobre todo si en las exploraciones anteriores se sospecha una obstrucción. Gracias a estas técnicas podremos conocer el grado de obstrucción y la funcionalidad del riñón afectado<sup>4,5,7,8</sup>. Desde el punto de vista morfológico, la angiorresonancia puede ser una técnica de gran utilidad.

### Análisis del cálculo

Siguiendo los trabajos de Grases et al<sup>9</sup> con amplia difusión tanto dentro como fuera de nuestro país, el análisis del cálculo puede ser de gran utilidad a la hora de aclarar la etiología de la litiasis. Cada tipo de cálculo, en función de su composición, representa una determinada forma clínica de la enfermedad litiasica con una fisiopatología, evolución, pronóstico y tratamiento diferentes.

En primer lugar, se analizará la estructura macroscópica del cálculo antes y después de su fragmentación, mediante una lupa binocular valorando la estructura cristalina, el orden de deposición de los distintos componentes, la visualización del corazón del cálculo, etc.<sup>9</sup>.

Posteriormente, deberá identificarse el o los componentes mayoritarios del cálculo mediante espectroscopia infrarroja. Se trata de un método sencillo y específico que consiste en exponer los componentes del cálculo a la radiación infrarroja, con lo que se obtienen patrones específicos para cada componente, a una determinada longitud de onda. El análisis químico del cálculo es un mé-

todo inexacto que actualmente ha quedado totalmente en desuso<sup>9</sup>.

Por último, si es posible, será de gran utilidad el estudio de la estructura microscópica del cálculo mediante microscopía de barrido con análisis por dispersión de rayos X, pudiendo llegar a determinar por este procedimiento incluso los nucleantes heterogéneos y las posibles etapas del desarrollo del cálculo<sup>9</sup>. La composición de los cálculos normalmente es mixta, y siempre predomina alguno de sus componentes: en el 40-50% de los casos predomina el oxalato cálcico; en el 15%, el fosfato cálcico; en el 12-15%, la estruvita; en el 6-12%, el ácido úrico, y en el 3%, la cistina.

### Estudio bioquímico en sangre y orina

Siempre que sea posible se recogerán dos muestras de orina de 24 h y tras cada una de ellas una micción aislada (segunda micción de la mañana), prolongando el ayuno de la noche. Entre la orina de 24 h y la micción aislada se realizará una extracción de sangre para analítica. En el lactante y el niño pequeño, donde la recogida de orina minutada es extremadamente difícil, el estudio se realizará en orina de micción aislada.

Con el fin de que el estudio bioquímico refleje lo más exactamente posible la situación metabólica del paciente, se realizará en régimen ambulatorio, bajo la dieta libre y en las condiciones de vida habituales del niño. Deberá esperarse a que el paciente permanezca asintomático y fuera de la fase aguda del cuadro clínico que motivó el diagnóstico. Siempre que sea posible, un mes antes del estudio se suspenderá todo medicamento que pueda provocar cambios en la composición química de la orina.

Tanto en la sangre como en la orina de 24 h se determinará: creatinina, urea, ácido úrico, iones, calcio total y calcio iónico, fósforo y magnesio. En la sangre se realizará además una gasometría capilar, y cuando exista hipercalcemia o hipofosforemia, una hormona paratiroidea intacta. En la orina se determinará también: pH, oxalato, citrato, amonio, sulfato y tCO<sub>2</sub>. En la orina de micción aislada se determinará: pH, cociente calcio/creatinina, test de Brand para la detección de la cistinuria, sedimento para valorar la cristaluria y urocultivo para detectar una infección urinaria<sup>4,6,8</sup>.

Por último, siempre que se pueda se hará un perfil de pH urinario durante 3-4 días, determinando el pH con tira reactiva, en domicilio antes del desayuno, antes de la comida y antes de la cena. El perfil de pH urinario nos aportará datos importantes en cuanto al diagnóstico etiológico de la litiasis. El pH alcalino favorece la precipitación de fosfato cálcico y fosfato amonicomagnésico, y nos hará pensar en una litiasis infectiva o en procesos que cursan con cálculos de fosfato cálcico como la acidosis tubular distal o el hiperparatiroidismo primario. Por el contrario, como el ácido úrico precipita más fácilmente en las orinas ácidas, ante un pH < 5,5 hemos de pensar

en una alteración del metabolismo de las purinas. La cistina también precipita mucho más fácilmente en una orina ácida. La solubilidad del oxalato cálcico no es influenciada de forma importante por el pH urinario<sup>8</sup>.

