

**ESTUDIO DE LA ELIMINACIÓN URINARIA  
DE SOLUTOS Y DE LA PREVALENCIA DE  
RIESGO LITÓGENO URINARIO, EN UNA  
MUESTRA DE POBLACIÓN INFANTIL  
SANA DE MALLORCA**

**TESIS DOCTORAL**

**CONCEPCIÓN SÁEZ-TORRES BARROSO**

**Directores:**

**Dr. Félix Grases Freixedas**

**Dra. Dolores Rodrigo Jiménez**

**Departament de Biologia Fonamental i Ciències de la Salut  
Ciències Mèdiques Bàsiques**



**Universitat de les Illes Balears**

**2011**



Directores de la Tesis Doctoral:

Dr. Félix Grases Freixedas  
Catedrático de Química Analítica  
Universitat de les Illes Balears

Dra. Dolores Rodrigo Jiménez  
Pediatra  
Especialista de Nefrología Pediátrica  
Hospital Universitari Son Espases

Ponente de la Tesis Doctoral:

Dr. Magdalena Gianotti Bauzá  
Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular  
Universitat de les Illes Balears

Tesis presentada por  
Concepción Sáez-Torres Barroso,  
Licenciada en Medicina y Cirugía,  
para aspirar al grado de Doctor por la UIB en  
Ciencias de la Salud



El Dr. Félix Grases Freixedas, Catedrático de Química Analítica de la Universitat de les Illes Balears y la Dra. Dolores Rodrigo Jiménez, Responsable de la Sección de Nefrología Pediátrica del Hospital Universitari Son Espases

Certifican:

Que el presente trabajo de investigación, titulado **Estudio de la eliminación urinaria de solutos y de la prevalencia de riesgo litógeno urinario, en una muestra de población infantil sana de Mallorca**, ha sido realizado bajo su dirección y constituye la Tesis Doctoral presentada por Concepción Sáez-Torres Barroso.

Dr. Félix Grases Freixedas

Dra. Dolores Rodrigo Jiménez

Palma de Mallorca, Junio 2011



*A Jorge, mi marido,  
por caminar siempre a mi lado.*

*A Jorge y a Ignacio,  
nuestro tesoro.*

*“Se consigue entender una verdad  
sólo cuando se intenta estudiarla.  
Pero ésta se entiende mejor  
cuando se intenta defenderla”*

*F.X. Nguyen Van Thuan*



## **Agradecimientos**

*Con emoción deseo transmitir mi primer agradecimiento a los directores de esta tesis, el Dr. Félix Grases y la Dra. Lola Rodrigo. Detrás de una figura tan reconocida científicamente como el Dr. Grases, me ha admirado encontrar a una persona increíblemente cercana, amable y con una grandísima capacidad de guiar a todo un equipo. Gracias a la doctora Lola Rodrigo, porque con su tenacidad y su ilusión por avanzar en el conocimiento de la patología renal, de la que es especialista, contactó con el Dr. Grases como persona idónea para codirigir este proyecto y consiguió transmitirme las ganas de seguirle. Por su preparación clínica, pero sobretodo por sus valores humanos, me siento enormemente afortunada de contar con su amistad.*

*Mi más profundo agradecimiento a la Dra. Ana García, por todo el trabajo que ha realizado en el análisis de las muestras. En medio del ajetreo del día a día, propio del laboratorio de un gran hospital como Son Dureta, ella siempre ha encontrado un “hueco” para nosotros. Me consta que muchos días ésto le supuso un esfuerzo añadido a sus propias tareas. Lo mismo quiero agradecer a la Dra. Cristina Cobo, que ha puesto a punto la técnica del oxalato y ha realizado todas las determinaciones. De las dos quiero resaltar su enorme amabilidad y su disponibilidad para ayudarme.*

*También me faltan palabras para agradecer al Dr. Guiem Frontera, responsable del análisis estadístico de los datos, las muchas horas de trabajo que me ha dedicado. Gracias a su gran profesionalidad y a su paciencia, que debería escribir con mayúsculas, me ha dado ejemplo de cómo manejar los datos, combinando el más profundo sentido común con el más estricto rigor científico.*

*Agradecer a Antonia, Rafael e Isabel, las atenciones y la ayuda que me han prestado en las múltiples ocasiones que he tenido que ir a la Universidad.*

*Si este trabajo ha salido adelante ha sido gracias a este gran equipo humano, con el que, además, ha sido un placer trabajar. Contar con su respaldo me ha dado mucha confianza.*

*Por último, no quiero dejar pasar ninguna oportunidad en mi vida para recordar a mi familia lo que les quiero y agradecerles la paz y el apoyo que me prestan en todos mis proyectos. A mi marido y a mis hijos, a los que últimamente mi tesis ha privado de muchas horas de ocio compartido. A mi madre, una gran profesional además de una gran madre, a mis hermanos, a mis suegros y a mis cuñados, que para mí son otros padres y hermanos también, y a todos mis queridos sobrinos. Gracias a mi padre, que recuerdo todos los días y que me ayuda desde su lugar privilegiado y, sobre todo, quiero dar las gracias a Dios, apoyo de toda mi vida.*



# Estudio de la eliminación urinaria de solutos y de la prevalencia de riesgo litógeno urinario, en una muestra de población infantil sana de Mallorca

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	3
1.1 Fisiopatología de la formación de los cálculos renales.....	4
1.1 Clasificación de los cálculos renales.....	5
1.3 Trastornos metabólicos más frecuentes en la litiasis urinaria.....	7
1.4 Características de la litiasis urinaria en la edad pediátrica.....	11
1.5 Factores etiológicos de la litiasis renal .....	14
<b>2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO</b> .....	23
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	27
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	31
4.1 Tipo de estudio y población seleccionada .....	33
4.2 Recogida de datos y muestras orina .....	35
4.3 Análisis de las muestras de orina.....	36
4.4 Estudio de la variabilidad del pH urinario .....	40
4.5 Cálculo de parámetros metabólicos urinarios .....	41
4.6 Definición de riesgo de cristalización .....	45
4.7 Análisis estadístico de los datos .....	46



<b>5. RESULTADOS</b> .....	47
5.1 Descripción de la población del estudio .....	49
5.1.1 Características de la población del estudio .....	49
5.1.2 Presencia de historia familiar de litiasis .....	51
5.2 Eliminación urinaria de solutos en nuestra población .....	52
5.2.1 Índices urinarios en orina aislada (orina de la tarde) .....	53
5.2.2 Índices urinarios en orina de 12 horas (orina de la noche) .....	61
5.2.3 Eliminación de solutos en orina minutada (orina de 12 horas) .....	72
5.2.4 Valores urinarios en función de los antecedentes familiares .....	83
5.2.5 Comparación entre la muestra de la tarde y de la noche en la eliminación de solutos .....	89
5.3 Alteraciones metabólicas .....	91
5.3.1 Presencia de alteraciones metabólicas en orina aislada .....	91
5.3.2 Porcentaje de alteraciones metabólicas en orina de 12 horas .....	94
5.4 Correlación entre los parámetros metabólicos calculados en las muestras ....	97
5.4.1 Correlación Índice orina aislada – Índice orina 12 horas .....	97
5.4.2 Correlación Índice orina aislada – Eliminación soluto 24 horas .....	98
5.4.3 Correlación Índice orina 12 horas – Eliminación soluto 24 horas .....	100
5.5 Concordancia entre los porcentajes de alteraciones metabólicas .....	102
5.6 Riesgo de cristalización .....	104
5.6.1 Variabilidad del pH según el modo de conservación de la muestra .....	105
5.6.2 Valores de pH urinario en la población estudiada .....	106
5.6.3 Riesgo de cristalización de sales cálcicas .....	107
5.6.4 Riesgo de cristalización de sales úricas .....	117



<b>6. DISCUSIÓN</b> .....	119
6.1 Selección de la población y tipo de muestra .....	121
6.2 Eliminación urinaria de los diferentes solutos en nuestra población .....	124
6.3 Valor de la muestra de orina de 12 horas .....	139
6.4 Presencia de alteraciones metabólicas en la población estudiada .....	140
6.5 Prevalencia de hipercalciuria en nuestra población .....	148
6.6 Influencia del tipo de muestra de orina en el diagnóstico de alteraciones metabólicas .....	151
6.7 Riesgo de cristalización .....	155
6.8 Análisis de los valores urinarios en los diferentes períodos día .....	164
6.9 Valoración de la historia familiar de litiasis urinaria .....	166
<b>7. CONCLUSIONES</b> .....	171
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	175
<b>9. ANEXOS</b> .....	189
Anexo I: Carta de solicitud participación .....	191
Anexo II: Modelo de Consentimiento informado .....	193
Anexo III: Cuaderno de recogida de datos .....	195
Anexo IV: Registro alimentario .....	199
Anexo VI: Publicaciones .....	201



## INTRODUCCIÓN



# 1. INTRODUCCIÓN

La litiasis renal es un problema que afecta a un amplio sector de la población. La prevalencia de litiasis renal es de un 10% a nivel mundial<sup>1</sup> y de un 14% en la población de Baleares<sup>2</sup>. En la actualidad se está observando un aumento progresivo de esta prevalencia, de tal manera que estudios recientes pronostican que podría alcanzar al 30% de la población en el año 2050<sup>3</sup>. Por otra parte, la edad de inicio del primer episodio litiásico, que hasta hace poco se situaba alrededor de los 25-30 años, está disminuyendo de forma significativa. En la edad pediátrica, existen indicios de que la prevalencia de esta patología está subestimada.

La aparición de las técnicas quirúrgicas no invasivas, tales como la litotricia extracorpórea por ondas de choque, así como las modernas técnicas endourológicas, han supuesto un importante avance desde el punto de vista terapéutico. Sin embargo, está claro que la mayoría de pacientes tratados con estas técnicas continúan formando cálculos con frecuencias iguales o incluso superiores a las observadas en la época de la cirugía abierta, no siendo además conveniente el uso de estos procedimientos de forma repetida en un mismo paciente.

Parece lógico pensar que el esfuerzo científico debería ir encaminado al diagnóstico y tratamiento precoz de los niños y adultos de riesgo. Sin embargo, éste es un aspecto donde todavía existe bastante confusión, con informaciones científicas y protocolos diagnósticos poco claros que explican la elevada incidencia de litiasis renal en el siglo XXI.

Es por tanto imprescindible mejorar en el conocimiento de los factores implicados en la formación de los cálculos de tal manera que pueda avanzar en la corrección de los mismos y evitar que llegue a manifestarse la enfermedad.

## 1.1 Fisiopatología de la formación de los cálculos renales

Los factores que participan en la formación de cálculos urinarios son muy diversos. En individuos sanos, durante el tiempo de tránsito de la orina a lo largo del tracto urinario no se forman cristales o éstos son tan pequeños que son eliminados de forma asintomática (cristaluria asintomática)<sup>4</sup>. La formación de cálculos urinarios, por tanto, se produce en el momento en que las condiciones de estabilidad de la orina se ven alteradas.

El tiempo que se requiere para la formación de un cristal depende de su propia naturaleza, de la sobresaturación de la disolución (fuerza impulsora de la cristalización: factor termodinámico) y de la presencia de partículas sólidas nucleantes e inhibidores de la cristalización (factor cinético)<sup>5</sup>.

Todas las orinas humanas están sobresaturadas de oxalato cálcico, aunque el grado de sobresaturación es mayor para los individuos con hipercalciuria y/o hiperoxaluria. Dependiendo del pH urinario, la orina puede sobresaturarse de fosfato cálcico (PH > 6.5) o de ácido úrico (PH <5.5). Además existen nucleantes heterogéneos en la orina tales como agregados proteicos, residuos celulares, epitelio renal dañado o bacterias, que pueden desencadenar el proceso de litogénesis.

En sentido contrario actúan los inhibidores de la cristalización, que son sustancias capaces de interactuar con el núcleo o las caras del cristal, interfiriendo su formación. El citrato, fitato y el magnesio son los principales inhibidores de la cristalización de sales cálcicas. Con respecto a los inhibidores de la cristalización de sales úricas existe muy poca información en la literatura, aunque parece que los aminoglicanos y las glicoproteínas pueden actuar como tales<sup>6</sup>.

Asimismo, la cristalización es un fenómeno en el que tiempo de emisión de la orina es de especial importancia, por lo que además de su composición química, la existencia de cavidades de baja eficacia urodinámica constituyen otro importante factor de riesgo.

## 1.2 Clasificación de los cálculos renales

El análisis cualitativo de los cálculos eliminados espontáneamente o tras intervenciones terapéuticas es una de las herramientas diagnósticas más importantes en la enfermedad litiasica.

Considerando la naturaleza de los componentes mayoritarios y minoritarios, su ubicación y los factores etiológicos que pueden deducirse de su estructura, los cálculos se clasifican en 11 grupos (Tabla 1.1) Independientemente de su naturaleza química, pueden también dividirse en dos grandes grupos según se unan o no a la papila renal (cálculos papilares y cálculos no papilares) <sup>5</sup>

Tabla 1.1: Tipos de cálculos: características, porcentaje de cada tipo en el conjunto de los mismos y alteraciones más frecuentemente asociadas con cada uno de ellos

Tipo de cálculo	%	Alteración más frecuente
<b>Cálculos papilares de oxalato cálcico</b>	12,9	Déficit urinario de inhibidores de la cristalización Lesión del epitelio de la papila renal
<b>Cálculos no-papilares de oxalato cálcico monohidrato</b>	16,4	Déficit urinario de inhibidores de la cristalización pH urinario > 6.0 (hidroxiapatita) o < 5.5 (cuando se detecta ácido úrico), materia orgánica, fármacos insolubles, etc Cavidades de baja eficacia urodinámica
<b>Cálculos no-papilares de oxalato cálcico dihidrato</b>	33,8	Hiper calciuria, Hiper oxaluria Déficit urinario de inhibidores de la cristalización pH urinario > 6.0 (cuando se detecta hidroxiapatita) Cavidades de baja eficacia urodinámica

Tipo de cálculo	%	Alteración más frecuente
<b>Cálculos no-papilares mixtos de oxalato cálcico dihidrato e hidroxapatita</b>	11,2	Hipercalciuria, Hipocitraturia pH urinario > 6,0 Cavidades de baja eficacia urodinámica
<b>Cálculos no-papilares de hidroxapatita</b>	7,1	Hipocitraturia, Hipomagnesuria pH urinario > 6,0 Acidosis tubular renal Cavidades de baja eficacia urodinámica
<b>Cálculos infecciosos de estruvita</b>	4,1	Infección urinaria
<b>Cálculos no-papilares de brushita</b>	0,6	Déficit urinario de inhibidores, hipercalciuria pH urinario > 6.0 Cavidades de baja eficacia urodinámica
<b>Cálculos no-papilares de ácido úrico</b>	8,2	Hiperuricosuria pH urinario < 5,5 Cavidades de baja eficacia urodinámica
<b>Cálculos mixtos de oxalato cálcico monohidrato y ácido úrico</b>	2,6	Déficit urinario de inhibidores de la cristalización Hiperuricosuria pH urinario < 5,5
<b>Cálculos no-papilares de cistina</b>	1,1	Hipercistinuria pH urinario < 5,5 Cavidades de baja eficacia urodinámica

### 1.3 Trastornos metabólicos asociados con más frecuencia a la litiasis urinaria

#### Hiper calciuria idiopática

La hiper calciuria idiopática (HI) es la alteración metabólica que subyace con mayor frecuencia en la litiasis renal, tanto en la edad pediátrica como en la adulta. Algunos autores han hallado presencia de microcálculos en más del 50% de niños con HI, aún en ausencia de hematuria u otra sintomatología clínica<sup>7</sup>.

El diagnóstico se realiza al comprobar una eliminación urinaria de calcio superior a 4 mg/kg de peso y día en al menos dos muestras de orina, debiendo descartarse la presencia de hiper calcemia y de otras causas conocidas de hiper calciuria<sup>8</sup>.

La HI puede debutar en niños con síntomas muy diversos. Los síntomas más frecuentes son: hematuria microscópica, hematuria macroscópica indolora<sup>9,10,11</sup>, disuria, polaquiuria, urgencia miccional, emisión de arenas, enuresis nocturna y leucocituria estéril. Asimismo, la presencia de dolor abdominal recurrente "no típico de cólico renal" e, incluso, los cólicos del lactante<sup>12</sup> se han asociado con HI. Se ha comprobado que la HI favorece la aparición de infección de vías urinarias en niños, hallándose hasta en un 44% de pacientes con infecciones urinarias de repetición<sup>13</sup>. Esto añade otro importante factor de riesgo para la formación de cristales en la orina.

La fisiopatología de la HI es muy compleja. Poco después de su definición se supo que los pacientes afectos tenían comportamientos diferentes a la restricción dietética de calcio, delimitándose inicialmente dos subtipos, renal y absorbtivo<sup>14,15,16</sup>. Hoy en día no se acepta esta diferencia, considerándose ambas el mismo trastorno dependiente de disfunciones progresivas en el manejo tubular renal del calcio. En este contexto destacan los siguientes mecanismos fisiopatológicos:

- Defecto en la reabsorción tubular de calcio, por inmadurez funcional o de causa genética.
- Aumento en la absorción intestinal de calcio por aumento en la síntesis o sensibilidad al calcitriol.
- Pérdida renal de fosfato e hipofosfatemia, que estimularía secundariamente la producción renal de calcitriol y, por tanto, la absorción intestinal de calcio<sup>17,18</sup>.

- Aumento en la resorción ósea, por aumento en la producción de diversas citocinas de origen monocitario, de prostaglandina E<sub>2</sub> o secundario a acidosis metabólica. En la edad pediátrica se han comunicado diferentes series de HI en las que se ha confirmado la existencia de una disminución de la densidad mineral ósea en niños hipercalcémicos<sup>19-23</sup>.

El tratamiento de la hipercalcemia va encaminado a la reducción de la eliminación urinaria de calcio y/o a los efectos que ésta puede producir, tales como formación de cálculos, infecciones o lesiones en el tracto urinario. Se aconseja limitar el aporte de calcio (nunca restringir) a los 800 mg/día en el escolar y 1000 mg/día en el adolescente. La excesiva restricción de calcio es especialmente nociva en la población pediátrica por el riesgo de interferir en la adquisición de un volumen de masa ósea adecuada. Asimismo, la restricción de calcio aumenta la biodisponibilidad del oxalato y su excreción en orina, con el consiguiente riesgo de litiasis de oxalato cálcico<sup>24</sup>.

Otras medidas terapéuticas inciden en una ingesta abundante de líquidos, preferiblemente agua, aumento de la ingesta de frutas y hortalizas ricas en potasio, limitar la ingesta de sal y de proteínas por encima de las cantidades diarias recomendadas.

### **Hipocitratemia (HCit)**

La HCit es también un trastorno hallado con frecuencia en pacientes afectados de litiasis, de tal forma que en algunas series constituye la alteración detectada con más frecuencia<sup>25</sup>, con cifras que varían según las series entre un 30-50% y puede presentarse asociada a la HI<sup>24</sup>.

La HCit puede ser debida a un trastorno primario en el manejo renal del citrato o, con más frecuencia, secundaria a situaciones de acidosis sistémica como la producida por una dieta rica en proteínas. Cualquier situación clínica con acidosis metabólica se acompañará de HCit (Acidosis tubular renal distal tipo I, fibrosis quística, diarrea crónica, etc) debido a que el citrato actúa como mecanismo de compensación.

El tratamiento de la HCit se basa en la administración de citrato potásico o de alimentos cítricos, siendo preferible ingerirlos en las comidas principales.

## **Hiperoxaluria (HO)**

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

En las HO primarias, de transmisión autosómica recesiva, el aumento de la cantidad de oxalato se produce principalmente a expensas de oxalato endógeno, estando reducida la absorción intestinal de esta sustancia en un intento de compensar esta situación<sup>26</sup>

Por su parte, las HO secundarias se asocian con frecuencia a trastornos intestinales que cursan con un aumento de la cantidad de oxalato libre, fácilmente absorbible. Entre ellos destacan: malabsorción de grasas (debido a la formación de complejos grasas-calcio que impide que este último se una al oxalato), dietas con restricción excesiva de aporte de calcio o ingesta elevada de alimentos ricos en oxalatos o precursores del mismo como la vitamina C<sup>27</sup>.

El tratamiento de la HO consiste en incrementar el aporte hídrico, disminuir el consumo de alimentos ricos en oxalato y asegurar un aporte adecuado de calcio en las ingestas.

## **Hiperuricosuria (HU)**

La HU presenta en la edad pediátrica una incidencia mucho menor que en el adulto. El aumento de ácido úrico en orina puede ser secundario al aumento de la concentración plasmática del mismo (lisis tumoral, errores innatos del metabolismo, exceso de ingesta proteica), o producirse por aumento en la pérdida renal de esta sustancia asociada a causas genéticas.

El estado del ácido úrico en orina es muy dependiente del pH, de tal forma que en presencia de valores inferiores a 5,5 permanece en su forma no disociada e insoluble<sup>24</sup>, con el consiguiente riesgo de cristalización de sales úricas. Por

otro lado, en orinas con pH básico, un exceso de ácido úrico también puede constituir un factor de riesgo litógeno ya que actúa como nucleante heterogéneo en la formación de cálculos de sales cálcicas<sup>6</sup>.

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

#### 1.4 Características de la litiasis urinaria en la edad pediátrica

El objetivo primordial del presente estudio no es abordar la litiasis infantil como tal, sino un grupo de factores que predisponen a la formación de cálculos (a cualquier edad, principalmente en el adulto que es cuando alcanza su pico de incidencia), que puedan ser detectados y tratados ya desde la infancia. A pesar de ello, es importante conocer también las características específicas de esta patología en la edad pediátrica, debido a que los resultados obtenidos pueden aportar información muy útil para su manejo.

El niño presenta unas condiciones anatómicas y fisiológicas que lo hacen diferente del adulto. La litiasis en el niño es menos frecuente que en el adulto (entre un 1-5% de todos los cálculos en Alemania<sup>28</sup>), pero al igual que sucede con éstos, la mayoría de estudios destacan un aumento en su incidencia en las últimas décadas. Datos recientes de un estudio llevado a cabo en un hospital de Nueva York, revelan que los casos de litiasis pediátrica se han multiplicado por cinco en la última década<sup>29</sup>.

La tasa de incidencia es difícil de calcular debido a que en muchas ocasiones esta patología se encuentra infradiagnosticada. Las cifras publicadas suponen una incidencia de 1-5 casos por cada 10.000 niños en Europa<sup>28</sup>, 1 de cada 1000 a 7600 ingresos hospitalarios en Estados Unidos, o una incidencia tan elevada como 1% de la población infantil en países como Turquía, donde es endémica<sup>30</sup>. En nuestro país un estudio retrospectivo llevado a cabo en un hospital español, ha hallado una incidencia de litiasis de 1/5500 niños admitidos en un hospital entre 1996-2004<sup>31</sup>.

En cuanto a la situación epidemiológica del momento actual, se aprecia que la probabilidad de desarrollar litiasis renal en una población depende de la distribución geográfica, de la raza y del estatus socio-económico de los individuos. Los cambios en las condiciones socio-económicas a lo largo de la historia y su repercusión en los patrones alimentarios, afectan no sólo a la incidencia de los cálculos sino también a su composición y localización<sup>32</sup>. En países desarrollados son más frecuentes los cálculos de oxalato y fosfato cálcico localizados a nivel renoureteral, mientras que la litiasis vesical es muy frecuente en países subdesarrollados, con cálculos compuestos mayoritariamente de urato amónico, ligados a la situación de malnutrición. En los

países en vías de desarrollo la incidencia de cálculos de urato amónico y de causa infecciosa, disminuye a medida que mejoran las condiciones socioeconómicas<sup>33</sup>.

En nuestro medio y en la edad pediátrica la litiasis renal más frecuente es la de oxalato o fosfato cálcico (75%), seguida de la litiasis infecciosa (15-25%). Las anomalías metabólicas urinarias están presentes alrededor del 50% de los casos, siendo la más frecuente la hipercalciuria idiopática. Además, hasta en un 30% de los casos se asocian anomalías genitourinarias<sup>34</sup>.

A diferencia del adulto, donde existe un predominio de la litiasis en el sexo masculino, en la edad pediátrica esta diferencia es menos marcada<sup>35</sup> y en algunas series afecta a los dos sexos por igual<sup>28</sup>. Las manifestaciones clínicas tienden a ser diferentes en función de la edad del niño. El cuadro clásico de dolor abdominal y hematuria es más frecuente en niños en edad escolar y en adolescentes. En niños más pequeños la sintomatología es en muchas ocasiones más inespecífica, pudiéndose manifestar como disuria, irritabilidad, vómitos, dolor inespecífico o cuadro infeccioso. Algunos pacientes, principalmente los de menor edad, cursan de forma asintomática y el diagnóstico se produce de forma casual.

La evaluación de un niño con sospecha de litiasis incluye la realización de pruebas de imagen así como análisis de sangre y orina. El alto porcentaje de alteraciones metabólicas asociadas a esta patología, obliga a realizar un detallado estudio metabólico en todos los casos. Dicho estudio deberá incluir el análisis de los principales solutos implicados en la formación de cálculos: calcio, oxalato, fosfato, ácido úrico (favorecedores de la formación del cálculo), citrato y magnesio (inhibidores de la cristalización).

La interpretación de los resultados hallados en los análisis de orina debe llevarse a cabo utilizando los valores de referencia específicos de la edad infantil, adaptados, en algunos casos, en función de la edad y sexo. Además, es bien conocido que los parámetros urinarios varían en función de las diferentes áreas geográficas y grupos de población, condicionado por factores genéticos y por los diferentes estilos de vida<sup>36</sup>. Es importante por tanto, disponer de datos poblacionales que permitan establecer los puntos límite de la normalidad.

Por otro lado, la litiasis infantil es una patología con un alto grado de morbilidad, debido a la posibilidad de causar lesiones estructurales en el riñón o las

vías urinarias en edades muy tempranas. Este hecho, ligado al alto porcentaje de recurrencia, que alcanza hasta el 7-54%<sup>31,35</sup> en un período de tiempo entre 3-6 años, obliga al clínico a adoptar medidas terapéuticas encaminadas a prevenir la formación de nuevos cálculos. Dado que las recurrencias son mucho más frecuente en los casos en que se encuentran alteraciones metabólicas asociadas<sup>32</sup>, es de especial importancia detectar y corregir estas alteraciones.

## 1.5 Factores etiológicos de la litiasis renal

El conocimiento de la epidemiología de la litiasis renal, tanto desde su perspectiva histórica como desde el panorama actual de distribución de la enfermedad, nos aporta unos datos que nos ayudan a adivinar el papel que juegan los diferentes factores implicados en esta enfermedad.

Las causas de la formación de cálculos urinarios pueden dividirse en dos grandes grupos: causas hereditarias y causas “ambientales” o exógenas. En el 75% de los pacientes con litiasis se identifican uno o varios factores predisponentes<sup>36</sup>.

Entre los **factores hereditarios** se encuentran las malformaciones del aparato genitourinario, presentes en muchas ocasiones ya desde el nacimiento, y los factores relacionados con la carga genética del individuo. Únicamente un 2% de los cálculos renales dependen de una alteración monogénica, de herencia autosómica recesiva. Entre ellas destacan una serie de trastornos metabólicos como la cistinuria o la hiperoxaluria primaria.

En la gran mayoría de pacientes afectados de litiasis, el papel de la carga genética se desarrolla a través de un mecanismo poligénico. Tal es el caso de la hipercalciuria idiopática y de otras alteraciones renales, que en muchos casos se transmiten de forma autosómica dominante. En un estudio realizado en población adulta de Baleares se halló una prevalencia del 45% de antecedentes familiares de litiasis renal, entre pacientes afectados de litiasis oxalocálcica<sup>37</sup>. El factor genético actúa condicionando los mecanismos implicados en la absorción, metabolismo, transporte o eliminación de un determinado soluto.

El otro gran grupo de factores etiológicos de la litiasis renal lo componen los **factores exógenos**. Entre ellos cabe destacar las infecciones urinarias, los factores climáticos, estilos de vida y factores nutricionales. El peso de cada uno de ellos en el desarrollo de la enfermedad, no está todavía bien aclarado. En la práctica clínica, se encuentran pacientes con historia familiar de litiasis que nunca llegan a desarrollarla, junto con otros sin predisposición genética que desarrollan cálculos de repetición. Es por tanto lógico pensar que ambos tipos de factores, hereditarios y ambientales, influyen en esta patología.

Las observaciones epidemiológicas permiten afirmar que entre los ambientales, la dieta juega un papel muy importante (sino el principal) en la patogénesis de la litiasis. Existen múltiples trabajos que describen cómo los hábitos alimentarios pueden influir en la composición de la orina<sup>4,34,39,40</sup> (Tabla 1.2). Estos conocimientos han sido empleados desde épocas antiguas para combatir esta enfermedad y en la actualidad suponen uno de los pilares fundamentales en la prevención de la recurrencia de la litiasis.

Tabla 1.2: Características de la composición de la orina, relacionadas con la formación de cálculos, susceptibles de ser modificadas por el patrón alimentario

<b>Características de la orina susceptibles de ser modificadas por la dieta</b>	
<b>Variación del pH</b>	Acidificación: favorece cristalización de sales úricas Alcalinización: favorece cristalización de sales cálcicas
<b>Aumento de la concentración de sustancias que predisponen a la cristalización</b>	Calcio Oxalato Ácido úrico Fosfato
<b>Aumento de la concentración de sustancias inhibidoras de la cristalización</b>	Citrato Magnesio Fitato

Los principales nutrientes que producen variaciones significativas en uno o varios de los aspectos citados anteriormente, y que por tanto son susceptibles de aumentar o disminuir el riesgo de litogénesis son:

### Proteínas

El consumo de proteínas de origen animal se encuentra altamente relacionado con el desarrollo de cálculos urinarios en una determinada población<sup>34</sup>. Algunos estudios indican que en poblaciones como la nuestra, la ingesta de este nutriente se encuentra entre tres y cinco veces por encima de la recomendada<sup>41</sup>.

Los mecanismos fisiopatológicos que explican esta relación son diversos y en ocasiones complejos:

A) Las proteínas de origen animal son ricas en aminoácidos azufrados, tales como cistina y metionina. La oxidación del azufre a sulfato produce una carga de ácido que debe ser tamponada por el hueso, con el consiguiente aumento en la cantidad de calcio que queda libre para ser excretada por orina. Asimismo, el sulfato forma un complejo soluble con el calcio en la nefrona que limita la reabsorción de este catión una vez filtrado. Por otro lado, la acidosis metabólica obliga a aumentar la reabsorción de citrato en el túbulo proximal, disminuyendo en orina la concentración de este importante inhibidor de la cristalización.

B) Las proteínas animales son una importante fuente de purinas. El producto resultante del metabolismo de las purinas es el ácido úrico, por lo que en caso de mayor ingesta de proteína, aumenta la concentración del mismo en orina. Esto constituye un factor de riesgo para la litiasis de ácido úrico, favorecida por pH urinarios ácidos. Por otro lado, el ácido úrico actúa también a pH más alcalinos, como factor nucleante de la litiasis oxalocálcica.

C) El aumento de excreción de oxalato en orina que se observa tras la ingesta de cantidades importantes de proteína, puede ser explicado por la presencia de mayor cantidad de glicolato procedente de los aminoácidos y que constituye un precursor de la síntesis endógena de oxalato.

## Sodio

La ingesta de sodio en países desarrollados es 2-3 veces superior a la recomendada<sup>42</sup> y, junto con las proteínas animales, constituye uno de los factores dietéticos que condicionan de forma más clara el aumento de riesgo litogénico en la población.

El exceso de sodio en la dieta se asocia frecuentemente con hipercalciuria. El mecanismo que explica este hecho parece estar relacionado con la expansión de volumen extracelular que produce el sodio y que conlleva una disminución en la reabsorción de calcio en la nefrona, ya que el mecanismo de transporte tubular de ambos cationes se encuentra acoplado<sup>34</sup>.

## Potasio

Al contrario de lo que sucede con la ingesta de sodio, se ha observado una relación inversa entre la ingesta de potasio y el riesgo de litiasis renal. El consumo de potasio parece aumentar la reabsorción tubular de fosfato, produciendo una disminución de la síntesis de vitamina D que conlleva una menor absorción intestinal de calcio<sup>34</sup> y menor eliminación del mismo en orina.

Por otro lado, una gran parte del potasio de la dieta es aportado por los cítricos, los cuales producen a su vez un aumento de pH acompañado de un aumento de la excreción urinaria de citrato.

## Calcio

El consumo de alimentos lácteos es especialmente importante en la litogénesis infantil. Recordemos que la mayoría de cálculos en la infancia están compuestos por oxalato cálcico y que el trastorno metabólico más frecuentemente encontrado es la hipercalciuria primaria. En muchos casos, la ingesta de lácteos se traduce de forma casi inmediata en un aumento de la eliminación urinaria del mismo, visible incluso de forma macroscópica (orina blanquecina). El mecanismo fisiopatológico que explica la absorción intestinal patológicamente aumentada, parece estar relacionado con un

aumento en la cantidad de vitamina D y/o un aumento en el número y sensibilidad de los receptores de esta vitamina.

La relación encontrada entre la ingesta oral de calcio y su eliminación urinaria, llevó en épocas pasadas a la recomendación de dietas pobres en calcio en los pacientes que presentaban litiasis oxalocálcica. Los conocimientos posteriores han demostrado que este tipo de dietas no sólo resultaban ineficaces, sino que aumentaban el desarrollo de cálculos. Los mecanismos que explican este hecho son diversos<sup>27</sup>.

A) La disminución de aporte oral de calcio estimula la producción endógena de vitamina D, con el consiguiente aumento de la reabsorción ósea que favorece la hipercalciuria. Este hecho, unido a la falta de aporte de calcio en la dieta, añade al riesgo de litiasis, el derivado del desarrollo de osteoporosis temprana.

B) La presencia de calcio en el intestino forma un complejo con el oxalato de la dieta, que limita su absorción. La restricción de lácteos disminuye la formación de estos complejos y, por consiguiente, conlleva una mayor absorción del oxalato que ha quedado libre en el tubo digestivo y que es eliminado por orina.

De todas estas consideraciones se desprende la certeza de que el consumo de alimentos ricos en calcio, tanto por defecto como por exceso, tiene especial relevancia en la litiasis urinaria. Las pautas actuales para el tratamiento de los niños afectados de litiasis recomiendan ajustar el aporte diario de calcio (nunca restringir), recomendando alrededor de los 800 mg en el escolar y 1000 mg en el adolescente.

### Oxalato

El oxalato se encuentra como tal en determinados alimentos (chocolate, colas, ruibarbo, té), a la vez que constituye un producto final del metabolismo de las proteínas y de otras sustancias como el ácido ascórbico. La gran mayoría del oxalato presente en orina es de origen endógeno, de modo que únicamente el 15% de este oxalato urinario procede del aporte exógeno del mismo, a través de la dieta. Además, sólo se absorbe entre el 8-12% del oxalato que se ingiere, de forma inversamente proporcional a la ingesta concomitante de calcio<sup>43</sup>.

Asimismo, cada vez está cobrando más importancia el papel del *Oxalobacter Formigenes*, una bacteria intestinal que degrada el oxalato, en el estudio de la litiasis. Trabajos recientes señalan la ausencia de esta bacteria como uno de los factores de riesgo de litiasis oxalocálcica<sup>44</sup>.

Entre las diferentes formas de hiperoxaluria, la influencia de los factores nutricionales parece ser muy relevante en litiasis relacionadas con la hiperoxalurias secundarias y muy discutida en aquellas hiperoxalurias primarias (en los que la absorción de oxalato parece estar disminuida, en un intento de compensar el exceso de producción endógena). En el estudio de las primeras, no sólo interesa determinar la ingesta de alimentos ricos en oxalato, sino también la cantidad de calcio ingerida de forma simultánea y/o la ingesta de otras sustancias que puedan actuar como quelantes del calcio y producir un aumento de la biodisponibilidad del oxalato.

### Citrato

Entre los agentes inhibidores de la cristalización, el citrato ha sido uno de los más estudiados y su ingesta es recomendada con frecuencia en el tratamiento y profilaxis de la litiasis, ya sea a partir de alimentos que lo contengan (cítricos) o en forma de suplementos.

Además del aporte en la dieta, la presencia de citrato en orina se encuentra muy relacionada con los valores de pH en sangre. Mientras los aumentos de pH sérico conllevan un incremento de eliminación urinaria de citrato, las situaciones de acidosis metabólica (diarreas, ejercicio excesivo, dietas ricas en proteínas, ayuno prolongado etc) son compensadas por una mayor reabsorción tubular del mismo, produciendo el efecto contrario<sup>34</sup>.

### Fósforo

El fósforo es un mineral presente en gran cantidad de alimentos (lácteos, carnes, pescados, legumbres) y su biodisponibilidad es muy elevada (60-70%). La dieta habitual en nuestro medio cubre sobradamente las necesidades del mismo.

En presencia de una dieta normal y una función renal normal, la cantidad reabsorbida en el túbulo renal es del 85% del fósforo filtrado, modulado por la acción de la vitamina D (que la aumenta) y de la PTH (disminuye la reabsorción)<sup>45</sup>.

### Fitato

El fitato es un producto natural presente en los alimentos ricos en fibra tales como cereales integrales y legumbres y constituye otro de los inhibidores de la cristalización de sales cálcicas más efectivos. La cantidad de fitato en la orina se encuentra relacionada con la ingesta oral del mismo, sin que exista una producción endógena en el organismo<sup>47</sup>.

El seguimiento de la dieta mediterránea tradicional supone un aporte diario de fitato de 1 gramo aproximadamente. Esta dosis es suficiente para que se produzca el efecto protector sobre la litiasis oxalocálcica. El abandono de este tipo de dieta y la sustitución por patrones dietéticos en los que la presencia de fibra es muy escasa, suponen un importante factor de riesgo de litiasis renal<sup>48</sup>. Asimismo, el fitato constituye un elemento protector frente a la osteopenia, al evitar la reabsorción del hueso.

### Magnesio

El magnesio, presente fundamentalmente en cereales, nueces, legumbres y vegetales verdes, inhibe la nucleación y el crecimiento de cristales de oxalato cálcico. Asimismo, el magnesio parece disminuir la saturación urinaria de oxalato, al disminuir su absorción intestinal, al tiempo que se relaciona con un aumento en la concentración urinaria de citrato. El estudio inicial sobre dieta y riesgo de litiasis <sup>49</sup> de Taylor y Curhan, no halló diferencias significativas en la disminución del riesgo litógeno en función de la ingesta de magnesio. Posteriormente, la ampliación de la muestra, permitió objetivar la asociación entre la ingesta de magnesio y el menor riesgo de litiasis urinaria<sup>27</sup>.

El metabolismo del magnesio se encuentra muy relacionado con el de otros minerales, debido a que la reabsorción del mismo en el túbulo renal se produce junto con la del calcio y en el mismo sentido, condicionado por el gradiente de sodio y potasio<sup>46</sup>.

## Líquidos

Existe una estrecha relación entre la formación de cálculos renales y la deshidratación aguda o crónica. La disminución del volumen urinario aumenta la saturación de los diferentes componentes de la orina, a la vez que facilita las condiciones urodinámicas que favorecen la formación de cálculos. Este hecho supone un importantísimo factor de riesgo, que afecta a todos los tipos de cálculos <sup>42</sup>.

Las variaciones en el balance hídrico ayuda a explicar la mayor incidencia de litiasis en aquellos países con climas cálidos y húmedos. Asimismo, en una misma población algunos estudios han observado un aumento del riesgo litógeno en los períodos de verano <sup>34</sup>.

## Patrón alimentario actual

La tendencia actual en los estudios de relación entre la nutrición y el desarrollo de enfermedades, hacen incidencia más en los patrones alimentarios que en la ingesta de un nutriente en concreto<sup>50</sup>.

Los grandes estudios nutricionales en población infantil que se han llevado a cabo en nuestro país (Galinut, RICARDIN, EnKid)<sup>51,52</sup> han puesto de manifiesto que la población española ha sufrido un cambio en los hábitos nutricionales de forma paralela a lo que ha sucedido en el resto de países desarrollados. Este cambio en los patrones alimentarios se ha traducido en un progresivo abandono de lo que tradicionalmente se conoce como “dieta mediterránea”, para incorporar patrones nuevos que reflejan el fenómeno de la Globalización<sup>53</sup>. Estos cambios, que afectan a todos los grupos de edad, han sido especialmente importantes en la población infantil (Tabla 1.3).

Tabla 1.3: Características del patrón alimentario actual, tomando como referencia al modelo de alimentación saludable propuesto por la OMS, y sus adaptaciones a nuestra población <sup>54</sup>

Exceso	Déficit
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteínas animales</li> <li>• Azúcares simples</li> <li>• Grasas saturadas</li> <li>• Sodio</li> <li>• Bebidas carbónicas , energéticas y zumos envasados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteínas vegetales</li> <li>• Hidratos de Carbono complejos</li> <li>• Grasas insaturadas</li> <li>• Verduras y legumbres</li> <li>• Frutas</li> <li>• Lácteos</li> <li>• Agua</li> </ul>

El nuevo patrón alimentario parece haber influido de forma decisiva en el aumento de incidencia de determinadas patologías como la obesidad y el síndrome metabólico. La literatura refleja como cada vez aparecen en edades más tempranas y de forma más grave <sup>55,56</sup>. En estas enfermedades, al igual que sucede con la litiasis, aunque está demostrada la influencia de los factores hereditarios, los cambios producidos en su incidencia son superiores a lo que sería explicable únicamente por la variación en la carga genética. Ello hace pensar en el papel cada vez más importante de los factores exógenos o ambientales y, entre ellos, la nutrición.

Podemos suponer que algo similar ocurre con la evolución de la aparición de litiasis renal, ya que la frecuencia de consumo de los diferentes nutrientes en el patrón alimentario de los niños de nuestra población, parece coincidir con lo que se podría definir como patron “de riesgo litógeno”. En general se acepta como “dieta litógena” aquella que ofrece un aporte reducido de líquidos, frutas y verduras y/o un aporte excesivo de proteínas animales, oxalato y sal<sup>35</sup>.

A pesar de ello se necesitan estudios encaminados a confirmar estas afirmaciones. Dichos estudios precisan de un mejor conocimiento de los parámetros urinarios de nuestra población infantil, que nos proporcione herramientas para evaluar el impacto de las medidas de educación nutricional sobre las condiciones de riesgo de formación de cálculos en orina.

## JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO



## 2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La importancia del estudio de la litiasis urinaria radica en la observación en la práctica clínica de un aumento en la incidencia de sintomatología relacionada con la misma. Por otra parte, es bien conocido que esta enfermedad se asocia a una importante tasa de recurrencia, ya que en el 60-70% de los casos sin un tratamiento adecuado, se desarrollará un nuevo cálculo<sup>57,58</sup>. A la morbilidad derivada de cada episodio debe añadirse el daño progresivo que se produce en la función renal, que en algunos casos, puede conducir al fracaso renal. Una vez formados los cálculos, únicamente los de ácido úrico de pequeño tamaño, son susceptibles de poderse disolver “en vivo”, con terapias orales encaminadas a elevar los valores de pH urinario. En el resto de casos, la mayoría tanto en la edad pediátrica como en el adulto, el cálculo debe ser expulsado de forma natural o mediante técnicas intervencionistas.

Esta es una de las enfermedades que más dolor y coste económico produce en el ser humano. Algunos autores se preguntan si realmente se está fracasando en lo que llamamos “tratamiento de la litiasis”. Con frecuencia se asocia este término al tratamiento del cálculo ya formado y, en este sentido, la ciencia ha realizado importantes progresos en la mejora de las técnicas quirúrgicas y de litotricia. A pesar de ello, la litiasis renal sigue aumentando y con ella, la morbilidad derivada de la misma y el importante gasto que supone su manejo<sup>59</sup>.