La principal fuente de error al realizar un estudio metabólico se deriva de la recogida incorrecta de la orina de 24 h. En nuestra Unidad de Pruebas Funcionales, además de explicar a los familiares de forma muy detallada cómo deben realizar la recogida, todas las orinas deben cumplir dos criterios de fiabilidad antes de ser aceptadas. En primer lugar, la diferencia entre el aclaramiento de creatinina y el filtrado glomerular renal estimado por la talla debe ser inferior al 30%. En segundo lugar, la creatinuria del paciente expresada en mg/kg/24 h tiene que ser igual a la de los controles normales para su grupo de edad. Los valores de la creatinuria para nuestra población normal quedan reflejados en la tabla 1. Estos valores varían con la edad y, por

TABLA 1. Valores de referencias de la excreción urinaria de los distintos metabolitos relacionados con la litiasis renal (Estudio Haurtxo)

Metabolito	Edad	Orina 24 h	Micción aislada	
Creatininuria		mg/kg/24 h*		
	3-4 años	17,87 ± 3,19	-	
	5-7 años	19,88 ± 3,20	-	
	8-10 años	20,73 ± 3,30	-	
	11-14 años	22,51 ± 3,50	-	
Calciuria		mg/kg/24 h**	Cociente Ca/Cr	
			mg/mg	
	0-6 meses	-	< 0,80	
	7-12 meses	-	< 0,60	
	1-2 años	-	< 0,47	
			Varón	Mujer
	3-14 años	P <sub>3</sub> 0,51 P <sub>50</sub> 2,34 P <sub>97</sub> 5,56	0,01 0,08 0,29	0,01 0,06 0,28
Uricosuria		mg/24 h/1,73 m <sup>2</sup>	IE úrico	
			mg/100 FG***	
	Pretérmino			
	29-33 semanas	-	< 8,8	
	34-37 semanas	-	< 4,6	
	RN a término	-	< 3,3	
	3-4 años	688 ± 144		
5-11 años	600 ± 140	0,56		
12-14 años	545 ± 128			
Oxaluria		mg/24 h/1,73 m <sup>2</sup>	Cociente Ox/Cr	
			mmol/mol***	
			Valor máximo	
	0-6 meses	-	360	
	7-24 meses	-	174	
	25-48 meses	-	101	
	3-14 años	Varón 23,63 ± 7 Mujer 26,35 ± 9	-	
Citraturia		mg/kg/24 h*		
	3-14 años	9,62 ± 4,05	-	

\*Media ± DE. \*\*Percentiles. \*\*\*Índice de excreción del ácido úrico (IE úrico) y cociente Ox/Cr en micción aislada obtenidos de Stapleton<sup>35,36</sup> y Leumann<sup>37</sup>, respectivamente.

lo tanto, no se puede utilizar un valor único como en ocasiones se recomienda en la bibliografía<sup>10,11</sup>.

### Estudio fisicoquímico de la orina

Existen factores fisicoquímicos en la orina que desempeñan un papel importante en el complejo proceso que da origen a una litiasis renal. Para que se forme un cálculo es necesario que la orina esté supersaturada con respecto a la sal que va a constituir el futuro cálculo. La supersaturación de una sal en orina se define como aquella energía libre o fuerza termodinámica necesaria para que se produzca la cristalización de dicha sal.

El primer proceso que tiene lugar en la formación de un cálculo es la nucleación, que no es más que el paso cinético inicial que permite la transformación de un líquido en un sólido en una orina supersaturada. La precipitación de las sales se inicia alrededor de partículas existentes previamente en la orina (detritos celulares, cilindros hialinos, otras especies cristalinas), que al ir aumentando de tamaño forman los embriones del cristal, los cuales si siguen creciendo, formarán un núcleo estable. Todo este proceso se conoce con el nombre de nucleación heterogénea, que es la que normalmente ocurre en la orina. Hay dos fenómenos íntimamente relacionados con la nucleación heterogénea. El primero de ellos es la nucleación secundaria, es decir, la nucleación de nuevos cristales sobre superficies preexistentes de su propia especie. El segundo fenómeno se conoce con el nombre de *epitaxia*, en donde material de un tipo de cristal precipita sobre la superficie de otro diferente. Así, por ejemplo, el urato sódico o el fosfato cálcico actuando como agentes nucleantes pueden hacer precipitar a los cristales de oxalato cálcico. Un caso de epitaxia especial es el que ocurre con el ácido úrico y el urato sódico que promueven la deposición de oxalato cálcico sin epitaxia, es decir, en ausencia de partículas de urato (*salting-out*)<sup>12</sup>.

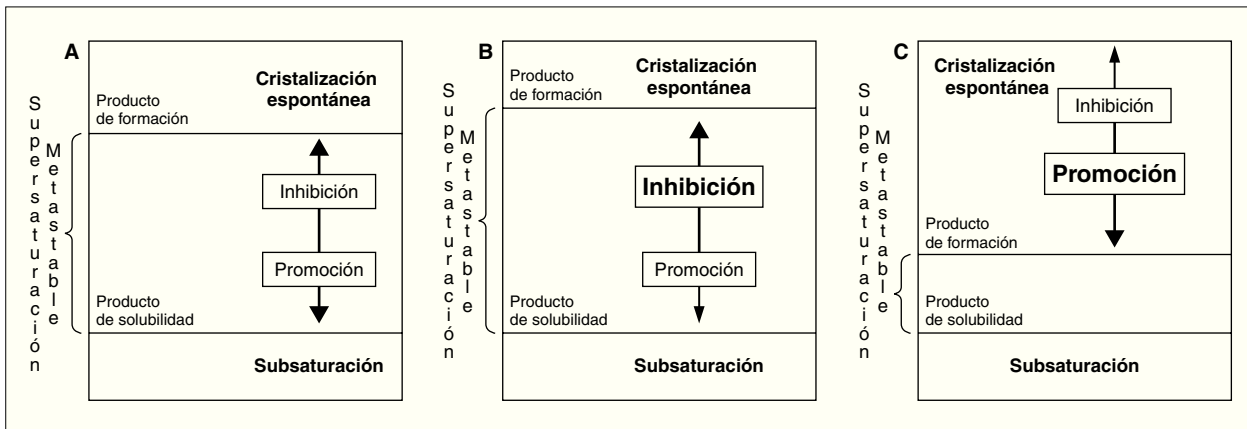
Tras la nucleación se producirá el crecimiento del cristal, que supone la incorporación gradual de las unidades que van a constituir el futuro cristal a lugares específicos del núcleo. En las soluciones supersaturadas como la orina, este proceso es favorable y se produce con gran facilidad. Una vez formados los cristales tiene lugar el proceso de agregación o unión de los cristales entre ellos con la formación final de una masa sólida que con el tiempo se hace visible, es decir, se forma un cálculo<sup>12</sup>.