En relación al impacto económico derivado de esta patología, un estudio alemán calculó que un diagnóstico eficaz seguido de una adecuada metafilaxis, disminuía la recurrencia de litiasis por lo menos un 46%<sup>60</sup>. El coste de diagnóstico por paciente, se situaba en el año 2000 (año del estudio) entre 500 y 700 DM (marcos alemanes) por episodio. El coste por tratamiento, paciente y año, oscilaba entre 25 y 250 DM, en aquellos casos en que era necesario únicamente tratamiento farmacológico o modificaciones dietéticas. El coste en los casos que requerían eliminación quirúrgica (renal/ureteral) del cálculo, ascendía entre 5700-6900 DM por episodio. Obviamente, estos costes no incluían los importantes gastos derivados de las correspondientes bajas laborales. Considerando un 14% de prevalencia de litiasis en la población alemana y un 60% de recidiva en un período medio de 4 años, los autores realizan una aproximación de los costes de esta enfermedad, que nosotros hemos trasladado a euros. Para una población de 1 millón de habitantes, la eliminación quirúrgica del cálculo supondría alrededor de 24 millones de euros/año,

mientras el tratamiento profiláctico únicamente supondría un desembolso de 7 millones de euros/año, con un ahorro anual de 17 millones de euros. Las conclusiones del estudio alemán están en consonancia con las de otro estudio realizado en España en el año 1995, en el que se demuestra análogamente el beneficio del bajo coste y eficacia de los programas de profilaxis médica de la litiasis urinaria, comparados con los de los diferentes tratamientos quirúrgicos <sup>61</sup>.

Es posible que muchos de los factores de riesgo de la litiasis del adulto estén ya presentes en la edad infantil o que estén condicionados por hábitos o estilos de vida que se adquieren en la infancia<sup>4</sup>. En consecuencia, las estrategias encaminadas a la detección de los factores que determinan que una orina deje de ser una solución metaestable y la instauración de pautas que los corrijan de forma precoz, se ha convertido uno de los objetivos perseguidos por diferentes grupos dedicados al estudio de la litiasis renal.

El primer paso de la profilaxis nos debe llevar, por tanto, a avanzar en el conocimiento de nuestra población infantil, ya que no existen estudios acerca de la prevalencia de riesgo litógeno en la población infantil de Baleares. Ello es debido, en gran parte, a la dificultad de establecer la definición de riesgo litógeno y de las diferentes alteraciones metabólicas urinarias, sobretodo en edades tan tempranas. Por otra parte, los datos poblacionales que muestran valores de referencia de eliminación urinaria de solutos en nuestro entorno son muy escasos.

Pensamos, por tanto, que la identificación de niños con alteraciones y el seguimiento en el tiempo de esta población estudiada, puede ayudar a confirmar el valor de los parámetros urinarios clásicamente considerados como de riesgo. Del mismo modo, puede ayudar a identificar los límites de la normalidad, de forma más precisa y actualizada, facilitando la realización de trabajos posteriores relacionados con la litiasis renal.

## OBJETIVOS



### **3. OBJETIVOS**

1. Estudiar los valores de eliminación urinaria de solutos (calcio, fosfato, oxalato, ácido úrico, magnesio y citrato) relacionados con el riesgo litógeno, en una muestra de población infantil sana de Mallorca.
2. Analizar en esta muestra de población infantil, la prevalencia de alteraciones metabólicas asociadas con mayor frecuencia a la formación de cálculos.
3. Estimar la prevalencia de riesgo litógeno urinario en los niños estudiados. Este riesgo se ha definido como la presencia de unas condiciones de concentración de solutos determinadas, que confieren a la orina una capacidad alterada de cristalizar.
4. Estudiar la relación entre la presencia de alteraciones metabólicas urinarias y el riesgo de cristalización, en dichas muestras de orina.
5. Estudiar la composición de la ingesta que han llevado a cabo los niños por la tarde y su relación con el riesgo litógeno urinario en este período.
6. Estudiar la posible variabilidad en la eliminación de solutos en los dos tipos de muestra recogidas en períodos del día diferentes: tarde y noche.
7. Analizar la posible relación entre la presencia de antecedentes familiares de cólicos o litiasis y la eliminación urinaria de solutos.



## MATERIAL Y MÉTODOS



## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1 Tipo de estudio y población seleccionada

Se realizó un estudio prospectivo observacional descriptivo. El trabajo de campo se desarrolló entre Mayo de 2009 y Abril de 2010, en días de actividad escolar.

De forma previa a la puesta en marcha del estudio se obtuvo la aprobación por parte del Comité de Ética de Investigación Clínica de Les Illes Balears y de la Fiscalía de Menores de les Illes Balears.

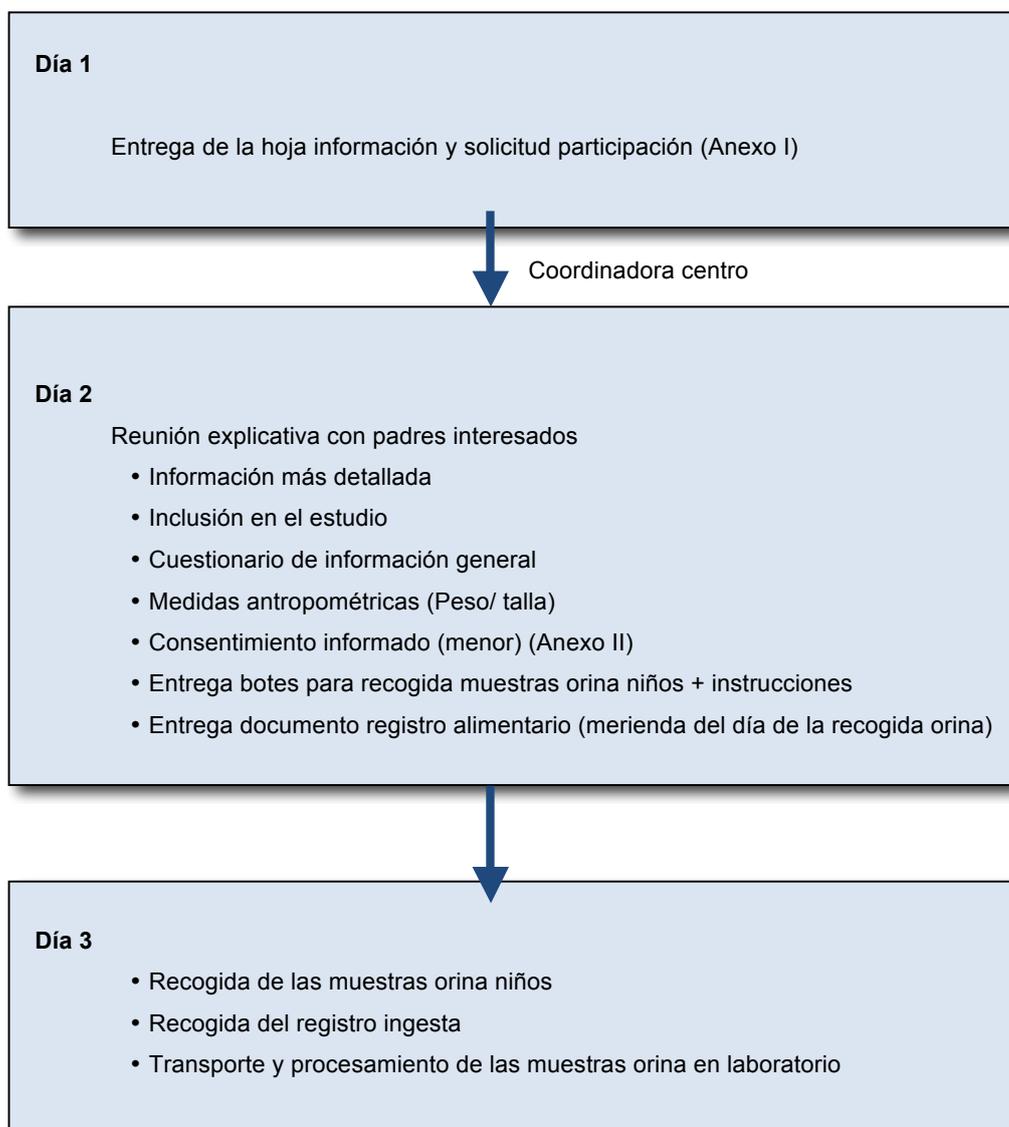
La muestra se seleccionó entre la población infantil, de edades comprendidas entre los 5 y 12 años, escolarizada en colegios del área de Palma y poblaciones colindantes. Los criterios de inclusión y exclusión se muestran en la Tabla 4.1. Se incluyeron en el estudio tanto colegios públicos, como privados y concertados, situados en barrios con diferentes niveles económicos y culturales. Se contactó y se solicitó en cada caso el compromiso de colaboración por parte de la dirección de los colegios implicados.

**Tabla 4.1: Criterios de selección de la muestra**

<b>Criterios de inclusión</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Niños y niñas de 5 a 12 años</li><li>• Escolarizados en Mallorca</li></ul>
<b>Criterios de exclusión</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Presencia de patología susceptible de alterar la eliminación urinaria de las sustancias analizadas: inmovilización, fractura ósea, enfermedades crónicas exceptuando asma bronquial e intolerancias alimentarias.</li><li>• Tratamiento con fármacos que afectan al metabolismo mineral: corticoides (preciso haber dejado el tratamiento un mínimo de un mes antes de la determinación), antiinflamatorios, diuréticos, anticonvulsivantes, suplementos vitamínicos.</li></ul>

Para fomentar la participación se elaboró un documento informativo dirigido a los padres de los alumnos (Anexo I). En este documento se explicó la finalidad y las características del estudio y se solicitó la participación voluntaria. Asimismo, se hizo constar claramente el compromiso de cumplimiento de la Ley de Protección de Datos de Carácter personal 15/1999 y el Real Decreto 1720/2007, y las normas éticas dictadas en la Declaración de Helsinki y revisiones posteriores.

A partir de Mayo de 2009 se fueron incluyendo niños en el estudio, siguiendo el siguiente protocolo:



## 4.2 Recogida de datos y muestras orina

Se realizó una entrevista con el padre/madre de cada niño en la que se procedió a cumplimentar el documento de consentimiento informado (Anexo II) y se recogieron datos relativos a:

- Datos de filiación.
- Datos de antecedentes personales y familiares según modelo del cuaderno de recogida de datos diseñado para tal fin (Anexo III).
  - a) Edad, sexo, centro de estudios y curso escolar del niño.
  - b) Presencia de patología o tratamiento farmacológico.
  - c) Presencia de antecedentes personales o familiares (familiares de primer y/o segundo grado) de síntomas relacionados con litiasis urinaria : dolor lumbar cólico, infecciones orina, hematuria, uropatía.
- Parámetros antropométricos: peso y talla.

Se entregó a cada participante un documento de registro alimentario, correspondiente a la merienda, para ser rellenado el día de recogida de la muestra por parte de los padres (Anexo IV). Se pidió a los participantes que mantuvieran sus hábitos normales de alimentación y de actividad física.

De cada participante se recogieron dos muestras de orina, proporcionando a la persona responsable del niño las instrucciones precisas para llevarla a cabo:

A) **Muestra orina aislada:** corresponde a la orina generada en el período aproximado de las dos horas posteriores a la ingesta de la merienda y siempre antes de la cena. Esta muestra coincide con el vaciamiento vesical que se realiza al inicio de la recogida de orina minutada. Al tratarse de una muestra de micción aislada, se recogió en bote pequeño estéril, sin conservante. Se aconsejó guardarla en nevera hasta su entrega para el análisis al día siguiente.

B) **Muestra de orina minutada:** se inició inmediatamente después de la primera y se recogieron todas las micciones de las siguientes 12 horas (incluida la primera micción de la mañana en ayunas). Para esta muestra se utilizó un bote de muestras de orina de 24h, conteniendo timol como conservante. La muestra fue almacenada a temperatura ambiente hasta su análisis, si bien durante el transporte se tomaron medidas para evitar temperaturas extremas durante los meses de calor.

La recogida de muestras se llevó a cabo siempre en días laborables, con objeto de evitar patrones no habituales de ingesta o de realización de ejercicio físico

### **4.3 Análisis de las muestras de orina**

Las muestras fueron recogidas en los colegios y transportadas inmediatamente al laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Son Dureta, para su análisis. A la entrada al laboratorio se midió el valor de pH de las muestras, con un aparato dotado de un electrodo de vidrio (Crison-pH 25), calibrado cada vez que se iniciaban las determinaciones de un mismo día.

#### **Muestra de orina minutada:**

Se registró el volumen y se separaron dos alícuotas a partir de la misma:

- Una alícuota acidificada con HCl en proporción 1:10. De esta muestra se rellenaron tres tubos rotulados como 80, 95 y 96. En ellos se efectuaron las siguientes determinaciones:
  - 80: Orina de 12 h con ácido : calcio, magnesio, fósforo
  - 95: Orina de 12 h con ácido: citrato
  - 96: Orina de 12 h con ácido: oxalato. Este tubo era inmediatamente congelado puesto que, a causa de la complejidad y laboriosidad de la técnica de análisis de oxalatos, se decidió procesar las muestras de forma diferida.
- Una alícuota sin acidificar para la determinación de creatinina y ácido úrico

#### **Muestra de orina aislada**

También se separaron dos alícuotas:

- Una alícuota conteniendo HCl en proporción 1:10 para la determinación de citrato.
- Una alícuota sin acidificar. En esta muestra se determinaron los siguientes parámetros: calcio, fósforo, ácido úrico, magnesio, creatinina y proteínas totales. En orina aislada no se analizó el contenido de oxalato debido al alto coste y la complejidad de la técnica.

Todas las determinaciones fueron realizadas en un autoanalizador MODULAR PP de Roche (Roche Diagnostics, Indianapolis, USA). Las técnicas empleadas en el análisis de los diferentes solutos fueron:

#### **a) Fosfato**

Método de punto final con blanco muestra: en solución ácida sulfúrica, el fósforo inorgánico forma con el molibdato de amonio un complejo de fosfomolibdato de amonio. Este complejo se mide fotométricamente en la zona ultravioleta (340nm) Reactivos de Roche, ref: 1875949; 1875965 (Roche Diagnostics, Indianapolis, USA).

#### **b) Calcio**

Test colorimétrico con determinación del punto final y blanco de muestra: el calcio reacciona con la o-cresolftaleína-complexona en solución alcalina para formar un complejo de calcio y o-cresolftaleína. La intensidad del color es directamente proporcional a la concentración de calcio, que se mide fotométricamente. Reactivos de Roche, ref: 04580664/190; 04580699/190 (Roche Diagnostics, Indianapolis, USA).

#### **c) Magnesio**

Método colorimétrico con determinación del punto final: en solución alcalina, el magnesio forma un complejo púrpureo con azul de xilidil, una sal de diazonio. La concentración de magnesio se mide fotométricamente, por la disminución de la absorbancia del azul de xilidil. Reactivos de Roche, ref: 11551353 216 (Roche Diagnostics, Indianapolis, USA).

#### **d) Creatinina**

Determinación cinética con medición del blanco y compensada (Método de Jaffé corregido): en una solución alcalina, la creatinina forma un complejo amarillo-naranja con el picrato. La intensidad cromática es directamente proporcional a la concentración de creatinina y puede medirse fotométricamente.

Las muestras de suero y plasma contienen proteínas que reaccionan de forma no específica con el método de Jaffé. Los resultados de suero y plasma se corrigen

con un factor para obtener valores exactos. Esta corrección causa un error de medición menor al 1% en muestras de orina, debido a que no contienen proteínas específicas.

Reactivos de Roche, Ref: 118756630 216; 11929941 216 (Roche Diagnostics, Indianapolis, USA).

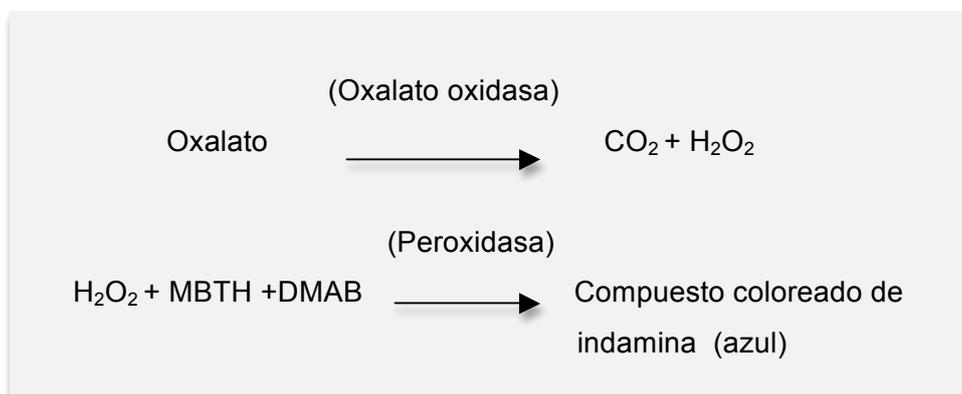
#### e) Acido úrico

Test enzimático colorimétrico. El ácido úrico es desdoblado por la uricasa a alantoína y peróxido de hidrógeno.

Reactivos de Roche, ref: 11929429 216; 11929437 216 (Roche Diagnostics, Indianapolis, USA).

#### f) Oxalato

Test enzimático colorimétrico, a punto final: el método está basado en la detección del peróxido de hidrógeno formado por la acción de la oxalato oxidasa sobre el oxalato de la muestra, determinado cuantitativamente por su reacción con 3-metil-2-benzotiozolinona (MBTH) y ácido 3-(dimetilamino)-benzoico (DMAB). El color obtenido es azul, con un máximo de absorbancia a 590 nm. La intensidad del color, en las condiciones de la reacción, es directamente proporcional a la concentración de oxalato en la muestra.



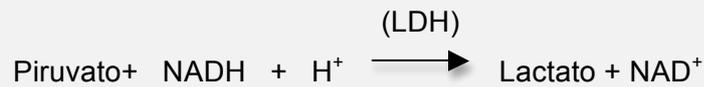
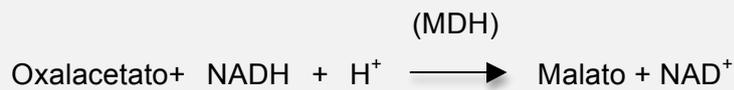
Kit de reactivos LTA SRL. Ref: CC02410 (LTA, Milan, Italia)

### g) Citrato

Test enzimático ultravioleta: el ácido cítrico es transformado en oxalacetato a través de una reacción catalizada por el enzima citrato liasa (CL):



En presencia de los enzimas L-malato deshidrogenada (L-MDH) y L-lactato deshidrogenada (L-LDH), el oxalacetato y el producto de su descarboxilación, el piruvato, son reducidos a malato y lactato, respectivamente, por el NADH.



La cantidad de NADH oxidado en ambas reacciones es estequiométricamente la cantidad de citrato. El NADH se determina como medias de absorbancia a 334, 340, ó 365 nm.

Reactivo de Boehringer Mannheim Ref: 0 139 076 (Boehringer Mannheim, Germany)

#### 4.4 Estudio de la variabilidad del pH urinario

Se realizó un ensayo en una muestra de orina, con objeto de estudiar la posible variación del pH urinario en función del tiempo transcurrido desde la toma de la muestra, así como de diferentes condiciones de almacenamiento.

Se recogió una muestra de **orina aislada** de la tarde, a las 20h, de un participante del estudio. Se midió el pH de la muestra fresca e, inmediatamente, se separaron dos alícuotas: una se conservó en nevera a 4°C hasta las 8:30am (A1) y la otra (A2) se dejó a temperatura ambiente (25°C).

Se recogió la muestra de **orina minutada** manteniendo las condiciones habituales del estudio. Se realizó medición del pH en una alícuota (A3) de la orina de antes de acostarse, separada para tal fin y recogida a las 22h. Por la mañana (8:30h) se añadió al bote la primera orina en ayunas, pero en ésta se procedió a tomar una pequeña muestra (A4) antes de mezclarla con el resto de orina minutada (A5). Todas estas muestras se conservaron a temperatura ambiente (25°C).

Se realizaron mediciones de pH en todas las muestras: a las 10:30 (hora habitual de procesamiento de las muestras en el laboratorio), 12:30 y a las 13:30 (esta última después de dejar las muestras expuestas al sol a 30°C).

#### 4.5 Cálculo de parámetros metabólicos urinarios

Tras el análisis de las muestras, los resultados de cada uno de los solutos estudiados fueron remitidos por el laboratorio en forma de concentración y eliminación total en 12 horas (esta última sólo en orinas minutas y expresada como mg/12h). La concentración se expresó en mg/dl para: fosfatos, calcio, magnesio, creatinina y ácido úrico y en mg/l para: citrato y oxalato. Con estos datos se calcularon los índices urinarios y la eliminación urinaria en 24 horas de las diferentes sustancias.

##### 4.5.1 Cálculo de la eliminación urinaria de sustancias en 24 h:

Este cálculo se realizó en las muestras de orina minutas. Al tratarse de población infantil se emplearon fórmulas que refieren los resultados al peso del niño o a la superficie corporal.

Con objeto de minimizar los errores derivados de las muestras recogidas de forma incorrecta, se incluyeron sólo aquellas con valores de creatinuria entre 15-25 mg/kg/día.

Para el cálculo de la eliminación diaria de calcio, magnesio, fosfato, ácido úrico, citrato y oxalato, se empleó la siguiente fórmula:

$$\text{Cantidad soluto en 12 horas (mg)} \times 2 = \text{Cantidad soluto en 24 h (mg/24h)}$$

Posteriormente, se ajustó en función de los parámetros antropométricos del niño de modo que:

- La excreción de calcio (*calciuria*), fosfato (*fosfaturia*), citrato (*citraturia*) y de magnesio (*magnesuria*) se relacionó con el peso, expresándose el resultado en mg/kg/24h.
- La eliminación urinaria de ácido úrico (*uricosuria*) y oxalato (*oxaluria*) se expresó corregida por la superficie corporal, presentando el resultado en mg/24h/1,73 m<sup>2</sup>. También se calculó de esta forma el resultado de eliminación de fosfato (*fosfaturia*) y

citrato (*citraturia*), puesto que constituye otro modo habitual de expresión. Se calcula a partir de la siguiente fórmula:

$$\text{Cantidad de soluto en 24h x FC} = \text{Solute en mg/24h/ } 1,73 \text{ m}^2$$

Siendo:

$$\text{Factor de corrección (FC)} = 1,73 \times \text{Superficie corporal del niño (SC)}$$

$$\text{SC} = \sqrt{(\text{peso (Kg)} \times \text{talla (cm)}) / 3600}$$

Los valores normales para cada uno de los parámetros analizados se expresan en la tabla 4.2. Corresponden a los de uso clínico habitual en nuestro medio <sup>62,63,64</sup>.

Tabla 4.2: Valores normales de los parámetros urinarios en población infantil

Parámetro	Valor normal
Calciuria	< 4 mg/kg/24h <sup>(a)</sup>
Citraturia	≥ 4,5 mg/kg/24h <sup>(b)</sup> > 320 mg/kg/24h <sup>(c)</sup>
Magnesuria	≥ 1 mg/kg/24h <sup>(d)</sup>
Fosfaturia	<1000 mg/24h /1,73 m <sup>2</sup> <sup>(e)</sup> < 21,6 mg/kg/24h <sup>(f)</sup>
Uricosuria	≤ 815 mg/24h /1,73 m <sup>2</sup> <sup>(g)</sup>
Oxaluria	≤ 40 mg/24h /1,73 m <sup>2</sup> <sup>(h)</sup>

(a) Ghatzalli y Barrat (Arc Dis Child 1974; 49: 97-101) (b) Areses y cols (Nefrología 1994; 14:302-307) (c) Pak y cols (Miner Electrolyte Metab 1987; 13: 257-266) (d) Hernández Marco y cols (An Esp Pediatr 1988; 29: 99-104) (e) F Santos y V García Nieto (Tratado de Nefrología Pediátrica 2006; Sección 1) (f) Chen y cols (Pediatr Nephrol 1994; 8: 36-39) (g) Stapleton y cols (J Pediatr 1978; 92: 911-914) (h) Cameron y cols (Pediatr Nephrol 2005; 20: 1587-1592)

#### 4.5.2 Cálculo de Índices urinarios

Los índices se calcularon tanto en orina aislada como en orina de 12 horas. Al no depender del volumen de orina minutado, es posible calcular los índices en todas las muestras de orina.

- Índices *calcio/creatinina (Ca/Cr)*, *fósforo/creatinina (P/Cr)*, *magnesio/creatinina (Mg/Cr)*, *úrico/creatinina (Ur/Cr)* se calculan:

Concentración de soluto (mg/dl) / concentración creatinina (mg/dl)

- Índice *oxalato/creatinina (Ox/Cr)*: (se expresa en mmol/mol). Para ello:

(Concentración oxalato (mg/l) / creatinina (mg/dl) ) x 89,7

- Índice *citrato/creatinina (Cit/Cr)*: (se expresa en mg/g). Para ello:

(Concentración citrato (mg/l) / creatinina (mg/dl) ) x 100

Los valores normales para cada uno de los parámetros analizados se expresan en la Tabla 4.3. Corresponden a los de uso clínico habitual en nuestro medio <sup>62,63</sup>

Tabla 4.3: valores normales de los índices urinarios en población infantil	
Parámetro	Valor normal
Calcio/creatinina <sup>(a)</sup>	< 0,20 mg/mg
Fósforo/creatinina <sup>(b)</sup>	5 - 7 años: <1,49 mg/mg 8 - 10 años: < 0,97 mg/mg 11 - 14 años: < 0,86 mg/mg
Magnesio/creatinina <sup>(b)</sup>	5 - 7 años: <0,06 mg/mg 7 - 13 años: < 0,05 mg/mg
Urico/creatinina <sup>(c)</sup>	5 - 6 años: < 1,14 mg/mg 7 - 8 años: < 0,96 mg/mg 9 - 10 años: < 0,88 mg/mg 11 - 12 años: < 0,73 mg/mg
Citrato/creatinina <sup>(d)</sup>	> 350 mmol/mol
Oxalato/creatinina <sup>(e)</sup>	2 - 6 años: < 70 mmol/mol 7 - 9 años: < 70 mmol/mol 10 - 12 años: < 53 mmol/mol
Calcio/citrato <sup>(f)</sup>	< 0,33 mg/mg

<sup>(a)</sup> Ghatzalli y Barrat (Arc Dis Child 1974; 49: 97-101) <sup>(b)</sup> Matos y cols (J Pediatr 1997; 131: 252-257) <sup>(c)</sup> Areses y cols (Nefrología 1991; 11: 321-326) <sup>(d)</sup> Valor intermedio entre el descrito por Stapleton y el de Hoppe, de uso habitual en la Unidad de nefrología infantil del Hospital Universitari Son Espases <sup>(e)</sup> Leumann y cols (Pediatr Neprol1990; 4: 493-497) <sup>(f)</sup> Grases F y cols (Clin Chim Act 1997; 263: 43-55)

#### 4.6 Definición de riesgo de cristalización

La definición de riesgo de cristalización está descrita en el trabajo de Grases y cols<sup>65,66</sup>. Con el fin de explorar las condiciones de las orinas litógenas, los autores recogieron muestras de la primera orina de la mañana y de la segunda micción (ambas en ayunas), procedentes de individuos adultos sanos y de individuos con historia de litiasis. Los resultados del estudio permitieron identificar una serie de parámetros, o combinación de parámetros urinarios, cuya presencia en orina era constante en las muestras que cristalizaron y cuya ausencia coincidía con ausencia de cristalización in vitro.

Se definió el **riesgo de cristalización** o **riesgo litógeno urinario** como la presencia de **uno o más** de los siguientes hallazgos

##### **Riesgo litógeno para sales cálcicas:**

Cualquiera de las condiciones que se indican corresponde a una orina definida como litógena, es decir, con capacidad alterada de cristalizar (superior a la de un individuo no litiásico)

- Calcio orina > 17 mg/dl + Fosfato orina > 100 mg/dl (si citrato urinario es < 1000 mg/l)
- Calcio orina > 27 mg/dl
- Calcio /citrato > 0,33
- Oxalato orina > 30 mg/l
- Tres o más alteraciones diferentes consideradas como potencialmente litógenas. Éstas son :

Calcio > 17 mg/dl

Fósforo > 100 mg/dl

Ácido úrico > 60 mg/dl

Citrato < 230 mg/l

Oxalato > 20 mg/l

pH urinario > 6,2 ó < 5,5

##### **Riesgo litógeno para sales úricas:**

- Acido úrico > 60 mg/dl + pH < 5,5

#### **4.7 Análisis de los datos**

Se recogió la información mediante un cuaderno de recogida de datos de papel y, posteriormente, se transcribieron a formato informático. Los datos obtenidos fueron tabulados, revisados, verificados y confirmados, con el fin de detectar y corregir las inconsistencias, errores y faltas.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables de razón e intervalo, describiendo la distribución de sus valores mediante gráficos y calculando, como medidas de centralización, dependiendo de que se pueda asumir la normalidad de la variable, las medias con sus desviaciones estándar (DE) e intervalos de confianza al 95% (IC95%), y las medianas y los percentiles 3, 5, 10, 25, 75, 90, 95 y 97. Para las variables categóricas, se han calculado las proporciones.

Para el cálculo de la correlación lineal entre variables, se ha utilizado el coeficiente de correlación de Spearman si no se cumplían las condiciones de aplicación para el coeficiente de Pearson.

Para valorar el grado de acuerdo entre diagnósticos de alteración de medidas, se ha utilizado el índice kappa

Para probar la hipótesis de igualdad entre variables continuas se ha utilizado el test t de Student, o el test de la U de Mann-Whitney si no se cumplían las condiciones de normalidad, y entre proporciones el test híbrido de Newcombe-Wilson.

Se ha utilizado el programa informático SPSS versión 15.0 para Windows.

## RESULTADOS



## 5. RESULTADOS

### 5.1. Descripción de la población del estudio

#### 5.1.1 Características de la población del estudio

En este estudio han participado un total de 186 niños. Con posterioridad a la recogida de muestras, dos niños fueron excluidos del estudio debido al diagnóstico de una patología susceptible de interferir en los resultados de las mismas. De este modo el número de participantes definitivo fue de 184: 98 niños (53,3%) y 86 niñas (46,7%).

La distribución por edades del conjunto de la población (Figura 1) y las características antropométricas de la misma (Tabla 5.1) se muestran a continuación.

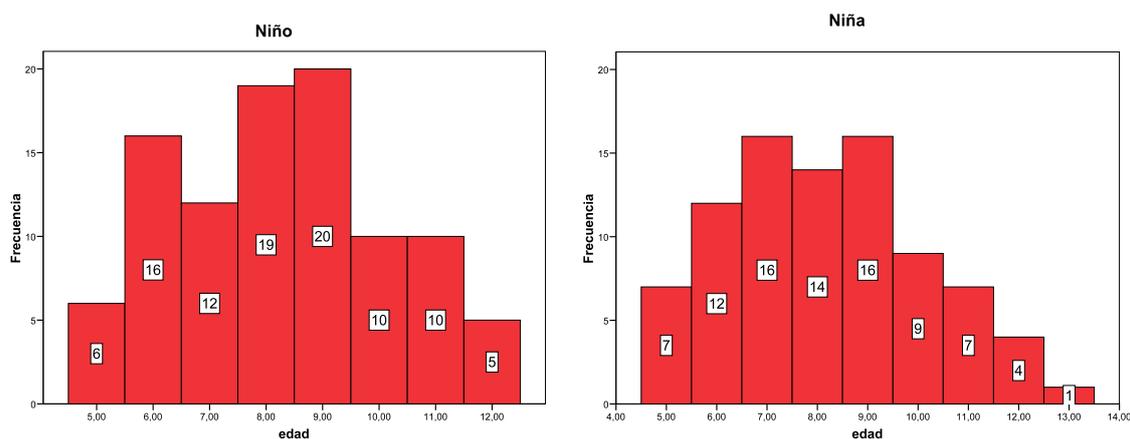


Figura 1: Distribución de la muestra del estudio en función de la edad (años) y el sexo.

Tabla 5.1: Características antropométricas del conjunto de la población estudiada.

	Edad (años)	Peso (kg)	Talla (cm)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	SC (m <sup>2</sup> )
	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)
Niños	8,3 (1,9)	30,7 (7,5)	134,4 (11,5)	16,8 (2,1)	1,1 (0,2)
Niñas	8,2 (2,0)	30,6 (9,0)	132,4 (12,8)	17,1 (2,2)	1,1 (0,2)
Total	8,3 (1,9)	30,7 (8,2)	133,5 (12,1)	16,9 (2,2)	1,1 (0,2)

IMC: índice de masa corporal, SC: superficie corporal

Para el cálculo de la eliminación de solutos en orina de 12 horas sólo se han incluido aquellas muestras con valores de creatininuria entre 15-25 mg/kg/día. El número de niños cuyas muestras cumplían este criterio fue de 145: 85 niños (58,6%) y 60 niñas (41,3%).

Las características de la población de niños en los que se han calculado los valores en orina de 24h se exponen en la Tabla 5.2:

Tablas 5.2: Características antropométricas de los grupos de niños con orinas de 12 horas bien recogidas

	Edad (años) Media (DE)	Peso (kg) Media (DE)	Talla (cm) Media (DE)	IMC (kg/m <sup>2</sup> ) Media (DE)	SC (m <sup>2</sup> ) Media (DE)
Niños	8,3 (1,8)	30,5 (7,4)	134,2 (11,3)	16,7 (2,2)	1,1 (0,2)
Niñas	8,2 (1,9)	29,1 (7,8)	131,6 (12,3)	16,5 (1,9)	1,1 (0,2)
Total	8,2 (1,8)	29,9 (7,6)	133,1 (11,7)	16,6 (2,0)	1,1 (0,2)

IMC: índice de masa corporal, SC: superficie corporal

### 5.1.2 Presencia de historia familiar de litiasis

La presencia de antecedentes (AF) de cólicos o litiasis renal en familiares de primer grado (padres y/o hermanos) se encontró en 31 escolares (16,8%): 13 niños y 18 niñas. Se desconoce la presencia de antecedentes familiares en 4 niños que fueron adoptados (2,1%). La historia de litiasis en padres o hermanos fue negativa en 149 escolares: 83 niños y 66 niñas.

La presencia de antecedentes familiares de segundo grado (abuelos y/o tíos) de cólicos o litiasis renal se encontró en 75 niños (41,9%)

Para el análisis del papel de la presencia de antecedentes familiares de cólico o litiasis en las diferentes fases del estudio, la población fue dividida en dos grupos: un grupo formado por los niños con antecedentes familiares de primer grado (n=31) y otro grupo de niños sin antecedentes directos (n=148). Las características antropométricas de ambos grupos se muestran a continuación (Tabla 5.3).

Tabla 5.3: Características antropométricas de los grupos de niños con y sin antecedentes familiares directos de cólicos o litiasis.

	Edad (años) Media (DE)	Peso (kg) Media (DE)	Talla (cm) Media (DE)	IMC (kg/m <sup>2</sup> ) Media (DE)	SC (m <sup>2</sup> ) Media (DE)
Con AF	8,6 (1,8)	31,6 (8,1)	134,6 (11,8)	17,2 (2,2)	1,1 (0,2)
Sin AF	8,2 (1,9)	30,5 (8,4)	133,3 (12,3)	16,9 (2,2)	1,1 (0,2)

AF: antecedentes familiares, IMC: índice de masa corporal, SC: superficie corporal

## **5.2 Eliminación urinaria de solutos en la población del estudio**

Los valores urinarios poblacionales se presentan por separado para las muestras de micción aislada de la tarde y para las muestras de orina de 12 horas recogida por la noche. En esta última, a su vez, se describe en primer lugar el valor de los índices y posteriormente los resultados del cálculo de la eliminación de soluto en 24 horas.

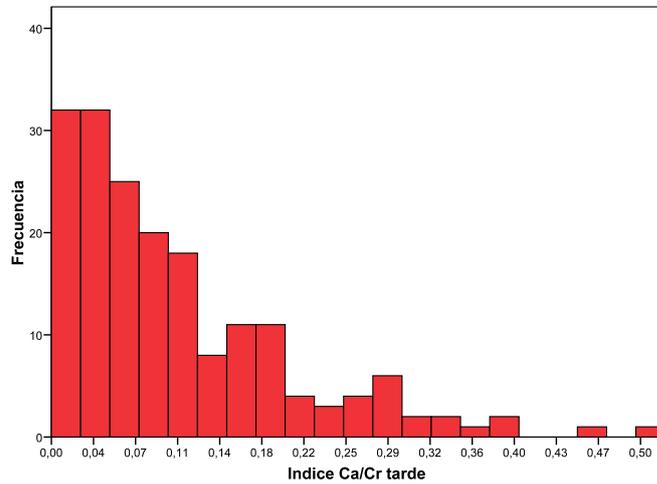
En todos los casos se ha seguido el mismo orden de presentación, estudiando primero el tipo de distribución que ha seguido la eliminación de cada soluto en la población (gráficos de distribución). Se muestran a continuación los resultados obtenidos para el conjunto de los niños. Los valores de eliminación de cada soluto se presentan fundamentalmente en forma de tablas de percentiles debido a que en las distribuciones no normales, que siguen muchas de las sustancias analizadas, la media aritmética no es el valor más representativo de la misma.

Posteriormente se describen los valores obtenidos para cada parámetro, en función de la edad y el sexo. En aquellos casos en que se han encontrado diferencias significativas entre sexos o entre los diferentes grupos de edad, se presentan de forma adicional los resultados referidos a los mismos.

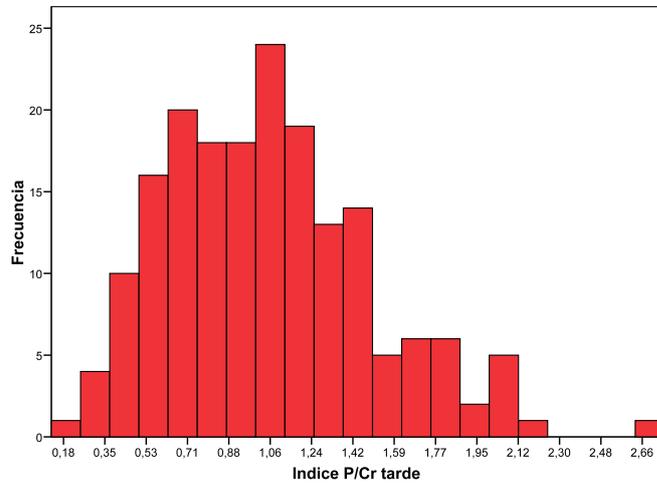
Por último, para el estudio del papel de los antecedentes de litiasis en familiares de primer grado, se muestran los datos de los valores urinarios obtenidos en los grupos de niños con y sin antecedentes, así como el resultado del análisis de las diferencias.

## 5.2.1. Índices urinarios en orina aislada (orina de la tarde)

### 5.2.1.1 Distribución de los valores de los índices en muestras de orina aislada

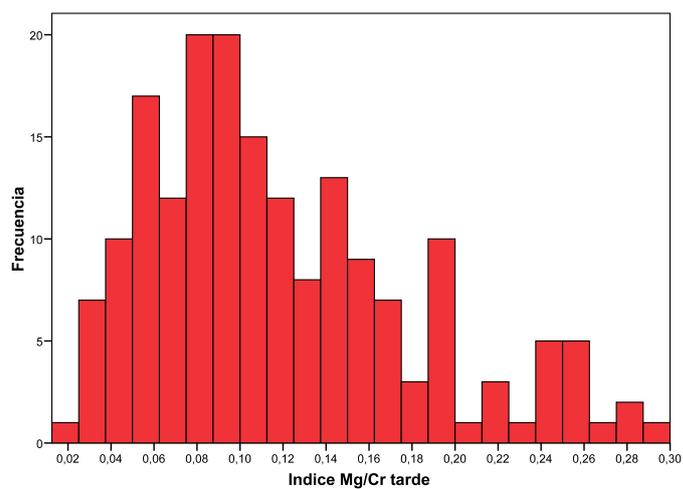


(A)

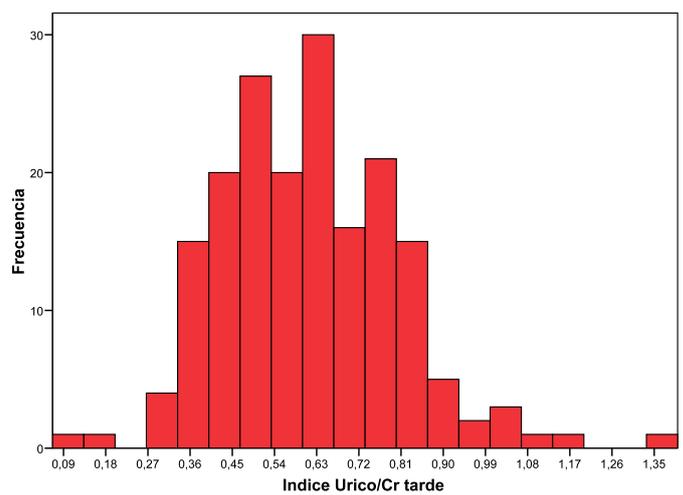


(B)

Figura 2: Gráficos de distribución: (A) índice calcio/creatinina (mg/mg), (B) índice fósforo/creatinina (mg/mg), en las muestras de orina aislada

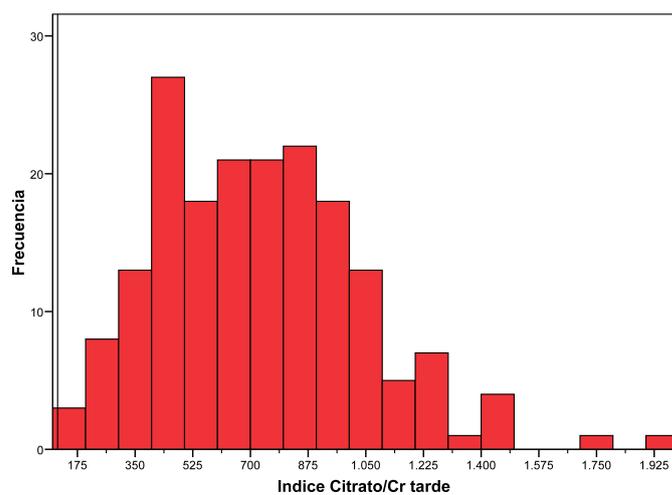


(C)

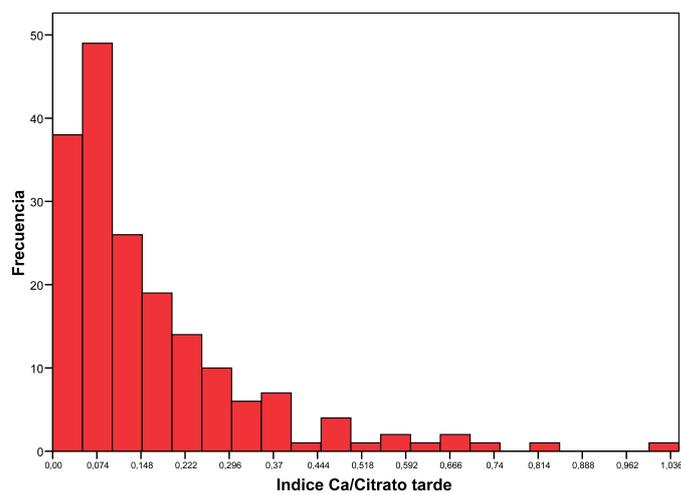


(D)

Figura 3: Gráficos de distribución: (C) índice magnesio/creatinina (mg/mg), (D) índice úrico/creatinina (mg/mg), en las muestras de orina aislada



(E)



(F)

Figura 4: Gráficos de distribución: (E) índice citrato/creatinina (mg/g), (F) Calcio/citrato (mg/mg), en las muestras de orina aislada

### 5.2.1.2 Valores de los índices en el conjunto de la población

Tabla 5.4: Distribución percentilada de los índices urinarios calculados en las muestras de orina aislada

	Percentiles								
	3	5	10	25	50	75	90	95	97
ICa/Cr (mg/mg)	0,01	0,01	0,02	0,03	0,08	0,15	0,25	0,30	0,34
IP/Cr (mg/mg)	0,40	0,45	0,55	0,73	1,03	1,29	1,68	1,85	2,03
IMg/Cr (mg/mg)	0,03	0,04	0,05	0,07	0,10	0,15	0,20	0,25	0,25
IUr/Cr (mg/mg)	0,33	0,36	0,39	0,48	0,62	0,74	0,85	0,91	1,00
ICit/Cr (mg/g)	225	294	372	484	705	920	1111	1243	1420
ICa/Cit (mg/mg)	0,01	0,02	0,02	0,06	0,11	0,21	0,37	0,49	0,62

Ca/Cr: calcio/creatinina, P/Cr: fósforo/creatinina, Mg/Cr: magnesio/creatinina, Ur/Cr: úrico/creatinina, Cit/Cr: citrato/creatinina, Ca/Cit: calcio/citrato, oa: orina aislada

### 5.2.1.3 Distribución por sexos

Tabla 5.5: Distribución percentilada de los índices urinarios calculados en las muestras de orina aislada en función del sexo

		Percentiles								
		3	5	10	25	50	75	90	95	97
ICa/Cr (mg/mg)	niño	0,01	0,01	0,01	0,03	0,07	0,15	0,27	0,33	0,38
	niña	0,01	0,01	0,02	0,04	0,08	0,14	0,23	0,29	0,30
IP/Cr * (mg/mg)	niño	0,44	0,50	0,59	0,79	1,08	1,32	1,58	1,93	2,10
	niña	0,32	0,40	0,48	0,64	0,88	1,29	1,70	1,84	2,03
IMg/Cr (mg/mg)	niño	0,03	0,04	0,05	0,08	0,10	0,15	0,22	0,25	0,28
	niña	0,03	0,04	0,05	0,07	0,10	0,15	0,20	0,24	0,25
IUr/Cr (mg/mg)	niño	0,31	0,35	0,39	0,51	0,63	0,77	0,91	1,00	1,06
	niña	0,34	0,37	0,39	0,47	0,56	0,70	0,80	0,85	0,86
ICit/Cr ** (mg/g)	niño	225	283	360	437	659	859	985	1074	1080
	niña	212	294	447	571	755	1025	1242	1420	1427
ICa/Cit (mg/mg)	niño	0,01	0,01	0,02	0,06	0,11	0,23	0,46	0,58	0,70
	niña	0,01	0,02	0,02	0,06	0,10	0,18	0,32	0,39	0,58

Ca/Cr: calcio/creatinina, P/Cr: fósforo/creatinina, Mg/Cr: magnesio/creatinina, Ur/Cr: úrico/creatinina, Cit/Cr: citrato/creatinina, Ca/Cit: calcio/citrato, oa: orina aislada

Diferencias estadísticamente significativas entre los dos sexos: \* p <0,05 \*\*p<0,01

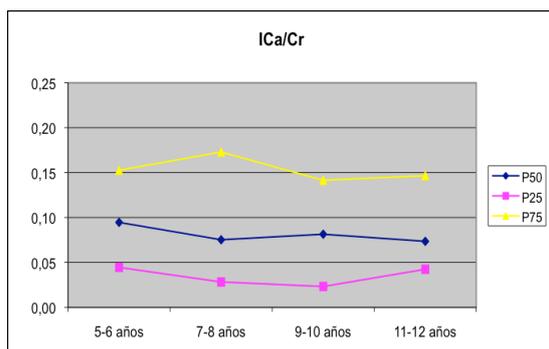
Tabla 5.6: Valores de media y desviación estándar de los índices urinarios calculados en las muestras de orina aislada en función del sexo

		Media	(IC95%)		DE
ICa/Cr oa (mg/mg)	niño	0,11	0,09	0,13	0,10
	niña	0,10	0,08	0,12	0,09
IP/Cr oa (mg/mg)	niño	1,11	1,03	1,19	0,40
	niña	1,00	0,90	1,10	0,48
IMg/Cr oa (mg/mg)	niño	0,12	0,11	0,13	0,06
	niña	0,12	0,10	0,13	0,06
IUr/Cr oa (mg/mg)	niño	0,64	0,60	0,69	0,20
	niña	0,59	0,55	0,62	0,16
ICit/Cr oa (mg/g)	niño	662	610	714	258
	niña	802	728	876	344
ICa/Cit oa (mg/mg)	niño	0,18	0,15	0,22	0,18
	niña	0,14	0,11	0,17	0,14

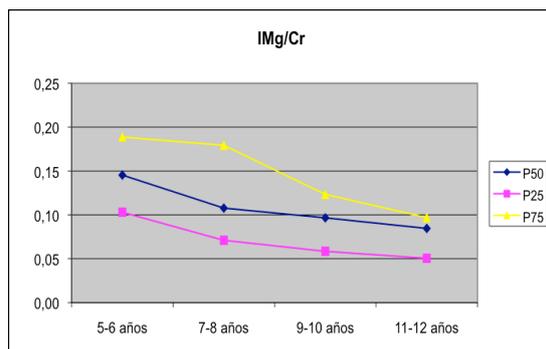
Ca/Cr: calcio/creatinina, P/Cr: fósforo/creatinina, Mg/Cr: magnesio/creatinina, Ur/Cr: úrico/creatinina, Cit/Cr: citrato/creatinina, Ca/Cit: calcio/citrato, oa: orina aislada

#### 5.2.1.4 Por grupos de edad

Los gráficos representan los valores de la mediana y de los percentiles 25 y 75 de los índices hallados en las muestras de la tarde, en diferentes grupos de edad. En los casos en que las diferencias entre sexos son significativas, se aportan los datos de la distribución en función de los mismos.

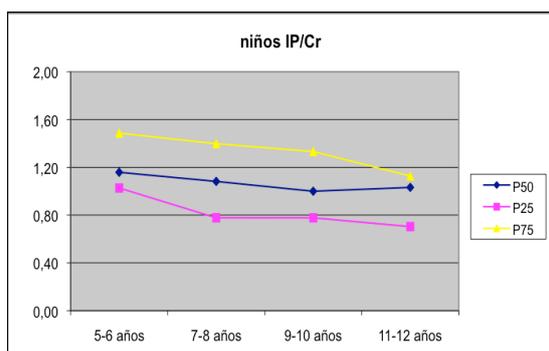


(A)

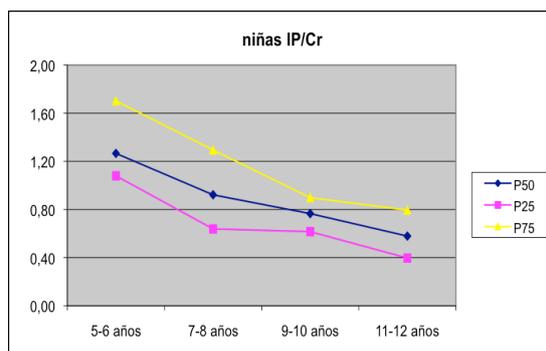


(B)

Figura 5: Valores del índice calcio/creatinina (mg/mg) (A) y magnesio/creatinina (mg/mg) (B), en micción aislada en función de la edad

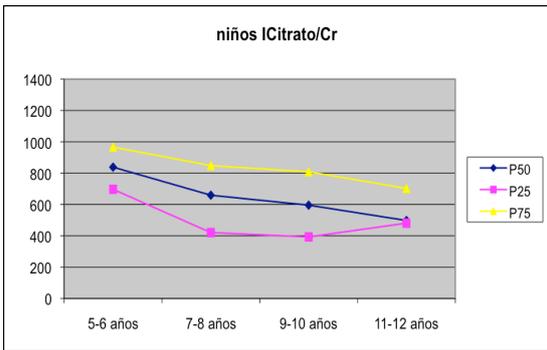


(C)

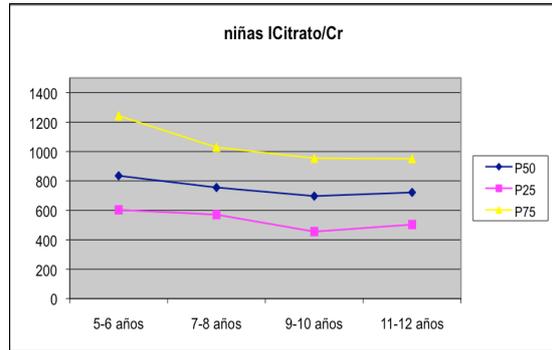


(D)

Figura 6: Valores del índice fósforo/creatinina (mg/mg) en niños (C) y en niñas (D), en micción aislada en función de la edad

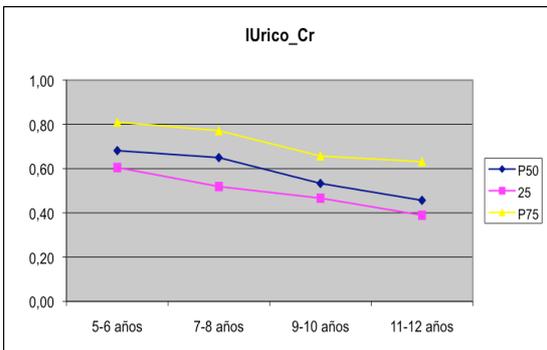


(E)

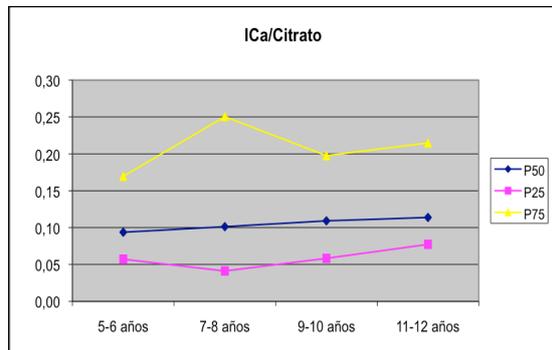


(F)

Figura 7: Valores del índice citrato/creatinina (mg/g) en niños (E) y en niñas (F), en micción aislada en función de la edad



(G)



(H)

Figura 8: Valores del índice úrico/creatinina (mg/mg) (G) y calcio/citrato (mg/mg) (H), en micción aislada en función de la edad

En aquellos solutos cuya eliminación ha mostrado variación con la edad, se presenta la distribución de percentiles en función de esta variable (Tabla 5.7)

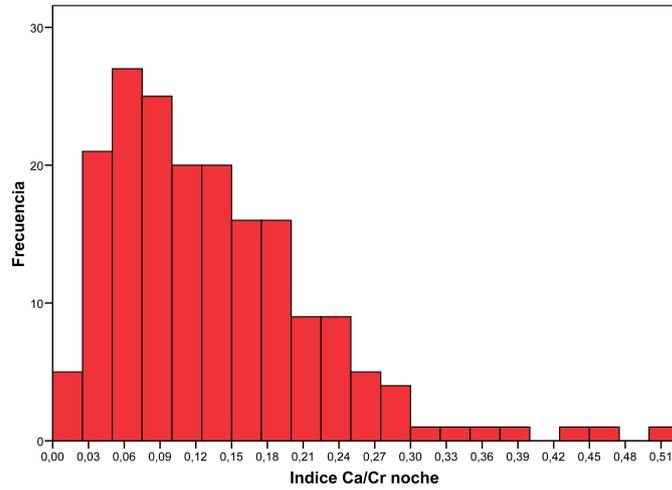
Tabla 5.7: Distribución percentilada de los índices urinarios calculados en las muestras de orina aislada, en función de los grupos de edad y del sexo en aquellos casos que presentaron diferencias significativas.

	Edad (años)	Percentiles									
		3	5	10	25	50	75	90	95	97	
IMg/Cr oa (mg/mg)	5-6	0,08	0,08	0,08	0,10	0,15	0,19	0,24	0,26	0,27	
	7-8	0,03	0,03	0,04	0,07	0,11	0,18	0,24	0,25	0,28	
	9-10	0,03	0,03	0,05	0,06	0,10	0,12	0,14	0,19	0,20	
	11-12	0,03	0,04	0,05	0,05	0,08	0,10	0,15	0,17	0,19	
IUr/Cr oa (mg/mg)	5-6	0,46	0,46	0,49	0,60	0,68	0,81	0,91	1,00	1,15	
	7-8	0,31	0,33	0,42	0,52	0,65	0,77	0,86	0,86	0,91	
	9-10	0,36	0,37	0,39	0,47	0,53	0,66	0,78	0,84	0,99	
	11-12	0,16	0,30	0,31	0,39	0,46	0,63	0,77	0,84	1,06	
IP/Cr oa (mg/mg)	niño	5-6	0,55	0,59	0,91	1,03	1,16	1,49	2,01	2,10	2,16
		7-8	0,37	0,44	0,50	0,78	1,08	1,40	1,58	1,73	1,85
		9-10	0,50	0,54	0,67	0,78	1,00	1,33	1,50	1,93	2,12
		11-12	0,43	0,43	0,56	0,70	1,03	1,13	1,32	1,33	1,33
	niña	5-6	0,79	0,79	0,99	1,08	1,27	1,70	2,03	2,70	2,70
		7-8	0,21	0,32	0,42	0,64	0,92	1,29	1,67	1,93	2,07
		9-10	0,45	0,48	0,50	0,62	0,77	0,90	1,42	1,84	1,84
		11-12	0,32	0,32	0,36	0,40	0,58	0,79	1,03	1,10	1,10

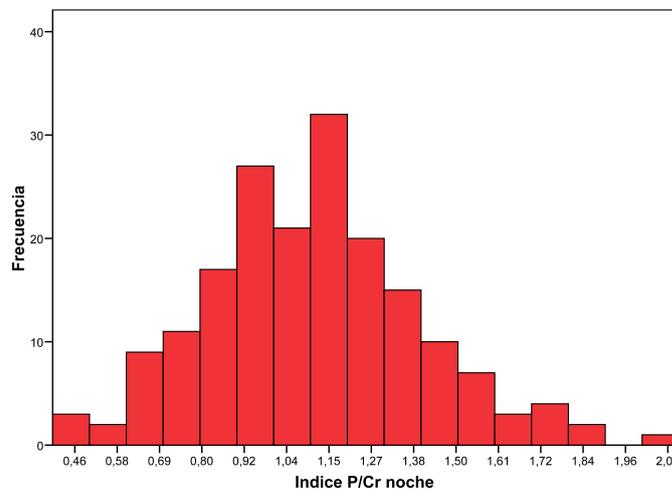
P/Cr: fósforo/creatinina, Mg/Cr: magnesio/creatinina, Ur/Cr: úrico/creatinina, oa: orina aislada

## 5.2.2 Índices urinarios en orina de 12 horas (orina de la noche)

### 5.2.2.1 Distribución de los valores de los índices en muestras de orina de 12 horas

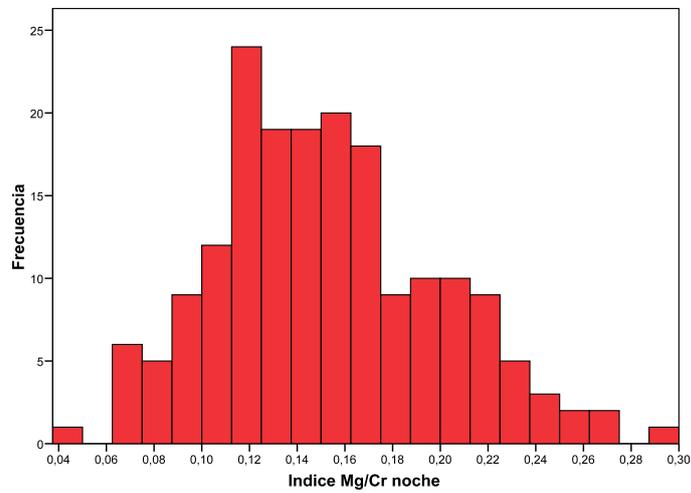


(A)

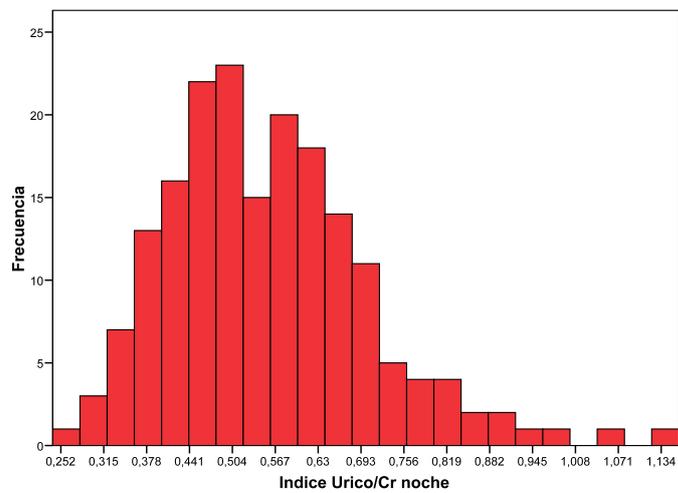


(B)

Figura 9: Gráficos de distribución: (A) índice calcio/creatinina (mg/mg), (B) índice fósforo/creatinina (mg/mg), en las muestras de orina de 12 horas

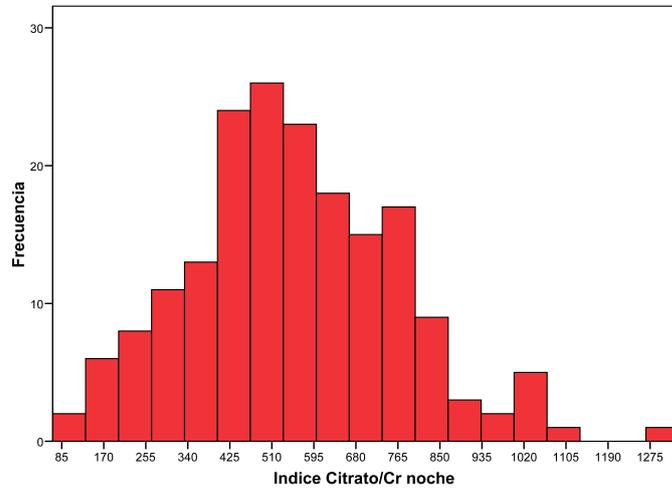


(C)

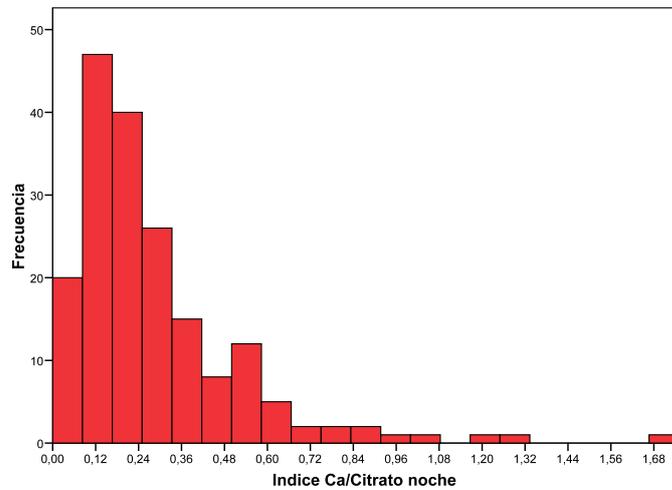


(D)

Figura 10: Gráficos de distribución: (C) índice magnesio/creatinina (mg/mg), (D) índice úrico/creatinina (mg/mg), en las muestras de orina de 12 horas

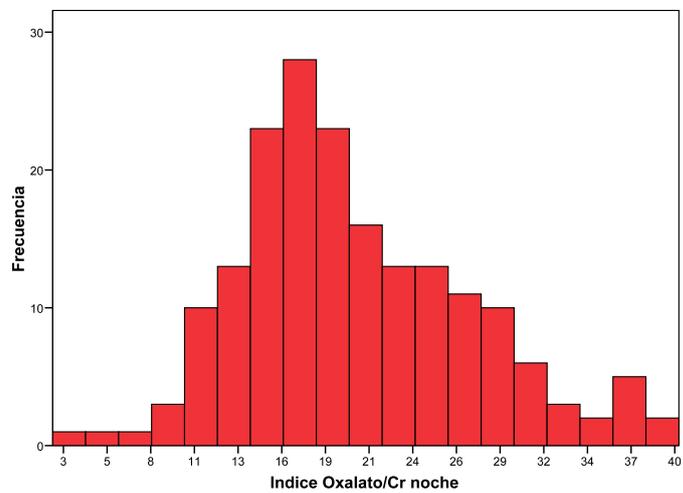


(E)



(F)

Figura 11: Gráficos de distribución: (E) índice citrato/creatinina (mg/g), (F) calcio/citrato (mg/mg), en las muestras de orina de 12 horas



(G)

Figura 12: Gráficos de distribución del índice oxalato/creatinina (mmol/mol) (G), en las muestras de orina de 12 horas

### 5.2.2.2 Valores de los índices en el conjunto de la población

Tabla 5.8: Distribución percentilada de los índices urinarios calculados en las muestras de orina de 12 horas

	Percentiles								
	3	5	10	25	50	75	90	95	97
ICa/Cr (mg/mg)	0,03	0,04	0,04	0,07	0,12	0,18	0,25	0,29	0,35
IP/Cr (mg/mg)	0,62	0,66	0,73	0,91	1,10	1,27	1,47	1,62	1,77
IMg/Cr (mg/mg)	0,07	0,08	0,10	0,12	0,15	0,18	0,22	0,23	0,25
IUr/Cr (mg/mg)	0,33	0,35	0,38	0,45	0,54	0,64	0,74	0,83	0,88
IOx/Cr(mmol/mol)	9,8	11,2	12,5	15,4	19,1	25,1	29,9	32,8	36,5
ICit/Cr (mg/g)	182	219	283	413	539	692	832	920	1027
ICa/Cit (mg/mg)	0,04	0,06	0,08	0,12	0,22	0,34	0,55	0,73	0,88

Ca/Cr: calcio/creatinina, P/Cr: fósforo/creatinina, Mg/Cr: magnesio/creatinina, Ur/Cr: úrico/creatinina, Ox/Cr: oxalato/creatinina, Cit/Cr: citrato/creatinina, Ca/Cit: calcio/citrato

### 5.2.2.3 Distribución por sexos

Tabla 5.9: Distribución percentilada de los índices urinarios calculados en las muestras de orina de 12 horas en función del sexo

		Percentiles								
		3	5	10	25	50	75	90	95	97
ICa/Cr (mg/mg)	niño	0,02	0,03	0,04	0,06	0,12	0,19	0,26	0,30	0,39
	niña	0,03	0,04	0,05	0,08	0,12	0,17	0,24	0,25	0,26
IP/Cr 12h * (mg/mg)	niño	0,63	0,71	0,78	0,93	1,13	1,32	1,53	1,77	1,81
	niña	0,56	0,64	0,69	0,85	1,05	1,21	1,42	1,59	1,60
IMg/Cr (mg/mg)	niño	0,07	0,09	0,10	0,12	0,15	0,18	0,22	0,24	0,25
	niña	0,07	0,08	0,10	0,12	0,14	0,19	0,22	0,23	0,25
IUr/Cr ** (mg/mg)	niño	0,34	0,35	0,40	0,48	0,57	0,67	0,78	0,88	0,96
	niña	0,30	0,35	0,37	0,42	0,49	0,62	0,70	0,74	0,83
IOx/Cr (mmol/mol)	niño	10,3	11,3	13,7	15,6	18,5	25,0	29,4	32,8	36,3
	niña	7,3	9,8	11,5	14,8	19,3	25,6	30,7	34,4	36,9
ICit/Cr * (mg/g)	niño	143	216	269	396	493	649	785	871	1019
	niña	189	219	293	439	571	734	843	967	1044
ICa/Cit (mg/mg)	niño	0,03	0,06	0,08	0,13	0,22	0,41	0,64	0,87	1,01
	niña	0,05	0,07	0,09	0,12	0,20	0,32	0,51	0,59	0,79

Ca/Cr: calcio/creatinina, P/Cr: fósforo/creatinina, Mg/Cr: magnesio/creatinina, Ur/Cr: úrico/creatinina, Ox/Cr: oxalato/creatinina, Cit/Cr: citrato/creatinina, Ca/Cit: calcio/citrato

Diferencias estadísticamente significativas entre los dos sexos: \* p <0,05 \*\*p<0,01

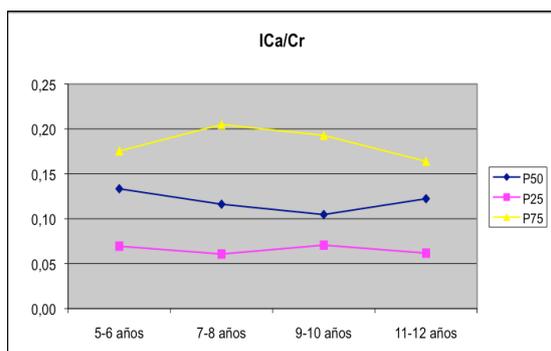
Tabla 5.10: Valores de media y desviación estándar de los índices urinarios calculados en las muestras de 12 horas, en función del sexo

		Media	(IC95%)		DE
ICa/Cr (mg/mg)	niño	0,14	0,12	0,16	0,10
	niña	0,13	0,11	0,15	0,08
IP/Cr (mg/mg)	niño	1,15	1,09	1,21	0,30
	niña	1,06	1,00	1,12	0,27
IMg/Cr (mg/mg)	niño	0,15	0,14	0,16	0,05
	niña	0,15	0,14	0,16	0,05
IUr/Cr (mg/mg)	niño	0,59	0,55	0,62	0,16
	niña	0,52	0,49	0,55	0,13
IOx/Cr (mmol/mol)	niño	20,3	19,1	21,6	6,3
	niña	20,4	18,8	22,1	7,6
ICit/Cr (mg/g)	niño	525	484	566	203
	niña	588	541	636	220
ICa/Cit (mg/mg)	niño	0,30	0,25	0,35	0,25
	niña	0,26	0,21	0,31	0,23

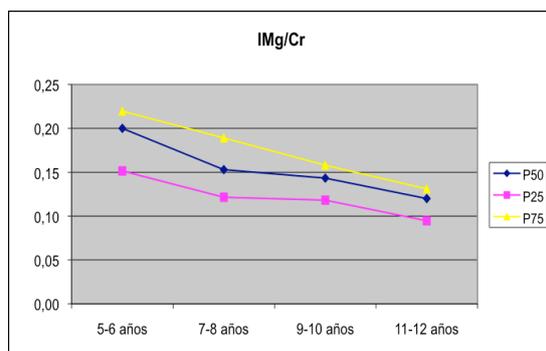
Ca/Cr: calcio/creatinina, P/Cr: fósforo/creatinina, Mg/Cr: magnesio/creatinina, Ur/Cr: úrico/creatinina, Ox/Cr: oxalato/creatinina, Cit/Cr: citrato/creatinina, Ca/Cit: calcio/citrato

### 5.2.2.4 Por grupos de edad

Los gráficos representan los valores de la mediana y de los percentiles 25 y 75, de los índices hallados en las muestras de la tarde, en diferentes grupos de edad. En los casos en que las diferencias entre sexos son significativas, se aportan los datos de la distribución en función del mismo.

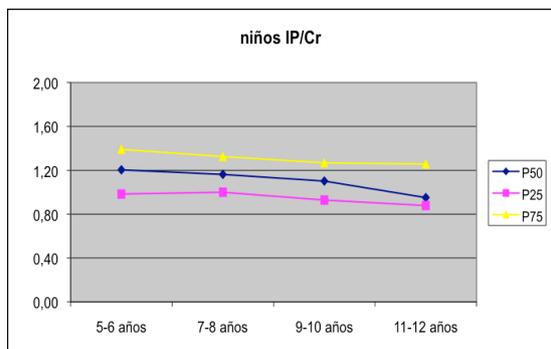


(A)

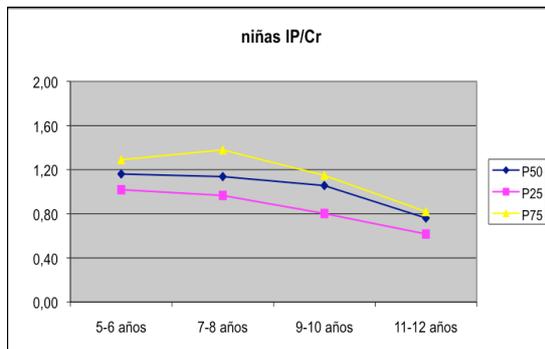


(B)

Figura 13: Valores del índice calcio/creatinina (mg/mg) (A) y magnesio/creatinina (mg/mg) (B), en muestras de 12 horas, en función de la edad

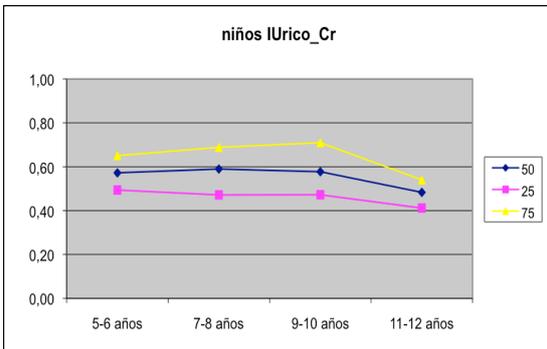


(C)

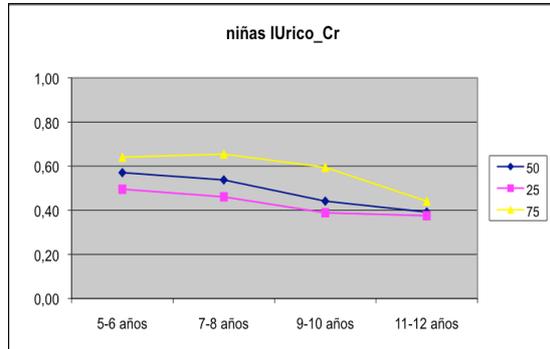


(D)

Figura 14: Valores del índice fósforo/creatinina (mg/mg) en niños (C) y en niñas (D), en orina de 12 horas, en función de la edad

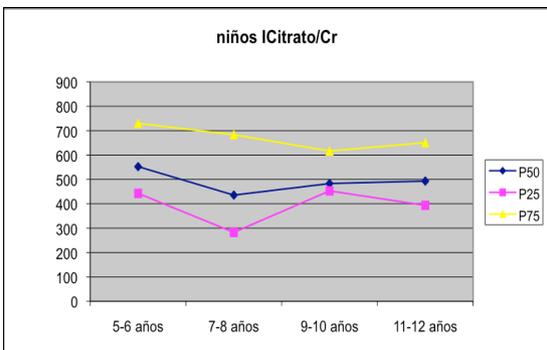


(E)

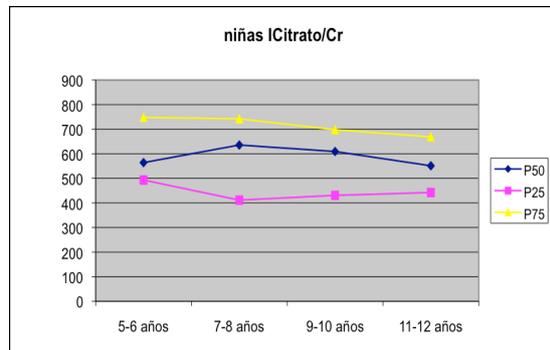


(F)

Figura 15: Valores del índice ácido úrico/creatinina (mg/mg) en niños (E) y en niñas (F), en orina de 12h, en función de la edad

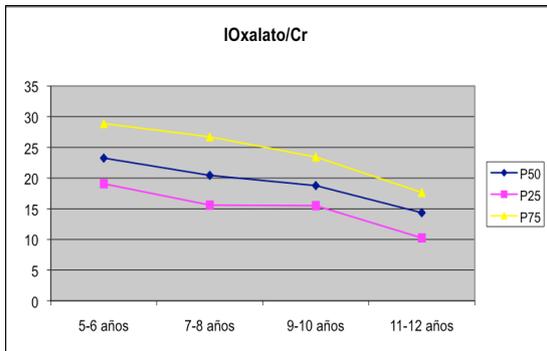


(G)

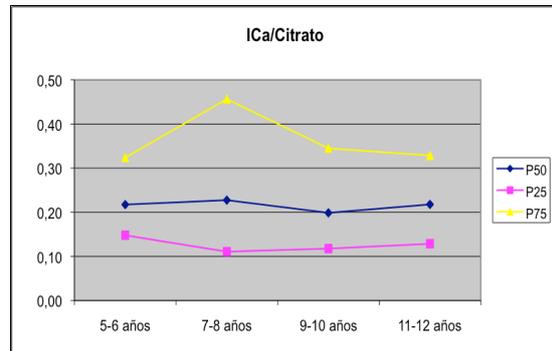


(H)

Figura 16: Valores del índice citrato/creatinina (mg/g) en niños (G) y en niñas (H), en orina de 12h, en función de la edad



(E)



(F)

Figura 17: Valores del índice oxalato/creatinina (mmol/mol) (E) y cociente calcio/citrato (mg/mg) (F), en orina de 12h, en función de la edad

En aquellos solutos cuya eliminación ha mostrado variación con la edad, se presenta la distribución de percentiles en función de esta variable (Tabla 5.11)

Tabla 5.11: Distribución percentilada de los índices urinarios calculados en las muestras de orina de 12 horas, en función de los grupos de edad y sexo en aquellos casos que presentaron diferencias significativas.

	Edad (años)	Percentiles									
		3	5	10	25	50	75	90	95	97	
IMg/Cr (mg/mg)	5-6	0,11	0,11	0,13	0,15	0,20	0,22	0,23	0,24	0,25	
	7-8	0,07	0,08	0,10	0,12	0,15	0,19	0,21	0,25	0,27	
	9-10	0,07	0,09	0,10	0,12	0,14	0,16	0,18	0,19	0,20	
	11-12	0,07	0,07	0,07	0,09	0,12	0,13	0,17	0,17	0,18	
IOx/Cr (mmol/mol)	5-6	11,5	13,3	16,4	19,1	23,3	28,9	34,4	37,9	38,2	
	7-8	11,3	12,0	13,7	15,6	20,4	26,7	29,9	32,4	36,3	
	9-10	11,2	12,8	14,2	15,5	18,8	23,4	28,0	31,5	32,6	
	11-12	7,3	8,8	8,8	10,3	14,4	17,7	19,4	19,6	25,6	
IP/Cr (mg/mg)	niño	5-6	0,86	0,88	0,89	0,98	1,20	1,39	1,65	1,73	2,02
		7-8	0,63	0,71	0,78	1,00	1,16	1,33	1,55	1,81	1,83
		9-10	0,44	0,73	0,74	0,93	1,10	1,27	1,47	1,68	1,77
		11-12	0,55	0,55	0,66	0,88	0,95	1,26	1,33	1,47	1,47
	niña	5-6	0,82	0,82	0,83	1,02	1,16	1,29	1,59	1,78	1,78
		7-8	0,66	0,68	0,85	0,97	1,14	1,38	1,51	1,60	1,62
		9-10	0,56	0,64	0,69	0,80	1,06	1,15	1,23	1,23	1,30
		11-12	0,48	0,48	0,49	0,62	0,76	0,82	0,93	0,97	0,97

	Edad (años)	Percentiles									
		3	5	10	25	50	75	90	95	97	
IUr/Cr (mg/mg)	niño	5-6	0,46	0,48	0,48	0,49	0,57	0,65	0,72	0,72	0,84
		7-8	0,33	0,35	0,43	0,47	0,59	0,69	0,87	1,04	1,15
		9-10	0,33	0,34	0,34	0,47	0,58	0,71	0,75	0,88	0,96
		11-12	0,37	0,37	0,37	0,41	0,48	0,54	0,63	0,76	0,76
	niña	5-6	0,44	0,44	0,45	0,50	0,57	0,64	0,78	0,83	0,83
		7-8	0,30	0,35	0,37	0,46	0,54	0,65	0,71	0,83	0,93
		9-10	0,29	0,31	0,37	0,39	0,44	0,59	0,65	0,70	0,74
		11-12	0,26	0,26	0,35	0,38	0,39	0,44	0,46	0,62	0,62

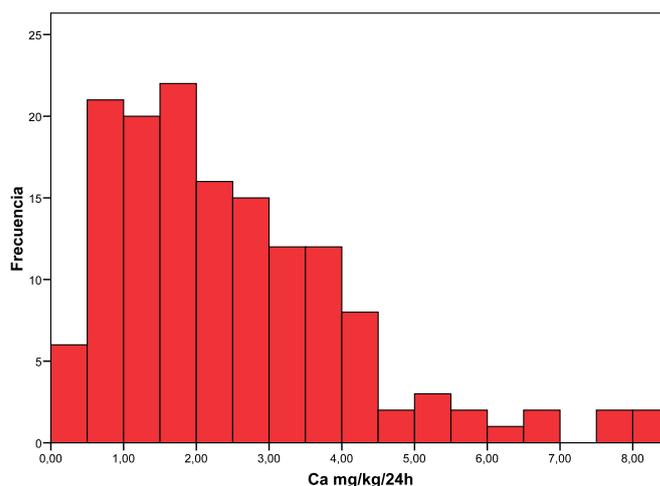
P/Cr: fósforo/creatinina, Mg/Cr: magnesio/creatinina, Ur/Cr: úrico/creatinina, Ox/Cr: oxalato/creatinina,

### 5.2.3 Eliminación de solutos en orina minutada (orina de 12 horas)

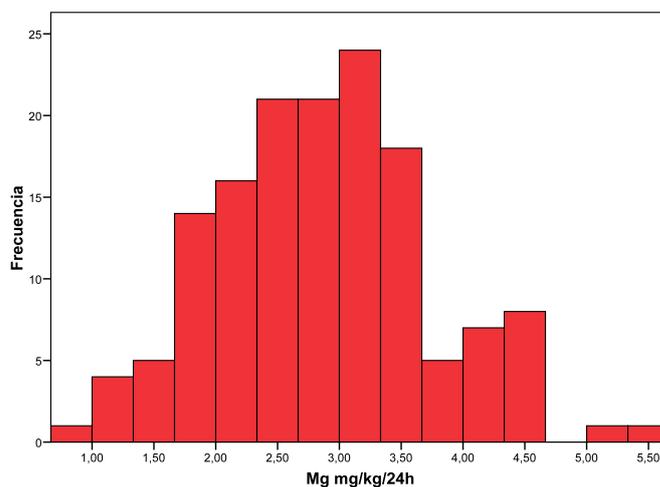
Para estos cálculos, únicamente se han incluido las muestras cuyos valores de creatininuria se encuentran entre 15 y 25 mg/kg/día (n= 145).

En esta muestra se han calculado también los valores de diuresis en 12 horas.

#### 5.2.3.1 Distribución de los valores de eliminación de solutos en orina minutada

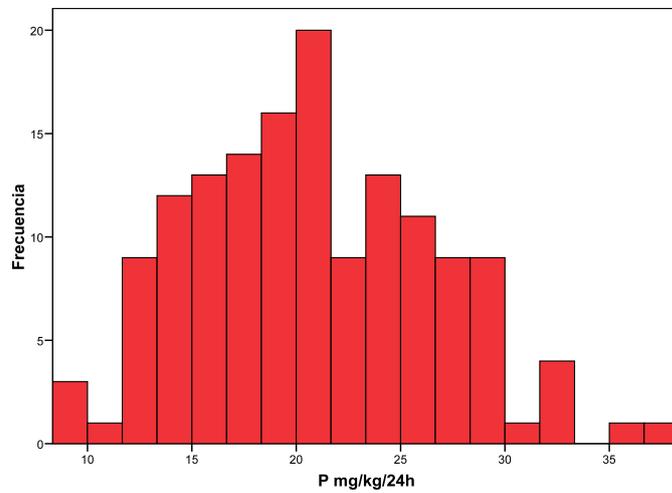


(A)

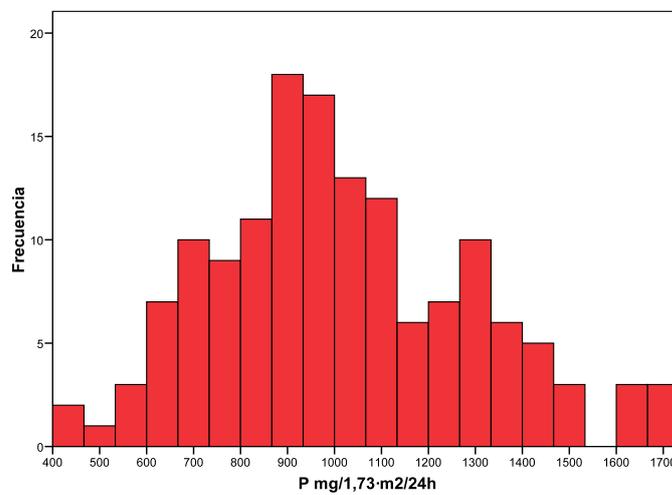


(B)

Figura 18: Gráficos de distribución: (A) calciuria en 24 horas (mg/kg/24h), (B) magnesuria en 24 horas (mg/kg/24h)

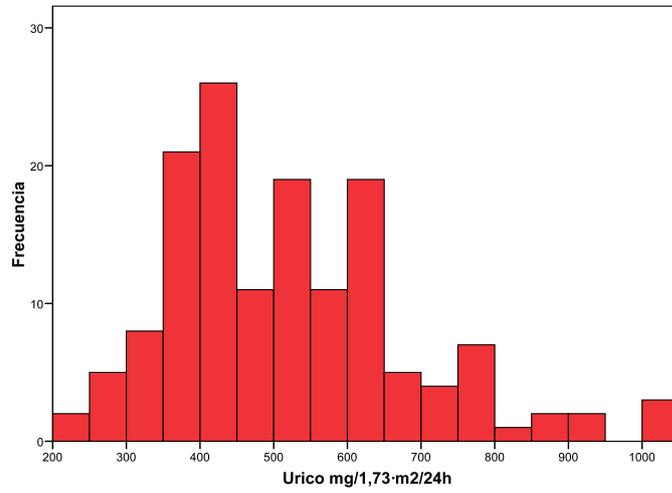


(C)

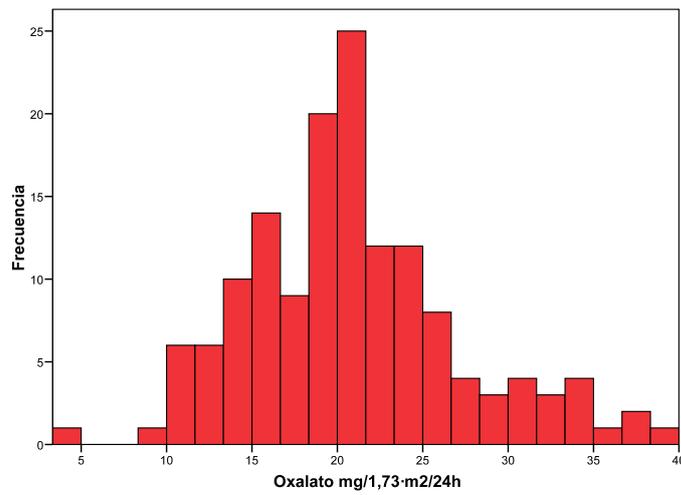


(D)

Figura 19: Gráficos de distribución: fosfaturia en 24 horas expresada en mg/kg/24h (C), y en mg /24h/1,73 m<sup>2</sup> (D)

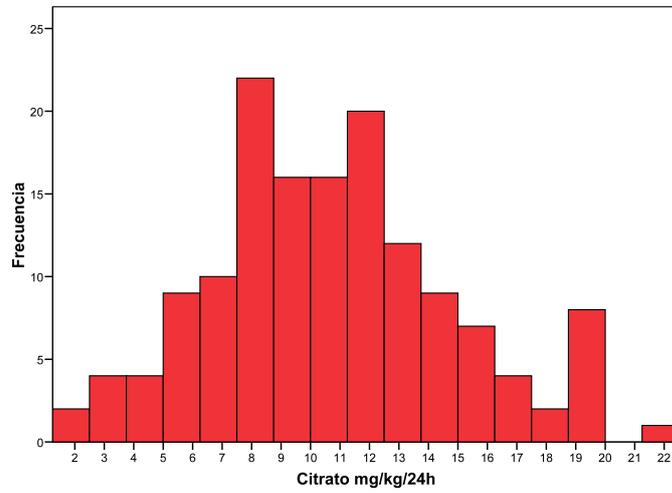


(E)

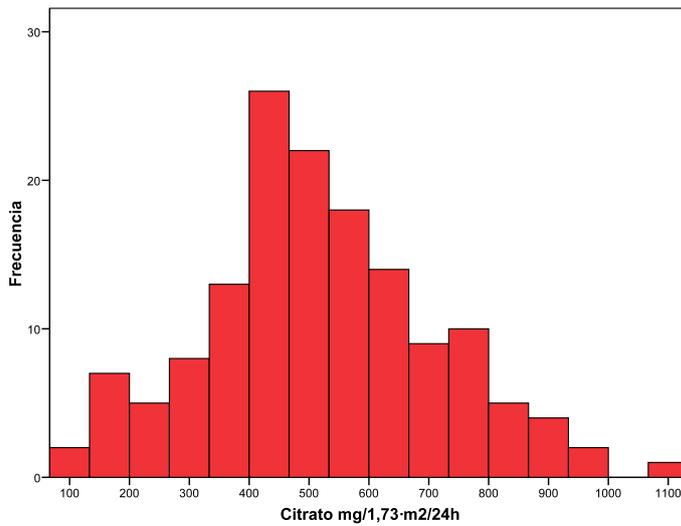


(F)

Figura 20: Gráficos de distribución: (E) uricosuria en 24 horas (mg/24h/1,73 m<sup>2</sup>), (F) oxaluria en 24 horas (mg/24h/1,73 m<sup>2</sup>)



(G)



(H)

Figura 21: Gráficos de distribución: citraturia en 24 horas expresada en mg/kg/24h (G) y en mg/24h/1,73 m<sup>2</sup> (H)

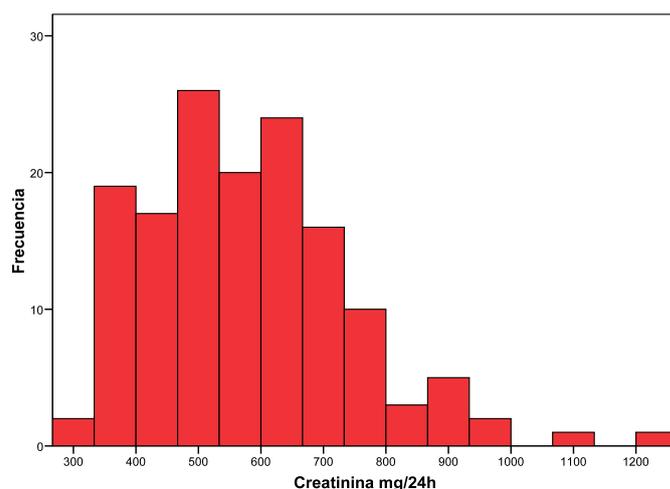


Figura 22: Gráficos de distribución: creatininuria en 24 horas (mg/24h)

### 5.2.3.2 Resultados para la población en conjunto

Tabla 5.12: Distribución percentilada de la eliminación de soluto en 24 horas calculada a partir de las muestras de orina de 12 horas

	Percentiles								
	3	5	10	25	50	75	90	95	97
Ca 24h (mg/kg)	0,39	0,55	0,81	1,19	2,14	3,42	4,48	5,71	6,98
Mg 24h (mg/kg)	1,32	1,53	1,82	2,27	2,88	3,36	4,02	4,44	4,47
Cit 24 (mg/kg)	3,33	4,10	5,61	7,70	10,36	13,21	16,30	18,94	19,03
Cit 24h (mg/1,73m <sup>2</sup> )	166	191	277	401	508	629	791	861	904
P 24h (mg/1,73m <sup>2</sup> )	580	630	685	831	977	1204	1398	1479	1617
P 24h (mg/kg)	12,23	12,47	13,75	16,53	20,13	24,89	28,65	30,00	32,07
Ur 24h (mg/1,73m <sup>2</sup> )	270	314	339	402	499	616	752	809	932
Ox 24h (mg/1,73m <sup>2</sup> )	11,04	11,60	13,60	16,20	20,21	24,15	30,86	33,56	34,20
Cr 24h (mg)	350	369	386	465	554	676	781	882	907

Ca: calcio, Mg: magnesio, Cit: citrato, P: fósforo, Ur: ácido úrico, Ox: oxalato, Cr: creatinina

### 5.2.3.3 Distribución por sexos

Tabla 5.13: Distribución percentilada de la eliminación de soluto en 24 horas calculada a partir de las muestras de orina de 12 horas, en función del sexo.