La formación de cristales ocurre en todas las personas. Una vez formados, atraviesan la vía urinaria en unos minutos y son eliminados sin dificultad. Para que sea posible la formación de un cálculo es necesario que se produzca la retención del cristal, para lo cual el cristal debe adherirse a las células tubulares o epiteliales mediante un complejo proceso, que todavía no se entiende en su totalidad, y donde van a desempeñar un papel importante la lesión celular producida por el propio cristal y la acción de algunas sustancias (mucoproteínas), que tras po-

limerizarse actúan como un pegamento. Tras la fijación, se depositan alrededor del cristal material orgánico e inorgánico, haciéndose cada vez más grande hasta formar un verdadero cálculo. Las situaciones que facilitan la estasis urinaria (malformaciones urinarias) y la infección favorecerán la fijación del cristal<sup>12</sup>.

En la orina existe una serie de sustancias modificadoras de la cristalización, que se comportan como inhibidores o como promotores de la misma. Dentro de los inhibidores, unos van a actuar disminuyendo la supersaturación de la orina, formando complejos solubles como, por ejemplo, el citrato con el calcio (citrato cálcico) y el magnesio con el oxalato (oxalato magnésico), reduciendo de esta manera la supersaturación del oxalato cálcico. Otros inhibidores actúan como adsorbentes en la superficie de los cristales previamente formados, alterando las propiedades fisicoquímicas y eléctricas de dichas superficies, e inhibiendo la velocidad de crecimiento y de la agregación de los mismos. Entre ellos tenemos que mencionar a los glucosaminoglucanos, la nefrocalcina, la proteína de Tamm-Horsfall, la uropontina, etc. Por el contrario, las sustancias promotoras aumentan la supersaturación urinaria como ocurre cuando existe una concentración anormalmente elevada de los componentes litogénicos (hipercalcúria, hiperuricosuria o hiperoxaluria). Otros promotores, como las mucoproteínas, los uromucoides, etc., favorecen la velocidad de crecimiento y de la agregación de los cristales al alterar las propiedades fisicoquímicas de los mismos. Algunas sustancias pueden actuar como promotores en una fase de la litogénesis y como inhibidores en otra fase. Normalmente existe un equilibrio entre los inhibidores y los promotores, y como consecuencia no se forman cálculos. Cuando este equilibrio se rompe, se inicia el proceso litógeno<sup>13,14</sup>.

Actualmente se sabe que la orina es una solución metaestable, donde el umbral de supersaturación por encima del cual comienza la cristalización de forma espontánea se denomina producto de formación, y a la línea que separa la fase de subsaturación de la supersaturada, producto de solubilidad. El intervalo que se encuentra entre el producto de formación y el producto de solubilidad se conoce con el nombre de zona metaestable de supersaturación, donde a pesar de que la orina está supersaturada, debido al equilibrio existente entre los inhibidores y los promotores, no se forma la energía libre suficiente para que se produzca la cristalización espontánea (fig. 1A). Si por los motivos que sean se produce un predominio urinario de las sustancias inhibitorias, el producto de formación se eleva y la zona metaestable de supersaturación se hace más amplia, lo que equivale a decir que son necesarios valores más elevados de saturación urinaria para que se produzca la cristalización y la formación de cálculos (fig. 1B). Por el contrario, si existe un predominio de los promotores, el producto de formación desciende y la zona metaestable es menor o, lo que es lo mismo,



**Figura 1.** Representación gráfica de la zona metastable de supersaturación: **A)** Debido al equilibrio entre los inhibidores y los promotores urinarios, no existe riesgo de cristalización. **B)** Debido al predominio de los inhibidores, son necesarios niveles de supersaturación urinaria más elevados, para que aparezca la cristalización. **C)** Debido al predominio de los promotores, son necesarios niveles de supersaturación menos elevados para que aparezca la cristalización.

son necesarios valores de saturación menores para que se produzca la cristalización y la formación de cálculos (fig. 1C)<sup>13,14</sup>.

Podemos concluir diciendo que la hipersaturación urinaria es una condición necesaria para la formación de un cálculo, pero no suficiente, de tal manera que a un mismo nivel de saturación, si predominan los inhibidores hay menos riesgo de cristalización y de litiasis, y si predominan los promotores el riesgo es mayor. En este sentido, estudios recientes realizados en niños han demostrado que los pacientes litíásicos tienen niveles de glucosaminoglucanos disminuidos cuando se comparan con pacientes hipercalcémicos y niños normales<sup>15</sup>. Otros estudios han demostrado que la menor incidencia de litiasis de oxalato cálcico en la edad pediátrica podría ser atribuida, entre otros factores, a la existencia de un producto de formación urinario y unos niveles urinarios de los inhibidores de bajo peso molecular (citrato, magnesio), más elevados en el niño que en el adulto. Se ha demostrado, además, que las macromoléculas urinarias (glucosaminoglucanos, nefrocalcina, etc.) tienen un efecto inhibitorio de la agregación del oxalato cálcico y de la adhesión del cristal a las células tubulares, más potente en el niño que en el adulto<sup>16</sup>.

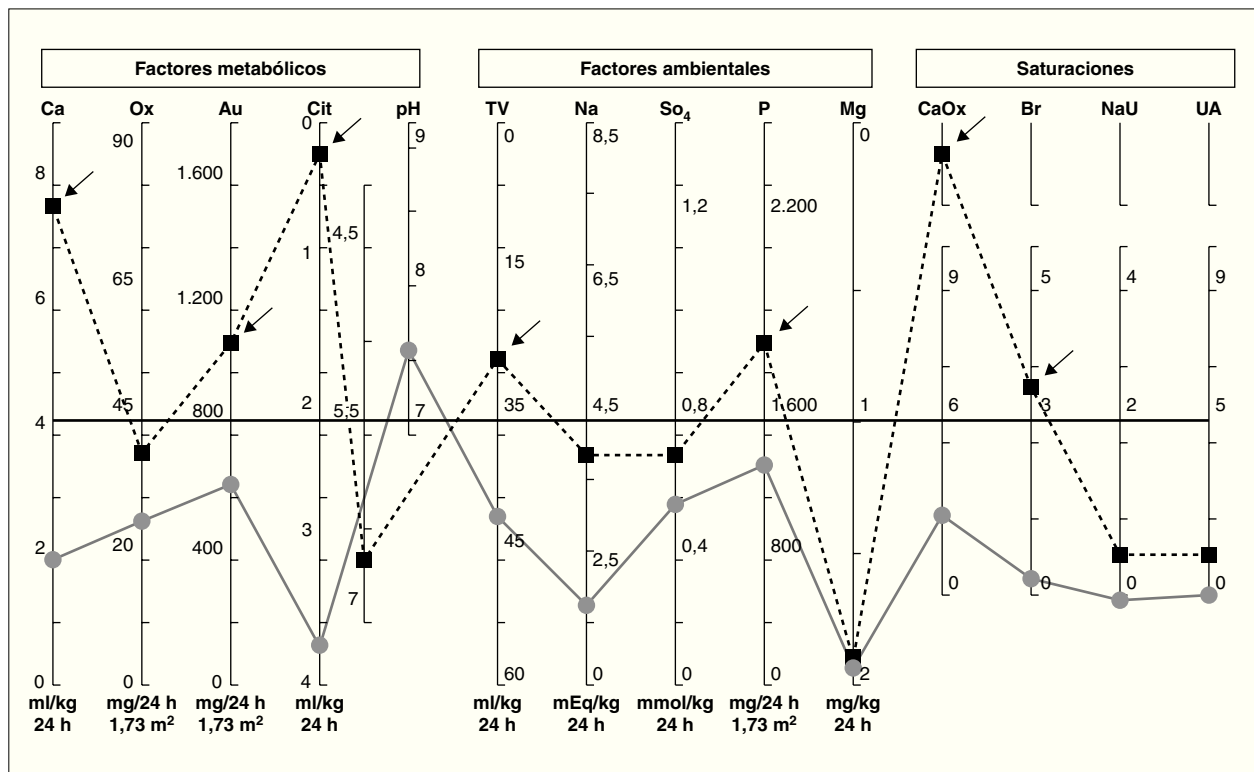
En nuestra Unidad disponemos de un programa informático, el *Programa Equil*<sup>17</sup>, creado por Finlayson, que nos permite calcular el nivel de saturación en la orina en los pacientes con litiasis, a partir del pH urinario y de la concentración en moles/litro del Na, K, Ca, Mg, NH<sub>4</sub>, PO<sub>4</sub>, SO<sub>4</sub>, citrato, urato, Cl y tCO<sub>2</sub>. Teniendo en cuenta una serie de principios fisicoquímicos, como la concentración iónica libre, los coeficientes de actividad, la fuerza iónica, la formación de complejos libres, etc., se calcula el producto de actividad iónica y la supersaturación relativa de la orina. Se considera que si la saturación urinaria es

inferior a 1, la orina está subsaturada, si es igual a 1, saturada, y superior a 1, supersaturada. En este momento se acepta que el grado de saturación urinaria, aunque a veces no discrimina adecuadamente a los pacientes litíásicos de los controles normales, es un índice de gran utilidad clínica para medir el riesgo de cristalización, y para verificar la eficacia del tratamiento en estos pacientes.