		Percentiles								
		3	5	10	25	50	75	90	95	97
Ca 24h (mg/kg)	niño	0,39	0,50	0,82	1,05	2,20	3,72	4,81	6,07	6,98
	niña	0,32	0,55	0,76	1,31	1,99	2,77	3,79	5,00	7,52
Mg24h (mg/kg)	niño	1,47	1,53	1,84	2,36	2,94	3,40	4,08	4,44	4,64
	niña	1,29	1,32	1,69	2,23	2,76	3,32	3,57	4,40	4,47
Citr 24h (mg/kg)	niño	2,89	4,10	5,56	7,60	9,64	13,31	15,85	17,73	19,00
	niña	3,33	3,69	6,14	8,51	10,84	13,09	16,78	18,96	19,89
Cit 24h (mg/1,73m <sup>2</sup> )	niño	137	192	263	373	471	629	791	860	904
	niña	166	176	309	409	532	627	771	861	964
P 24h * (mg/1,73m <sup>2</sup> )	niño	642	663	723	897	1006	1269	1421	1617	1669
	niña	489	580	630	765	936	1098	1334	1401	1446
P 24h * (mg/kg)	niño	12,37	12,88	14,13	17,81	20,87	25,63	29,55	31,72	33,10
	niña	9,95	11,60	12,70	15,14	19,36	23,44	27,56	29,77	29,86
Ur 24h ** (mg/1,73m <sup>2</sup> )	niño	315	335	366	428	532	637	791	899	1007
	niña	247	255	314	379	436	554	690	752	766
Ox 24h (mg/1,73m <sup>2</sup> )	niño	11,60	12,71	14,71	16,97	20,08	23,74	32,17	33,85	35,12
	niña	8,82	10,94	12,00	15,34	20,77	24,62	29,92	31,14	32,67
Cr 24h (mg)	niño	373	382	397	495	560	694	805	882	942
	niña	310	335	360	414	536	638	750	794	907

Ca: calcio, Mg: magnesio, Cit: citrato, P: fósforo, Ur: ácido úrico, Ox: oxalato, Cr: creatinina

Se ha analizado la presencia de diferencias estadísticamente significativas entre los dos sexos: \* p <0,05

\*\*p<0,01

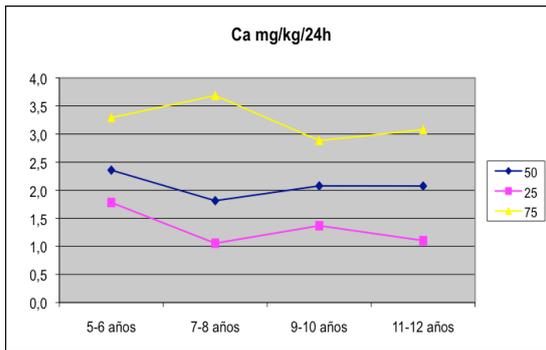
Tabla 5.14: Valores de media y desviación estándar de la eliminación de soluto en 24 horas calculada a partir de las muestras de orina de 12 horas, en función del sexo

		Media	(IC95%)		DE
Ca 24h (mg/kg)	niño	2,61	2,22	2,99	1,81
	niña	2,34	1,95	2,73	1,50
Mg24h (mg/kg)	niño	2,92	2,74	3,11	0,86
	niña	2,78	2,57	2,98	0,80
Citr 24h (mg/kg)	niño	10,33	9,46	11,21	4,08
	niña	11,12	10,05	12,18	4,11
Cit 24h (mg/1,73m <sup>2</sup> )	niño	506	464	548	196
	niña	536	486	586	194
P 24h (mg/1,73m <sup>2</sup> )	niño	1062	1003	1120	273
	niña	949	883	1014	255
P 24h (mg/kg)	niño	21,67	20,46	22,89	5,67
	niña	19,68	18,25	21,12	5,55
Ur 24h (mg/1,73m <sup>2</sup> )	niño	552	516	587	167
	niña	478	440	516	148
Ox 24h (mg/1,73m <sup>2</sup> )	niño	20,96	19,66	22,27	6,08
	niña	20,79	19,08	22,50	6,62
Cr 24h (mg)	niño	597	561	633	166
	niña	552	512	592	155
Diuresis (ml/kg/h)	niño	0,98	0,87	1,08	0,49
	niña	1,01	0,89	1,13	0,46
Diuresis (ml/24 h)	niño	738	637	839	471
	niña	696	613	778	319

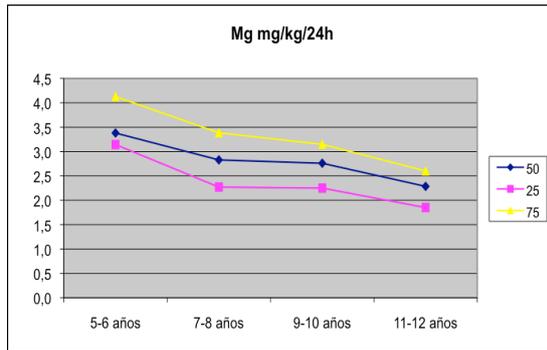
Ca: calcio, Mg: magnesio, Cit: citrato, P: fósforo, Ur: ácido úrico, Ox: oxalato, Cr: creatinina

#### 5.2.3.4 Por grupos de edad

Los gráficos representan los valores de la mediana y de los percentiles 25 y 75, de la eliminación de soluto en 24 horas, en diferentes grupos de edad. En los casos en que las diferencias entre sexos son significativas, se aportan los datos por separado.

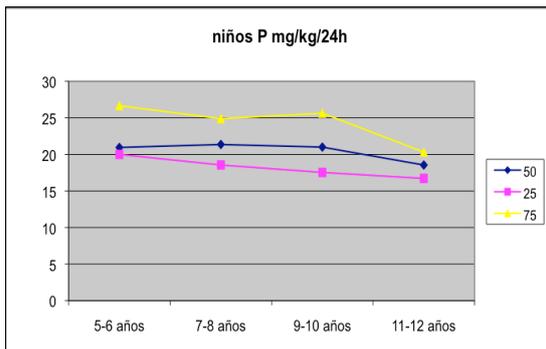


(A)

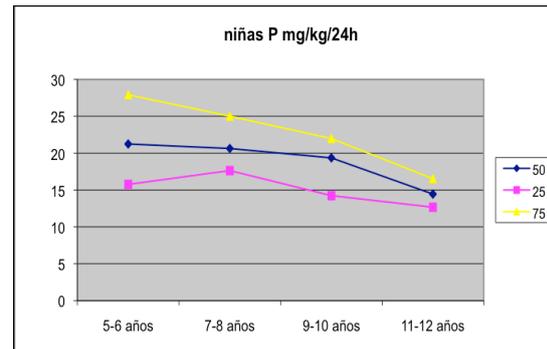


(B)

Figura 23: Valores de calciuria (mg/kg/24h) (A) y magnesuria (mg/kg/24h) (B), en función de la edad.

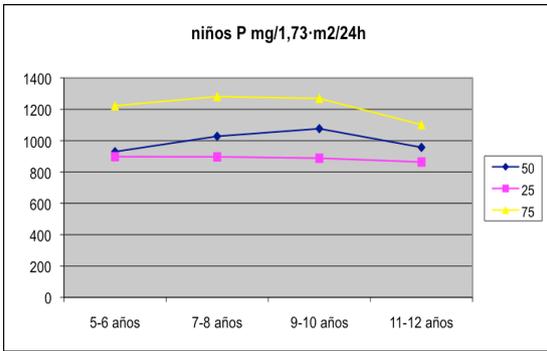


(C)

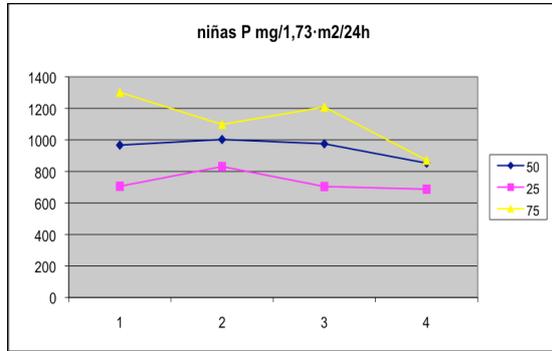


(D)

Figura 24: Valores de fosfaturia (mg/kg/24h) en niños (C) y en niñas (D), en función de la edad

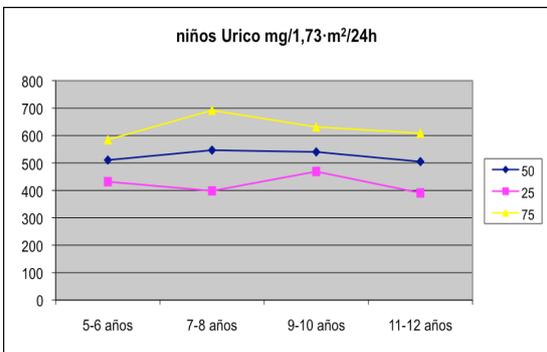


(E)

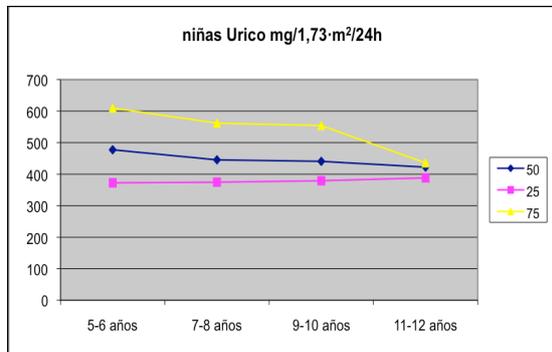


(F)

Figura 25: Valores de fosfaturia (mg/1,73m<sup>2</sup>/24h) en niños (E) y en niñas (F), en función de la edad

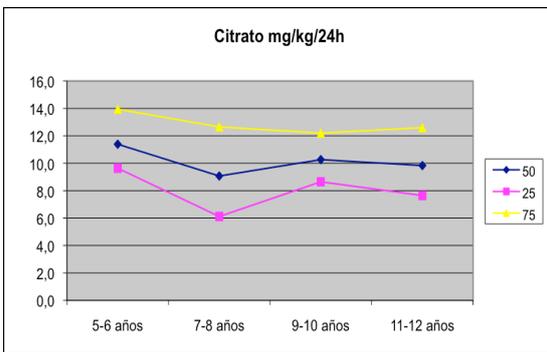


(G)

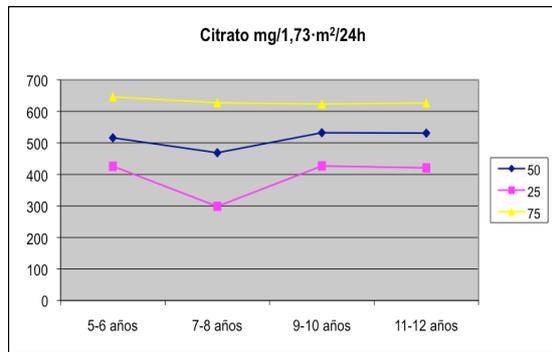


(H)

Figura 26: Valores de uricosuria (mg/1,73m<sup>2</sup>/24h) en niños (G) y en niñas (H), en función de la edad

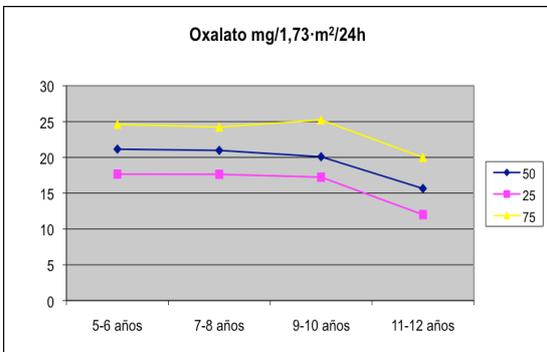


(I)

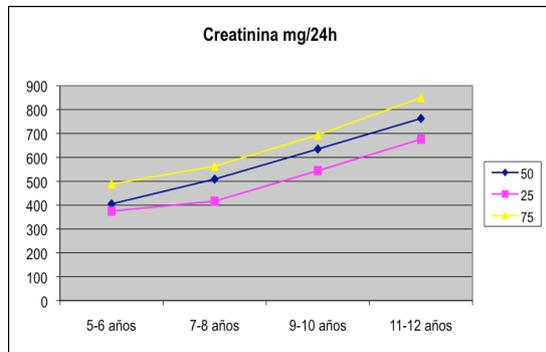


(J)

Figura 27: Valores de citraturia en mg/kg/24h (G) y en mg/1,73m<sup>2</sup>/24h (H), en función de la edad



(K)



(L)

Figura 28: Valores de oxaluria (mg/1,73m<sup>2</sup>/24h) (K) y de creatininuria (mg/24h) (L), en función de la edad

En aquellos solutos cuya eliminación ha mostrado variación con la edad, se presenta la distribución de percentiles en función de esta variable (Tabla 5.15)

Tabla 5.15: Distribución percentilada de la eliminación de soluto en 24 horas calculada a partir de las muestras de orina de 12 horas, en función de los grupos de edad y sexo en aquellos casos que presentaron diferencias significativas.

	Edad (años)	Percentiles								
		3	5	10	25	50	75	90	95	97
Mg 24h (mg/kg)	5-6	1,90	2,63	2,65	3,14	3,38	4,13	4,46	4,66	5,01
	7-8	1,32	1,47	1,59	2,27	2,83	3,39	4,08	4,47	4,64
	9-10	1,48	1,70	1,82	2,25	2,76	3,15	3,57	3,80	3,85
	11-12	1,10	1,25	1,64	1,85	2,29	2,60	3,02	3,26	3,46
Cr 24h (mg)	5-6	304	335	336	375	405	488	637	640	658
	7-8	360	373	396	417	509	563	640	752	781
	9-10	467	476	495	544	635	694	728	805	907
	11-12	560	562	600	676	763	850	942	968	1230

Mg: magnesio, Cr: creatinina

## 5.2.4 Valores urinarios en función de los antecedentes familiares

### 5.2.4.1. Valores en orina aislada de los niños con y sin antecedentes familiares.

Tabla 5.16: Distribución de los resultados de los índices urinarios en orina aislada del grupo de niños sin antecedentes familiares de primer grado (n=148)

Sin AF	Percentiles								
	3	5	10	25	50	75	90	95	97
ICa/Cr oa **	0,01	0,01	0,01	0,03	0,07	0,12	0,19	0,27	0,29
IP/Cr oa	0,37	0,44	0,54	0,72	1,00	1,26	1,68	1,85	2,03
IMg/Cr oa *	0,03	0,03	0,05	0,07	0,10	0,14	0,20	0,24	0,25
IUr/Cr oa	0,31	0,35	0,39	0,47	0,60	0,73	0,85	0,91	1,00
ICit/Cr oa	223	283	360	466	702	912	1079	1259	1420
ICa/Cit oa **	0,01	0,01	0,02	0,05	0,09	0,19	0,31	0,39	0,46

Diferencias significativas entre los grupos con y sin antecedentes: \* p <0,05 \*\*p<0,01

Tabla 5.17: Distribución de los resultados de los índices urinarios en orina aislada del grupo de niños con antecedentes familiares de primer grado (n=31)

Con AF	Percentiles								
	3	5	10	25	50	75	90	95	97
ICa/Cr oa **	0,00	0,02	0,04	0,05	0,17	0,25	0,31	0,36	0,38
IP/Cr oa	0,40	0,50	0,58	0,72	1,17	1,40	1,65	1,84	2,70
IMg/Cr oa *	0,05	0,06	0,07	0,08	0,12	0,19	0,22	0,28	0,29
IUr/Cr oa	0,37	0,39	0,44	0,50	0,61	0,75	0,84	0,84	0,86
ICit/Cr oa	327	329	409	510	792	951	1157	1242	1907
ICa/Cit oa **	0,00	0,02	0,04	0,10	0,18	0,37	0,58	0,74	1,04

Ca/Cr(mg/mg): calcio/creatinina, P/Cr(mg/mg): fósforo/creatinina, Mg/C(mg/mg): magnesio/creatinina, Ur/Cr(mg/mg):úrico/creatinina, Cit/C(mg/g):citrato/creatinina, Ca/Cit(mg/mg):calcio/citrato, oa:orina aislada.

Diferencias significativas entre los grupos con y sin antecedentes: \* p <0,05 \*\*p<0,01

5.2.4.2. Valores de los índices en orina de 12 horas, de los niños con y sin antecedentes familiares.

Tabla 5.18: Distribución de los resultados de los índices urinarios en orina de 12 horas del grupo de niños sin antecedentes familiares de primer grado (n=148)

Sin AF	Percentiles								
	3	5	10	25	50	75	90	95	97
ICa/Cr (mg/mg)	0,03	0,04	0,04	0,06	0,11	0,18	0,24	0,25	0,29
IP/Cr (mg/mg)	0,62	0,66	0,73	0,91	1,10	1,29	1,50	1,65	1,77
IMg/Cr (mg/mg)	0,07	0,08	0,09	0,12	0,15	0,17	0,22	0,23	0,25
IUr/Cr (mg/mg) *	0,33	0,35	0,39	0,46	0,54	0,65	0,75	0,83	0,90
IOx/Cr (mmol/mol) *	10,2	11,2	12,8	16,3	19,3	25,4	30,6	34,5	36,5
ICit/Cr (mg/g)	216	261	310	439	552	692	832	920	1019
ICa/Cit (mg/mg) *	0,04	0,06	0,08	0,11	0,20	0,33	0,51	0,59	0,66

Ca/Cr: calcio/creatinina, P/Cr: fósforo/creatinina, Mg/Cr: magnesio/creatinina, Ur/Cr: úrico/creatinina, Ox/Cr: oxalato/creatinina, Cit/Cr: citrato/creatinina, Ca/Cit: calcio/citrato

Se ha analizado la presencia de diferencias significativas entre los grupos con y sin antecedentes familiares: \* p <0,05

Tabla 5.19: Distribución de los resultados de los índices urinarios en orina de 12 horas del grupo de niños con antecedentes familiares de primer grado (n=31)

Con AF	Percentiles								
	3	5	10	25	50	75	90	95	97
ICa/Cr (mg/mg)	0,01	0,03	0,05	0,08	0,15	0,19	0,28	0,39	0,43
IP/Cr (mg/mg)	0,48	0,66	0,76	0,88	1,14	1,27	1,47	1,60	1,78
IMg/Cr (mg/mg)	0,05	0,07	0,10	0,12	0,17	0,20	0,22	0,25	0,27
IUr/Cr (mg/mg) *	0,29	0,35	0,37	0,42	0,46	0,59	0,69	0,87	0,88
IOx/Cr (mmol/mol) *	3,1	5,6	11,3	13,7	16,7	19,9	27,1	29,4	38,2
ICit/Cr (mg/g)	96	112	182	297	494	724	840	1039	1044
ICa/Cit (mg/mg) *	0,02	0,08	0,11	0,16	0,27	0,51	0,92	1,21	1,67

Ca/Cr: calcio/creatinina, P/Cr: fósforo/creatinina, Mg/Cr: magnesio/creatinina, Ur/Cr: úrico/creatinina, Ox/Cr: oxalato/creatinina, Cit/Cr: citrato/creatinina, Ca/Cit: calcio/citrato

Se ha analizado la presencia de diferencias significativas entre los grupos con y sin antecedentes familiares: \* p <0,05

5.2.4.3. Valores de la eliminación de soluto en 24 horas, en los niños con y sin antecedentes familiares.

Tabla 5.20: Distribución de los resultados de eliminación de soluto en 24 horas del grupo de niños sin antecedentes familiares de primer grado (n=119)

Sin AF	Percentiles								
	3	5	10	25	50	75	90	95	97
Ca 24h (mg/kg)	0,39	0,50	0,81	1,12	2,03	3,27	4,14	4,81	5,48
Mg 24h (mg/kg)	1,47	1,59	1,84	2,32	2,88	3,34	4,07	4,45	4,64
Cit 24 (mg/kg)	4,10	5,12	6,57	8,18	10,72	13,50	16,78	18,96	19,03
Cit 24h (mg/1,73m <sup>2</sup> )	191	249	309	421	518	646	799	868	904
P 24h (mg/1,73m <sup>2</sup> )	580	630	678	851	989	1215	1401	1616	1659
P 24h (mg/kg)	12,23	12,37	13,75	16,71	20,45	25,16	29,55	31,72	32,76
Ur 24h (mg/1,73m <sup>2</sup> )	270	297	351	409	509	628	760	853	945
Ox 24h (mg/1,73m <sup>2</sup> )	11,36	11,96	13,76	16,43	20,23	24,55	31,42	33,85	35,12
Cr 24h (mg)	360	369	386	466	560	676	781	882	942

Ca: calcio, Mg: magnesio, Cit: citrato, P: fósforo, Ur: ácido úrico, Ox: oxalato, Cr: creatinina

Tabla 5.21: Distribución de los resultados de la eliminación de soluto en 24 horas del grupo de niños con antecedentes familiares de primer grado (n=24)

Con AF	Percentiles								
	3	5	10	25	50	75	90	95	97
Ca 24h (mg/kg)	0,17	0,55	0,61	1,25	2,41	3,76	6,92	6,98	8,27
Mg 24h (mg/kg)	0,81	1,32	1,53	1,91	2,57	3,39	4,02	4,08	4,46
Cit 24 (mg/kg)	1,59	2,09	2,89	5,61	7,70	11,15	14,42	15,46	22,05
Cit 24h (mg/1,73m <sup>2</sup> )	82	99	135	277	460	539	771	778	1118
P 24h (mg/1,73m <sup>2</sup> )	489	600	704	824	918	1109	1398	1446	1499
P 24h (mg/kg)	9,14	12,70	12,90	15,86	19,44	22,93	27,56	29,33	29,86
Ur 24h (mg/1,73m <sup>2</sup> )	247	315	333	374	428	511	752	758	899
Ox 24h (mg/1,73m <sup>2</sup> )	4,75	10,75	11,04	13,91	19,21	22,72	24,37	27,94	29,51
Cr 24h (mg)	310	335	352	424	520	694	794	906	907

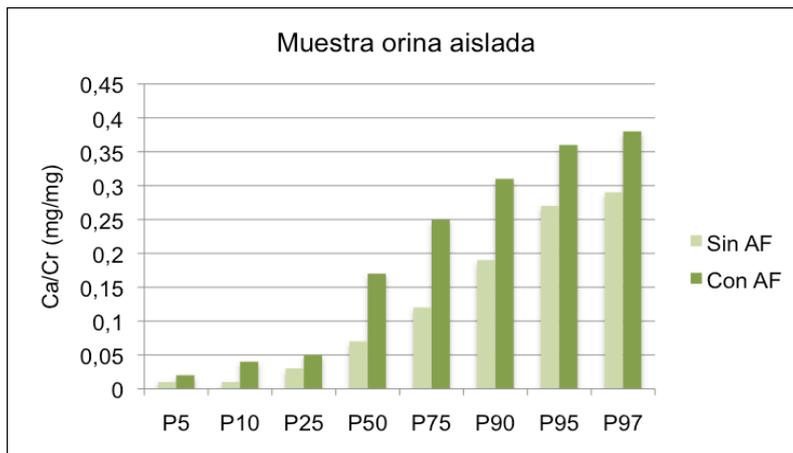
Ca: calcio, Mg: magnesio, Cit: citrato, P: fósforo, Ur: ácido úrico, Ox: oxalato, Cr: creatinina

Las diferencias para cada soluto entre los grupos con y sin antecedentes familiares no alcanzaron significación estadística en ningún caso ( $p > 0,05$ ).

#### 5.2.4.4. Gráficos

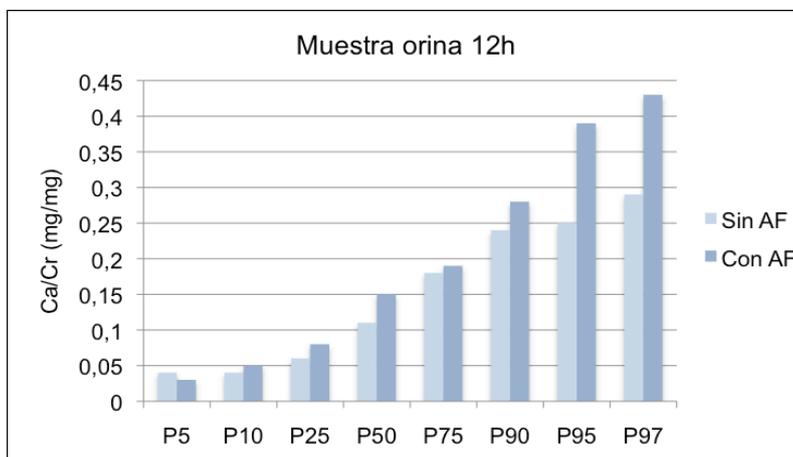
Los valores de los índices urinarios, en el caso del calcio, del citrato y del cociente calcio/citrato, obtenidos en los grupos de niños con y sin antecedentes, se han representado en un histograma de barras.

#### Índice Calcio/Creatinina



(A)

$p < 0,01$

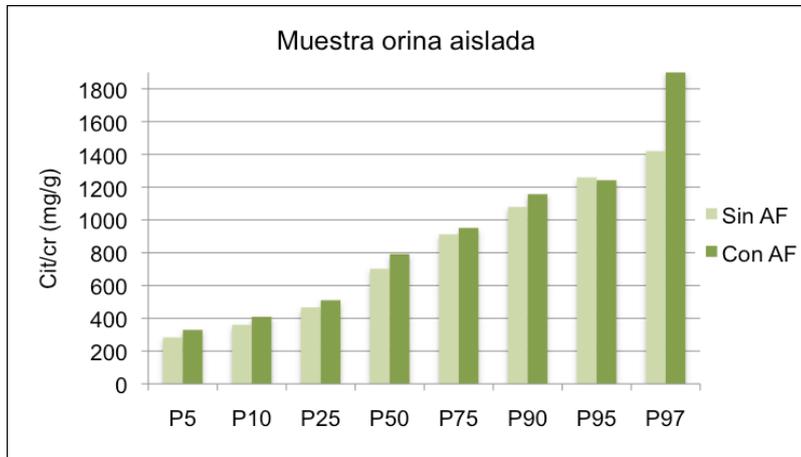


(B)

$p > 0,05$

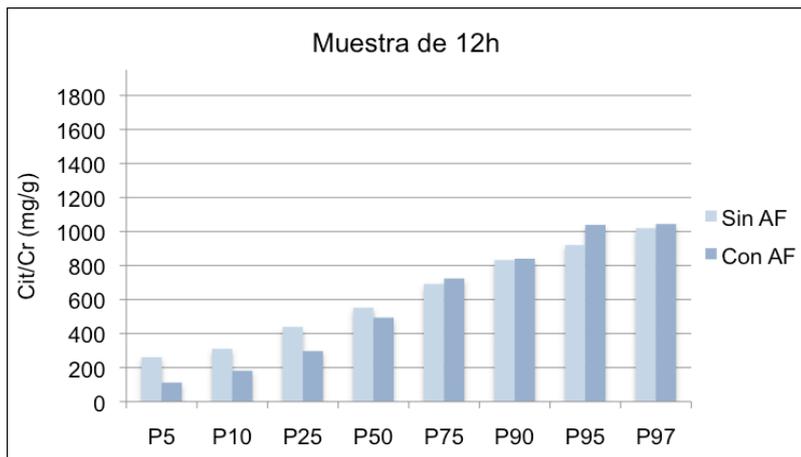
Figura 29: Valores de los percentiles del cociente calcio/creatinina (mg/mg) en los niños con y sin antecedentes familiares (AF) de litiasis urinaria. Resultados obtenidos en las muestras de orina aislada (A) y en las de orina de 12h (B)

## Indice Citrato/Creatinina



(A)

p>0,05

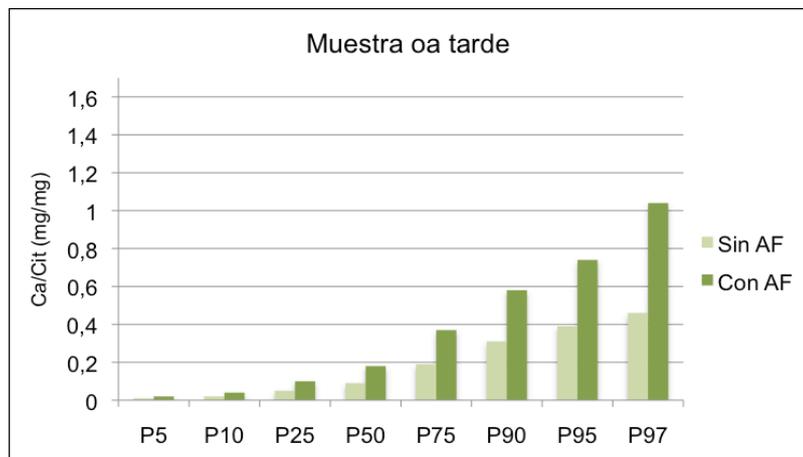


(B)

p>0,05

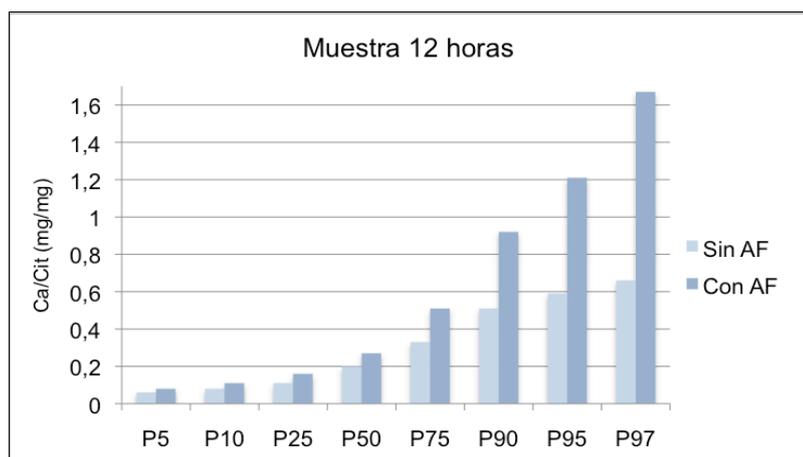
Figura 30: Valores de los percentiles del cociente citrato/creatinina (mg/mg) en los niños con y sin antecedentes familiares (AF) de litiasis urinaria. Resultados obtenidos en las muestras de orina aislada (A) y en las de orina de 12h (B)

## Índice Calcio/Citrato



(A)

$p < 0,01$



(B)

$p < 0,05$

Figura 31: Valores del cociente calcio/citrato en las muestras de orina aislada (A) y de 12h (B), de los niños con antecedentes familiares (AF) de litiasis y en el grupo de niños sin antecedentes.

### 5.2.5 Comparación entre la muestra de la tarde y de la noche, en la eliminación de solutos.

La comparación de los resultados observados entre la muestra correspondiente al período de la tarde (orina aislada) y la de la noche (orina de 12 horas) se ha realizado mediante la comparación de las medias de los valores de los índices urinarios.

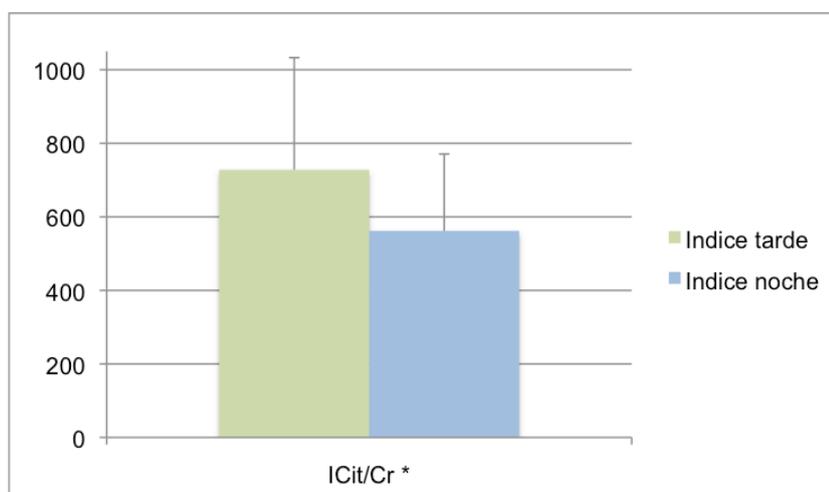
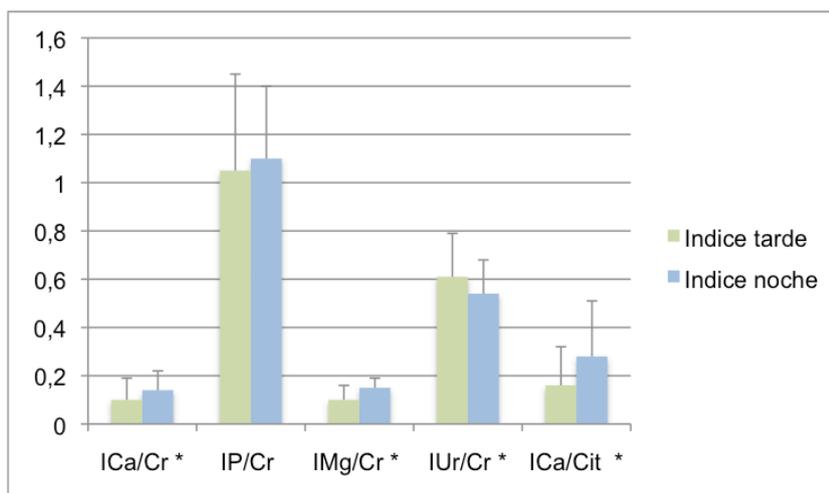


Figura 32: Valores de media y desviación estándar correspondientes a los índices: Ca/Cr (mg/mg), P/Cr (mg/mg), Mg/Cr (mg/mg), Ur/Cr (mg/mg), Ca/Cit (mg(mg) y Cit/Cr (mg/g), en muestras de orina aislada de la tarde y en orina de 12 horas.  
\*p<0,05

Exceptuando el caso del fósforo, se evidencian en todos los casos diferencias significativas en la eliminación de solutos entre el período de la tarde y el de la noche. Los resultados son similares cuando se analizan los valores obtenidos por separado para cada sexo.

En el caso del magnesio, las diferencias entre los valores encontrados en la tarde y en la noche son más significativas en los percentiles inferiores (Figura 33).

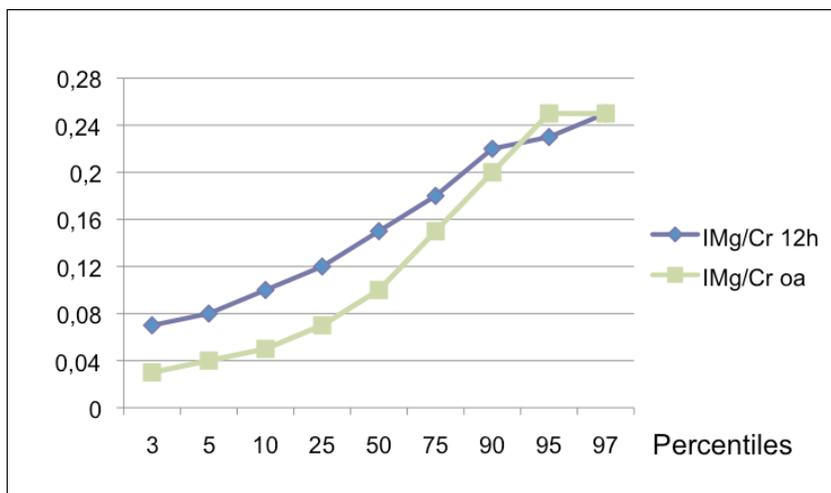


Figura 33: Distribución percentilada de los valores del Índice Mg/Cr (mg/mg) en muestra de orina aislada de la tarde (oa) y en muestra de orina de 12 horas de la noche

### 5.3. Alteraciones metabólicas

Una vez calculados los parámetros metabólicos en las muestras de orina de los niños del estudio, se procedió a identificar aquéllos que presentaban valores alterados. Para ello se han utilizado los valores de referencia y puntos de corte actualmente vigentes y que son los de uso clínico habitual en nuestro país (ver sección de material y método)

#### 5.3.1 Presencia de alteraciones metabólicas en orina aislada (orina de la tarde).

En las muestras de orina de la tarde se ha analizado la presencia de alteraciones metabólicas definidas como alteraciones en los índices urinarios. Los resultados se describen en función del sexo (Tabla 5.22) y de los antecedentes familiares (Tabla 5.23)

Tabla 5.22: número de niños y niñas con alteraciones metabólicas en orina aislada y porcentaje que supone cada alteración respecto a su sexo y al conjunto de la población

	Niños (n=97)	Niñas (n=86)	Total (n=183)
HC	15 (15,4%)	12 (13,9%)	27 (14,8%)
HP (*)	45 (46,4%)	22 (25,6%)	67 (36,6%)
hMg	12 (12,4%)	9 (10,5%)	21 (11,5%)
HUr	7 (7,2%)	1 (1,2%)	8 (4,4%)
hCit	9 (9,2%)	7 (8,1%)	16 (8,7%)
Ca/cit alt	16 (16,5%)	7 (8,1%)	23 (12,6%)

HC: hipercalciuria, HP: hiperfosfaturia, hMg: hipomagnesuria, HUr: hiperuricosuria, hCit: hipocitraturia, Ca/Cit alt: alteración cociente calcio/citrato

(\*) p<0,05 al comparar entre sexos

Tabla 5.23: Porcentaje de niños con alteraciones metabólicas en orina aislada, en los grupos de niños con o sin antecedentes familiares de litiasis (familiares de primer grado)

	Con AF (n=31)	Sin AF (n=148)
HC (*)	38,7 %	8,8 %
HP	45,2 %	33,8 %
hMg (*)	0 %	14,2 %
HUr	3,2 %	4,0 %
hCit	6,5 %	9,5%
Ca/citr alt (*)	25,8 %	8,8 %

HC: hipercalciuria, HP: hiperfosfaturia, hMg: hipomagnesuria, HUr: hiperuricosuria, hCit: hipocitraturia, Ca/Cit alt: alteración cociente calcio/citrato

(\*) p<0,05 al comparar entre los dos grupos

También se describe el porcentaje de niños que presentaron hipercalciuria en la muestra de orina aislada (índice calcio/creatinina >0,2), entre los grupos de niños con familiares de primer o de primer y/o segundo grado (Tabla 5.24)

Tabla 5.24: Porcentaje de niños con índice calcio/creatinina >0,2 mg/mg en orina aislada en función del grado de parentesco analizado.

	Con AF	Sin AF
AF 1 <sup>er</sup> grado (n=31)*	38,7 %	8,8 %
AF 1 <sup>er</sup> y/o 2 <sup>o</sup> grado (n=75) *	22,6 %	7,7 %

AF 1<sup>er</sup> grado: antecedentes familiares en padres y/o hermanos, AF 2<sup>o</sup> grado: antecedentes familiares en tíos y/o abuelos

(\*) p<0,05 al comparar entre los dos grupos

Partiendo del diagnóstico de hipercalciuria (índice calcio/creatinina >0,2) se describe también la presencia de antecedentes familiares.

Tabla 5.25: Porcentaje de niños con antecedentes familiares en los grupos de niños hiper o normocalciúricos en la orina de la tarde.

	HC (n=27)	Sin HC (n=156)
AF 1 <sup>er</sup> grado (*)	48,0 %	12,3 %
AF 1 <sup>er</sup> y/o 2 <sup>o</sup> grado (*)	68,0 %	37,6 %

AF 1<sup>er</sup> grado: antecedentes familiares en padres y/o hermanos, AF 2<sup>o</sup> grado: antecedentes familiares en tíos y/o abuelos, HC: hipercalciuria

(\*) p<0,05 al comparar entre los dos grupos

### 5.3.2 Porcentaje de alteraciones metabólicas en orina de 12 horas

En las muestras de orina de la noche se ha analizado la presencia de alteraciones metabólicas definidas en función de los índices urinarios y en función de las eliminaciones de soluto en 24 horas. Para ello se han utilizado los puntos de corte de uso habitual en la práctica clínica en nuestro entorno (ver sección material y métodos). Los resultados se describen en función del sexo (Tabla 5.26) y de los antecedentes familiares (Tablas 5.27 y 5.28 )

#### A) Presencia de **índices urinarios alterados** en la muestra de orina minutada

Tabla 5.26: Alteraciones en los índices urinarios en las muestras de orina de 12 horas. Se especifica el numero de sujetos con cada alteración y el porcentaje que supone con respecto a su sexo y al conjunto de la población.

	Niños (n=97)	Niñas (n=86)	Total (n=183)
HC	19 (19,6%)	15 (17,4%)	34 (18,5%)
HP (*)	58 (59,8%)	31 (36,0%)	89 (48,4%)
hMg	1 (1,0%)	0 (0%)	1 (0,5%)
HUr (*)	5 (19,6%)	0 (0%)	5 (2,7%)
hCit	17 (17,5%)	12 (13,9%)	29 (15,8%)
Ca/citr alt	32 (32,9%)	20 (23,2%)	52 (28,3%)
HOx	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

HC: hipercalciuria, HP: hiperfosfaturia, hMg: hipomagnesuria, HUr: hiperuricosuria, hCit: hipocitraturia, Ca/Citr alt: alteración cociente calcio/citrato, HOx: hiperoxaluria

(\*) p<0,05 al comparar entre sexos

Tabla 5.27: Porcentaje de niños con índices urinarios alterados en las muestras de 12 horas, en los grupos de niños con y sin antecedentes familiares de litiasis (familiares de primer grado)

	Con AF (n=31)	Sin AF (n=148)
HC	22,6 %	16,8 %
HP (*)	64,5 %	45,6 %
hMg	3,2 %	0 %
HUr	3,2 %	2,7 %
hCit (*)	29,0 %	12,1%
Ca/citr alt (*)	38,7 %	24,8 %

HC: hipercalcemia, HP: hiperfosfaturia, hMg: hipomagnesuria, HUr: hiperuricosuria, hCit: hipocitraturia, Ca/Cit alt: alteración cociente calcio/citrato, HOx: hiperoxaluria

(\*)  $p < 0,05$  al comparar entre los dos grupos

Partiendo del diagnóstico de hipercalcemia (índice calcio/creatinina  $> 0,2$ ) se describe también la presencia de antecedentes familiares.

Tabla 5.28 : Porcentaje de niños con antecedentes familiares en los grupos de niños hiper o normocalciúricos en la orina de la noche.

	HC (n=34)	Sin HC (n=149)
AF 1 <sup>er</sup> grado (ns)	29,0 %	16,1 %

AF 1<sup>er</sup> grado: antecedentes familiares en padres y/o hermanos, HC: hipercalcemia

(ns)  $p > 0,05$  al comparar entre los dos grupos

B) Presencia de alteraciones en la **eliminación de solutos en orina minutada**. Se especifica el número de niños con cada alteración y el porcentaje con respecto al conjunto de la población. Hay que tener en cuenta que para estos cálculos, únicamente se han incluido las muestras con valores de creatinuria entre 15 - 25 mg/kg/día. El número de muestras que cumplían esta condición ha sido de 145.

Tabla 5.29: Alteraciones en la eliminación de 24 horas de los diferentes solutos calculadas a partir de las muestras de orina de 12 horas. Se especifica el número de sujetos con cada alteración y el porcentaje que supone con respecto a su sexo y al conjunto de la población estudiada.

	Niños (n=86)	Niñas (n=60)	Total (n=146)
HC (mg/kg/24h)	16 (18,6%)	6 (10,0%)	22 (15,1%)
HP (mg/kg/24h)	40 (46,5%)	32 (53,3%)	49 (33,4%)
HP (mg/24h/1,73 m <sup>2</sup> )	46 (53,5%)	22 (36,6%)	68 (46,6%)
hMg (mg/kg/24h)	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (0,7%)
HUr (mg/24h/1,73 m <sup>2</sup> )	6 (6,9%)	1 (1,6%)	7 (4,8%)
hCit (mg/kg/24h)	5 (5,8%)	4 (6,6%)	9 (6,2%)
hCit (mg/24h/1,73 m <sup>2</sup> )	15 (17,4%)	6 (10,0%)	21 (14,4%)
HOx (mg/24h/1,73 m <sup>2</sup> )	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

HC: hipercalciuria, HP: hiperfosfaturia, hMg: hipomagnesuria, HUr: hiperuricosuria, hCit: hipocitraturia, HOx: hiperoxaluria

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre sexos en ningún caso

#### 5.4 Correlación entre los parámetros metabólicos calculados en la muestras

Para cada soluto, se ha calculado la correlación entre los valores obtenidos en cada niño en los dos tipos diferentes de muestra, bien sea para el mismo parámetro (índices) o diferentes parámetros (índice en una muestra y cálculo de eliminación en 24h en la otra).

También se ha analizado la correlación de los valores obtenidos para cada niño en orina minutada, entre las dos formas diferentes de expresión de la eliminación de un determinado soluto (índices o cálculo de eliminación en 24h)

En ambos casos se ha realizado el análisis mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Spearman.

##### 5.4.1 Correlación entre Índice orina aislada – Índice orina 12 horas

Se analiza la correlación entre el mismo parámetro urinario pero en dos tipos de muestra diferentes (orina aislada frente a orina minutada)

Tabla 5.30: Valores del coeficiente de correlación de Spearman, entre los índices urinarios de las muestras de orina aislada y de orina de 12 horas para cada uno de los solutos analizados

Índice orina aislada - Índice orina 12h	r
Ca/Cr	0,63
P/Cr	0,52
Mg/Cr	0,51
Ur/Cr	0,44
Cit/Cr	0,54
Ca/Cit	0,70

Ca/Cr: calcio/creatinina, P/Cr: fósforo/creatinina, Mg/Cr: magnesio/creatinina, Ur/Cr: úrico/creatinina, Cit/Cr: citrato/creatinina, Ca/Cit: calcio/citrato

#### 5.4.2 Correlación entre Índice orina aislada – Eliminación soluto 24 horas

Se analiza la correlación entre diferentes parámetros urinarios en dos tipos de muestra también diferentes (orina aislada frente a orina minutada).

Tabla 5.31: Valores del coeficiente de correlación de Spearman, para cada soluto, entre los índices urinarios de las muestras de orina aislada y la eliminación de soluto en 24 horas calculada con los valores obtenidos en la orina de 12 horas

Índice orina aislada - Eliminación soluto 24 horas	r
Ca/Cr vs Ca (mg/kg/24h)	0,60
P/Cr vs P (mg/kg/24h)	0,37
P/Cr vs P (mg/kg/1,73m <sup>2</sup> )	0,29
Mg/Cr vs Mg (mg/kg/24h)	0,43
Ur/Cr vs Ur (mg/kg/1,73m <sup>2</sup> )	0,24
Cit/Cr vs Cit (mg/kg/24h)	0,43
Cit/Cr vs Cit (mg/kg/1,73m <sup>2</sup> )	0,36

Ca/Cr: calcio/creatinina, P/Cr: fósforo/creatinina, Mg/Cr: magnesio/creatinina, Ur/Cr: úrico/creatinina, Cit/Cr: citrato/creatinina, Ca/Cit: calcio/citrato

Ca: calcio, Mg: magnesio, Cit: citrato, P: fósforo, Ur: ácido úrico, Ox: oxalato

En el caso del **calcio**, se muestra también el gráfico del análisis:

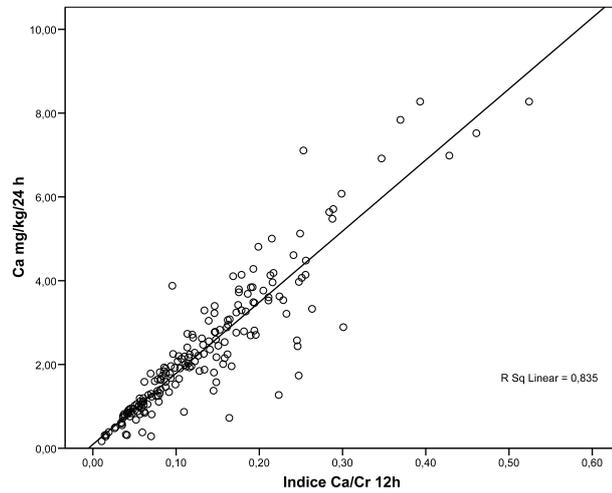


Figura 34: Correlación entre el índice calcio/creatinina (mg/mg) y la calciuria (mg/kg/24h) en las muestras de orina de 12 horas

### 5.4.3 Correlación entre Índice orina 12 horas – Eliminación soluto 24 horas

Se analiza la correlación entre diferentes parámetros urinarios, pero analizados en el mismo tipo de muestra (orina minutada)

Tabla 5.32: Valores del coeficiente de correlación de Spearman, referidos a cada soluto, entre los índices urinarios de las muestras de orina de 12 horas y la eliminación de soluto calculada para 24 horas.

Índice orina 12h - Eliminación soluto 24 horas	r
Ca/Cr vs Ca (mg/kg/24h)	0,91
P/Cr vs P (mg/kg/24h)	0,71
P/Cr vs P (mg/kg/1,73m <sup>2</sup> )	0,67
Mg/Cr vs Mg (mg/kg/24h)	0,75
Ur/Cr vs Ur (mg/kg/1,73m <sup>2</sup> )	0,75
Cit/Cr vs Cit (mg/kg/24h)	0,85
Cit/Cr vs Cit (mg/kg/1,73m <sup>2</sup> )	0,83
Ox/Cr vs Ox (mg/kg/1,73m <sup>2</sup> )	0,77

Ca/Cr: calcio/creatinina, P/Cr: fósforo/creatinina, Mg/Cr: magnesio/creatinina, Ur/Cr: úrico/creatinina, Cit/Cr: citrato/creatinina, Ca/Cit: calcio/citrato

Ca: calcio, Mg: magnesio, Cit: citrato, P: fósforo, Ur: ácido úrico, Ox: oxalato

En el caso del **calcio** se muestran también los gráficos del análisis:

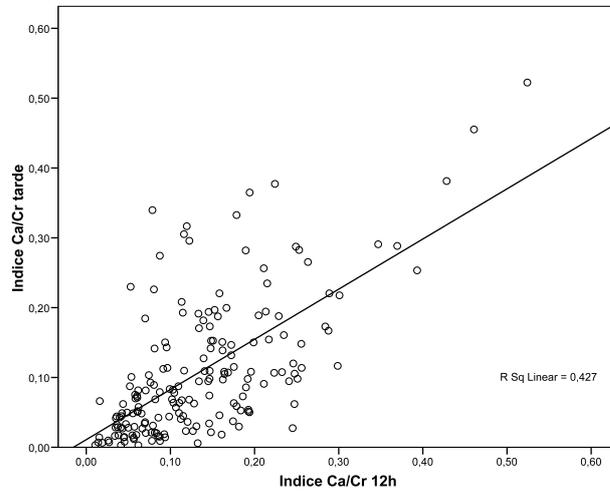


Figura 35: correlación entre índice calcio/creatinina de las muestras de orina aislada y el mismo índice en las de orina de 12 horas

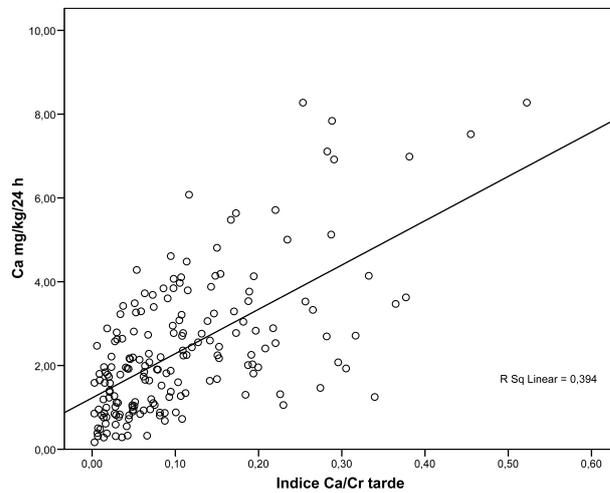


Figura 36: Correlación entre índice calcio/creatinina de las muestras de orina aislada y los valores de calciuria (mg/kg/24h) calculada a partir de orina de 12 horas

## 5.5. Concordancia de alteraciones

Las alteraciones metabólicas se pueden definir como alteraciones en los índices urinarios y/o como alteraciones en la eliminación de soluto en orina minutada. Por otro lado, dichas alteraciones pueden ser diagnosticadas tanto en orina de 12 horas como en la muestra de orina aislada, siendo posible hacerlo en este último caso únicamente a partir de los índices urinarios

La concordancia entre los porcentajes de alteraciones metabólicas en función del parámetro urinario utilizado para su determinación y/o del tipo de muestra, se ha analizado mediante el cálculo del valor del coeficiente de concordancia Kappa.

Tomando como referencia el diagnóstico de las alteraciones metabólicas en función del cálculo de eliminación de soluto en 24 horas, se ha analizado la concordancia entre éstas y las alteraciones diagnosticadas en el mismo niño pero empleando los índices urinarios de la muestra de micción aislada. Los resultados se presentan en la Tabla 5.33. La concordancia no se ha podido calcular en el caso del oxalato debido a que este soluto sólo se analizó en orina de 12 horas.

Tabla 5.33: Concordancia (índice Kappa) entre el porcentaje de alteraciones diagnosticadas como eliminación patológica de soluto orina de 12 horas y las diagnosticadas como alteración en el índice de orina aislada de la tarde.

Eliminación soluto 24h - Índice orina aislada		Kappa
HC		0,35
HP	Fosfaturia expresada en mg/kg/1,73 m <sup>2</sup>	0,26
	Fosfaturia expresada en mg/kg/24 h	0,05
hMg		0,01
HUr		0,01
hCit	Citraturia expresada en mg/kg/1,73 m <sup>2</sup>	0,22
	Citraturia expresada en mg/kg/24 h	0,23

HC: hipercalciuria, HP: hiperfosfaturia, hMg: hipomagnesuria, HUr: hiperuricosuria, hCit: hipocitraturia

En el caso del calcio hemos calculado también la concordancia entre los porcentajes de alteraciones presentes en la misma muestra de orina de 12 horas, pero con diferentes parámetros urinarios (índices  $\text{Ca/Cr} > 0,2$  frente a calciuria  $> 4 \text{ mg/kg/24h}$ ) y la concordancia hallada al emplear el mismo parámetro (índice urinario  $> 0,2$ ) pero muestras diferentes (micción aislada frente a orina de 12 horas)

Tabla 5.34: Concordancia (valor Kappa) entre el porcentaje de niños con hipercalciuria en función del parámetro utilizado para su definición y/o el tipo de muestra.

Hipercalciuria (% alteraciones)	Kappa
Índice micción aislada - Eliminación calcio 24h	0,35
Índice micción aislada - Índice en orina minutada	0,36
Índice orina minutada - Eliminación calcio 24h	0,72

## 5.6 Riesgo de cristalización

De forma paralela a la determinación de las alteraciones metabólicas urinarias, se analizó el riesgo de cristalización en cada una de las muestras de orina. La definición de este riesgo (ver sección de material y método) se apoya en una serie de trabajos previos, comparando individuos sanos y litíasicos, y pretende servir de herramienta para identificar aquellos pacientes con orinas susceptibles de generar cristales con facilidad.

En cada muestra de orina del estudio se calculó de forma independiente el riesgo de cristalización de sales cálcicas y el riesgo de cristalización de sales de ácido úrico.

### Riesgo de cristalización o riesgo litógeno urinario

#### Riesgo litógeno para sales cálcicas:

##### Una o más de las siguientes condiciones:

- Ca orina > 17 mg/dl + P orina > 100 mg/dl  
(si Cit urinario es < 1000 mg/l)
- Ca orina > 27 mg/dl
- Ox orina > 30 mg/l
- Ca /Cit > 0,33
- Tres o más alteraciones potencialmente litógenas:
  - Ca urinario > 17 mg/dl
  - P urinario > 100 mg/dl
  - Ur urinario > 60 mg/dl
  - Cit urinario < 230 mg/l
  - Ox urinario > 20 mg/l
  - pH urinario > 6,2 ó < 5,5

#### Riesgo litógeno para sales úricas:

- Ur orina > 60 mg/dl + pH < 5,5

### 5.6.1 Resultados del análisis de la variabilidad del pH según el modo de conservación de la muestra

Para el cálculo del riesgo de cristalización es de especial importancia el valor de pH de las muestras. A pesar de las instrucciones precisas que se indicaron a la hora de la recogida de las muestras, en algunas ocasiones las formas de almacenamiento y el tiempo transcurrido hasta el procesamiento de las mismas sufrió ligeras variaciones. En estos casos, el parámetro con mayor posibilidad de verse alterado es el pH urinario. Con objeto de estudiar la fiabilidad de los valores de pH urinario obtenidos en nuestro estudio, se realizó la medición de pH en una serie de alícuotas de una muestra de orina sometidas a condiciones de almacenamiento diferentes, algunas de ellas extremas (ver sección de material y métodos). Los resultados de la medición de los valores de pH en las diferentes alícuotas del experimento se muestran en la Tabla 5.35.

Tabla 5.35: Valores de pH urinario a lo largo del tiempo, en una serie de alícuotas procedentes de las muestras de orina aislada de la tarde y de la orina de 12h, sometidas a diferentes condiciones de conservación

	Hora de medición del pH					
	20h	22h	8:30h	10:30h	12.30h	13.30h
A <sub>1</sub>	5,99			6,03	6,08	6,09
A <sub>2</sub>	5,99			6,05	6,10	6,12
A <sub>3</sub>		5,83	6,00	6,03	6,07	6,08
A <sub>4</sub>			5,70	5,73	5,80	5,80
A <sub>5</sub>			6,00	6,05	6,13	6,13

A<sub>1</sub> alícuota de la orina aislada tarde mantenida a temperatura ambiente. A<sub>2</sub> alícuota de la orina aislada de la tarde conservada en nevera. A<sub>3</sub> alícuota de la micción de las 22h antes de incorporarla al bote con timol, conservada a temperatura ambiente. A<sub>4</sub> alícuota tomada de la micción de la mañana en ayunas. A<sub>5</sub> muestra de orina de 12 horas nocturna

La variación en los valores del pH de este experimento fue muy escasa. Este resultado nos permitió mantener el valor de pH como uno de los parámetros incluidos en la definición de riesgo de cristalización de la orina.

### 5.6.2 Valores de pH urinario en la población estudiada

Los valores de pH de las muestras de orina siguieron en todos los casos una distribución normal. Los resultados en la población estudiada se muestran en la Tabla 5.36.

Tabla 5.36: Valores de pH urinario en el conjunto de la muestra estudiada y en los grupos de niños procedentes de la misma, con y sin riesgo de cristalización de sales cálcicas

pH urinario	Conjunto Media (DE)	Riesgo + Media (DE)	Riesgo – Media (DE)
Orina tarde (n=183)	6,2 (0,7)	6,0 (0,6)	6,2 (0,8)
Orina noche (n=184)	6,1 (0,3)	6,1 (0,5)	6,2 (0,5)

En la comparación de los valores de pH en orina de la tarde y de la noche así como entre las orinas de un mismo período de los niños con y sin riesgo, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas :  $p > 0,05$

Se estudió la variabilidad intraindividual del pH urinario mediante el análisis de las diferencias entre las dos muestras de orina de cada niño. El cálculo de estas diferencias ha mostrado que la variabilidad es muy escasa ya que hemos obtenido una media de 0,05.

### 5.6.3 Riesgo de cristalización de sales cálcicas

Se ha analizado el riesgo de cristalización de sales cálcicas en las muestras de orina aislada de la tarde y en las de orina de 12 horas de la noche.

#### 5.6.3.1 Resultados en función del sexo

Tabla 5.37: Número de niños con riesgo de cristalización de sales cálcicas en función del sexo. En el total se indica el porcentaje que supone respecto al conjunto de la muestra.

	Niños con riesgo	Niñas con riesgo	Total niños con riesgo
Orina tarde (n=183) *	20	8	28 (15,3%)
Orina noche (n=184)**	59	41	100 (54,3%)

Se ha analizado la presencia de diferencias significativas entre sexos: \*  $p=0,04$ , \*\*  $p=0,1$ (ns)

Por la tarde, el 20,6% de los niños presentaron riesgo de cristalización y sólo el 9,3% de las niñas.

Por la noche, el 60,2% de los niños presentó riesgo de cristalización frente al 47,7% de las niñas.

De los 183 niños de la muestra, el 15,3% (28 niños) mostró **riesgo en las dos muestras**, equivalente a todos los niños con riesgo en la tarde. El porcentaje, como hemos visto, fue mayor en los niños (20,6%) que en las niñas (9,3%).

### 5.6.3.2. Influencia de la cuantificación de oxalato en el cálculo del riesgo

Debido a la falta de datos relativos al oxalato en las muestras de orina de la tarde, se ha calculado también el riesgo de cristalización en las muestras de 12 horas bajo las mismas condiciones, es decir, sin tener en cuenta las determinaciones de este soluto. De este modo, la comparación de resultados entre los dos períodos resulta más fiable. Los resultados se muestran en la Tabla 5.38.

Tabla 5.38: Tabla de contingencia para riesgo de cristalización en la muestra de orina aislada y en la muestra de 12 horas sin el oxalato.

		Riesgo de cristalización tarde		
		Negativo	Positivo	Total
Riesgo cristalización noche (sin Ox)	Negativo	119	9	128
	Positivo	36	19	55
	Total	155	28	183

Ox: oxalato

5.6.3.3 Análisis de la concentración de solutos en orina en los niños con y sin riesgo de cristalización de sales cálcicas

En la **orina de la tarde** presentaron riesgo 28 de los 183 niños analizados. La concentración de solutos en orina se presenta en la Tabla 5.39.

Tabla 5.39: Concentración de solutos en las muestras de orina de la tarde en los grupos de niños con y sin riesgo de cristalización de sales cálcicas.

Orina tarde	Riesgo + para sales Ca Media (DE)	Riesgo - para sales Ca Media (DE)
Ca (mg/dl) *	22,9 (9,5)	7,0 (5,7)
P (mg/dl)	97,2 (44,3)	94,6 (43,8)
Mg (mg/dl) *	14,3 (6,4)	9,8 (5,6)
Ur (mg/dl)	61,9 (22,4)	57,3 (24,5)
Cit (mg/l)	600,6 (343,4)	680,4 (316,7)
Ca/Cit (mg/mg) *	0,35	0,10

Ca: calcio, P: fósforo, Mg: magnesio, Ur: ácido úrico, Cit: citrato, Ca/Cit: calcio/citrato

Diferencias significativas en la concentración de soluto, entre los grupos con y sin riesgo de cristalización:

\*  $p < 0,01$

En la **orina de 12 horas** correspondiente al período nocturno presentaron riesgo 100 de los 184 niños analizados. La concentración de solutos en orina se presenta en la Tabla 5.40

Tabla 5.40: Concentración de solutos en las muestras de orina de 12 horas en los grupos de niños con y sin riesgo de cristalización de sales cálcicas.

Orina 12h	Riesgo + para sales Ca Media (DE)	Riesgo - para sales Ca Media (DE)
Ca (mg/dl) *	16,4 (7,9)	6,8 (4,4)
P (mg/dl) *	123,2 (38,8)	77,0 (35,6)
Mg (mg/dl) *	16,5 (5,3)	10,7 (4,4)
Ur (mg/dl) *	62,3 (18,8)	37,8 (16,4)
Cit (mg/l) *	568,5 (277,1)	431,4 (221,2)
Ox (mg/l) *	27,1 (10,4)	15,2 (8,9)
Ca/Cit (mg/mg) *	0,29	0,16

Ca: calcio, P: fósforo, Mg: magnesio, Ur: ácido úrico, Cit: citrato, Ox: oxalato, Ca/Cit: calcio/citrato

En todos los casos las diferencias entre los grupos con y sin riesgo han sido estadísticamente significativas: \*  $p < 0,01$

#### 5.6.3.4 Análisis de la diuresis en los niños con y sin riesgo de cristalización en la orina de la noche

Como en los otros casos en los que se presentan los resultados referentes a los valores de diuresis, sólo se han seleccionado las orinas con creatininuria entre 15-25 mg/kg/24h (n=146), por eso el número de niños en cada grupo no coincide con el valor total de niños con y sin riesgo que hemos mostrado anteriormente.

Tabla 5.41: Valor medio de diuresis (en ml/kg/h) en los grupos de niños con y sin riesgo de cristalización de sales cálcicas

	Media (ml/kg/h)	IC 95% (sup-inf)	DE
Riesgo + sales Ca (n=80)	0,7	0,69-0,80	0,3
Riesgo - sales Ca (n=66)	1,2	1,04-1,30	0,5

Se ha analizado también el número de niños en cada grupo que presentaron diuresis normal (>0,8 ml/kg/h), diuresis escasa (entre 0,8 y 0,5 ml/kg/h) y diuresis muy baja (<0,5 ml/kg/h). Los resultados se presentan en la figura 37.

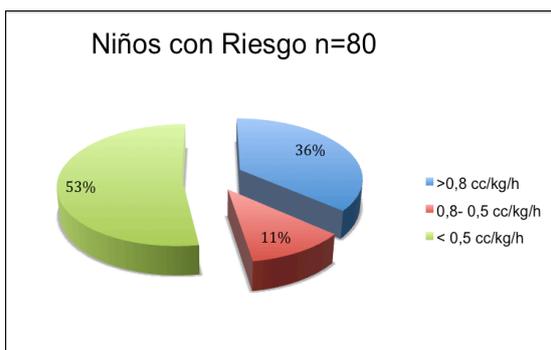


Fig 37

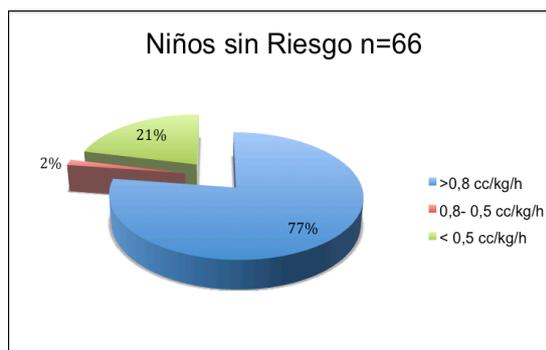


Fig 37

Figura 37: Distribución porcentual de los niños de los grupos con y sin riesgo de cristalización de sales cálcicas, en función de sus valores de diuresis.

Entre los niños con riesgo de cristalización positivo para sales cálcicas, el 36,2% tienen diuresis superiores a 0,8 ml/kg/h, mientras que en el grupo de niños en los que el riesgo es negativo este porcentaje asciende al 77,3%. En el grupo con riesgo en los que además hemos podido valorar la diuresis (80 niños), 42 de ellos presentan valores inferiores a 0,5 ml/kg/h (52,5%)

### 5.6.3.5 Alteraciones metabólicas y riesgo de cristalización.

#### A) Riesgo de cristalización y alteraciones metabólicas en conjunto

Tanto en la orina de la tarde como en la orina nocturna se ha analizado la presencia de alteraciones metabólicas en los grupos de niños con y sin riesgo de cristalización de sales cálcicas. En ambos casos, la definición de las alteraciones metabólicas se ha realizado a partir de los índices urinarios.

La presencia de alteraciones en función del riesgo de cristalización se presentan en la figura 38.

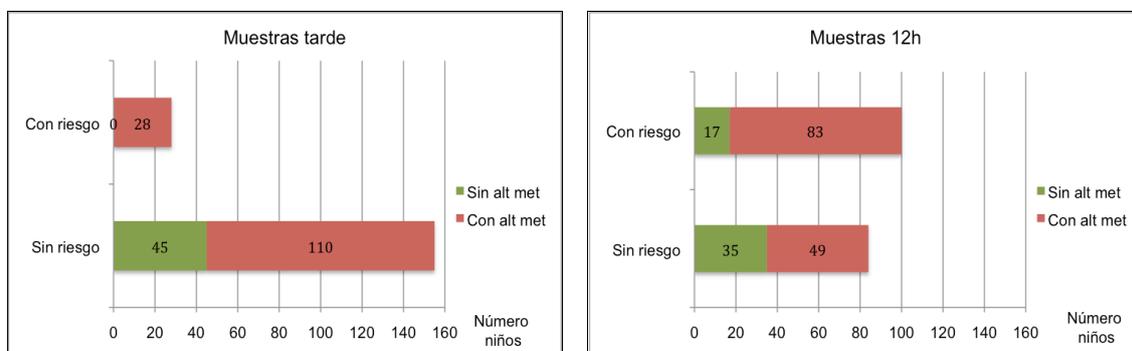


Fig 38: Número de niños con alteraciones metabólicas, en los niños con y sin riesgo de cristalización para sales cálcicas.

El 83% de los niños con riesgo de cristalización positivo en la orina de la noche han presentado al menos una alteración metabólica, frente al 58,3% de los niños sin riesgo.

El 100% de los niños con riesgo de cristalización positivo en la orina de la tarde han presentado al menos una alteración metabólica.

El riesgo de cristalización en función de las alteraciones metabólicas se presenta en la figura 39.

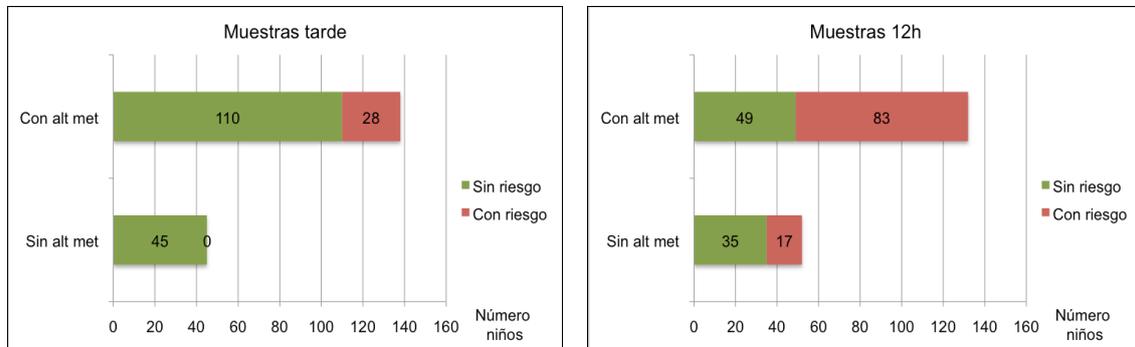


Fig 39: Número de niños con riesgo de cristalización para sales cálcicas, en los niños con y sin alteraciones metabólicas.

El 62,8% de los niños con alteraciones metabólicas presenta riesgo de cristalización positivo en la orina de la noche, frente al 32,6% de niños que no tienen alteraciones. El 20,2% de los niños con alteraciones metabólicas presenta riesgo de cristalización positivo en la orina de la tarde, frente al 0% de niños que no tienen alteraciones.

## B) Riesgo de cristalización e hipercalciuria

Se ha analizado la presencia de riesgo de cristalización de sales cálcicas en los niños con hipercalciuria. Se ha definido hipercalciuria como la presencia de un cociente calcio/creatinina  $> 0,2$  (mg/mg) en la misma muestra en la que se analiza el riesgo. Los resultados se presentan en las figuras 40 y 41.

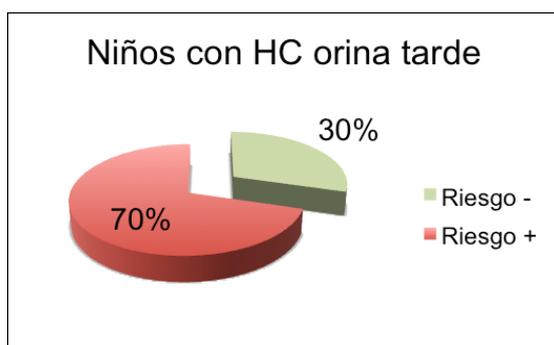


Fig 40 (A)

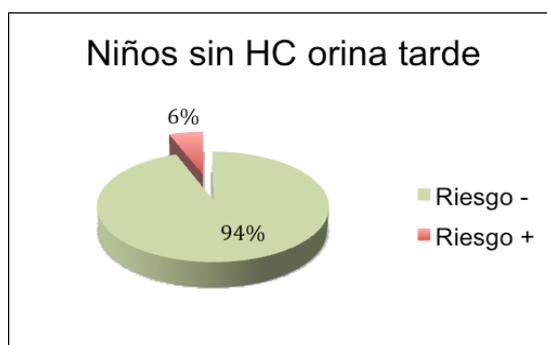


Fig 40 (B)

Figura 40: Distribución porcentual de la presencia de riesgo de cristalización de sales cálcicas en los grupos de niños con hipercalciuria (A) y sin hipercalciuria (B), en la muestra de orina de la tarde

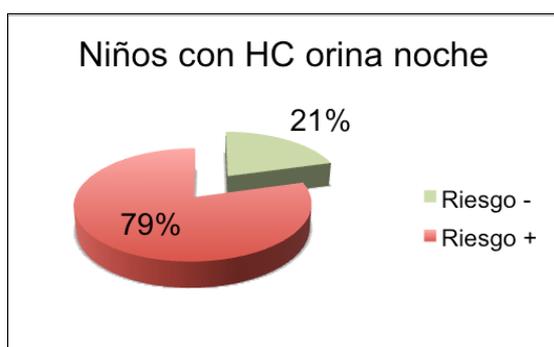


Fig 41 (A)

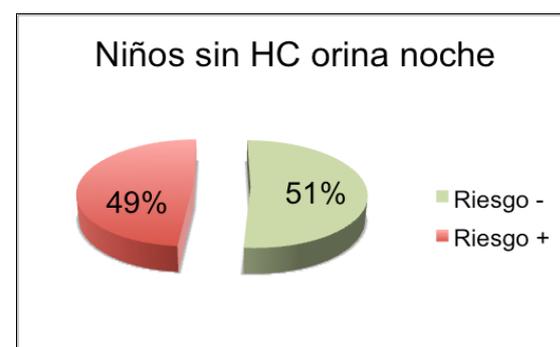


Fig 41 (B)

Figura 41: Distribución porcentual de la presencia de riesgo de cristalización de sales cálcicas en los grupos de niños con hipercalciuria (A) y sin hipercalciuria (B), en la muestra de orina de 12 horas nocturna

En los niños con y sin hipercalciuria en la muestra de la orina de la tarde se analizó también la **composición de la merienda**. Para ello se utilizaron los registros de la dieta correspondientes al día de la recogida de la muestra, se extrajeron los datos referentes a una serie de nutrientes o grupo de alimentos y se calculó el porcentaje de consumo en los grupos de niños con y sin hipercalciuria (Figura 42). En este caso, se consideraron hipercalciúricos los niños con un índice calcio/creatinina >0,2 mg/mg en la muestra de orina aislada.

En el grupo de los azúcares se han incluido alimentos que los contienen en gran cantidad tales como zumos envasados, bollería industrial, golosinas, helados. En los resultados correspondientes a este grupo también se incluyen alimentos que tienen chocolate en su composición, independientemente de que éste se haya analizado también por separado.

Como alimentos ricos en sal se han registrado fundamentalmente: pipas, palomitas de maíz y patatillas de bolsa. Los embutidos se han considerado un grupo aparte a pesar de tener también alto contenido en sodio.

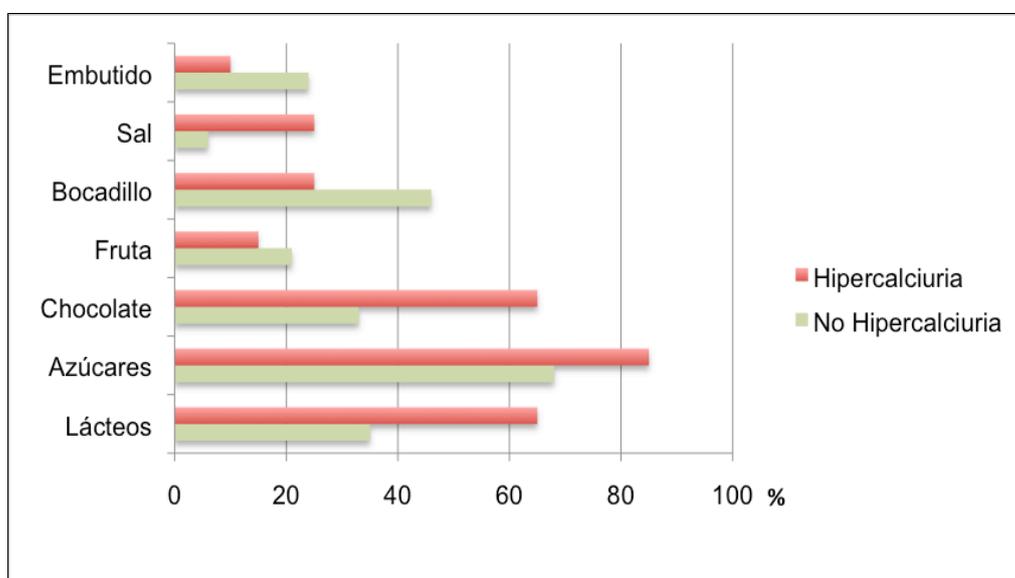


Figura 42: Porcentaje de niños con y sin hipercalciuria en la muestra de orina aislada de la tarde, en cuya merienda está presente cada uno de los alimentos o nutrientes indicados.

C) Estudio de la diuresis en función del riesgo de cristalización y de las alteraciones metabólicas

En los diferentes grupos de niños con o sin riesgo en la orina de la noche y con o sin alteraciones metabólicas, se ha analizado qué diuresis han presentado en cada caso. Ello sólo ha sido posible en las orinas bien recogidas, con valores de creatininuria entre 15-25 mg/Kg/24h.

\* Niños con riesgo de cristalización de sales cálcicas (n=80) :

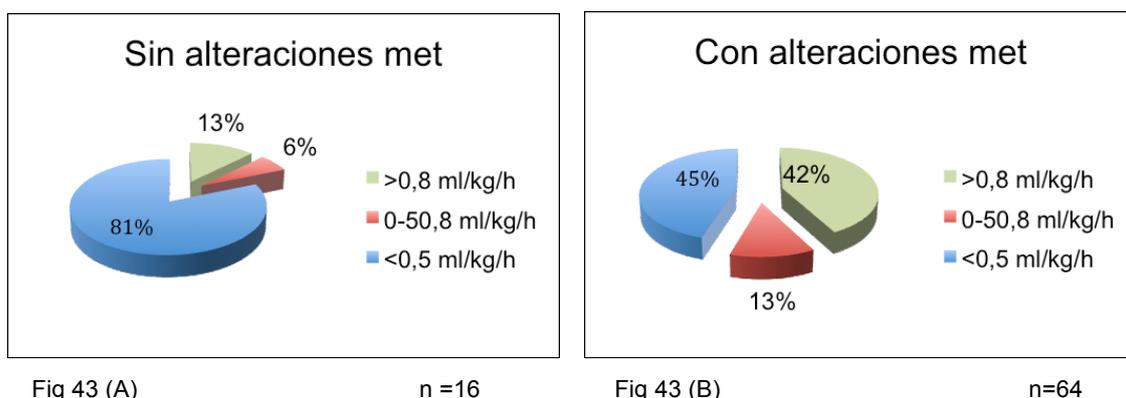


Figura 43: Distribución porcentual de los niños con riesgo de cristalización de sales cálcicas y sin alteraciones metabólicas (A) o con alteraciones metabólicas (B), en función de sus valores de diuresis.

\* Niños sin riesgo de cristalización de sales cálcicas (n=66):

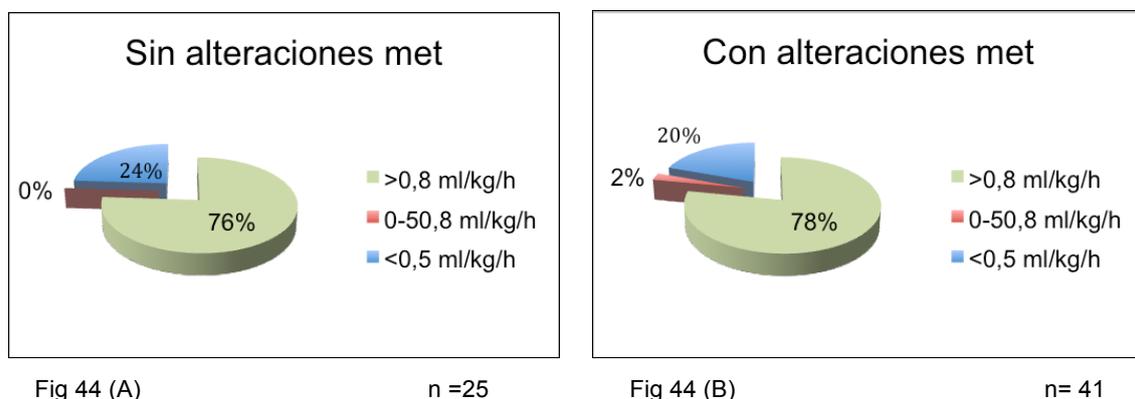


Figura 44: Distribución porcentual de los niños sin riesgo de cristalización de sales cálcicas y, sin alteraciones metabólicas (A) o con alteraciones metabólicas (B), en función de sus valores de diuresis.

#### 5.6.4 Riesgo de cristalización de sales úricas

Se ha analizado el riesgo de cristalización de sales úricas en las muestras de orina aislada de la tarde y en las de orina de 12 horas de la noche. Los resultados se presentan en la tabla 5.42.

Tabla 5.42: Número de niños con riesgo de cristalización de sales úricas en función del sexo. En el total se indica el porcentaje que supone éste con respecto al conjunto de la muestra.

	Niños con riesgo	Niñas con riesgo	Total niños con riesgo
Orina tarde (n=183)	5	2	7 (3,8%)
Orina noche (n=184)	1 *	2**	3 (1,6%)

\* Este niño presentó también riesgo en la orina de la tarde

\*\* Sólo una niña presentó riesgo en la orina de la tarde

El valor medio de pH urinario en los niños con riesgo de cristalización de sales úricas fue de 5,4 tanto en la muestra de la tarde como en la muestra nocturna.



## DISCUSIÓN



## 6. DISCUSIÓN

### 6.1 Selección de la población y tipo de muestra

El presente estudio se ha realizado en una muestra compuesta por 184 niños y niñas entre 5 y 12 años. Los niños fueron seleccionados en escuelas de ámbitos socioeconómicos diferentes con objeto de favorecer la variabilidad de la muestra.

El número de participantes, es comparable al tamaño de la muestra de otros estudios similares realizados en nuestro entorno geográfico para el grupo de edad entre 5 y 12 años<sup>67-71</sup>, los cuales son utilizados en la actualidad para establecer los valores de referencia en la práctica clínica.

El número de niños y niñas presentes en la muestra es muy similar, incluso en las diferentes franjas de edad. Asimismo, las características antropométricas de los diferentes grupos que se han establecido para realizar el análisis de los datos son muy similares. Ello limita la posibilidad de que los resultados obtenidos estén sesgados por diferencias de peso, talla, IMC o superficie corporal entre los grupos.

La elección de la franja de edad de la población del estudio, entre 5 y 12 años, fue condicionada en primer lugar porque corresponde a un ciclo educativo completo, el ciclo de primaria, facilitando las tareas organizativas. Por otro lado, a estas edades, los niños ya tienen capacidad para entender y colaborar fácilmente en la recogida de las muestras, aumentando la fiabilidad de los datos. Asimismo, se corresponde con un período de estabilidad en cuanto a los hábitos alimentarios y estilo de vida, así como a un período de estabilización de la mayoría de parámetros urinarios relativos a la eliminación de las sustancias analizadas. Entre los 6 y 8 años se ha completado la maduración de los mecanismos de excreción urinaria de casi todos los solutos, observándose una disminución en la variabilidad intraindividual e interindividual a partir de esta edad y hasta la adolescencia<sup>67,72</sup>.

De este modo, quedaron excluidos de este estudio los siguientes grupos de edad:

\* Lactantes: debido a la dificultad que presentan para la recogida de las muestras. En este grupo de población, además, el desarrollo de cálculos urinarios tiene unas

características diferentes a los otros grupos de edad, ya que se asocian frecuentemente a la presencia de trastornos hereditarios tales como metabolopatías congénitas o malformaciones de las vías urinarias<sup>73</sup>.

\* Preescolares: no han sido incluidos a causa de las dificultades que presenta la recogida de la muestra en esta edad, limitando la fiabilidad de los resultados.

\* Adolescentes: este grupo de edad presenta unas particularidades en cuanto a los patrones alimentarios, con fuertes diferencias entre varones y mujeres, y patrones específicos del adolescente<sup>74,75</sup>. Ello complica el proceso de selección de participantes, ya que obliga a ser muy minucioso a la hora de detectar adolescentes con patrones alimentarios muy alterados, que deben ser excluidos de los estudios en población normal. En la adolescencia, además, existe una fuerte influencia del período concreto del desarrollo en el que se encuentre el niño sobre algunos parámetros de bioquímica urinaria como la calciuria.

A pesar de que algunos estudios excluyen de la muestra a los niños con antecedentes familiares de enfermedad metabólica o renal<sup>67,70</sup>, en nuestro caso decidimos incluirlos, en un intento de analizar también el papel de este importante factor en los resultados obtenidos en nuestra población. Todos los participantes fueron interrogados sobre la presencia de antecedentes de litiasis en familiares: padres, hermanos, abuelos y tíos. A pesar de recoger los datos, en el análisis de la mayoría de resultados únicamente decidimos incluir a los familiares de primer grado (padres y/o hermanos), ya que hemos detectado que la recogida de información sobre familiares de segundo grado se veía muy dificultada por el desconocimiento y/o la falta de seguridad de la misma.

### **Tipo de muestra analizada**

La recogida de orina se realizó en una muestra de orina aislada y otra de orina de 12 horas. La muestra de orina aislada o aleatoria, es utilizada en la práctica clínica con mucha frecuencia debido a la dificultad que supone en los niños, sobretodo en niños muy pequeños, la recogida de orina de 24 horas. El cálculo en este tipo de muestra del cociente entre la concentración de cada soluto y la de creatinina, proporciona información muy valiosa para el diagnóstico de muchas alteraciones metabólicas<sup>36</sup>. Este tipo de muestra, recogida en nuestro estudio entre una y dos horas después de la merienda, pensamos que es comparable a la muestra de la segunda

orina de la mañana, después de desayunar, o a otras muestras recogidas en otros períodos post-absortivos, que se emplean de forma muy frecuente en estudios similares y en la práctica clínica. De hecho, para el diagnóstico de alteraciones metabólicas, sobretodo las derivadas del calcio, se aconseja idealmente tomar las muestras tanto en ayunas como después de la ingesta, pero en el caso de poder recoger sólo una, la mayoría de autores recomiendan esta última<sup>76,77</sup>.