### PERFIL DE RIESGO LITÓGENO

En nuestra Unidad, siguiendo a Pak et al<sup>18</sup>, en cada paciente litíásico creamos lo que se conoce con el nombre de *perfil de riesgo litógeno*, que no es más que la representación gráfica de los distintos factores que intervienen en el proceso litíásico, separándolos en tres grupos diferentes (fig. 2).

A la izquierda de la figura 2 están representados los cinco factores metabólicos más importantes, cada uno con su escala de valor, y que son la calciuria, la oxaluria, la uricosuria, la citruria y el pH urinario. La alteración de uno o varios de estos factores va a tener un papel clave en el proceso litíásico. En el centro se representan los factores favorecedores o ambientales, que son otros cinco: el volumen urinario, la natriuresis, la sulfaturia, la fosfaturia y la magnesuria. La alteración de estos factores indica casi siempre desequilibrios dietéticos importantes que por ellos mismos pueden causar anomalías en la composición de la orina o, indirectamente, agravar las alteraciones de los factores metabólicos. Así, por ejemplo, un aporte excesivo de sal en la dieta no solamente produce una hipernatriuresis, sino que además favorece, entre otras cosas, la aparición de una hipercalcemia. Un aumento en el sulfato y el fosfato urinario nos indica que el paciente recibe un aporte excesivo de proteínas animales en la dieta, lo que podría ser la causa, a su vez, de una hiperuricosuria y de la acidez urinaria. Finalmente, a la derecha



**Figura 2.** Perfil de riesgo litógeno de un varón de 18 años con una litiasis renal de oxalato cálcico secundaria a una acidosis tubular distal incompleta. (---) En situación basal. (—) Tras iniciar tratamiento con citrato potásico. Las flechas señalan cada una de las alteraciones metabólicas detectadas.

se representan los valores de las saturaciones de las distintas sales disueltas en la orina, calculadas por el programa Equil y que de izquierda a derecha son: la saturación de oxalato cálcico, de brushita, de urato sódico y de ácido úrico. Una línea horizontal divide a cada una de las escalas en dos partes. Los puntos que quedan por encima de dicha línea se corresponden con valores alterados de los distintos factores urinarios y, por lo tanto, favorecerán la formación de cálculos. Por el contrario, los puntos situados por debajo de la línea se corresponden con valores normales y no son favorecedores de la litiasis.

El perfil de riesgo litógeno nos permite valorar gráficamente el riesgo de litiasis que tiene un paciente determinado en un momento concreto, así como la eficacia de los distintos tratamientos utilizados en estos pacientes. En la figura 2 se representa el perfil de riesgo litógeno, de un varón de 18 años con una acidosis tubular distal incompleta que había presentado una litiasis de oxalato cálcico. Entre los factores metabólicos presentaba una hipercalcemia y una hipocitruuria muy grave secundarias a la acidosis tubular. Se asociaba una hiperuricosuria y una hiperfosfatemia en relación con un aporte excesivo de proteínas animales en la dieta y una diuresis reducida por recibir una ingesta escasa de líquidos. Como consecuencia de todas estas alteraciones metabólicas, la saturación

de oxalato cálcico en la orina estaba muy elevada, y también, aunque en menor grado, la de brushita. El perfil de riesgo litógeno, tras equilibrar la dieta e iniciar un tratamiento con citrato potásico, muestra la desaparición de todas las alteraciones metabólicas presentes en situación basal, lo que produjo que la saturación de oxalato cálcico y de brushita se normalizasen. En resumen, partiendo de una situación basal de alto riesgo litógeno, tras iniciar el tratamiento se pasó a otra situación donde los riesgos de litiasis habían desaparecido. En nuestra opinión este paciente, debido a la acidosis tubular, presentaba un ambiente urinario con tendencia a la alcalinidad, donde la brushita, actuando como agente nucleante, produjo la formación de un cálculo de oxalato cálcico (epitaxia).

### CAUSAS DE LITIASIS RENAL. REVISIÓN DE NUESTRA CASUÍSTICA

Hemos revisado los casos de 60 pacientes, que durante los últimos 25 años han sido controlados en nuestra Sección de Nefrología Pediátrica por haber presentado una litiasis renal. La edad inicial de dichos pacientes osciló entre 8 meses y 18 años, con un cociente varón/mujer de 1,2. En el 57% de los casos existían antecedentes familiares de litiasis. Los síntomas más frecuentes fueron el dolor abdominal, la fiebre (secundaria a la infección) y la hematuria (casi siempre macroscópica), los cuales es-