Las muestras de orina de 24 horas son las que mejor representan la eliminación real de solutos a lo largo del día. Además, este tipo de muestra tiende a minimizar el efecto puntual de una determinada ingesta y refleja la influencia del conjunto de la dieta en la composición de la orina<sup>78</sup>. En nuestro estudio hemos querido también recoger una de las muestras de forma minutada. La dificultad que conlleva la recogida de orina de todo el día, especialmente en los días laborables y la posibilidad de que ésto supusiera una fuente de error, ha sido el motivo de que hayamos realizado la recogida de orina en 12 horas. Además, existen muy pocos datos publicados en niños para este tipo de muestra, lo que en principio aumenta el interés por conocerlos.

La elección de la recogida en horario nocturno no sólo se debe a que aumenta la participación en el estudio, por ser más factible que la recogida en horario laboral, sino también a las características de la patología que abordamos. Clásicamente se ha considerado la orina nocturna como la más litógena por el efecto de la inmovilización, la mayor concentración de la orina y la acidosis producida por el ayuno<sup>65,79</sup>. Parece lógico pensar por tanto, que de no disponer de los datos de este período, se podría subestimar el riesgo litógeno en nuestra población. Asimismo, hemos querido incluir la micción de la tarde y la posterior a la cena en un intento de que esta orina refleje de cierto modo la composición de la orina de 24 horas, ya que recoge la influencia de parte de dieta y la actividad física diaria del niño.

A diferencia de lo que sucede con los índices y con las concentraciones, el análisis de la cantidad total de un determinado soluto que es eliminada en un día, no resulta un cálculo fiable si la muestra de orina no se recoge exactamente en el tiempo establecido. El método utilizado en la práctica clínica para verificar que la muestra de orina está bien recogida, es mediante el cálculo de la creatinina en orina de 24 horas en relación al peso. En niños mayores de un año se puede estimar que la muestra de orina ha sido correcta si la creatininuria se encuentra entre 15 y 25 mg/Kg/día<sup>62,64,80</sup>. Aplicando este criterio en nuestro caso, nos hemos visto obligados a descartar 39

muestras de orina minutada. A pesar de ello, es importante destacar que tanto en las muestras bien recogidas como en aquéllas con valores alterados de creatininuria, se han realizado los cálculos de los índices, los cuales no se ven afectados por esta circunstancia. Esta es la razón de que el número de individuos pueda ser variable en función de tipo de análisis realizado.

## **6.2 Eliminación urinaria de solutos en la población analizada**

El primer objetivo de este estudio es el de presentar los valores que hemos obtenido en nuestra muestra de población infantil sana. A la hora de valorar los resultados es importante recordar que existen básicamente dos tipos de estudios sobre eliminación urinaria de solutos y su relación con la litiasis: los estudios realizados en pacientes que ya están diagnosticados de litiasis, cuyo objetivo principal es el de describir las alteraciones metabólicas e identificar factores de riesgo que pudieran ser tratados, y los estudios en población sana. Estos últimos pretenden describir los valores obtenidos en una muestra de sujetos sanos, en un intento de definir la normalidad en una población determinada. El presente estudio se enmarcará en el segundo grupo y, por ello, son los estudios que hemos escogido preferentemente para establecer las comparaciones de nuestros resultados. Además, hemos prestando especial atención a los trabajos realizados en países con un grado de desarrollo similar al nuestro y, dentro de los mismos, aquéllos realizados en población caucasiana. Ello se debe a que las características socioculturales y étnicas propias de cada población obligan a definir la normalidad, para muchos valores urinarios, en función del área geográfica estudiada.

Algunos de estos estudios han servido para definir los valores de referencia de los parámetros urinarios utilizados en la práctica clínica. En la mayoría de estos trabajos, el número de sujetos incluidos en la muestra sobre la que se han establecido los valores de referencia es similar o incluso inferior al nuestro, si atendemos a la franja de edad entre 5 y 12 años. Así en el estudio de De Santo<sup>71</sup> en Italia el número de niños incluidos fue de 220, con edades comprendidas entre los 3 y 16 años. En el caso de Leumann<sup>81</sup>, de los 188 niños estudiados, tan sólo 79 tenían entre 5 y 14 años. Más amplia es la serie presentada por Matos et al<sup>67</sup>, de 410 niños entre 1 y 17 años. A pesar de ello, si atendemos a la franja de edad entre los 6 y los 12 años, la muestra consta de 140 niños, un tamaño similar al nuestro. Lo mismo sucede con los cuatro

estudios poblacionales que se han realizado en nuestro país, que nos han parecido especialmente relevantes: el estudio de Hernández Marco en Valencia<sup>70</sup>, los estudios de García Nieto en Canarias<sup>82</sup>, el estudio Haurtxo en el País Vasco<sup>69</sup> y el de Vázquez y Carbonell<sup>68</sup> en Madrid.

Al analizar con detalle los trabajos que parten de muestras muy amplias, con más de 900 niños<sup>72,77,83,84</sup>, nos damos cuenta que en este elevado número de niños se realiza recogida y análisis de muestras de orina aislada, mientras que la recogida de orina de 24 horas sólo se lleva a cabo en un grupo más pequeño seleccionado en esta misma población, que por lo general no supera los 150 niños. Por lo tanto, los valores de referencia de eliminación de solutos en orina minutada en población infantil, salvo alguna excepción<sup>68,69,84</sup>, son extraídos casi siempre a partir de muestras más pequeñas, en las que en ocasiones es difícil representar de forma equitativa diferentes edades y sexos.

Teniendo en cuenta la dificultad que supone la realización de este tipo de estudios y el carácter cambiante de las poblaciones a lo largo del tiempo, pensamos que los datos que aquí se aportan, unidos a los ya existentes, pueden ser gran utilidad para actualizar los valores de referencia de eliminación urinaria de solutos en nuestro entorno. Al igual que otros autores<sup>67,77</sup>, hemos optado por expresar los resultados en tablas de percentiles y no únicamente como media y desviaciones estándar. Ello es debido a que la excreción urinaria de muchos solutos no sigue una distribución normal.

### **Valores de eliminación urinaria de fósforo**

El fósforo es uno de los componentes de los cálculos renales y su presencia en orina en cantidades elevadas, sobretodo si se acompaña de pH alcalino, debe ser detectada y corregida de forma precoz. La influencia del crecimiento del niño sobre los valores de fosfaturia es diferente según el parámetro de expresión de la misma. De este modo, los cálculos que relacionan la eliminación diaria de fosfato con el peso o la superficie corporal del niño no se ven modificados de forma significativa con la edad, mientras que, por el contrario, el índice fósforo/creatinina sufre un descenso a lo largo del crecimiento. En el presente estudio, este descenso ha sido mucho menos marcado que lo publicado por otros autores<sup>67</sup>, posiblemente porque sus series han incluido niños de corta edad, en los que el descenso del índice se produce generalmente de

forma muy marcada. Llama la atención que en nuestra muestra, la variación del índice fósforo/creatinina con la edad se produce de forma más notable en las niñas.

A diferencia de lo publicado en la mayoría de estudios<sup>67,72,85</sup> (únicamente hemos hallado un trabajo que coincide con el nuestro<sup>86</sup>), al comparar eliminación de fósforo en función del sexo hemos hallado diferencias significativas, tanto en la muestra de la tarde como en la de la noche, con valores superiores en los niños. Por este motivo hemos optado por describir los resultados de forma separada para cada sexo.

La comparación de nuestros resultados con los hallados por otros autores ha sido difícil, debido a que son muy escasos los trabajos que describen la eliminación urinaria de este soluto en población infantil sana. En nuestro entorno geográfico hemos hallado únicamente dos trabajos que lo mencionan: el estudio de Matos<sup>67</sup>, donde se describe la eliminación de fósforo en muestras de orina aislada de niños suizos (expresada como índice fósforo/creatinina), y el trabajo de De Santo<sup>71</sup>, en el que se analiza la fosfaturia (expresada en mg/kg) en muestras de 24 horas. Los estudios realizados en nuestro país no aportan datos sobre la eliminación de este soluto.

Los valores de los índices fósforo /creatinina hallados en nuestra población son superiores a los descritos en los niños suizos. En ambos estudios, las muestras de orina aislada, aunque a diferente hora del día, fueron recogidas después de la ingesta. Los valores de  $P_5$  y  $P_{95}$  hallados en la muestra de orina aislada de nuestro estudio, 0,44 mg/mg y 1,85 mg/mg respectivamente, son superiores a los valores comunicados por Matos para la franja de edad similar a la nuestra,  $P_5$  0,33 mg/mg y  $P_{95}$  1,49 mg/mg. Lo mismo sucede en los índices de las muestras de 12 horas de nuestro estudio, donde hemos obtenido un valor de 0,66 mg/mg para el  $P_5$  y de 1,67 mg/mg para el  $P_{95}$ . Este hecho es de especial trascendencia si tenemos en cuenta que los índices publicados en el trabajo de Matos son los que todavía hoy se utilizan como referencia en la práctica clínica para definir la hiperfosfaturia. Incluso para las muestras de orina de 12 ó 24 horas, cuyas características pueden diferir de las de orina aislada, no disponemos de momento de otros valores para definir el límite de la normalidad. Posiblemente, los datos que aportamos en este trabajo sean de utilidad en este aspecto, debido a que presentamos los resultados en ambas muestras por separado.

Fuera de nuestro entorno geográfico encontramos valores todavía menores del cociente fósforo/creatinina en orina aislada. Un estudio llevado a cabo en 910 niños sanos iraníes<sup>72</sup>, cuyo diseño es similar al de Matos (recogen orina aislada después del desayuno), describe valores de P<sub>95</sub> de 0,78 mg/mg en los grupos de niños entre 6 y 11 años. El mismo percentil, en una población sana de niños en Taiwán<sup>85</sup> (aunque con muestras de orina aislada recogidas en ayunas), dió como resultado un valor de 0,75 mg/mg y en la India<sup>87</sup> de 0,59 mg/mg, ésta última en orina de 24 horas. Estos valores urinarios de fósforo, muy inferiores a los descritos en nuestra población, podrían estar condicionados por factores étnicos propios de estas poblaciones pero también por factores nutricionales, ya que su ingesta de productos lácteos es generalmente mucho menor que en Europa<sup>88</sup>.

Con respecto a la determinación de fósforo en orina minutada, la media hallada en nuestra población (20,8 mg/kg/24h) fue similar a la descrita por De Santo<sup>71</sup> (20,1 mg/kg/24h) en Italia y de nuevo muy superior a la de los estudios asiáticos (12,5 mg/kg/24h Chen y 2,9 mg/kg/24h Sweid).

Teniendo en cuenta todos estos datos, podemos destacar que los valores urinarios de fósforo en nuestra muestra son superiores a los descritos previamente para niños de la misma edad, incluso en poblaciones con dietas cuyo contenido en fósforo es similar a la de nuestro país. Por otra parte, nos llama la atención las diferencias que hemos observado entre sexos, presentes en todas las formas de expresión de la eliminación de este soluto.

### **Valores de eliminación urinaria de ácido úrico**

La excreción de ácido úrico en orina depende del funcionamiento de diferentes transportadores tubulares que intercambian aniones orgánicos y ácido úrico, entre los que destaca el URAT1<sup>89,90</sup>. Dichos transportadores son fundamentales en la regulación del equilibrio de aniones orgánicos ( $\beta$  hidroxibutirato y acetato) y situaciones de depleción de volumen.

Es conocido que la eliminación de ácido úrico varía con la edad siendo el índice ácido úrico/creatinina el parámetro más cambiante, ya que sufre un descenso marcado hasta estabilizarse alrededor de los quince años<sup>91-93</sup>. En nuestro estudio también hemos objetivado este descenso, aunque de forma menos acentuada que la descrita

por otros autores, posiblemente debido a que la franja de edad en el presente trabajo es menor. Por este motivo, a la hora de hacer la descripción de los resultados, hemos creído conveniente aportar los valores del índice en función de las edades de los niños.

Por su parte, está descrito que la uricosuria expresada como cantidad de ácido úrico eliminado en 24h en función de la superficie corporal, anula en gran parte el efecto de la edad<sup>92,94</sup>. En nuestro caso ésta ha sido también la forma de expresión seleccionada y, conforme a lo esperado, los valores se mantuvieron estables en las diferentes franjas de edad.

Los valores de ácido úrico en orina han sido ligeramente superiores en los niños que en las niñas, pero estas diferencias han sido estadísticamente significativas sólo en las muestras del período nocturno (tanto en los índices como en la uricosuria por superficie corporal). En la mayoría de trabajos la eliminación de ácido úrico es similar en ambos sexos<sup>91-95</sup>, de modo que sólo hemos hallado dos estudios cuyos resultados coinciden con los nuestros<sup>87,96</sup>. Puesto que en nuestro estudio tampoco se encuentran diferencias en las muestras de la tarde creemos que posiblemente no sea estrictamente necesario referir al sexo los valores de normalidad de la eliminación de ácido úrico.

Comparando nuestros valores con los de estudios similares (Tabla 6.1) observamos que nuestras cifras de uricosuria son algo inferiores a las publicadas para el mismo grupo de edad por Areses<sup>94</sup> y a las del conjunto de la población analizada en el trabajo de Vázquez<sup>92</sup>. Por el contrario, nuestros resultados se asemejan a los descritos por Stapleton<sup>91</sup>.

Tabla 6.1. Valores de uricosuria (mg/24h/1,73m<sup>2</sup>) hallados en distintos estudios.

Autor	n	Edad (años)	Media ± DE
Vázquez*	110	3-15	594 ± 256
Areses*	213	5-11	600 ± 140
Stapleton*	95	2-15	520 ± 147
Estudio actual	149	5-12	522 ± 162

\* Muestra de orina de 24 horas

A pesar de que la diferencia es muy escasa, la menor eliminación de úrico en nuestra población podría ser explicada por un menor contenido de proteína animal en la dieta de los niños de Baleares con respecto a los niños del País Vasco, o por el hecho de haber realizado el cálculo de los resultados de 24 horas a partir de la muestra de 12 horas de la noche. El ayuno nocturno posiblemente condiciona una menor presencia de ácido úrico urinario debido a su reabsorción en el túbulo renal para ser intercambiado por los cuerpos cetónicos producidos en esta situación. De hecho nuestros resultados muestran un descenso del cociente úrico/creatinina en las muestras de orina nocturna respecto a las de la tarde que ya ha sido observado en otros estudios<sup>97</sup>. Por otro lado, el valor de los índices en micción aislada han dado resultados parecidos en los dos estudios (media de índice úrico/creatinina de 0,61 mg/mg en nuestro trabajo y de 0,59 mg/mg en el estudio Haurtxo para una franja de edad similar). En este punto es importante considerar de nuevo cuándo fueron recogidas las muestras, en nuestro caso, después de la merienda y en el estudio de Areses, en la segunda orina de la mañana en ayunas. Posiblemente, de haber recogido las dos muestras de orina aislada en las mismas condiciones, se hubiera mantenido la diferencia en los índices en las dos poblaciones.

Cuando comparamos los resultados con los obtenidos en el trabajo de Sánchez et al<sup>96</sup> en una amplia muestra de niños de Madrid (n=2224), observamos que sucede algo similar a lo descrito para el País Vasco. El valor medio de los índices en la primera orina de la mañana en niños de edades entre 6 y 12 años ha sido igual que el obtenido en nuestras muestras de la tarde. Sin embargo, el valor de la media de la uricosuria en mg/1,73m<sup>2</sup>/10h ha sido inferior al nuestro, cuando hacemos el mismo cálculo. Debido a que en este caso desconocemos el momento del día en que fueron recogidas sus muestras, no podemos saber si las diferencias obedecen a que la uricosuria es realmente inferior en nuestra población, o a que las diferencias pueden ser atribuidas a la variabilidad en el horario de recogida de la orina. En cuanto al otro estudio realizado en Madrid<sup>92</sup>, no ha sido posible comparar nuestros índices con los suyos porque de éste sólo disponemos de los datos del conjunto de la muestra, incluyendo niños de corta edad en los que este índice es siempre muy superior.

De nuevo, la población asiática presentó valores muy inferiores a los descritos en nuestro entorno, con valores de P<sub>95</sub> del índice de 0,48 en muestras de orina de 24h en población india<sup>87</sup>, 0,19 en orina aislada en ayunas en Taiwán<sup>85</sup> y 0,18 en orina aislada después de la ingesta en niños iraníes<sup>72</sup>. La escasa ingesta de proteína animal posiblemente sea la causa de estas diferencias.

## Valores de eliminación urinaria de magnesio

El papel concreto del magnesio en la litiasis urinaria, actuando como inhibidor de la formación de cálculos, es responsable de que en el estudio de esta patología nos interese detectar aquellos sujetos en los que la presencia de este mineral en la orina resulte anormal por defecto. De hecho, algunos autores han hallado mayor cantidad de magnesio y citrato en la orina de los niños comparándola con la de los adultos y sugieren que ésto puede explicar, en parte, la menor incidencia de litiasis en la infancia<sup>98</sup>.

Coincidiendo con lo publicado en otros trabajos<sup>67,99</sup>, no hemos encontrado diferencias en la eliminación de magnesio en función del sexo en nuestra población, mientras que en todas las formas de expresión de la magnesuria, tanto en la muestra de micción aislada como en la minutada, los valores han mostrado un descenso significativo a medida que aumenta la edad de los niños. De este modo, los valores de referencia relativos a este soluto se han especificado en todos los casos para cada grupo de edad.

Creemos importante destacar la diferencia que hemos encontrado en nuestros resultados entre las muestras de la tarde y la de la noche. Estas diferencias se producen en los valores inferiores de los percentiles que, como hemos comentado, son los relevantes a la hora de evaluar el riesgo de litiasis urinaria y se traducen también en la comparación de las medias de ambos períodos.

Nuestros valores del cociente magnesio/creatinina en orina nocturna son similares a los descritos por Vázquez<sup>99</sup>, medidos en orina de 24 horas en niños madrileños. Lo mismo sucede con la magnesuria referida al peso, con un valor de media de 2,8 mg/mg DE=0,87mg/mg en nuestro estudio y de 2,7mg/mg DE=1,07mg/mg (para una de la franja de edad entre 4 y 13 años) en la población de Madrid. Al comparar nuestros resultados con el estudio de De Santo<sup>71</sup>, comprobamos que nuestros valores de magnesuria en mg/kg han resultado ser superiores a los de edades similares de la población italiana (que presenta una media de 2,17mg/mg DE=0,77mg/mg). El diseño del estudio italiano contemplaba la recogida de orina de 24 horas en dos botes por separado, uno para la orina del día y otro para la muestra de la noche e, igual que nosotros, han observado mayor eliminación de magnesio durante el período nocturno<sup>100</sup>. El hecho de que nuestros datos de 24 horas procedan del cálculo realizado en las determinaciones de orina de 12 horas nocturna, podría justificar esta

diferencia. Siguiendo este razonamiento, la población estudiada por Vazquez tendría valores de magnesuria más elevados que los nuestros.

Con respecto a los valores del índice magnesio /creatinina descritos por Matos y cols<sup>67</sup>, medidos en orina aislada después de desayunar, esta vez son nuestros valores en la muestra de la tarde (tanto el P5 como el P95) los que presentan resultados similares, aunque no así los de la noche que, conforme a lo esperado, han sido superiores a los suyos de micción aislada. Es importante destacar que los valores del trabajo de Mato son los utilizados como valores de referencia para el diagnóstico clínico de hipo e hipermagnesuria no sólo en muestras de orina aislada sino también en orina de 24 horas, a pesar de que la correlación entre este índice en las diferentes muestras ha resultado baja en nuestro estudio ( $r=0,51$ ) así como en el realizado por otros autores ( $r=0,26$ )<sup>99</sup>. La posibilidad de que la eliminación urinaria de magnesio sea diferente durante el período nocturno, así como la escasez de datos en muestras de 12 horas, hacen que los valores que describimos puedan tener gran interés para ser utilizados como valores de referencia en nuestro medio en aquellos casos en que se analice este tipo de muestra.

Por otro lado, pensamos que para la detección de hipomagnesurias, la muestra de 12 horas que incluya sólo la noche puede resultar inadecuada. Posiblemente, una muestra de orina aislada recogida fuera del período nocturno, junto con la de 12 horas, sea una opción correcta.

### **Valores de eliminación urinaria de oxalato**

Las determinaciones de oxalato en el presente estudio se han realizado únicamente en muestras de orina de 12 horas a causa de la complejidad de la técnica. De hecho, la diversidad y dificultad de las técnicas existentes ha llevado a algunos autores<sup>35,101</sup> a plantear la necesidad de que cada laboratorio establezca sus propios valores de referencia. Esto supone un gran inconveniente, porque los estudios en población infantil sana no son fáciles de realizar, pero es de importancia capital a la hora de poder diagnosticar correctamente las hiperoxalurias y de realizar comparaciones entre poblaciones. El método que hemos utilizado ha sido el de la oxalato oxidasa/peroxidada previa acidificación de la muestra, similar al empleado en la mayoría de estudios<sup>81,99,102</sup> aunque los reactivos han sido diferentes. Desconocemos

qué influencia haya podido tener esta diferencia de reactivos en el análisis comparativo de los resultados.

Al analizar la variación de los índices con la edad hemos observado que el índice oxalato/creatinina disminuye a lo largo del crecimiento mientras que la oxaluria expresada en función de la superficie corporal es un parámetro que se mantiene estable. Este hallazgo coincide con lo descrito también en otros trabajos<sup>99,102</sup>. En ambos casos, la eliminación urinaria de oxalato no ha presentado diferencias estadísticamente significativas en función del sexo.

Los valores de oxaluria obtenidos en nuestra población son claramente inferiores a los publicados por la mayoría de autores (Tabla 6.2). Es difícil interpretar si estas diferencias son debidas a la técnica utilizada o al hecho de que los cálculos en nuestra muestra se han realizado a partir de orina de 12 horas.

Tabla 6.2. Valores de oxaluria (mg/24h/1,73m<sup>2</sup>) hallados en algunos estudios poblacionales.

Estudio (edad de los niños)	n	Media ± DE
País Vasco <sup>102</sup> (3-14 años)		
Niños	87	23,6 ± 7,0
Niñas	38	26,3 ± 9,4
Madrid <sup>99</sup> (4-13 años)		
Niños	63	38,5 ± 15,2
Niñas	97	36,5 ± 13,0
Valencia <sup>70</sup> (2-15 años)		
Ambos sexos	62 *	37,0 ± 20,1
Baleares (5-12 años)		
Niños	85	20,9 ± 6,0
Niñas	60	20,8 ± 6,6

En aquellos casos en que ha sido posible, se han seleccionado franjas de edad similares a las de nuestro estudio

\* En este estudio la técnica empleada fue diferente a la nuestra y a la de los otros estudios citados. La proporción de niños/niñas fue de 20/42 aunque los resultados se expresaron en conjunto.

De hecho, al aplicar a nuestra muestra el límite superior de la normalidad propuesto por Vázquez, 64,3 mg/kg/1,73m<sup>2</sup>, correspondiente a la media más dos desviaciones estándar para el conjunto de su población, observamos que no hay en nuestro estudio ningún niño que lo alcance. Este límite sería a nuestro parecer excesivamente alto. Lo mismo sucede con el límite calculado con los valores del estudio realizado en el País Vasco (cuya media más 2 desviaciones estándar es 37,6 mg/kg/1,73m<sup>2</sup> para niños y 45 mg/kg/1,73m<sup>2</sup> para niñas), ya que tampoco tenemos ningún niño con cifras de oxaluria por encima del mismo, a pesar de tratarse de un valor inferior, similar a los propuestos por la mayoría de autores para el diagnóstico de hiperoxaluria<sup>36,42,76,103</sup> (40-50 mg/kg/1,73m<sup>2</sup>).

Una vez más, la dificultad de recoger orina de 24 horas en los niños convierte al cociente oxalato/creatinina en una herramienta de especial importancia, permitiendo obtener información en muestras de orina aislada. Nuestros resultados son inferiores a los obtenidos por Leumann<sup>81</sup>, utilizados para definir valores de normalidad en población infantil. En este trabajo se analizaron dos muestras de orina procedentes de 135 niños, una correspondiente a la segunda micción de la mañana en ayunas y la otra recogida a media tarde. No se apreciaron diferencias significativas en el valor del índice oxalato/creatinina entre ambas. En principio esto restaría importancia al efecto de la dieta sobre este parámetro, es conocido que el oxalato exógeno sólo constituye alrededor del 12% del eliminado en orina, si bien hay que tener en cuenta que en estos niños se había aconsejado seguir una dieta exenta de alimentos ricos en oxalato durante las 24 horas previas al estudio. En nuestro caso, los índices han sido claramente inferiores a los suyos y a los del trabajo de Mato realizado con metodología similar. Aún así, en la comparación de los resultados hay que tener en cuenta que en nuestro caso, a diferencia de los estudios citados, el índice ha sido calculado en orina minutada y que la literatura refiere valores bajos de correlación para el índice oxalato/creatinina medido en esta muestra respecto a la orina aislada ( $r=0,29$ )<sup>99</sup>.

En nuestra opinión, las diferencias entre los valores de oxalato de nuestra población con respecto a los de los otros estudios poblacionales pueden ser atribuidas en parte a factores dependientes de la metodología empleada, en la que la base de la técnica es similar a la de los otros autores pero difiere en los reactivos empleados. Posiblemente, los resultados derivados de los niños de nuestro estudio sean de especial importancia como referencia en nuestra comunidad o en otros centros que utilicen el mismo método analítico.

## Valores de eliminación urinaria de citrato

El citrato es un importante inhibidor de la formación de cálculos renales debido a que se une al calcio aumentando su solubilidad en orina, a la vez que posee capacidad para unirse también a la superficie de los cristales, dificultando su agregación<sup>104</sup>. Por lo tanto, la cuantificación de citrato urinario es esencial para evaluar el riesgo de desarrollar litiasis renal.

Al valorar los resultados de citrato urinario en función del sexo, hemos observado valores superiores en las niñas, tanto en los índices citrato/creatinina como en la citraturia de 24 horas. Esta diferencia sólo ha sido significativa en el caso de los índices. Comparados con los hallazgos de otros estudios poblacionales españoles, nuestros resultados están parcialmente en consonancia con los del estudio de Madrid<sup>99</sup> en el que se hallan unos valores de citraturia superiores en las niñas, con diferencias significativas sólo a partir los 10 años (para los índices) y los 13 años (cuando se expresa referida al peso), pero no con el estudio del País Vasco<sup>105</sup> (que no encuentra diferencias significativas en ningún caso). El hecho de que sexo femenino presente mayor eliminación de citrato el orina podría tener trascendencia clínica y ser uno de los motivos por los que en las mujeres la litiasis tiene una incidencia ligeramente inferior<sup>106</sup>. Pensamos que en el caso de los índices, sería interesante establecer los valores de referencia para cada sexo por separado.

Los valores de eliminación de citrato en orina minutada de nuestra población parecen ser ligeramente superiores a los de otros estudios realizados en nuestro país (Tabla 6.3).

Tabla 6.3: Valores de citrato urinario en 24horas, hallados en diferentes estudios.

	Areses* <sup>105</sup>	Vázquez <sup>99</sup>	Estudio actual
ICitr/cr (mg/g)	-	520+- 263	561+-208
Citr (mg/kg)	9,6+-4,05	10,5+- 5,8	10,6+-4,1
Citr (mg/1,73 m <sup>2</sup> )	-	486+- 258	519+-194

Se indica la media y la desviación estándar para cada forma de expresión. En todos los estudios la técnica utilizada para la determinación del citrato urinario ha sido la misma.

\* Muestra de orina de 24 horas

Esta menor cantidad de citrato hallada en nuestro estudio, puede explicarse por el hecho de haber realizado los cálculos a partir de una muestra nocturna, un período en el que la citraturia suele ser inferior a la observada en el período diurno<sup>107</sup>.

Asimismo, coincidimos con los autores de estos trabajos en la opinión de que la gran dispersión de los valores de citrato urinario (con un coeficiente de variación en nuestra población del 39%), dificulta la posibilidad de establecer unos puntos de corte que identifiquen hipocitraturias no severas. Es posible que los valores correspondientes al percentil 5 en cada una de las expresiones de la citraturia, constituyan una herramienta mejor que los valores de media y DE para establecer este diagnóstico y que los datos que aportamos, junto con los ya existentes, contribuyan a actualizar los valores de referencia para nuestra población.

### **Valores de eliminación urinaria de calcio**

Los resultados que hemos obtenido respecto a la eliminación urinaria de calcio, en todas su formas de expresión, no han presentado variaciones significativas al ser analizados en función de la edad o el sexo. Este hecho ha sido constatado de forma unánime en la literatura para niños mayores de 4 años<sup>67,69,77,86</sup> hasta la adolescencia y, por ello, hemos presentado los resultados de forma global para el conjunto de la población. Asimismo, la distribución observada en la población se aleja mucho de la normalidad, por lo que a pesar de que hemos aportado los datos de medias y desviación estándar, pensamos que la mejor forma que expresar los resultados obtenidos es mediante el cálculo de percentiles.

El índice calcio/creatinina es un parámetro muy condicionado por la ingesta realizada antes de la recogida de la muestra. El estudio de Kruse<sup>77</sup>, en el que se compararon muestras de orina aislada de 236 niños, una tomada en ayunas y la otra después de la comida, observó valores significativamente superiores de eliminación de calcio en las últimas. Por ello, al realizar el análisis comparativo de los resultados descritos en los diferentes estudios (Tabla 6.4), creemos que es importante tener muy en cuenta las condiciones en que han sido tomadas las muestras.

Tabla 6.4: Índice calcio/creatinina (mg/mg) en micción aislada: Valores de los percentiles hallados en diferentes estudios poblacionales

	P <sub>3</sub>	P <sub>5</sub>	P <sub>10</sub>	P <sub>25</sub>	P <sub>50</sub>	P <sub>75</sub>	P <sub>90</sub>	P <sub>95</sub>	P <sub>97</sub>
Kruse <sup>77</sup>	0,01		0,01		0,07		0,15		0,21
Mato <sup>67</sup>		0,01						0,26	
Koyun <sup>83</sup>				0,04	0,08	0,14	0,22	0,29	
Carbonell <sup>68*</sup>		0,01						0,29	
Areses <sup>69*</sup>	0,01		0,02		0,07	0,12	0,21		0,29
Melián <sup>82</sup> La Gomera								0,30	
Melián <sup>82</sup> Santa Cruz								0,19	
Estudio actual (global)	0,01	0,01	0,01		0,07	0,15	0,26	0,30	0,35
Estudio actual (sin AF)					0,07	0,12	0,19	0,28	0,29

\* En estos trabajos, las muestras de orina aislada fueron recogidas en la segunda micción de la mañana en ayunas. El resto de muestras han sido tomadas después de la ingesta.

Sin AF: Valores en el subgrupo de niños sin antecedentes familiares de cólicos o litiasis (padres y/o hermanos).

Al comparar los índices calcio/creatinina de las muestras de orina aislada de nuestro estudio con las del período post-absortivo del estudio de Kruse<sup>77</sup>, observamos que nuestros valores son similares a los suyos hasta el percentil 50, pero a partir de este punto nuestra población presenta valores muy superiores. También hemos obtenido valores ligeramente superiores para este índice a los comunicados por Mato<sup>67</sup>, cuyo análisis fue practicado en condiciones similares a las nuestras, pero excluyendo a los niños con historia familiar de litiasis. Por el contrario, nuestros resultados son similares a los descritos en nuestro país, sobretodo a los del estudio de Madrid<sup>68</sup>. La presencia de algunos de valores ligeramente superiores en nuestra población con respecto a la de los otros estudios españoles, puede deberse a que la muestra del presente trabajo no fue tomada en ayunas. Curiosamente, cuando excluimos los niños con antecedentes familiares de litiasis, nuestros resultados se igualan a los de su población (en la que no se tiene en cuenta este factor)

Los valores del percentil 95 de los estudios españoles que hemos comentado coinciden con el hallado por Melián et al en la población de la Gomera<sup>83</sup>, una población donde la prevalencia de hipercalciuria es de las más altas del mundo. Por el contrario,

en este mismo estudio se describe un valor de percentil 95 de 0,20 para índice calcio/creatinina en un grupo control de niños de Santa Cruz de Tenerife, muy inferior al hallado en la cercana isla de La Gomera. El factor genético y cultural propio de cada población, por tanto, puede introducir variaciones importantes en los parámetros urinarios dentro de un mismo estado, o incluso en poblaciones cercanas geográficamente. Un hecho similar ha sido observado en una serie de estudios realizados en Irán<sup>72,108-111</sup>, donde los valores del percentil 95 han oscilado entre 0,12 mg/mg y 0,53 mg/mg, en las diferentes series.

La comparación de los valores de calciuria en orina minutada han mostrado resultados similares en cuanto a medias y desviación estándar a los publicados en los estudios españoles<sup>68,70</sup>, a pesar de que para este parámetro creemos que la comparación de medias es un dato insuficiente. La comparación de percentiles nos parece más adecuada y, en este caso, los valores obtenidos son también similares hasta el percentil 90, a partir del cual nuestros valores son claramente superiores (Tabla 6.5). De nuevo, la exclusión de los niños con antecedentes familiares tiende a igualar los resultados.

Tabla 6.5: Calciuria (mg/Kg/24h): Valores de los percentiles hallados en diferentes estudios poblacionales

	P <sub>3</sub>	P <sub>5</sub>	P <sub>10</sub>	P <sub>25</sub>	P <sub>50</sub>	P <sub>75</sub>	P <sub>90</sub>	P <sub>95</sub>	P <sub>97</sub>
Carbonell <sup>68</sup>	0,39	0,46	0,68	1,4	2,08	3,2	4,37	5,08	5,8
Areses <sup>69</sup>	0,5		0,9	1,4	2,3	3,4	4,5		5,6
Estudio actual (global)	0,3	0,5	0,8	1,2	2,1	3,4	4,5	5,9	7,3
Estudio actual (sin AF)	0,39	0,50	0,81	1,12	2,03	3,27	4,14	4,81	5,48

Sin AF: Valores en el subgrupo de niños sin antecedentes de cólicos o litiasis en familiares de primer grado

El hecho de que la eliminación de calcio en orina varía de forma significativa en función del área geográfica se observa también al comparar los resultados de calciuria con la de otros países. Nuestros valores son superiores a las de otras poblaciones tanto europeas<sup>71,86</sup>, como de otras regiones del mundo<sup>72,85,87,112,113</sup>. En el caso de algunos estudios asiáticos, las encuestas dietéticas llevadas a cabo por sus autores revelaron que la cantidad de calcio y proteína animal consumida por estos niños se situaba muy por debajo de la de los europeos. Es muy posible que estos factores dietéticos, con dietas con un mayor contenido lácteo o de proteína y sodio, así como las horas de exposición solar y la carga genética, jueguen un papel importante en esta diferencia.

## 6.2 Utilidad de la muestra de orina de 12 horas

El mayor inconveniente a la hora de ponderar los resultados del presente estudio relativos a la eliminación de sustancias en 24 horas viene condicionado por el hecho de que los cálculos se han realizado a partir de orina de 12 horas. A pesar de ello, existen una serie de datos que sugieren que estos resultados pueden ser bastante representativos de la realidad.

En primer lugar debemos recordar que se ha incluido en esta muestra el período correspondiente al final de la tarde y a la cena, con el propósito de reflejar parte de las condiciones habituales de la jornada del niño.

Por otro lado, el coeficiente de correlación entre los índices y la eliminación de sustancia en 24 horas, calculado en la misma muestra de orina minutada, ha sido bueno ( $r > 0,7$  para todos los solutos), sobretodo en el caso del calcio ( $r=0,91$ ). Este dato nos permite pensar que las orinas que hemos seleccionado para hacer la cuantificación de sustancias son orinas realmente bien recogidas.

Asimismo, nuestros datos de eliminación de la mayoría de solutos son comparables a los de los otros importantes estudios de nuestro país realizados en muestras de orina aislada y de 24 horas.

Finalmente, los datos de correlación que hemos hallado entre nuestros índices en orina aislada y la eliminación de soluto calculada para 24 horas para el calcio, son similares a los publicados en los estudios en los que la muestra real se llevó a cabo a lo largo del día entero. La comparación para otros solutos son más difíciles de valorar, ya que la literatura revisada aporta datos muy escasos

En cualquier caso, no se debe perder de vista que la dificultad de recoger orina de 24 horas en los niños aumenta el interés por hallar valores de referencia en muestras de orina que presenten alternativas más sencillas pero fiables para el diagnóstico de alteraciones metabólicas. En este sentido y en el caso concreto de la litiasis, la orina de 12 horas que incluya parte de la ingesta y la actividad física de la tarde y el período nocturno, puede resultar muy útil ya que no es una muestra sujeta a tanta variabilidad como la orina aislada y por otro lado es más fácil de recoger en niños que la del día entero.

#### 6.4 Presencia de alteraciones metabólicas en la población estudiada

La etiología de la litiasis infantil ha sufrido un cambio en los países desarrollados en las últimas décadas, pasando de un predominio de las causas infecciosas a una mayor presencia de las alteraciones metabólicas<sup>103</sup>. Un ejemplo de ello es el hecho de que en el Reino Unido la proporción de litiasis infecciosa ha bajado del 63% al 30% en las tres últimas décadas<sup>114</sup>, mientras que en éste y otros países desarrollados, el porcentaje de alteraciones metabólicas en pacientes litiásicos ha aumentado hasta situarse en el 44% o el 85% según las series<sup>38,115</sup>.

El cálculo renal no es la enfermedad en sí misma, es sólo un signo importante de ella. Debe recordarse que existe un grupo no pequeño de pacientes, muchos de ellos con antecedentes familiares, que sin haber formado cálculos todavía visibles, presentan una sintomatología similar a la de los pacientes litiásicos. Se trata de pacientes con alteraciones metabólicas, que tienen un riesgo de litiasis varias veces superior al de la población normal, la cual se producirá en muchos de ellos a lo largo de su evolución (situación de prelitiasis)<sup>35,116</sup>. En este hecho radica la importancia de detectar las condiciones urinarias que pueden suponer un riesgo aumentado de generar cristales.

En la población que hemos estudiado, hemos detectado un total de 162 alteraciones metabólicas repartidas en 138 niños en las muestras de la tarde. En las muestras de 12 horas, el número de niños con una o más alteraciones fue de 132 (210 alteraciones en los índices urinarios y 177 en las eliminaciones de soluto en 24 horas). La alteración metabólica hallada con más frecuencia ha sido la hiperfosfaturia, seguida de la hipercalciuria y la hipocitraturia. Dejando de lado la hiperfosfaturia, sobre cuya prevalencia únicamente se hace referencia en una de las series revisadas<sup>30</sup>, las otras dos alteraciones coinciden con las halladas con más frecuencia en los pacientes litiásicos y en los individuos asintomáticos, en nuestro entorno geográfico.

En cuanto a la distribución por sexos destaca el hecho de que en todas las alteraciones metabólicas analizadas se ha encontrado un mayor número de niños que de niñas, a pesar de que estas diferencias sólo han sido estadísticamente significativas en el caso del fósforo. Este hallazgo podría estar en consonancia con la mayor prevalencia de litiasis urinaria en el sexo masculino.

En este contexto se debe tener en cuenta que los varones eliminan mayor cantidad de creatinina en orina que las mujeres<sup>80</sup> y, dado que en el cálculo de los índices la creatininuria se sitúa en el denominador, ésto podría traducirse en un descenso de los valores de los mismos y en un menor número de niños con alteraciones (en aquellos casos en que éstas dependen de una eliminación excesiva de soluto). Este sería el caso de los índices que definen la hipercalcinuria, hiperfosfaturia, hiperuricosuria e hiperoxaluria. Sin embargo, vemos que sucede lo contrario ya que los datos que hemos obtenido ponen de manifiesto que los varones mantienen un mayor porcentaje de cocientes urinarios de riesgo que las niñas, a expensas de una mayor cantidad de soluto excretada.

En relación al calcio podría pensarse también que la hipercalcinuria se encuentra infradiagnosticada en las niñas, a expensas del grupo de niñas de 11 y 12 años, pero en nuestro caso parece que no ha sido así. Está descrito que en edades próximas a la pubertad se produce un descenso en los valores de calcio en orina, probablemente debido a la mayor necesidad de este mineral por parte de un organismo en crecimiento<sup>83,117</sup>. Este descenso ocurre normalmente en las niñas alrededor de los 11 años y de forma posterior en los niños (alrededor de los 13-14 años)<sup>86</sup>. Nuestros datos no reflejan el descenso esperado en los valores de eliminación urinaria de calcio en las niñas prepuberales (figura 45).

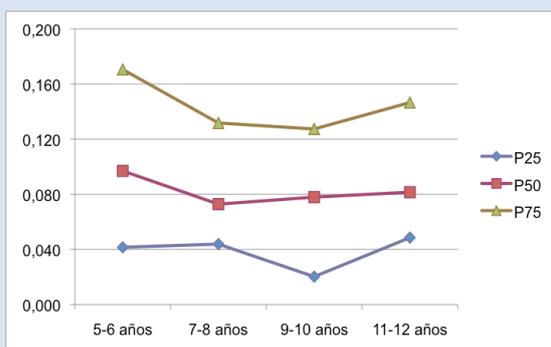


Fig 45 (A)

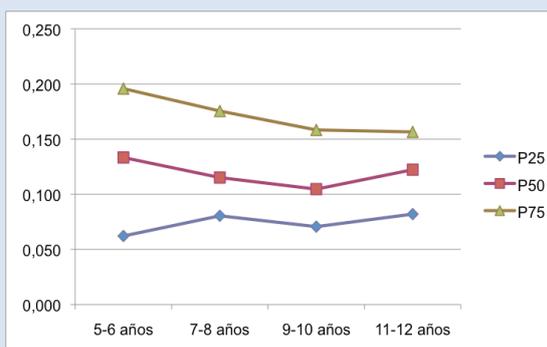


Fig 45 (B)

Figura 45: Valores de los índices de eliminación urinaria de calcio (mg/mg) en niñas en la muestra de orina aislada (A) y en orina de 12 horas (B)

Teniendo en cuenta que la creatininuria aumenta con la edad, de haber disminuido la eliminación de calcio en la franja de niñas de entre 11 y 12 años, el descenso en este índice habría sido evidente

En el caso del citrato, la situación es la inversa. A la mayor eliminación urinaria de creatinina propia del sexo masculino, se suma el efecto de una menor eliminación de citrato, produciendo en conjunto un descenso marcado en el cociente. Con respecto a la hipocitraturia como alteración metabólica, aún siendo detectada con más frecuencia en los niños, posiblemente no hemos hallado significación en la comparación entre sexos a causa de la dificultad de establecer un punto de corte preciso que la defina.

En la patología que nos ocupa, la valoración conjunta del balance entre las sustancias promotoras e inhibidoras de la cristalización es todavía más importante que evaluar cada soluto por separado<sup>48,118</sup>. Así, la información que nos aporta el cociente calcio/citrato en cada muestra analizada es fundamental para determinar el riesgo litógeno. Nuestros resultados ponen de manifiesto que la suma de la mayor eliminación de calcio en los niños junto con la menor eliminación de citrato, amplía las diferencias entre sexos en cuanto al riesgo metabólico urinario, ya que hemos encontrado muchos más niños con cociente calcio/citrato alterado. De hecho, tanto en la muestra de la tarde como en la de la noche, los valores transcurren bastante similares para los dos sexos hasta llegar al percentil 75, a partir del cual los valores de los niños son cada vez más elevados que los de las niñas.

Con respecto al magnesio, sólo hemos hallado un número significativo de alteraciones en la muestra de orina de la tarde, sin diferencia significativa entre sexos. En este caso, a pesar de que los niños parecen eliminar algo más de magnesio que las niñas, el cociente sí parece estar compensado por una mayor presencia de creatinina en orina.

Una vez descrito el porcentaje de alteraciones presentes es nuestro estudio, con los valores de referencia de uso habitual en la clínica, creemos muy importante reflexionar sobre el hecho de si estos últimos parecen adecuados para definir estas alteraciones en nuestro medio. No debemos perder de vista que lo normal y lo patológico son dos realidades que no varían en función de dónde están situados los puntos de corte que ponemos los clínicos. Independientemente de cómo etiquetemos a una persona, ésta tendrá riesgo para una determinada patología, en función de sus condiciones reales y no de la posición que ocupe en una determinada población. El hecho de intentar detectar los pacientes de riesgo, poniendo un nombre a esta circunstancia patológica, supone un intento de aproximarnos a la realidad y nos obliga a establecer unos valores a partir de los cuales dejamos de hablar de normalidad. La

mejor manera de situar estos límites es objetivando cómo se comportan los individuos portadores de unas condiciones determinadas, a lo largo del tiempo. Como ésto no es posible en la mayoría de los casos, ya que requiere estudios largos y costosos, las aproximaciones estadísticas intentan aportar una herramienta con la que diagnosticar la mayor cantidad posible de individuos con condiciones patológicas o, por lo menos, los que más se desvían de la normalidad.

En el caso de las alteraciones urinarias capaces de desencadenar la formación de cálculos en orina este problema se complica, porque es un proceso multifactorial. A su vez, los factores pueden estar condicionados por variables genéticas y por las características socioculturales y ambientales propias de cada zona. Por esto, a la hora de intentar discernir lo normal de lo patológico, en este caso, se hace imprescindible reducir la variabilidad y trabajar usando como marco de referencia a esa población concreta. Los puntos de corte que definen las alteraciones metabólicas de muchos de los parámetros urinarios están extraídos de trabajos realizados en poblaciones diferentes de la nuestra y ésta puede ser una causa que explique algunos resultados no esperados del presente trabajo.

Tal es el caso del **fósforo**, la alteración metabólica hallada con mayor frecuencia en nuestro estudio y que, sorprendentemente, afecta entre un 33,5% y un 48,4% de los niños de la muestra, variando en función del parámetro utilizado para su diagnóstico. En el cálculo del porcentaje de niños con hiperfosfaturia en orina minutada (en mg/kg/24h), se han utilizado los puntos de corte definidos en el estudio de Chen<sup>85</sup> realizado en Taiwán. De haber situado el corte en el valor propuesto por otro autor en Turquía<sup>119</sup> (15 mg/kg), el porcentaje de niños alterados hubiera ascendido al 82,9%, cifra que con toda seguridad se aparta de la realidad de nuestro entorno. En estos países, la escasa ingesta de productos lácteos y de proteína animal puede ser la causa de estos niveles inferiores de fósforo. De hecho, también los valores de calcio urinario en estas poblaciones están situados muy por debajo de los nuestros. Si hubiéramos utilizado los puntos de corte derivados de estos estudios poblacionales para definir la hipercalciuria, posiblemente hubiéramos hallado porcentajes de niños alterados tan excesivos como ha sucedido con el fósforo.

En el caso de la hiperfosfaturia definida como alteración del índice urinario, el porcentaje de niños con alteraciones sigue siendo a nuestro juicio todavía excesivamente alto, a pesar de que el valor de referencia para el corte se corresponde con el percentil 95 de una población más parecida a la nuestra como es la suiza<sup>67</sup>. Aún

así, las diferencias son notables y se aprecian no sólo en el caso del fósforo, sino en el de otros solutos como el calcio, cuya eliminación urinaria en nuestra población también es mayor que la comunicada en este trabajo.

Al superponer estos valores límite de eliminación de fosfato que hemos comentado, en las tablas correspondientes a los valores observados en nuestra muestra de niños (Tablas 6.6, 6.7, 6.8), parece apreciarse claramente la necesidad de definir puntos de corte que se adapten con más precisión a la realidad de nuestra población.

Tabla 6.6: Distribución percentilada de los valores eliminación de fósforo en 24h calculadas a partir de la muestra de orina minutada nuestro estudio. Se indica, en rojo, el límite en que se sitúa el punto de corte de la normalidad utilizado en la práctica clínica habitual

	Percentiles								
	P3	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P97
P 24h (mg/1,73m <sup>2</sup> )	580	630	685	831	977 <span style="color:red">✗</span>	1204	1398	1479	1617
P 24h (mg/kg)	12,2	12,4	13,7	16,5	20,1	<span style="color:red">✗</span> 24,9	28,6	30,0	32,1

En el caso de los índices, además, al igual que sucede con otros solutos como el oxalato, los valores límite se han extraído del análisis de una serie de muestras de orina aislada, sin disponer de datos de referencia adecuados a la muestra minutada.

Tabla 6.7: Distribución percentilada de los valores de índice fósforo/creatinina (mg/mg) en la muestra de orina aislada de nuestro estudio. Se indica, en rojo, el límite en que se sitúa el punto de corte de la normalidad utilizado en la práctica clínica habitual

Edad (años)	Percentiles								
	P3	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P97
5-6	0,55	0,59	0,91	1,03	1,16	<span style="color:red">✗</span> 1,49	2,01	2,10	2,16
7-8	0,37	0,44	0,50	0,78 <span style="color:red">✗</span>	1,08	1,40	1,58	1,73	1,85
9-10	0,50	0,54	0,67	0,78 <span style="color:red">✗</span>	1,00	1,33	1,50	1,93	2,12
11-12	0,43	0,43	0,56	0,70 <span style="color:red">✗</span>	1,03	1,13	1,32	1,33	1,33

Tabla 6.8: distribución percentilada de los valores de índice fósforo/creatinina (mg/mg) en la muestra de orina minutada nuestro estudio. Se indica, en rojo, el límite en que se sitúa el punto de corte de la normalidad utilizado en la práctica clínica habitual.

Edad (años)	Percentiles								
	P3	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P97
5-6	0,86	0,88	0,89	0,98	1,20	1,39 <span style="color: red;">✗</span>	1,65	1,73	2,02
7-8	0,63	0,71	0,78 <span style="color: red;">✗</span>	1,00	1,16	1,33	1,55	1,81	1,83
9-10	0,44	0,73	0,74	0,93 <span style="color: red;">✗</span>	1,10	1,27	1,47	1,68	1,77
11-12	0,55	0,55	0,66	<span style="color: red;">✗</span> 0,88	0,95	1,26	1,33	1,47	1,47

La escasez de datos al respecto de la prevalencia de hiperfosfaturia en poblaciones sanas o en niños con litiasis, ha dificultado el análisis comparativo de nuestros resultados. A pesar de ello, las diferencias que hemos hallado en la eliminación de este soluto en nuestra muestra con respecto a otras poblaciones, nos induce a pensar que posiblemente la prevalencia de esta alteración, al igual que sucede con la hipercalciuria, sea superior a la de otras zonas.

En el caso de la **hipomagnesuria**, al igual que en el caso del fosfato, los valores de referencia utilizados para definirla proceden del trabajo de Matos<sup>67</sup>. De este modo, se ha establecido el punto de corte para el déficit de magnesio urinario, en el valor de percentil 5 de la población suiza estudiada. Este valor aplicado a nuestra muestra, da como resultado un 11% de niños con hipomagnesuria en la muestras de orina de la tarde y un 0,5% en las de la noche. De nuevo se plantea la cuestión de si un índice definido a partir de muestras de orina aislada puede ser también aplicado con fiabilidad a muestras de 12 o de 24 horas. En el caso concreto de nuestro trabajo, pensamos que la gran diferencia hallada en el porcentaje de alteraciones en ambas muestras está más condicionado por la variabilidad en la eliminación de magnesio entre estos dos períodos del día. Así, al evaluar la hipomagnesuria en función del magnesio urinario por peso y día, cuyos valores de referencia proceden de un estudio en población española<sup>70</sup>, el porcentaje (0,7%) concuerda con las alteraciones definidas a partir de los índices urinarios de la misma muestra.

En el caso del **oxalato** llama la atención el hecho de que aún encontrando concentraciones urinarias que conllevan riesgo de cristalización, no hemos hallado ninguna hiperoxaluria (como alteración metabólica) en las diferentes formas de expresión de la misma. Los valores de referencia de uso habitual en la valoración de los cocientes oxalato/creatinina en orina, han sido extraídos a partir del rango de resultados del trabajo de Leumann<sup>81</sup> (es decir valores mínimos y máximos de la población). Es importante destacar que este estudio fue realizado en muestras de orina aislada, procedentes de una serie de niños a los que se les recomendó una dieta exenta de oxalatos los dos días anteriores a la recogida de orina. El propósito del autor era, fundamentalmente, proporcionar valores de referencia que consiguiesen identificar hiperoxalurias primarias. En el caso concreto de la formación de cálculos en orina en la mayoría de niños y en adultos, concentraciones de oxalato inferiores a las que se observan en las hiperoxalurias primarias suponen ya un riesgo importante<sup>65,120,121</sup>, sobretodo si se combinan con aumento de otras sustancias facilitadoras o ausencia de inhibidores. De hecho, la mayoría de casos en los que se observa un exceso de oxalato en orina suceden a expensas de hiperoxalurias secundarias. Este hecho nos lleva a pensar en la necesidad de adaptar los puntos de corte no sólo a una determinada población, sino también a las características específicas de la patología que queremos abordar.

En cuanto a la hiperoxaluria definida como eliminación excesiva de oxalato en 24 horas, a pesar de disponer de valores de referencia de estudios poblacionales en nuestro país, hemos escogido como punto de corte el propuesto por Cameron de 40 mg/24h/1,73m<sup>2</sup>, el más bajo de todos los propuestos, en un intento de detectar los niños con hiperoxaluria en nuestra muestra. Aún así, ningún niño de nuestro estudio ha presentado eliminación de oxalato por encima de este límite. En la revisión de los valores de referencia propuestos en la literatura, echamos de menos con frecuencia que se cite la técnica de laboratorio para la que han sido establecidos, lo que puede ser causa de muchos diagnósticos erróneos en el caso concreto de esta sustancia.

El punto de corte propuesto para el **ácido úrico** y aplicado a nuestra muestra, da como resultado un porcentaje de niños hiperuricosúricos entre 2,7% y 4,8%. Este valor límite de la normalidad, extraído del trabajo de Areses<sup>94</sup> para los índices y del de Stapleton<sup>91</sup> para la eliminación de úrico en 24 horas (correspondientes en ambos casos a la media poblacional más dos desviaciones estándar), pensamos que puede ser adecuado para nuestra población.

Con respecto al **cittrato**, hay uniformidad en la literatura a la hora de señalar la dificultad que supone la detección de hipocitraturias no severas<sup>24,99,105</sup>, debido a la amplia variabilidad de los resultados obtenidos en la medición de este parámetro. El valor de índice utilizado con mayor frecuencia es el de 400 mg/g<sup>62,76,119</sup>, pero hay autores que sitúan el límite más bajo, hasta 250 mg/g<sup>36</sup> o por debajo de 100-150 mg/g según la edad y sexo<sup>99</sup>. Lo mismo sucede con el valor de citraturia referida a la superficie corporal, cuyos límites son muy variables en los diferentes trabajos e incluso algunos autores utilizan valores diferentes en función del sexo<sup>36,99,115</sup>. Los datos publicados en el estudio Haurtxo<sup>105</sup>, cuyas cifras son utilizadas con frecuencia para definir hipocitraturia en nuestro medio<sup>62</sup>, ya dejan constancia de la dificultad que supone el establecimiento de los puntos de corte. Esto es debido a que en este trabajo el coeficiente de variación del citrato urinario expresado en mg/kg fue del 42%. El estudio de Vázquez, sugiere la utilización del valor percentil 3 hallado en su población para la definición de la hipocitraturia en sus diferentes formas de expresión, lo que supone la utilización de puntos de corte muy inferiores a los recomendados por otros autores. Todas estas cuestiones deben ser tenidas en cuenta a la hora de comparar los resultados de prevalencia de hipocitraturia entre los diferentes trabajos, tanto en población sana como en pacientes con litiasis. De hecho, en nuestra población un pequeño cambio del límite del índice citrato/creatinina de 350mg/g a 400 mg/g supone pasar de un porcentaje de hipocitraturias del 8,7% al 13,6%.

A la luz de las dificultades con las que nos enfrentamos al definir las alteraciones metabólicas en orina, creemos que debe replantearse la importancia de realizar estudios de seguimiento de las poblaciones, de modo que objetivemos qué condiciones conllevan un riesgo mayor de producir enfermedad en cada población. Se debe intentar revisar qué tipo de expresión permite una mejor detección de las alteraciones en cada uno de los solutos urinarios, si debemos adaptar los puntos de corte a los factores propios de cada persona tales como la raza, la edad o el sexo, al tipo de muestra analizada (creemos además imprescindible estandarizar las condiciones de recogida de las mismas), al tipo de técnica de laboratorio empleada o incluso a la patología que se quiere evitar o tratar. Posiblemente, la litiasis urinaria necesite la definición de sus propias condiciones de riesgo y así una determinada concentración de soluto, que pudiera resultar patológica o normal para otra enfermedad, vea modificada su valoración en cuanto al riesgo de generar cristales en unas condiciones urinarias determinadas. Con ello no sólo se podrá actuar con más eficacia sobre esta patología, sino que además se podrán comparar los resultados obtenidos en diferentes trabajos y en diferentes áreas geográficas.

## 6.5 Prevalencia de hipercalciuria en nuestra población

Hemos decidido tratar el tema de la hipercalciuria de forma independiente al resto de alteraciones debido a su importancia, ya que es la anomalía metabólica urinaria más frecuente, tanto en población asintomática como en pacientes con litiasis renal, sean niños o adultos<sup>122</sup>. La presencia de HI en pacientes pediátricos afectos de litiasis renal varía entre el 34 y el 54%<sup>32,119,123</sup>. En nuestro país, el porcentaje de niños con litiasis en los que se detecta la presencia de HI se sitúa entre el 22%<sup>35</sup> y el 50%<sup>31</sup>.

El diagnóstico de HI implica el hallazgo de una eliminación de calcio superior a 4 mg/kg/día en, al menos, dos muestras de orina consecutivas. Dada la dificultad de recoger correctamente la muestra de orina de 24 horas, es comúnmente aceptado también como criterio diagnóstico el hallazgo de un valor del cociente calcio/creatinina, en una muestra aislada de orina distinta de la primera del día, superior a 0,20<sup>122</sup>.

A diferencia de lo que sucede con otros parámetros urinarios, en los que encontramos mucha variabilidad al revisar los puntos de corte propuestos en la literatura, en el caso de la hipercalciuria parece haber consenso entre los diferentes autores. De este modo, el límite superior de la normalidad para la calciuria (4mg/kg/día) definido por Ghatzalli y Barrat en 1974<sup>124</sup> y el valor máximo del índice calcio/creatinina (entre 0,2 y 0,28) propuesto por primera vez por Nordin en pacientes adultos en 1959<sup>125</sup> y posteriormente por Ghatzalli y Barratt<sup>124</sup> en niños (entre 0,2 y 0,26), son los que todavía se usan en la práctica clínica actual. En el caso del límite propuesto para la calciuria, inicialmente derivado de conceptos estadísticos (coincide con el valor de la media más dos desviaciones estándar de la población estudiada por Ghatzalli y Barrat), este consenso parece estar respaldado por los resultados de una serie de trabajos posteriores, en los que se ha observado una mayor incidencia de litiasis y de otro tipo de trastornos urinarios en niños con calcio urinario por encima de este valor<sup>7,126</sup>. Por el contrario, el valor del índice que define la eliminación excesiva de calcio varía en algunas publicaciones, aunque la mayoría de autores consideran como límite el valor del cociente de 0,20<sup>30,76,68,122</sup> mientras que otros prefieren el valor de 0,21<sup>36,77,83,119m</sup>, ambos repartidos casi por igual. En la definición de HI basada en el índice de micción aislada, la dificultad para comparar los resultados se debe fundamentalmente a la falta de estandarización de las condiciones en que se ha recogido la orina (dieta, ejercicio, orina aislada o de 24 horas, primera o segunda micción de la mañana etc).

El porcentaje de niños que presentaron valores de calcio/creatinina superiores a 0,20 en nuestro estudio fue de 14,7% en la muestra de orina aislada de la tarde y 18,4% en la orina de 12 horas. En cuanto a la eliminación de calcio en orina minutada, el 15,1% de la muestra presentó una calciuria superior a 4 mg/kg/día. Nos ha llamado la atención la elevada prevalencia de HI en los niños estudiados si la comparamos con los datos publicados en otros estudios realizados en población sana. El porcentaje de niños de nuestra muestra con eliminación urinaria de calcio >4 mg/kg fue superior a la de otras series revisadas. Entre ellas está la de Manz<sup>86</sup>, que describe un 10,1% de hipercalciuria en su población, cifra similar a la del estudio español de Hernández<sup>70</sup> (10,9%), el estudio Haurtxo<sup>69</sup> (no aporta este dato concreto pero, considerando que su percentil 90 para este parámetro se sitúa en 4,5 mg/kg, la prevalencia tiene que ser como mínimo del 10%), el estudio de Carbonell<sup>68</sup> (13%) y el de De Santo<sup>71</sup> (9,1%). En todos estos estudios, la inclusión de niños con edades inferiores y superiores a las nuestras podría dificultar en cierto modo la comparación con nuestros resultados. Destacar que sólo un estudio<sup>70</sup> excluyó a los niños con antecedentes familiares de litiasis, aunque no especifica si este criterio englobaba a los de primer grado o a los de primer y segundo grado. No creemos que el factor de la historia familiar explique, por sí sólo, la importante diferencia hallada entre la prevalencia de HI de este estudio y la calculada en el nuestro, ya que el porcentaje de niños con alteraciones en el grupo sin antecedentes de nuestro trabajo se ha mantenido todavía muy elevado (16,8%). Por el contrario, el cálculo de los valores de calciuria de 24 horas a partir de la muestra del período nocturno, sí podría haber sobreestimado en parte nuestra prevalencia de HI diagnosticada en base a esta forma de expresión de la calciuria.

La prevalencia de hipercalciuria en población infantil de nuestro país, definida por un hallazgo de cociente calcio/creatinina en micción aislada superior a 0,2 mg/mg, se sitúa entre 6,5 y 7,8%<sup>122</sup>. En la isla de la Gomera se han encontrado las tasas de prevalencia de HI más elevadas, oscilando entre el 10,6 y 28% según las zonas de la isla<sup>82</sup>. En este trabajo, el diagnóstico de hipercalciuria se estableció en una muestra de orina aislada recogida después de desayunar y el valor límite de la normalidad empleado (0,2 mg/mg) coincidió con el percentil 95 de su población control, compuesta por niños sanos de un colegio de Santa Cruz de Tenerife. Pensamos que la muestra de la tarde de nuestro estudio, si bien no es exactamente la misma, podría compararse con ésta ya que también recoge la composición de la orina después de una ingesta. En este contexto, observamos que el porcentaje de niños con hipercalciuria en nuestra población es muy similar al conjunto de población de La Gomera (16%), ambas cifras muy superiores a las encontradas en Santa Cruz (3,8%). Debemos destacar que en el

estudio canario se incluyeron adolescentes (población en la que la hipercalcemia puede quedar enmascarada por el aumento de las necesidades óseas de calcio)<sup>127,128</sup> y esto puede haber sobreestimado la prevalencia de hipercalcemia en el conjunto de nuestra población con respecto a la suya. Aún así, pensamos que las diferencias encontradas con su grupo control, nos permiten mantener la hipótesis de que nuestra isla constituye otra zona geográfica con una alta prevalencia de este trastorno en niños.

Cifras similares a las del grupo control de Santa Cruz han sido las publicadas por Kruse tras analizar una muestra de 1013 niños y niñas entre 6 y 18 años en Alemania. En este caso, el diagnóstico de hipercalcemia se realizó en aquellos niños que presentaron un cociente calcio/creatinina superior a 0,21 (o superior a 0,21 un día y a 0,15 el otro), en la muestra de orina aislada recogida 2 horas después de la comida, durante dos días consecutivos.

Es también interesante comparar nuestras cifras de hipercalcemia con las de otro estudio, realizado en Turquía sobre una amplísima muestra (n=2143) de niños y niñas entre 7 y 14 años<sup>83</sup>. En la segunda orina de la mañana, después de desayunar, el 12,5% de los niños presentaron un cociente Ca/Cr superior a 0,21. Esta elevada tasa de prevalencia de HI no se confirmó posteriormente en las muestras de orina de 24 horas de estos niños, ya que la calciuria fue superior a 4mg/kg/24h sólo en el 25% de los niños con índice alterado (esta cifra fue de 21,9% en un estudio en Irán<sup>129</sup> de diseño idéntico al de Koyun). En nuestro estudio, el 45,5% de niños con índice alterado en la tarde y el 9,7% de los niños con índice normal, presentaron también hipercalcemia en el cálculo de 24 horas. El trabajo de Koyun se encuentra limitado por el hecho de que no haber realizado recogida de orina minutada en los niños con valores normales de índice en micción aislada, por lo que desconocemos la prevalencia real de hipercalcemia en estos niños y, por lo tanto, en el conjunto de su población. En base a sus resultados, los autores se plantean hasta qué punto es fiable el cálculo del índice en orina aislada como método de diagnóstico de hipercalcemia.

## 6.6 Influencia del tipo de muestra de orina en el diagnóstico de alteraciones metabólicas

La posibilidad de utilizar el índice en micción aislada como herramienta diagnóstica de alteraciones metabólicas en orina es un tema ampliamente debatido. A pesar de que se usan con frecuencia en la práctica clínica con esta finalidad, son muchos los estudios que plantean dudas acerca su fiabilidad como sustitutos del análisis de eliminación de los solutos en orina de 24 horas.

Analizando los datos referentes al calcio (por ser el soluto más estudiado) algunos autores defienden que es aceptable el uso del índice en orina aislada para el diagnóstico de hipercalcemia<sup>67,70,77,78,130</sup> mientras que otros autores son de la opinión contraria<sup>68,83,131</sup>. La respuesta a esta cuestión encierra dos aspectos diferentes pero complementarios, que ya hemos ido citando en diferentes apartados, pero que creemos interesante comentar por separado.

En primer lugar debemos abordar de nuevo la cuestión de si el punto de corte del cociente calcio/creatinina que define la hipercalcemia (>0,2 mg/mg) se corresponde con el valor límite de 4 mg/kg/24h, de modo que para las mismas muestras encontremos un porcentaje similar de niños alterados tanto al emplear uno como otro. La mejor forma de abordarlo es comparando cómo se comportan como herramientas diagnósticas los diferentes parámetros de expresión de la calciuria en la misma muestra de orina. Como hemos visto anteriormente, la **correlación** entre el índice y la calciuria en la muestra de orina minutada de nuestro estudio puede considerarse muy buena,  $r=0,91$ . A pesar de ello, el hecho de hallar una buena correlación únicamente nos informa de que los dos parámetros están estrechamente relacionados, pero no implica que al ser utilizados como herramientas diagnósticas los resultados obtenidos con uno u otro sean concordantes.

En nuestro caso la **concordancia** en el número de niños diagnosticados de hipercalcemia en la misma muestra de orina, pero en función de las diferentes formas de expresar la eliminación de calcio, mostró un valor inferior al de la correlación pero que todavía puede considerarse aceptable ( $\kappa=0,72$ ). Este descenso viene condicionado fundamentalmente por el hecho de introducir un punto de corte que nos obliga a definir dos categorías diferentes (alterados y no alterados), perdiendo el carácter de continuidad de la variable. Se entiende, de este modo, la importancia de

que los valores que definen los puntos de corte de los diferentes parámetros reflejen lo mejor posible la realidad que se quiere detectar.

Tomando como referencia de hipercalciuria la eliminación de calcio superior a 4 mg/kg/día y siguiendo una metodología similar a la del estudio de Carbonell<sup>68</sup>, confeccionamos una tabla de contingencia con un punto de corte para el valor calcio/creatinina de 0,2 en orina de 12 horas (Tabla 6.9).

Tabla 6.9: Tabla de contingencia para Ca/Cr en la muestra de orina minutada y Ca (mg/kg/24h) en la misma muestra

		Ca (mg/kg/24h)		
		< 4	> 4	Total
Ca/Cr 12h (mg/mg)	< 0,20	117	4	121
	> 0,20	7	18	25
	Total	124	22	146

Ca/cr: cociente calcio /creatinina, Ca: calciuria

Con los resultados observados en la tabla y para un valor de índice de 0,20, se observan sólo 11 niños con diagnósticos no concordantes, de tal manera que el 92% de los niños fueron en principio diagnosticados “correctamente”. Estos datos nos permiten pensar que probablemente el valor de corte de 0,20 o de 0,21, en este parámetro, es adecuado en poblaciones como la nuestra para el diagnóstico o, por lo menos, para el despistaje inicial de hipercalciuria.

Una vez analizada la cuestión del punto de corte, aparece la segunda cuestión: el tipo de muestra en que se realiza el diagnóstico de las alteraciones. Al utilizar el índice en micción aislada estamos usando para el diagnóstico un parámetro diferente al considerado como ideal, pero además añadiendo otra variable: hacerlo en una muestra que en principio tampoco es la de elección. De nuevo, recordamos que el índice calcio/creatinina en micción aislada ha mostrado en nuestro estudio una buena **correlación**, tanto con el mismo índice en orina de 12 horas ( $r = 0,63$ ), como con la calciuria en mg/kg/24h ( $r = 0,60$ ). Esta correlación es igual a la descrita en el trabajo

de Arese<sup>69</sup> y cols ( $r = 0,61$ ) y ligeramente inferior a la de otros autores<sup>68,124,125,130</sup>. A pesar de ello, la **concordancia** en el diagnóstico de hipercalciuria establecido con el mismo o diferente parámetro en dos tipos de muestras diferentes, mostró valores bajos ( $\kappa = 0,36$  al comparar los índices y  $\kappa = 0,35$  al comparar índice con calciuria en mg/kg/24h).

Al igual que en el caso anterior hemos confeccionado una tabla de contingencia con las HI diagnosticadas por un valor de calcio  $>4$  mg/kg/24h en orina minutada, enfrentándolas con las diagnosticadas en orina aislada utilizando un valor del índice de 0,21 (Tabla 6.10).

Tabla 6.10: Tabla de contingencia para Ca/Cr en la muestra de orina aislada y Ca (mg/kg/24h) en la muestra de orina minutada.

		Ca (mg/kg/24h)		
		< 4	> 4	Total
Ca/Cr (mg/mg)	< 0,21	111	12	123
	> 0,21	12	10	22
	Total	123	22	145

Ca/cr: cociente calcio /creatinina, Ca: calciuria

Para el valor de índice en micción aislada de 0,21, hemos encontrado una 16,5% de diagnósticos no concordantes.

Siguiendo el mismo esquema que para el calcio, hemos ampliado al resto de solutos el análisis de la correlación entre los datos obtenidos en los dos tipos de muestra, con la concordancia de las alteraciones que se definen en cada una y hemos comparado nuestros resultados con los ya publicados.

Revisando la literatura hemos hallado valores de **correlación** entre el índice de orina aislada y el índice de orina de 24 horas para el citrato<sup>99,105</sup>, similares al de nuestro estudio (entre 0,42 y 0,49). El estudio de Vázquez<sup>99</sup> también analiza esta correlación en el caso del oxalato (dato que nosotros no podemos aportar), que resulta

de 0,29 y que contrasta con la hallada con Reusz<sup>130</sup> ( $r=0,75$ ) aunque la técnica de medición de oxalato en el último caso fue diferente. Hemos hallado también datos relativos al ácido úrico en el estudio Haurtxo<sup>94</sup> y en el de Sánchez<sup>86</sup>. Los resultados de correlación del índice úrico/creatinina de orina aislada con el mismo índice en 24 horas ( $r = 0,8$ ) o con la uricosuria en  $\text{mg}/1,73 \text{ m}^2$  ( $r=0,7$ ) descritos en la población vasca<sup>94</sup>, son superiores a los nuestros ( $r= 0,44$  y  $r= 0,24$  respectivamente), que se parecen más a los comunicados por Sánchez ( $r=0,48$  al comparar índices en micción aislada con índices en orina de 10 horas). Desconocemos si el momento del día en que fue recogida cada muestra de orina aislada podría explicar esta diferencia. A pesar de ello, la mayoría de trabajos no aportan datos sobre la **concordancia** de las alteraciones definidas por estos parámetros. El valor del coeficiente de concordancia kappa entre alteraciones metabólicas en el presente trabajo, ha sido muy bajo ( $\text{kappa} < 0,26$ ) para todos los solutos estudiados.

Las determinaciones en orina aislada no parecen, por lo tanto, una alternativa fiable para sustituir a las de 12 ó 24h en el diagnóstico clínico definitivo de las alteraciones metabólicas. A pesar de ello, a causa de la dificultad de recoger la orina del día entero en los niños, el empleo de la muestra de micción aislada puede ser una herramienta útil en el despistaje de HI, siempre que se estandaricen adecuadamente las condiciones de recogida de la muestra, se disponga de valores límite de la normalidad actualizados para una determinada población infantil y se realicen determinaciones seriadas en los casos de sospecha.

## 6.7 Riesgo de cristalización en la población estudiada

El estudio de la litiasis urinaria es complejo y debe ser abordado desde sus características específicas, que son diferentes a las de otras patologías del aparato urinario. De hecho, en muchos casos de litiasis, tras seguir el protocolo tradicional de estudio no se consigue detectar las alteraciones subyacentes. Varios factores pueden explicar este hecho:

a) El desarrollo de cálculos implica tanto variaciones en la orina como factores urodinámicos. El efecto de un factor predisponente depende de la naturaleza e intensidad del resto de los factores. De este modo, es posible por ejemplo que determinadas alteraciones por sí solas no sean suficientes para la formación de un determinado tipo de cálculo o que se encuentren en valores límite, pero que la concurrencia de una serie de ellas sí sea lo que desencadene la formación del cálculo<sup>4</sup>.

b) Es posible que los valores de referencia que se utilicen para la detección de las alteraciones no sean los adecuados para esa población concreta<sup>132</sup>.

c) Se debe tener en cuenta que la formación de cálculos depende más de la concentración de los solutos que de la cantidad excretada. Por lo tanto, el volumen urinario es de especial importancia. Un volumen bajo es capaz de aumentar el producto de actividad calcio-oxalato, aunque las cantidades de cada uno de los solutos se encuentren en valores normales<sup>42</sup>.

En la literatura se describen muchos esfuerzos por dotar a los protocolos de nuevas herramientas, que ayuden a identificar el riesgo de formación de cristales en la orina. Tal es el caso de la inclusión del análisis de la sobresaturación de diferentes solutos en orina<sup>35,115</sup> o la definición del Bonn Risk Index<sup>134,135</sup>, que implica mediciones de laboratorio. A día de hoy, algunos autores cuestionan la utilidad de los cálculos de sobresaturación basados en programas informáticos<sup>36</sup>.

A nuestro juicio, una manera simple de evaluar el riesgo litógeno urinario es mediante el uso de la herramienta que en este estudio se ha definido como “riesgo de cristalización”. La definición de este riesgo está descrita en el trabajo de Grases y cols<sup>65</sup> y se basa en el hecho de que las orinas litógenas (asociadas a cálculos cálcicos) poseen una mayor capacidad de cristalizar sales cálcicas que las normales.

Con el fin de explorar las condiciones de las orinas litógenas, los autores recogieron muestras de la primera orina de la mañana y de la segunda micción (ambas en ayunas) procedentes de individuos adultos sanos y de individuos con historia de litiasis. Estas muestras de orina se depositaron en una placa con una superficie adecuada y un indicador colorimétrico, que detectó aquellas orinas en las que tenía lugar la formación de cristales de calcio. De forma paralela, se analizaron los parámetros metabólicos de todas las orinas recogidas. Los resultados del estudio permitieron identificar una serie de parámetros o combinación de parámetros urinarios, cuya presencia en orina era constante en las muestras que cristalizaron y cuya ausencia coincidía con ausencia de cristalización *in vitro*. Estos parámetros de riesgo mostraron una muy buena capacidad de discriminar entre el grupo de personas sanas y de personas con litiasis, con unos resultados excelentes de sensibilidad, especialmente en las muestras de orina generada durante la noche.

La definición de este riesgo de cristalización presenta la ventaja de que puede ser calculada en todas las muestras, sin requerir una recogida minutada. Por otro lado, es una medida independiente de los parámetros antropométricos del niño, ya que únicamente analiza las condiciones fisicoquímicas de la orina que se ha generado y la facilidad de la misma en ese momento concreto para generar cristales.

Los resultados del presente estudio ponen de manifiesto la presencia de un alto porcentaje de escolares con riesgo de cristalización de sales cálcicas, sobretodo en la orina generada durante el período nocturno (15,3% de riesgo en la orina de la tarde frente a 54,3% en la orina de 12h). Destaca el número considerable de niños que presentaron riesgo en las dos muestras (10,4% si no tenemos en cuenta los valores de oxalato en la noche y 15,3% si lo incluimos), similar al porcentaje de prevalencia de litiasis en nuestro medio<sup>2</sup>. Tanto en la tarde como en la orina de 12 horas, se ha observado mayor riesgo en el sexo masculino.

Debemos recordar que no disponemos de los datos referentes al oxalato en la orina de la tarde y que ésto podría suponer una dificultad al interpretar, en conjunto, los resultados del presente estudio. Con el fin de explorar la influencia de este soluto en los niños con riesgo de cristalización, hemos calculado este riesgo en las muestras de orina de la noche pero sin tenerlo en cuenta. Al anular los datos relativos al oxalato, 55 niños continuaron presentando riesgo de cristalización, mientras que en 45 niños éste se negativizó. Aún así, las diferencias observadas entre los dos períodos (30% de niños con riesgo en la noche frente a 15,3% de niños en la tarde) continúan siendo

significativas ( $p < 0,05$ ), lo que permite mantener la hipótesis de que la noche constituye un período de riesgo aumentado. Dado que los valores de oxalato condicionan la presencia de riesgo en un número importante de niños, podemos afirmar que de haberlo cuantificado en las muestras de orina aislada, también habría aumentado el porcentaje de niños con riesgo también en este período.

Por otro lado, en el apartado donde se estudia de la presencia de alteraciones metabólicas en los niños con y sin riesgo de cristalización, la inclusión o no del oxalato en la orina de la noche no hace variar los resultados, pues no se ha hallado ningún niño con el índice oxalato/creatinina alterado en nuestro estudio.

### **Riesgo de cristalización y valores de pH urinario en la población**

Está demostrado que el pH urinario constituye un factor de gran importancia en la formación de muchos cálculos. Muchos autores recomiendan incluir la medición del mismo, preferentemente con electrodo de vidrio, en el protocolo de estudio de esta patología<sup>36</sup>. Este método de medición ha sido el elegido también en el presente trabajo. La escasa variación del pH en la prueba piloto que se realizó en una serie de alícuotas de las muestras de orina, sometidas a diferentes formas de conservación, aporta fiabilidad a los resultados de medición este parámetro.

El pH urinario de los niños estudiados ha presentado unos valores medios superiores a lo que sería esperable en una población normal. Este hecho puede conllevar un aumento del riesgo litógeno en la población si se tiene en cuenta que los valores elevados de pH favorecen la aparición de infecciones urinarias, con el consiguiente riesgo de formación de cálculos. Asimismo, los pH alcalinos también facilitan la cristalización de fosfatos cálcicos (hidroxiapatita y brushita).

El pH urinario de la noche ha sido ligeramente inferior al de la muestra de la tarde, reflejando las condiciones de acidosis más propias de este período<sup>135</sup>. En el caso del presente estudio estas diferencias no han sido mayores debido seguramente al efecto del período de la cena incluido en la recogida de la muestra de 12 horas.

No hemos observado diferencias significativas en los valores de pH urinario entre los grupos de niños con y sin riesgo de cristalización de sales cálcicas. Por lo tanto este factor, por sí sólo, no se encuentra entre los que más contribuyen al riesgo, sino que éste viene condicionado fundamentalmente por las concentraciones de los

diferentes solutos. De este modo, el análisis de las concentraciones urinarias de las diferentes sustancias han revelado diferencias estadísticamente significativas en los grupos de niños con o sin riesgo, sobretodo en el período nocturno.

### **Riesgo de cristalización y concentración de solutos en orina**

La media de la concentración de **calcio** urinario que hemos observado en los niños con riesgo de cristalización ha sido muy elevada, sobretodo en la muestra de la tarde, debido posiblemente en este último caso a la ingesta elevada de sal (cloruro sódico), productos lácteos y azúcares simples en la merienda. Lo mismo sucede con el **oxalato**, para el que hemos hallado concentraciones superiores a 30 mg/l (que por sí solas ya definen riesgo de cristalización<sup>65</sup>) en 40 niños (21,8% de la muestra), siendo en 10 de ellos entre 40 y 60 mg/l. La media de la concentración de oxalato en el grupo de niños con riesgo ha sido de 27,1 mg/L, cifra superior a la que se considera como concentración de riesgo potencial, cuando se suma a otros factores.

En el caso de las concentraciones de **fósforo**, aún siendo elevadas, no han mostrado valores tan patológicos y sólo se han hallado diferencias significativas entre los grupos de niños con y sin riesgo, en la muestra de 12 horas. Es posible que el fósforo, en este caso, no condicione tampoco por sí solo un riesgo excesivo de cristalización, pero sí es capaz de hacerlo si tenemos en cuenta el pH excesivamente alcalino de estas orinas.

La concentración de **ácido úrico** se ha situado en valores límites, en el grupo de niños con riesgo de cristalización de sales cálcicas. La importancia de este soluto en este contexto, radica en la posibilidad de actuar como nucleante heterógeno en el proceso de formación de los cristales de oxalato cálcico.

Por último, al observar en conjunto las concentraciones de **citrato** urinario de las muestras, aunque son algo inferiores en las muestras de la noche, podríamos pensar que se encuentran en valores aceptables para ejercer su función protectora frente a la formación de cristales. A pesar de ello, en el grupo de niños con riesgo de cristalización en la muestra de la tarde, el cálculo del cociente calcio/citrato nos revela que la concentración de este inhibidor parece insuficiente para compensar las elevadas concentraciones de calcio halladas en estas orinas. De esta forma, en la muestra de la tarde, de los 28 niños con riesgo de cristalización, 23 presentaron un valor del cociente calcio/citrato superior a 0,33, siendo la media de este cociente en

este grupo de 0,35. En la orina nocturna, hallamos cociente alterado en 52 de los 100 niños de riesgo, con una media del mismo de 0,29 en este grupo. Ello nos lleva a pensar que en la muestra de orina aislada de la tarde la aparición de riesgo viene condicionada fundamentalmente por el exceso de calcio, mientras que en la noche (donde el número de niños con riesgo es muy superior) contribuye de forma importante también el exceso o defecto de los otros solutos.

### **Riesgo de cristalización y presencia de alteraciones metabólicas urinarias**

Además del estudio de las concentraciones de las diferentes sustancias en orina, hemos analizado también la presencia de alteraciones metabólicas en los grupos con y sin riesgo de cristalización. A pesar de haber encontrado un número similar de niños portadores de una o más alteraciones metabólicas en las muestras de orina de la tarde y de la noche, no todos estos niños han presentado el mismo riesgo de cristalización. De este modo, únicamente el 20% de niños con alteraciones metabólicas en la orina de la tarde han presentado riesgo de cristalización, mientras que el porcentaje en la muestra de 12 horas nocturna ha sido del 63%. Además, en el conjunto de muestras de la noche, hemos hallado también un 32,6% de niños que, sin alteraciones metabólicas, han presentado riesgo de cristalización, cosa que no ha sucedido en la muestra de la tarde. Estos datos parecen indicar que la presencia de alteraciones metabólicas predisponen al riesgo aumentado de formar cristales pero éste, en última instancia, viene condicionado por la suma de otros factores entre los que destaca la diuresis.

Dentro de las alteraciones metabólicas hemos analizado de forma especial la hipercalciuria, por ser la alteración que con más frecuencia se detecta en pacientes con litiasis. El resultado de niños con hipercalciuria que han presentado riesgo ha sido similar en los dos tipos de muestra (70% en la tarde y 79% en la noche) mientras que entre los niños sin hipercalciuria el riesgo ha sido muy diferente (6% en la tarde frente a 49% en la noche). Este resultado pone de manifiesto, una vez más, que el calcio es el soluto que condiciona prácticamente todos los casos de riesgo en la muestra de la tarde, mientras que en la orina generada en el período nocturno contribuyen también el resto de sustancias analizadas.

Debido a esta estrecha relación entre el calcio urinario y el riesgo observado en la tarde, nos ha parecido interesante analizar la composición de la merienda de los niños del estudio. Es bien conocido<sup>27,78,127</sup> que la ingesta influye de forma importante

en las muestras de orina aislada, y que la variabilidad introducida por una determinada ingesta es menos relevante en las orinas recogidas durante períodos mayores (12 ó 24 horas). En éstos últimos casos la composición de la orina refleja más el patrón de consumo habitual en el sujeto.

Debido a que en muchos de los registros alimentarios no se especificó la cantidad de alimento consumida, únicamente hemos podido hacer un análisis semicuantitativo de la ingesta de los diferentes tipos de alimentos y/o nutrientes. Aún así, se han observado diferencias en el patrón de consumo de alimentos en los niños que vale la pena comentar. En el grupo de niños con hipercalciuria, el consumo de productos lácteos y de productos con cantidades importantes de sal (fundamentalmente patatillas, pipas y palomitas de maíz) fue muy superior al de los niños sin hipercalciuria. Asimismo, en las meriendas de estos niños se halló un elevado porcentaje de alimentos ricos en azúcares simples (bollería, golosinas, zumos envasados, helados), frecuentemente acompañados de chocolate.

Tanto el calcio aportado por los lácteos, como el sodio y los azúcares de la merienda, pueden conducir una mayor eliminación de calcio en orina<sup>70,127</sup>. El chocolate, en este contexto, aumentaría el riesgo litógeno en estos niños debido a su elevado aporte de oxalato.

Sólo un pequeño porcentaje de niños con hipercalciuria en la orina de la tarde había consumido lo que a nuestro juicio constituiría una merienda más saludable (en la que también tendrían cabida una cantidad adecuada de lácteo): bocadillo y/o fruta. Además, fueron todavía menos (5%) los casos en que el consumo de bocadillo o fruta no se acompañó también de alimentos ricos en azúcares o sal.

Por el contrario, en el grupo de niños sin hipercalciuria, aún siendo también elevado el consumo de azúcares y chocolate, destaca un mayor consumo de bocadillos y/o fruta en la merienda y así como también un mayor número de casos en que éstos no se han acompañado de los anteriores (29%). En este grupo destaca también una ingesta inferior de lácteos. El importante papel protector de la fruta se debe a que es una fuente de citrato (algunas de ellas), o a que también puede actuar sobre el mismo por un mecanismo indirecto, al aumentar el pH urinario y disminuir la reabsorción de citrato<sup>104</sup>. Por otro lado, el consumo de fruta aporta potasio, el cual está relacionado con una mayor reabsorción tubular de fosfato, un descenso en la producción de vitamina D y una menor absorción intestinal de calcio.

Nuestros resultados parecen estar en consonancia con los de la mayoría de autores que destacan la importancia de una alimentación saludable en la prevención de la formación de cálculos.

### **Riesgo de cristalización y diuresis**

Como hemos visto, la presencia de alteraciones metabólicas no condiciona por sí sola el riesgo de cristalización en un importante número de casos y requiere la concurrencia de otros factores, entre los que el volumen de diuresis ocupa un lugar primordial. En el presente estudio, los niños con riesgo de cristalización positivo para sales cálcicas, han mostrado una media de diuresis (0,7 ml/kg/h) muy inferior a la de los niños sin riesgo (1,2 ml/kg/h). Asimismo, nos ha llamado la atención que en más de la mitad de los niños del grupo de riesgo, los valores de diuresis se han situado por debajo de 0,5 ml/kg/h.

Relacionando este dato con las alteraciones metabólicas, se intuye el efecto protector de una buena diuresis frente al riesgo de formación de cristales, ya que entre los niños sin alteraciones que han presentado riesgo, el 80% tenían diuresis <0,5 ml/kg/h. Por el contrario, aún en presencia de alteraciones metabólicas en orina, el riesgo ha sido negativo en una serie de niños protegidos fundamentalmente por una buena diuresis (el 78% presentaron diuresis > 0,8 ml/kg/h en este grupo).