tuvieron presentes en el 48, 26, y 25%, respectivamente. En un 8% de casos la litiasis se detectó de forma casual y un paciente debutó con una insuficiencia renal aguda secundaria a una litiasis ureteral bilateral obstructiva. El grupo más numeroso estaba constituido por 25 pacientes (42% del total) con una litiasis cálcica. La litiasis infectiva ocupaba el segundo lugar con un 27% de los pacientes, y en la mitad de ellos la infección estaba producida por el germen productor de ureasa (*Proteus*, enterobacter, estafilococo). En 5 casos (10%) se detectó una anomalía estructural del tracto urinario (una hidronefrosis, una duplicidad pieloureteral con ureteroceles, un riñón en herradura, un hipospadias escrotal, una vejiga neurógena y un reflujo vesicoureteral). En la mitad de estos últimos pacientes se asociaba algún tipo de alteración metabólica (hipercalcemia, hiperuricosuria) como factor coadyuvante a la litiasis. La cistinuria se detectó en un 5% de los pacientes y en el 15% no se logró conocer la causa de la litiasis. Ninguno de nuestros pacientes presentó una litiasis úrica, aunque en cuatro ocasiones se detectó una hiperuricosuria en combinación con una hipercalcemia (7%), lo que dio lugar en todos los casos a la formación de cálculos de oxalato cálcico (epitaxia).

En la tabla 2 se reflejan las diferentes causas de litiasis según las distintas series de la bibliografía. Aunque existen diferencias importantes entre unos autores y otros, todos coinciden en que casi la mitad de los casos son secundarios a algún tipo de alteración metabólica. Entre ellas, la más frecuente, como ocurre en la edad adulta, es la hipercalcemia la cual está presente en el 42% de los pacientes de Stapleton. En nuestra serie, ya sea de forma

aislada o en combinación con otras alteraciones metabólicas, explica el 22% de todas las litiasis. Solamente en la serie de Milliner se incluye a algunos pacientes con una hiperoxaluria primaria. Esto corrobora lo ya descrito previamente de que los defectos enzimáticos del metabolismo del oxalato (hiperoxaluria primaria tipos I y II) y del metabolismo de las purinas (síndrome de Lesch-Nyhan, la xantínuria, etc.) son muy poco frecuentes. En resumen, el perfil de las anomalías metabólicas detectadas en el niño recuerdan enormemente a las detectadas en el adulto, lo que sugiere que la predisposición a la litiasis está presente desde la niñez. Si somos capaces de detectar precozmente todas estas anomalías, conseguiremos reducir la incidencia de la litiasis no solamente en el niño, sino también en la edad adulta<sup>5,6,19-21</sup>.

#### VALORES DE REFERENCIA DE LA EXCRECIÓN URINARIA DE LOS METABOLITOS RELACIONADOS CON LA LITIASIS RENAL. ESTUDIO HAURTXO

A la hora de realizar el estudio metabólico, a las dificultades existentes para obtener orinas minutadas sobre todo en los niños más pequeños, se suma las variaciones observadas en la excreción urinaria de los distintos metabolitos relacionados con la litiasis (calcemia, uricosuria, oxaluria, citraturia, etc.) en función de la edad, del sexo y de otros factores ya mencionados (genéticos, raciales, geográficos, nutricionales, etc.). Esto impide poder utilizar un único valor de referencia como normalmente se hace en los pacientes adultos. Además, la metodología utilizada por los distintos autores para obtener los valores de referencia ha sido muy diferente, lo que ha dado lugar

TABLA 2. Causas de litiasis renal en niños

Causa	Stapleton <sup>6</sup> (%)	Milliner et al <sup>19</sup> (%)	Choi et al <sup>20</sup> (%)	Androulakakis et al <sup>21</sup> (%)	Camacho et al <sup>5</sup> (%)	Areses et al (%)
Infección	13,4	18,6	2	32	25	27
Anomalías urinarias	–	–	40	11	15	10
Cistinuria	4,5	6,8	1,6	9	0,9	5
Litiasis úrica	3,6	3,6	1,6	–	–	0
Litiasis cálcica						
Hipercalcemia	42	17,2	14,5	32	16	13
Hipercalcemia + Hiperuricosuria	–	–	–	–	–	7
Hipercalcemia + Hipocitraturia	–	–	–	–	–	2
Hiperóxaluria	2,7	5,9	0	9	0	5
Hipocitraturia	–	2,3	–	–	–	2
Hipomagnesuria	–	0	–	–	–	2
Hiperóxaluria primaria	–	5,4	–	–	–	0
Miscelánea	15,3	20,3	14,5	–	15	12
Acidosis tubular distal	–	1,8	3,2	3,5	–	2
Inmovilización	–	3,6	3,2	–	–	5
Hiperóxaluria entérica	–	0	–	–	–	2
Lisis tumoral	–	0	–	–	–	3
Otras	–	15	8,1	–	–	0
Etiología no conocida	18,7	24,9	26	3,5	–	15



a que dichos valores varíen considerablemente entre las distintas publicaciones de la bibliografía. De todo lo dicho se desprende que si queremos realizar una valoración metabólica adecuada en estos pacientes, va a ser imprescindible que cada laboratorio disponga de sus propios valores normales.

En nuestra Sección de Nefrología Pediátrica hemos obtenido los valores de referencia de la excreción urinaria de la calciuria, la uricosuria, la oxaluria y la citraturia, entre otros, en 359 niños sanos con edades comprendidas entre los 3 y los 14 años. Dichos valores fueron publicados en la revista *Nefrología* bajo el nombre de *Estudio Haurtxo*, entre los años 1991 y 1994 (tabla 1).

Según el estudio Haurtxo<sup>22</sup>, entre los 3 y los 14 años, cuando la calciuria se expresa en mg/kg/24 h, no varía ni con la edad ni con el sexo, oscilando entre un P<sub>3</sub> de 0,51 y un P<sub>97</sub> de 5,56 mg/kg/24 h. Estos valores son más elevados que los referidos en la bibliografía americana<sup>23-25</sup> y europea<sup>26,27</sup>, superando los 4 mg/kg/24 h, que es aceptado normalmente como el límite superior de la calciuria normal; sin embargo, son muy similares a los obtenidos en algunos estudios realizados en nuestro propio país, como el de Carbonell et al<sup>28</sup>.

Los valores de referencia de la uricosuria en el niño están poco definidos y también sufren variaciones importantes entre las distintas publicaciones. El estudio Haurtxo demuestra que entre los 3 y los 14 años, cuando se expresa en mg/24 h/1,73 m<sup>2</sup>, no varía con el sexo pero sí con la edad (tabla 1), disminuyendo progresivamente a lo largo del crecimiento<sup>10</sup>. Igual que ocurre con la calciuria, estos valores son superiores a los publicados previamente<sup>29</sup>, lo que probablemente indica que la población infantil del País Vasco recibe un aporte excesivo de proteínas animales en la dieta. También en este caso existen estudios en España que han obtenido valores similares a los nuestros<sup>30,31</sup>.

Los valores de la oxaluria en el estudio Haurtxo no experimentan variaciones con la edad, pero sí con el sexo, siendo discretamente más elevados en las niñas. Aunque estas diferencias son significativas, no parecen tener relevancia clínica (tabla 1)<sup>32</sup>. Algunos estudios recientes han obtenido valores más elevados a los de nuestro estudio<sup>33</sup>.

Por último, la citraturia no varía ni con la edad ni con el sexo (tabla 1), pero sus valores presentan una gran dispersión, lo cual dificulta la detección de las hipocitrurias leves-moderadas<sup>34</sup>.

Como puede apreciarse en la tabla 1, en los recién nacidos y lactantes la excreción urinaria de los metabolitos litógenos se determina en micción aislada utilizando diversos índices de excreción, cuyos valores de referencia han sido tomados de otros autores. En todos los casos los valores de dichos índices, en los primeros meses de la vida, son elevados, y posteriormente descienden hasta igualarse a los del niño algo más mayor, a la edad de 2-3 años<sup>35-37</sup>.

En conclusión, a pesar de los grandes esfuerzos llevados a cabo en los últimos años para poder explicar por qué algunos niños producen cálculos urinarios y otros no, todavía hoy la patogenia de la litiasis renal no está totalmente aclarada. Se trata de un proceso multifactorial donde todos los datos obtenidos del paciente tienen que ser valorados conjuntamente. En más de la mitad de los casos la litiasis es secundaria a alteraciones metabólicas, la más frecuente de las cuales es la hipercalciuria idiopática. La segunda causa es la infección y/o las malformaciones urinarias, mientras que los defectos metabólicos enzimáticos hereditarios son poco habituales. El estudio de la saturación urinaria mediante el programa Equil puede ser de gran ayuda cuando se utiliza como índice de cristalización y de riesgo litógeno en un paciente determinado; a su vez, sirve para comprobar la eficacia del tratamiento establecido en estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Minevich E. Pediatric urolithiasis. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48:1571-85.
2. Thomas SE, Stapleton FB. Leave no "stone" unturned: Understanding the genetic bases of calcium containing urinary stones in children. *Adv Pediatr* 2000;47:199-221.
3. Cohen TD, Ehreth J, King LR, Preminger GM. Pediatric urolithiasis: Medical and surgical Management. *Urology* 1996;47: 292-303.
4. Santos-Victoriano M, Brouhard BH, Cunningham RJ. Renal stone disease in children. *Clin Pediatr* 1998;37:583-600.
5. Camacho Díaz JA, Casas Gómez J, Amat Barnés A, Giménez Llorca A, García García L. Litiasis renal en el niño. *An Esp Pediatr* 1996;44:225-8.
6. Stapleton FB. Clinical approach to children with urolithiasis. *Semin Nephrol* 1996;16:389-97.
7. Vázquez Martul M, Vara J. Urolitiasis en la infancia. Anomalías metabólicas causantes de la litiasis. En: García Nieto V, Santos F, editores. *Nefrología Pediátrica*. Madrid: Aula Médica, 2000; p. 461-73.
8. Muley Alonso R. Evaluación del enfermo con litiasis urinaria. *Rev Esp Pediatr* 1993;49:91-4.
9. Grases Freixedas F, Conte Visús A, Costa Bauzá A, García Ferragut L, March Isern JG. Estudio de la composición y posibles causas de la formación de cálculos renales. *Química Clínica* 1998;17:19-24.
10. Areses R, Urbietta MA, Arriola M, Arruebarrena D, Garrido A, Mingo T, et al. Estudio Haurtxo. Valores de referencia del ácido úrico en sangre y orina en la infancia. *Nefrología* 1991;4:321-6.
11. Urbietta MA, Arriola M, Garrido A, Ugarte B, Areses R. Estudio Haurtxo. Valoración de creatinemia, creatinuria y aclaramiento de creatinina en niños normales. *Nefrología* 1991;4:327-33.
12. Hess B, Kok DJ. Nucleation, growth and aggregation of stone-forming crystals. En: Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM, editors. *Kidney Stones-Medical and Surgical Management*. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven, 1996; p. 3-32.
13. Tiselius HG. Solution Chemistry of Supersaturation. En: Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM, editors. *Kidney Stones-Medical and Surgical Management*. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven, 1996; p. 33-64.

14. Lieske JC, Coe FL. Urinary inhibitors and renal stone formation. En: Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM, editors. *Kidney Stones-Medical and Surgical Management*. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven, 1996; p. 65-114.
15. Perrone HC, Toporovski, Schor N. Urinary inhibitors of crystallization in hypercalciuric children with hematuria and nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol* 1996;10:435-7.
16. Miyake O, Kakimoto K, Tsujihata M, Yoshimura K, Takahara S, Okuyama A. Strong inhibition of crystal-cell attachment by pediatric urinary macromolecules: A close relationship with high urinary citrate secretion. *Urology* 2001;58:493-7.
17. Werness PG, Brown CM, Smith LH, Finlayson B. Equil 2: A basic computer program for the calculation of urinary saturation. *J Urol* 1985;134:1242-4.
18. Pak CYC, Skurla C, Harvey J. Graphic display of urinary risk factors for renal stone formation. *J Urol* 1985;134:867-70.
19. Milliner DS, Murphy ME. Urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clin Proc* 1993;68:241-8.
20. Choi H, Snyder HM III, Duckett JW. Urolithiasis in childhood: Current management. *J Pediatr Surg* 1987;22:158-64.
21. Androulakakis PA, Polychronopoulou UMS, Aghioutantis C. Paediatric urolithiasis in Greece. *Br J Urol* 1991;67:206-9.
22. Areses R, Emparanza J, Arriola M, Urbietta MA. Estudio Haurtxo. Valores de referencia de la calcemia y de la calciuria en nuestra población infantil normal. *Calcio en la infancia. Nefrología* 1994;5:1-7.
23. Stapleton FB, Roy S, Noe HN, Jerkings G. Hypercalciuria in children with hematuria. *N Engl J Med* 1984;310:1345-8.
24. Burrit MF, Slockbower JM, Forsman RW, Offord KP, Bergstralh EJ, Smithson WA. Pediatric reference intervals for 19 biological variables in healthy children. *Mayo Clin Proc* 1990;65:329-36.
25. Meites S, editor. *Pediatric clinical chemistry: Reference (normal values) values*. 3<sup>rd</sup> ed. Washington: AACC Press, 1989.
26. Ghazali S, Barrat TM. Urinary excretion of calcium and magnesium in children. *Arch Dis Child* 1974;49:97-101.
27. Paunier L, Borgeaud M, Wyss M. Urinary excretion of magnesium and calcium in normal children. *Helv Paed Acta* 1970;25:577-84.
28. Carbonell JM, Vázquez Martul M, Baeza J, Vila S, Arnáiz P, Ecija L. Excreción urinaria de calcio y sodio en niños normales. *Nefrología* 1999;19:223-9.
29. Stapleton FB, Lishan AM, Haassenein K, Gruskin AD. Uric acid excretion in normal children. *J Pediatr* 1978;92:911-4.
30. Vázquez Martul M, Sánchez Bayle M, Écija JL, Montalvo N, Sánchez Medina F, Otero J. Valores normales de uricosuria en la infancia. *Nefrología* 1988;8:250-3.
31. Vargas C, Díez V, Gómez P, Muley R, Liras G, Coca C, et al. Estudio de la excreción urinaria de ácido úrico en una población infantil. *Rev Diag Biol* 1988;37:139-44.
32. Areses R, Urbietta MA, Arriola M, Mingo T, Arruebarrena D. Estudio Haurtxo. Valores de referencia de la excreción urinaria de ácido oxálico en la edad pediátrica. *Nefrología* 1992;3:259-2.
33. Vázquez Martul M, Baeza JF, Vila S, Arnaiz P, Miguel V, Agostino A, et al. Eliminación urinaria de citrato, magnesio y oxalato en niños normales. Índices litogénicos. *Nefrología* 1995;15:550-8.
34. Areses R, Arruebarrena D, Arriola M, Mingo T, Ugarte B, Urbietta MA. Estudio Haurtxo. Valores de referencia del citrato en plasma y orina en la edad pediátrica. *Nefrología* 1994;3:302-7.
35. Stapleton FB. Renal uric acid clearance in human neonates. *J Pediatr* 1983;103:290-4.
36. Stapleton FB, Nash D. A screening test for hyperuricosuria. *J Pediatr* 1983;102:88-90.
37. Leumann EP, Dietl A, Matasovic A. Urinary oxalate and glycolate excretion in healthy infants and children. *Pediatr Nephrol* 1990;4:493-7.