Estos datos ponen de relieve una vez más la importancia de valorar el volumen urinario en los pacientes afectados de litiasis. La práctica clínica habitual en el estudio de estos pacientes se centra en la detección de anomalías en las vías urinarias, infecciones y alteraciones metabólicas, pero con frecuencia no se presta la atención debida a la valoración del dato del volumen de diuresis del niño. Los resultados de varios trabajos, incluido el nuestro, señalan que el riesgo de cristalización puede ser muy elevado aún en ausencia de alteraciones metabólicas en aquellos individuos que por diferentes motivos (ingesta escasa de líquidos, sudoración excesiva, fiebre, etc) tengan su orina más concentrada. El trabajo de Hosseini<sup>136</sup>, en el que se analizó la presencia de diferentes factores de riesgo en 572 pacientes afectados de litiasis urinaria de edades comprendidas entre los 3 y los 80 años, destacó el volumen de orina bajo como la anomalía más frecuente, hallándola en el 58,2% de los casos. Un estudio similar llevado a cabo por Battino<sup>132</sup> en 71 niños con litiasis, destacó también la presencia de una diuresis escasa en el 75% de los mismos.

En cuanto a la relación entre la diuresis, las alteraciones metabólicas y el hallazgo clínico de litiasis en niños, es importante destacar el trabajo de Milliner y Stapleton<sup>137</sup>. Estos autores compararon los valores de diuresis en 98 niños repartidos en tres grupos: un grupo de niños sanos, un segundo grupo con hipercalciuria y litiasis y un tercer grupo de niños con litiasis oxalocálcica idiopática. En los dos primeros grupos la diuresis fue >0,9 ml/kg/h, mientras que el tercer grupo presentó una diuresis media de 0,5 ml/kg/h. En la misma línea se encuentra el trabajo de Lande<sup>115</sup>. Al analizar una serie de casos de litiasis en niños, este autor constató que en muchos de ellos la sobresaturación en la orina no era debida a un exceso neto de solutos sino a un descenso del volumen de líquido en el que estaban diluidos. Estos resultados concuerdan con los descritos en nuestro estudio, en el que hallamos un grupo considerable de niños sin alteraciones metabólicas pero con riesgo litógeno, condicionado fundamentalmente por una diuresis escasa.

La medida más importante, por tanto, en el abordaje terapéutico de los pacientes con riesgo de litiasis, es asegurar una ingesta adecuada de líquidos. Para el tipo de litiasis más frecuentes, las de sales cálcicas y de fosfatos así como para las de sales úricas, un volumen de orina por encima de 1,4 cc/kg/h puede ser ya una medida que disminuya considerablemente el riesgo. Otros tipos de cálculos como los de cistina o los producidos en las hiperoxalurias primarias, requieren de volúmenes mayores de líquido para evitar la cristalización<sup>120</sup>. A pesar de que la ingesta de líquidos recomendada, en la mayoría de los casos, constituye una medida simple y fácilmente asequible, llama la atención la cantidad de veces en que no se cumple<sup>42</sup> así como la cantidad de niños presentes en poblaciones como la nuestra, en principio poblaciones sanas, con diuresis escasas. Pensamos que es fundamental insistir en el diseño y puesta en práctica de medidas educacionales eficaces, encaminadas a asegurar una ingesta hídrica saludable en la población.

### **Riesgo de cristalización de sales úricas**

El riesgo de cristalización de sales úricas que hemos hallado, ha sido muy pequeño en los dos tipos de muestras analizadas. Ello es debido al pH urinario en estos niños, ya que a pesar de encontrar concentraciones de ácido úrico de riesgo en muchos casos, la concurrencia de pH ácidos ha sido muy escasa. Este hecho está en consonancia con la baja incidencia de litiasis úrica, salvo casos de hiperuricemias importantes, en la población de nuestro entorno geográfico.

## **Riesgo de cristalización y litiasis en la edad pediátrica**

El hallazgo de un porcentaje tan elevado de niños con riesgo litógeno en nuestro estudio, contrasta con la realidad observada de la baja incidencia de litiasis en la edad pediátrica. En este contexto, se debe tener en cuenta que la formación de cálculos es un proceso que requiere una serie de condiciones patológicas mantenidas en el tiempo, por lo que la sintomatología no suele aparecer hasta la edad adulta. Asimismo, la morfología del riñón del niño, más pequeño que el del adulto, no favorece la acumulación de orina en el mismo y el consiguiente depósito de fosfatos y oxalatos cálcicos. A esto se añade el hecho de que, a esta edad, el epitelio renal se encuentra generalmente bien protegido por una la capa de glucosaminoglicanos íntegra. A pesar de ello, los datos que hemos encontrado con respecto al riesgo litógeno en niños pueden ser muy importantes como señal de alerta de la presencia de unas condiciones que, de ser mantenidas, pueden dar lugar con mucha probabilidad a la formación de cálculos en edades posteriores. Estas condiciones pueden ser un indicador de la necesidad de actuar ya en la infancia, corrigiendo aquellos factores que parecen tener un papel fundamental en la cristalización, sobretudo la dieta y los hábitos de ingesta de líquidos.

## 6.8 Análisis de los valores urinarios en los diferentes períodos día

Sin dejar de tener presente que se trata de dos muestras de características diferentes (orina aislada frente a orina de 12 horas), la diferencia hallada en los resultados de una y otra pueden ser también, en parte, debidos a que traducen la composición de la orina de dos períodos diferentes de la jornada del niño. Es importante, por lo tanto, observar y trabajar los resultados desde este punto de vista, en particular en el contexto la patología que nos ocupa, muy dependiente no sólo de la composición de la orina sino de la dinámica que sigue su tránsito a lo largo del tracto urinario.

En la tarde hemos encontrado unos valores de eliminación mayor de ácido úrico, si bien esta no se ha acompañado por lo general de un pH ácido que pudiera favorecer su precipitación. Durante la noche, por el contrario, hemos observado un predominio de las condiciones de riesgo: mayor cantidad de calcio y fósforo urinario y menor eliminación de citrato. El magnesio también es más abundante en la orina de este período y, en este caso, podría suponer un efecto beneficioso por su capacidad de formar complejos solubles con el oxalato. Estos resultados están en consonancia con los hallados en un estudio realizado en un grupo de preadolescentes franceses, en el que tras analizar la composición de la orina a diferentes horas a lo largo del día, se observó que los valores de los cocientes calcio/creatinina, fosfato/creatinina y magnesio/creatinina aumentaban durante el período nocturno. Asimismo, el estudio de De Santo en Italia<sup>100</sup> también halló mayor eliminación de calcio y magnesio durante la noche.

Queremos insistir en la importancia del cociente calcio/citrato. En el proceso de formación de cristales de sales cálcicas, el citrato actúa formando complejos solubles con el calcio, lo que disminuye la sobresaturación de cualquier compuesto insoluble de dicho ion, sea oxalato o fósforo<sup>48</sup>. Por ello, más que evaluar los solutos por separado hay que valorar su presencia conjunta, debido a que pequeñas diferencias en uno y otro pueden ser decisivas y aumentar mucho el riesgo si se producen en sentido inverso (aumento de calcio y disminución de citrato) o a la inversa. En la orina de la noche, 52 niños presentaron un cociente calcio/citrato  $>0,33$ , circunstancia que sólo se observó en 23 niños en las muestras de la tarde.

Durante el período nocturno también hemos detectado mayor número de alteraciones metabólicas (210 alteraciones en 132 niños) que en la muestra de la tarde

(162 alteraciones en 138 niños), en ambos casos calculadas a partir de los índices urinarios para poder realizar la comparación entre los períodos. Dejando de lado la hiperfosfaturia, por ser una alteración metabólica cuyos límites nos parecen imprecisos para nuestra población, encontramos igualmente un mayor predominio de alteraciones en la orina de la noche (143) respecto a la tarde (73).

Por otro lado, durante la noche se produce una mayor concentración de la orina. Aún en el caso que este hecho no se tradujera en un aumento del índice urinario por encima de valores normales, sí que la concentración urinaria de solutos potencialmente litógenos como el calcio, oxalato o ácido úrico podría alcanzar valores de sobresaturación. Por lo tanto, el análisis del riesgo de cristalización, como hemos visto en el apartado correspondiente, ha mostrado resultados muy superiores en el período nocturno, al que se añade la circunstancia de que la orina permanece más tiempo en el tracto urinario (entre 8 y 10 horas en los niños) que en los otros momentos del día.

Por todo ello, creemos que la muestra de orina de los protocolos de estudio de riesgo litógeno debería incluir en todos los casos la orina correspondiente al período de la noche. Del mismo modo, las estrategias que persigan disminuir este riesgo deben insistir también en este período, posiblemente modificando el hábito alimentario de la cena, aumentando el aporte de frutas, verduras y cereales y limitando el consumo excesivo de carnes y productos lácteos.

## 6.9 Valoración de la historia familiar de litiasis urinaria

La influencia de la carga genética parece jugar un importante papel en la litiasis, de modo que la historia familiar se describe generalmente entre el 45% y el 55%<sup>139</sup> de los casos, especialmente en aquellos en los que subyace una alteración metabólica<sup>7,30,36,119</sup>. El trabajo de Bak<sup>119</sup>, estudiando una serie de niños afectados de litiasis, halla antecedentes familiares en más de la mitad de los niños que presentaron alteraciones metabólicas, mientras que ningún niño con litiasis causada por alteración anatómica, litiasis infecciosa o idiopática refirió esta historia familiar.

Dejando de lado trastornos como la cistinuria o las hiperoxalurias primarias<sup>140</sup>, de herencia autosómica recesiva, la carga genética está también en la base de la hipercalciuria idiopática, el trastorno asociado con más frecuencia a la litiasis en nuestro medio. En este caso, el mecanismo implicado parece ser poligénico y de herencia autosómica dominante<sup>7,141,142</sup>. Existen trabajos que demuestran que los diferentes polimorfismos del receptor de la vitamina D (calcitriol) pueden condicionar una mayor o menor sensibilidad al efecto de esta hormona sobre la absorción intestinal del calcio<sup>143</sup>.

Algunos autores describen mayor prevalencia de antecedentes familiares de litiasis en niños con hipercalciuria (69%), que en niños sanos (22%)<sup>7</sup>. Por el contrario, a pesar de la alta frecuencia con que se hallan familiares afectados de HI en niños diagnosticados de la misma (50% entre los hermanos), ni en el trabajo de Melián<sup>82</sup> ni en otros estudios poblacionales como el de Kruse<sup>77</sup> (en el cual tres niños con hipercalciuria eran hermanos trillizos), se ha conseguido hallar asociación significativa con la presencia de antecedentes familiares de litiasis. Los resultados a veces discordantes de todos estos trabajos, hallan una explicación en el carácter multifactorial de la formación del cálculo, en el que la eliminación excesiva de calcio actúa de forma indudable como factor desencadenante, pero siempre condicionado por la presencia y concentración de los otros factores promotores e inhibidores y de los factores urodinámicos<sup>5</sup>.

El citado estudio de la isla de la Gomera<sup>82</sup>, destaca que el factor insular y la consiguiente endogamia, favorece la perpetuación de las alteraciones condicionadas por determinados genes en la población. La muestra de niños de nuestro estudio,

procedentes en gran parte de familias mallorquinas (el 74% de los casos tenía al menos un progenitor de ascendencia mallorquina), unido a la alta prevalencia de enfermedad litiásica en esta isla, reúne en principio condiciones favorables para el análisis del factor hereditario. De hecho, la presencia de antecedentes familiares de cólicos o litiasis en nuestra muestra, fue similar a la comunicada para el conjunto de la población de Baleares (14,3%) en un importante estudio epidemiológico<sup>2</sup>. En este trabajo, se halló un mayor porcentaje de antecedentes entre las personas afectas de litiasis renal que en la población sana. Las diferencias fueron estadísticamente significativas cuando se analizaron familiares de primer grado (padres, hermanos o hijos) y no significativas cuando se incluyeron familiares de segundo grado (abuelos y/o tíos). Este hecho, unido a la dificultad de recoger con fiabilidad los datos referentes a familiares no directos, ha motivado que hayamos tenido en cuenta únicamente los primeros.

El análisis de la influencia de la historia familiar en la eliminación de los diferentes solutos, se llevó a cabo comparando los valores urinarios observados en el grupo de niños con y sin antecedentes. Los parámetros antropométricos de ambos grupos fueron muy similares, lo cual hace poco probable que las diferencias encontradas puedan atribuirse a diferencias de los mismos.

En el caso concreto del calcio, los resultados observados ponen de relieve la predisposición a eliminar más calcio en orina por parte de algunos niños supuestamente portadores de una carga genética de riesgo. El efecto de la ingesta de lácteos en la merienda, sumado a esta carga genética, explicaría que las diferencias ente los dos grupos en la muestra de orina de la tarde sean más evidentes y estadísticamente significativas, en comparación con la de la noche. Este hecho coincide con la opinión de varios autores, que afirman que la modificación de los factores ambientales puede influir de forma decisiva en la calciuria e incluso tener trascendencia clínica<sup>128,144</sup>. De hecho, existen estudios<sup>145,146</sup> que constatan que la respuesta al consumo de determinados nutrientes, como las proteínas o la sal, sobre el aumento en la eliminación urinaria de calcio, es diferente en niños hipercalcúricos que en los sanos (aumentando más en los primeros) y se propone que ésto puede estar condicionado por factores genéticos.

Los datos relativos al magnesio circulan de forma paralela a lo observado para el calcio, ya que hemos hallado valores más elevados de magnesio en la orina de los niños con antecedentes familiares, siendo las diferencias significativas en el período

de la tarde. Este hecho concuerda con lo esperado, ya que ambos solutos comparten parte de los transportadores a nivel tubular (y además la circulación de ambos solutos se produce en el mismo sentido), de modo que generalmente la hipercalciuria se acompaña de hipermagnesuria<sup>147</sup>. El magnesio, en este contexto de aumento de calcio urinario, podría ejercer un cierto efecto protector frente a la formación de cristales.

Por otro lado, hemos obtenido valores de citrato urinario en la muestra de la tarde superiores en el grupo de niños con antecedentes (a pesar de que las diferencias no han sido significativas). Podríamos pensar que en los niños con antecedentes, estos valores más elevados de citrato podrían compensar el riesgo producido por el aumento del calcio urinario, pero la valoración conjunta de ambos solutos en cada sujeto (mediante el cálculo del cociente calcio/citrato) nos aporta una información muy valiosa y nos demuestra lo contrario. Es precisamente en los niños con historia familiar de litiasis, donde hallamos cocientes calcio/citrato más elevados ( $p < 0,01$ ). Esto nos alerta de que los niños con cifras más elevadas de calcio no son precisamente los que eliminan más citrato (en consonancia con lo esperado aunque no con lo que supondría una circunstancia favorable), sino que los valores ligeramente más elevados de citrato, que hemos observado para el grupo en conjunto, se han producido en los niños sin hipercalciuria. Nuevamente, el cociente calcio/citrato nos permite detectar una situación de riesgo, que la valoración por separado de los solutos urinarios podría no haber detectado.

El mismo análisis del cociente realizado en la orina de la noche, ha dado resultados similares. En este período se produce un descenso de los valores de citrato en toda la población junto con un incremento en los valores de calcio urinario. Por lo tanto, encontramos una serie de niños en los que parecen concurrir dos factores de riesgo: el período nocturno, que es de riesgo por el descenso de citrato urinario entre otros factores y la presencia de antecedentes familiares, que parece estar relacionado con mayor predisposición a eliminar calcio. De este modo, durante la noche y en los niños con antecedentes, observamos los valores máximos del cociente calcio/citrato de todo el estudio. Aunque las diferencias en la eliminación de cada soluto por separado no fueron estadísticamente significativas, el cociente entre ambos mostró  $p < 0,05$  entre los grupos.

Finalmente, la eliminación de fosfato y de ácido úrico en el presente trabajo, no ha mostrado diferencias en función de la historia familiar, e incluso, para el último la eliminación ha sido inferior en los niños con antecedentes. Lo mismo sucede con el

oxalato, pero en este caso las diferencias parecen producirse sobretodo en los percentiles bajos. Desconocemos el modo en que la carga genética puede condicionar este hecho o si por otro lado el factor dietético ejerce mayor influencia. Posiblemente, la ampliación de la muestra pueda en un futuro aportar más claridad sobre este punto.

En el apartado correspondiente a las alteraciones metabólicas, hemos prestado un interés especial a la hipercalciuria y, conforme a lo esperado, parece que existe una mayor presencia de esta alteración en los niños con antecedentes. En el grupo de niños con antecedentes familiares, el porcentaje de niños con índice calcio/creatinina alterado en la muestra de la tarde ha sido superior al del grupo sin antecedentes (39% frente a 9% entre los que tenían antecedentes de primer grado), siendo las diferencias menores en la orina de la noche. Asimismo, al realizar el análisis partiendo de los niños con hipercalciuria, la presencia de antecedentes familiares de primer grado sido superior en estos niños que en los normocalciúricos. De forma paralela a lo observado para la distribución de los valores urinarios, se ha hallado una mayor proporción de casos de cociente calcio/citrato alterado entre los niños con antecedentes familiares, en los dos períodos analizados.

La valoración conjunta de todos estos resultados permite entrever una cierta relación entre los antecedentes familiares y los factores relacionados con un riesgo mayor de generar cálculos. A pesar de ello, no se puede asegurar que ésto sea debido exclusivamente a la herencia. Los factores ambientales, con patrones dietéticos y hábitos similares entre los miembros de la familia<sup>148</sup>, parecen tener un papel tan importante como la herencia. Además, el interés de los factores ambientales se ve incrementado por el hecho de que la mayoría pueden ser modificables y, por tanto, susceptibles de contrarrestar en la práctica el efecto de una posible carga genética de riesgo, ejerciendo un importante papel en el manejo de la litiasis.

En cualquier caso, pensamos que la historia familiar debería ser tenida en cuenta en el diseño de futuras campañas de prevención de la litiasis urinaria, considerando los niños con antecedentes como parte del grupo diana, ya que es muy posible que sean los que más se beneficien de estas medidas.

Asimismo, la diferencia de eliminación de solutos encontrada en algunos casos entre los dos grupos de niños podría justificar que en futuros estudios de descripción de parámetros poblacionales, se plantease identificar (no tanto excluir) en la muestra aquellos niños con antecedentes. Debido a que la carga genética no actúa por igual en

la eliminación urinaria de las diferentes sustancias, creemos que de excluir estos niños se podría correr el riesgo de que los valores obtenidos para algunos solutos no reflejen los reales de la población. Nos ha resultado difícil comparar nuestro análisis relativo a los antecedentes con los de otros trabajos, debido a que en la mayoría de los disponibles en población sana, se omite este dato o no se especifica el tipo de antecedentes investigado. Por ello, pensamos que es importante registrar la historia familiar de litiasis en las muestras de estos estudios, así como el grado de parentesco que se ha investigado.

## CONCLUSIONES



## 7. CONCLUSIONES

1. Los valores de eliminación urinaria de solutos, obtenidos en población infantil sana, pueden ser de gran utilidad para establecer los valores de referencia en nuestro entorno geográfico, para los mismos tipos de muestra. El análisis de la presencia de alteraciones metabólicas en estos niños, pone de manifiesto la necesidad de revisar los valores de corte utilizados para su diagnóstico en nuestra población, especialmente en el caso del fósforo y del oxalato.
2. Hemos hallado una elevada prevalencia de hipercalciuria en la muestra de población infantil analizada. El porcentaje de niños con eliminación urinaria de calcio por encima de los valores normales ha sido de 14,8% en la muestra de la tarde y del 18,5% en la orina del período nocturno.
3. Asimismo, la concentración de fosfato en orina en la muestra analizada ha mostrado valores elevados, 95 mg/dl en la tarde y 102 mg/dl en la noche. Es posible que el fósforo en este caso no condicione por sí solo un riesgo excesivo de cristalización, pero sí es capaz de hacerlo si tenemos en cuenta el pH excesivamente alcalino de estas orinas.
4. El cálculo del “riesgo litógeno” constituye una herramienta muy útil para completar los protocolos básicos de estudio de litiasis, o de niños con prelitiasis clínica.
5. El cálculo del cociente calcio/citrato aporta una información más relevante para el análisis del riesgo litógeno que la valoración de los solutos por separado.
6. El volumen urinario constituye un factor importante, capaz de condicionar la presencia de riesgo en niños sin alteraciones metabólicas urinarias. De los 16 niños sin alteraciones que han presentado riesgo, el 80% tenían diuresis  $<0,5$  ml/kg/h. Por el contrario, aún en presencia de alteraciones metabólicas en orina, el riesgo ha sido negativo en 41 niños, protegidos fundamentalmente por una buena diuresis (el 78% presentaron diuresis  $>0,8$  ml/kg/h en este grupo). Por tanto, conseguir una ingesta hídrica adecuada por parte de la población constituye una medida fundamental para prevenir la litiasis renal.
7. El pH de las muestras de orina analizada ha mostrado valores de 6,1 en la muestra de la tarde y de 6,2 en la nocturna, más elevados de lo esperado.

8. Hemos hallado un elevado porcentaje de niños con riesgo litógeno urinario, que ha alcanzado el 15,3% en la muestra de la tarde y el 54,3% en la de la noche. El 15,3 % de la muestra analizada ha presentado riesgo en ambas muestras, cifra que coincide con la prevalencia de la enfermedad litiásica en Baleares. La formación de cristales en estos niños a lo largo de su vida dependerá de que estas condiciones se mantengan durante un período suficiente, por lo que es muy importante que sean corregidas antes de que tenga lugar la formación del cálculo.
9. La noche constituye un período de mayor riesgo de cristalización. Los estudios sobre litiasis urinaria deberían incluir la orina generada en este período, de forma preferente como orina minutada de 12 o de 24 horas. Si ésto no fuera posible, aconsejamos recoger la primera micción de la mañana.
10. A causa a la variabilidad de la eliminación de calcio en función de la dieta, recomendamos completar el estudio con una orina aislada después de una ingesta, conscientes de que no es representativa de la del día entero en cuanto a eliminación de éste y otros solutos.
11. El análisis de las meriendas revela la necesidad de limitar la ingesta de nutrientes que producen aumento de la eliminación urinaria de calcio, fundamentalmente alimentos salados y azúcares refinados. También se detecta la conveniencia de evitar el exceso de oxalato en orina, por lo que debería limitarse el consumo de chocolate. Asimismo, en los niños con riesgo litógeno se debe prestar especial atención a la cena, limitando el consumo de carnes, de sal y de productos lácteos, en favor de una mayor presencia de verduras, frutas, cereales y legumbres.
12. Se han observado diferencias importantes en algunos resultados en función de los antecedentes familiares, mostrando unas condiciones de riesgo de litogénesis aumentado en los niños con historia familiar de litiasis. Por ello, los estudios de eliminación urinaria de solutos relacionados con esta patología deberían incluir el dato de la historia familiar de los sujetos, especificandon el grado de parentesco que se ha investigado.

## BIBLIOGRAFÍA



## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Ramello A, Vitale C, Marangella M. Epidemiology of nephrolithiasis. *J Nephrol* 2000;13:S65-S70.
2. Grases F, Conte A, March JG, Genestar C, Costa-Bauzá A, Martín M, Vallescar R. Epidemiology of urinary stone disease in the Balearic Islands Community. *Int Urol Nephrol* 1994;26:145-150.
3. Brikowski TH, Lotan Y, Pearle MS. Climate-related increase in the prevalence of urolithiasis in the United States. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:9841-984.
4. Grases F, Costa-Bauzá A, Prieto R. Renal lithiasis and nutrition. *Nutrition Journal* 2006;5:1-7.
5. Grases F, Costa-Bauzá A. Mecanismos de formación de los cálculos renales. En: García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez Iturbe B, Editores. *Nefrología Pediátrica*. 2ª Edición 2006. Biblioteca Aula Médica. p 917-928.
6. Grases F, Ramis M, Villacampa AI, Costa-Bauzá A. Uric acid urolithiasis and crystallization inhibitors. *Urol Int* 1999;62:201-204.
7. Polito C, La Manna A, Cioce F, Villani J, Nappi B, Di Toro R. Clinical presentation and natural course of idiopathic hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol* 2000;15:211-214.
8. Coe FL, Parks JH, Asplin JR. The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N Engl J Med* 1992;327:1141-1152.
9. Roy S, Stapleton FB, Noe HN, Jerkins G. Hematuria preceding calculus formation in children with hypercalciuria. *J Pediatr* 1981;99:712-715.
10. Kalia A, Travis LB. The association of idiopathic hypercalciuria and asymptomatic gross hematuria in children. *J Pediatr* 1981;99:716-719.
11. Moore ES. Hypercalciuria in children. *Contr Nephrol* 1981;27:20-32.
12. García Nieto V, Monge M, Chahin J, Cerrudo R, Cid A. Cólicos del lactante e hipercalciuria. *Rev Esp Pediatr* 1994;50:108-110.
13. Heiliczzer J, Canonigo BB, Bishof NA, Moore ES. Non calculi urinary tract disorders secondary to idiopathic hypercalciuria in children. *Pediatr Clin North Am* 1987;34:711-718.
14. Coe FL, Canterbury JM, Firpo JJ, Reis E. Evidence for secondary hyperparathyroidism in idiopathic hypercalciuria. *J Clin Invest* 1973;52:134-142.
15. Pak CYC, Ohata M, Lawrence EC, Snyder W. The hypercalciurias: causes, parathyroid functions and diagnostic criteria. *J Clin Invest* 1974;54:387-400.

16. Pak CYC. Kidney stones: various forms and treatment. *Nephron* 1979;23:142-146.
17. Barilla DE, Zerweck JE, Pak CYC. A critical evaluation of the role of phosphate in the pathogenesis of absorptive hypercalciuria. *Miner Electrol Metab* 1979;2:302-309.
18. Navarro JF, Teruel JL; Montalbán C; Gallego N, Ortuño J. Hypercalciuria secondary to chronic hypophosphatemia. *Miner Electrol Metab* 1994;20:255-258.
19. Steniche T, Mosekilde L, Christensen MS, Meisen F. A histomorphometric determination of iliac bone remodeling in patients with recurrent renal stone formation and idiopathic hypercalciuria. *APMIS* 1989;97:309-316.
20. Perrone HC, Lewin S, Langman CB, Toporowski J, Marone M, Schor N. Bone effects of the treatment of children with absorptive hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 1992;6:C115.
21. García L, Bercowsky A, Caviedes N, Barilla B, Carrona Y, Martinis R, Bellorin-Font E, Paz V, Weisinger JR. Comparación del contenido mineral óseo entre niños normales e hiper calciúricos. *Nefrología* 1992;12(Supl 2):39.
22. Langman CB. Children with genetic hypercalciuria exhibit thiazide-responsive osteopenia. *Pediatr Res* 1994;35:368.
23. García Nieto V, Ferrández C, Monge M, De Sequera M, Rodrigo MD. Bone mineral density in pediatric patients with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 1997;11:578-583.
24. Dogan H, Tekgul S. Management of Pediatric stone disease. *Pediatr Urol* 2007;8:163-173.
25. Tekin A, Tekgul S, Atsu N, Sahin A, Ozen H, Bakkaloglu M. A study of the etiology of idiopathic calcium urolithiasis in children: hypocitraturia is the most important risk factor. *J Urol* 2000;164(1):162-165.
26. Sikora P, Von Unruh GE, Beck B, Feldkötter M, Zajackowska M, Hesse A, Hoppe B. [13C2] oxalate absorption in children with idiopathic calcium oxalate urolithiasis or primary hyperoxaluria. *Kidney Int* 2008;73(10):1181-1186.
27. Taylor EN, Stampfer MJ, Curghan GC. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in men: new insights after 14 years follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3225-3232.
28. Leumann EP Hoppe B. Urolithiasis in childhood. In: Proesmans W, editors. *Therapeutic strategies in children with renal disease*. Baillieres Clinical Paediatrics 1997;3:317-331.
29. Van Dervoort K, Wiesen J, Frank R, Vento S, Crosby V, Chandra M, Trachtman H. Urolithiasis in pediatric patients: a single center study of incidence, clinical presentation and outcome. *J Urol* 2007; 177(6):2300-2305.

30. Alpay H, Ozen A, Gorkee I, Biyikli N. Clinical and metabolic features of urolithiasis and microlithiasis in children. *Pediatr Nephrol* 2009;24:2203-2209.
31. Santos MI, Hidalgo-Barquero del Rosal E, García Blanco JM. Urolitiasis en la infancia: revisión clínica y epidemiológica de los últimos años en nuestro medio. *Vox Paediatr* 2004;12(1):13-19.
32. Sarica K. Pediatric urolithiasis: etiology, specific pathogenesis and medical treatment. *Urol Res* 2006;34:96-101.
33. Aggour A, Ziada AM, Abdelhamid AZ, Abdelrahman S, Morsi A. Metabolic stone composition in Egyptian children. *J Pediatr Urol* 2009;5(2):132-135.
34. López M, Hoppe B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2010;25(1):49-59.
35. Areses R, Urbieto MA, Ubetagoyena Arrieta M, Mingo M, Arruebarrena D. Evaluación de la enfermedad renal litiasica. Estudio metabólico. *An Pediatr (Barc)* 2004;61(5):418-427.
36. Hoppe B, Kemper M. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol* 2010;25(3):403-13.
37. Pieras E, Grases F, Costa A, et al. Litiasis de Oxalato cálcico monohidrato papilar y de cavidad: estudio comparativo de factores etiológicos. *Arch Esp Urol* 2006;59(2):147-154.
38. Spivacow F, Negri A, Del Valle E, Calviño I, Fradinger E, Zanchetta JR. Metabolic risk factors in children with kidney stone disease. *Pediatr Nephrol* 2008;32:1129-1133.
39. Parivar F, Low R, Stoller M. The influence of diet on urinary stone disease. *J Urol* 1996;155(2):432-440.
40. Remer T. Influence of nutrition on acid-base balance: metabolic aspects. *Eur J Nutr* 2001;40:214-220.
41. Prentice A, Branca F, Decsi T, Michalsen K, Fletcher R, Guesry P, Manz F, Vidailhet M, Pannemans D, Samartín S. Energy and nutrient dietary reference values for children in Europe: methodological approaches and current nutritional recommendations. *Br J Nutr* 2004;92(Suppl 2):S83- S146.
42. Alon US. Medical treatment of pediatric urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2009;24(11):2129-2135.
43. Merlo-Scavia G, Pernas JC. Dieta controlada en oxalatos. En: Salas-Salvadó J, Bonada A, Trallero R, Saló M, Burgos R, editores. *Nutrición y dietética clínica 2ª Edición* 2008. Barcelona. Elsevier Masson. p 481-486.
44. Kaufman D, Kelly J, Curhan G, Anderson T, Dretler S, Preminger G, Cave D. Oxalobacter formigenes may reduce the risk of calcium oxalate kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1197-1203.

45. Mora A. Raquitismo hipofosfatémico familiar. En: Gordillo G, Exeni R, editores. Nefrología Pediátrica 3ª Edición, 2009. Barcelona, Elsevier España. p 414-425.
46. Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorders. Clin Biochem Rev 2003;24:47-66.
47. Grases F, Simonet BM, March JG, Prieto R. Inositol hexakisphosphate in urine: the relationship between oral intake and urinary excretion. Br J Urol Int 2000;85:138-142.
48. Grases F, Costa- Bauzá A, Conte A. Litiasis cálcica: inhibidores de la cristalización. En: JA Lancina, editor. Litogénesis urinaria de origen metabólico. J&C Ediciones médicas 2002. p 59-84.
49. Curhan G, Willett W, Rimm E, Stampfer M. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. N Engl J Med 1993; 328: 833-838.
50. Serra-Majem L, Sánchez A. Epidemiología Nutricional. En: Serra L, Aranceta J, editores. Nutrición y Salud Pública 2ª edición 2006. Barcelona. Elsevier Masson. p 65-71.
51. Serra-Majem L, Ribas L, Aranceta J, Pérez-Rodrigo C, Saavedra P, Peña L. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del Estudio enKid (1998-2000). Med Clin 2003;121(19):725-732.
52. Grupo Colaborativo Español para el estudio de los Factores de Riesgo Cardiovascular en la Infancia. Factores de Riesgo Cardiovascular en la infancia y la adolescencia en España. Estudio Ricardin II: valores de referencia. An Pediatr 1995;43:11-17.
53. Aranceta J, Pérez-Rodrigo C, Serra-Majem L, Ribas L, Quiles-Izquierdo J, Vioque J, Foz M and Spanish Collaborative Group for the Study of Obesity. Influence of sociodemographic factors in the prevalence of obesity in Spain. The SEEDO'97 Study. Eur J Clin Nutr 2001;55:430-435.
54. Dapcic V, Salvador G, Ribas L, Pérez-Rodrigo C, Aranceta J, Serra-Majem L. En: Sociedad Española de Nutrición Comunitaria, editor. Guía de la alimentación saludable 2004.
55. Lama R, Alonso A, Gil-Campos M, Leis R, Martínez V. Obesidad Infantil: recomendaciones del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. An Pediatr 2006;65(6):607-615.
56. Carrascosa A, Fernández JM, Fernández C, Ferrández A, López-Siguero JP, Sánchez E. Estudio transversal de crecimiento 2008. Parte II: valores de peso, talla e índice de masa corporal desde el nacimiento hasta la edad adulta. An Pediatr 2008;68(6):552-569.
57. Worcester EM, Coe FL. Clinical practice. Calcium kidney stones. N Engl J Med 2010;363:954-963.
58. Grases F, Costa Bauzá A, Ramis M, Montesinos V, Conte A. Recurrence of renal lithiasis. Scand J Urol Nephrol 2003;37(6):482-486.
59. Hesse A. Editorial. World J Urol 2005;23:302-303.

60. Strohmaier WL. Economic aspects of evidence-based metaphylaxis. *Urologe A* 2006;45:1406-1409.
61. Arrabal M, Conte A, Lancina A, Ozonas M, Rousseaud A. Aspectos económicos del tratamiento de la litiasis renal. *Actas Urol Esp* 1995;19:486-513.
62. García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez Iturbe B. Pruebas funcionales renales. En: García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez Iturbe B, Editores. *Nefrología Pediátrica*. 2ª Edición. Madrid: Biblioteca Aula Médica, 2006. p 917-927.
63. Yanes MI, Monge M, García Nieto V. Interpretación de las pruebas de función renal. <http://www.sepeap.org>.
64. Urbieta MA, Arriola M, Garrido A, Ugarte B, Areses R. Estudio Haurtxo. Valoración de la creatininemia, creatininuria y aclaramiento de creatinina en niños normales. *Nefrología* 1991;11(4):327-331.
65. Grases F, García-Ferragut L, Costa-Bauzá A, Conte A, García-Raja A. Simple test to evaluate the risk of urinary calcium stone formation. *Clin ChimAct* 1997;263:43-55.
66. Grases F, Costa-Bauzá A, March JG, Söhnel O. Artificial simulation of renal stone formation; influence of some urinary components. *Nephron* 1993;65:77-81.
67. Matos V, Van Melle G, Boulat O, Markert M, Bachmann C, Guignard JP. Urinary phosphate/creatinine, calcium/creatinine, and magnesium/creatinine ratios in a healthy pediatric population. *J Pediatr* 1997;131(2):252-257.
68. Carbonell JM, Vázquez Martul , Baeza J, Vila S, Arnáiz P, Ecija JL. Excreción urinaria de calcio y sodio en niños normales. *Nefrología*. 1999;19(3):223-230.
69. Areses R, Emparanza J, Arriola M, Urbieta MA. Estudio Haurtxo. Valores de referencia de la calcemia y de la calciuria en nuestra población infantil normal. *Calcio en la infancia*. *Nefrología*. 1994;14(5):581-590.
70. Hernández R, Nuñez F, Martínez C, Fons J, Peris A, Brines J. Excreción urinaria de calcio, magnesio, ácido úrico y ácido oxálico en niños normales. *An Esp Pediatr*. 1988;29(2):99-104.
71. De Santo N, Di Iorio B, Capasso G, Paduano C, Stamler R, Langman C, et al. population based data on urinary excretion of calcium, magnesium, oxalate, phosphate and uric acid in children from Cimitile (southern Italy). *Pediatr Nephrol*.1992;6:149-157.
72. Safarinejad MR. Urinary mineral excretion in healthy iranian children. *Pediatr Nephrol* 2003;18:140-144.
73. Mohamed J, Riadh M, Abdellatif N. Urolithiasis in infants. *Pediatr Surg Int* 2007;23:295-299.

74. Lambert J, Agostoni C, Elmadfa I, Hulshof K, Krause E, Livingstone B, Socha P, Pannemans D, Samartín S. Dietary intake and nutritional status of children and adolescents in Europe. *Br J Nutr* 2004;92(Suppl 2):S147-211.
75. Rolland-Cachera MF, Bellisle F, Deheeger M. Nutritional status and food intake in adolescents living in Western Europe. *Eur J Clin Nutr*. 2000;54 (Suppl 1):S41-6.
76. Stapleton F. Childhood Stones. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2002;31:1001-1015.
77. Kruse K, Kratch U, Kruse U. Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 1984;143:25-31.
78. Butani L, Kalia A. Idiopathic hypercalciuria in children—how valid are the existing diagnostic criteria? *Pediatr Nephrol* 2004;19:577-582.
79. Shekarriz B, Lu HF, Stoller ML. Correlation of unilateral urolithiasis with sleep posture. *J Urol* 2001;165:1085-1087.
80. Remer T, Neubert A, Maser-Gluth C. Anthropometry-based reference values for 24h urinary creatinine excretion during growth and their use in endocrine and nutritional research. *Am J Clin Nutr* 2002;75:561-569.
81. Leumann E, Diel A, Matasovic A. Urinary oxalate and glycolate excretion in healthy infants and children. *Pediatr Nephrol* 1990;4:493-497.
82. Melián JS, García Nieto V, Sosa AM. Herencia y prevalencia de hipercalciuria en la población infantil de la isla de La Gomera. *Nefrología* 2000;20(6):510-516.
83. Koyun M, Gür Güven A, Filliz S, Akman S, Akbas H, Baysal YE, Dedeoglu N. Screening for hypercalciuria in schoolchildren: what should be the criteria for diagnosis? *Pediatr Nephrol* 2007;22:1297-1301.
84. Thalassinou NC, Leese B, Latham SC, Jopin GF. Urinary excretion of phosphate in normal children. *Arch Dis Child* 1970;45:269-272.
85. Chen Y, Lee A, Chen C, Chesney RW, Stapleton FB. Urinary mineral excretion among normal Taiwanese children. *Pediatr Nephrol* 1994;8:36-39.
86. Manz F, Kehrt R, Lausen B, Merkel A. Urinary calcium excretion in healthy children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 1999;13:894-899.
87. Sweid HA, Bagga A, Vaswani V, Vasudev V, Ahuja RK, Srivastava RN. Urinary excretion of minerals, oxalate, and uric acid in north Indian children. *Pediatr Nephrol* 1997;11:189-192.

88. Alonso M, Redondo MP, Suárez L. Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Nutrición infantil y salud ósea. *An Pediatr (Barc)* 2010;72(1):80.e1-80.e2.
89. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P, Cha SH. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 2002;417:447-52.
90. Esparza Martín N, García Nieto V. Hipouricemia y manejo renal del ácido úrico. *Nefrología* 2011;31(1):44-50.
91. Stapleton FB, Linshaw MA, Hassanein K, Gruskin AB. Uric acid excretion in normal children. *J Pediatr* 1978;92(6):911-914.
92. Vázquez Martul ,Sánchez Bayle M, Ecija JL, Montalvo N, Sánchez Medina F, Otero J. Valores normales de uricosuria en la infancia. *Nefrología* 1988;8(3):250-254.
93. Matos V, Van Melle G, Werner G, Bardy D, Guignard JP. Urinary oxalate and urate to creatinine ratios in a healthy pediatric population. *Am J Kidney Dis* 1999;34(2):e1-e6.
94. Areses R, Urbieta MA, Arriola M, Arruebarrena D, Garrido A, Mingo T, Ugarte B. Estudio Haurtxo. Valores de referencia del ácido úrico en sangre y orina en la infancia. *Nefrología* 1991;11(4):321-326.
95. Poyrazoğlu HM, Düşünsel R, Yazici C, Durmaz H, Dursun İ, Şahin H, Gündüz Z, Gürgöze MK. Urinary uric acid : creatinine ratios in healthy Turkish children. *Pediatr Int* 2009;51:526–529.
96. Sánchez Bayle M, Martínez Jiménez AL, Ruíz-Jarabo C, Asensio J, Arnaiz P, Vila S, Baeza J. Uricosuria en la infancia y la adolescencia. *Nefrología* 1992;12(3):239-243.
97. Öner A, Erdogan Ö, Çamurdanoğlu D, Demircin G, Bülbül M, Delibas A. Reference values for urinary calcium and uric acid excretion in healthy Turkish children. *Int Pediatrics* 2004;19:154-157.
98. Miyake O, Yoshimura K, Yoshioka T, Koide T, Okuyama A. High urinary excretion level of citrate and magnesium in children: potential etiology for the reduced incidence of pediatric urolithiasis. *Urol Res* 1998;26(3):209-13.
99. Vázquez Martul , Baeza J, Vila S, Arnáiz P, Miguel V, Agostino A, Ecija JL. Eliminación urinaria de citrato, magnesio y oxalato en niños normales. Índices urinarios litogénicos. *Nefrología* 1995;15(6):550-558.
100. De Santo NG, Dilorio B, Capasso G, Capodicasa G, Giordano DR, Aulisio M, Paduano C, Stamler J. Circadian rhythm with acrophase at night for urinary excretion of calcium and magnesium in childhood: population-based data of the Cimitile study in southern Italy. *Miner Electrolyte Metab* 1988;14(4):235-259.
101. Scheinman JI. Primary hyperoxaluria:Therapeutic strategies for the 90's. *Kidney Int* 1991;40:389-399.
102. Areses R, Urbieta 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;12(3):259-263.

103. Cameron MA, Sakhaee K, Moe O. Nephrolithiasis in children. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1587-1592.
104. Zucherman JM, Assimios DG. Hypocitraturia: pathophysiology and medical management. *Rev Urol* 2009;11(3):134-144.
105. Areses R, Arruebarrena D, Arriola M, Mingo T, Ugarte B, Urbieta MA. Estudio Haurtxo. Valores de referencia del citrato en plasma y orina en la edad pediátrica. *Nefrología* 1994;14(3):302-306.
106. Lancina-Martín JA, Rodríguez-Rivera J, Novas Castro S, Rodríguez Gómez I, Fernández Rosado E, Alvarez Castelo L, Blanco Díez A, González Martín M. Factores de riesgo metabólico en urolitiasis cálcica según el sexo y edad de los pacientes. *Actas Urol Esp* 2002;26(2):11-120.
107. Tiselius HG, Berg C, Fornander AM, Nilsson MA. Effects of citrate on the different phases of calcium oxalate crystallization. *Scanning Microsc* 1993;7(1):381-389.
108. Sorkhi H, Ahmadi MH. Urinary calcium to creatinine ratio in children. *Ind J Pediatr* 2006;72(12):1055-1056.
109. Nikibakhsh A, Mahmoodzadeh H, Yekta Z, Zadiéh M, Karamyar M, Ghozavi A. Normal values for random urinary calcium to creatinine ratio in Iranian children. *Iran J Pediatr* 2009;18(3):263-266.
110. Emamghorashi F, Davami MH, Roho R. Hypercalciuria in Jahrom's school-age children. *Iran J Kidney Dis* 2010;4:112-115.
111. Honarpisheh A, Hooman N, Taghavi A. Urinary calcium excretion in healthy children living in Kashan/Iran. *Iran J Pediatr* 2009;19(2):154-158.
112. Tsuchiya K, Kawamura R, Ohtomo Y, Shimizu T, Yamashiro Y, Yamada T, Yamauchi K, Kitagawa T. Low prevalence of hypercalciuria in Japanese Children. *Nephron* 2002;91:439-443.
113. So NP, Osoro AV, Simon SD, Alon US. Normal urinary calcium/creatinine ratios in African-American and Caucasian children. *Pediatr Nephrol* 2001;16:133-139.
114. Vant Hoff W. Aetiological factors in paediatric urolithiasis. *Nephron Clin Pract* 2004;98:45-48.
115. Lande M, Varade W, Erkan E, Niederbracht Y, Schwartz G. Role of urinary supersaturation in the evaluation of children with urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2004;20:491-494.
116. Perrone C, Stapleton BF, Toporovsky J, Schor N. Hematuria due to hyperuricosuria in children: 36-month follow-up. *Clin Nephrol* 1997;48(5):188-291.
117. García- Nieto VM, Sánchez E, Monge M, Luis-Yanes MI, Hernández MJ, Ibáñez A. Longitudinal study, bone mineral density in children diagnosed with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 2009;24:2081-2085.

118. Parks JH, Coe FL. A urinary calcium-citrate index for the evaluation of nephrolithiasis. *Kidney Int* 1986;30(1):85-90.
119. Bak M, Ural R, Agin H, Serdaroglu E, Calkavur S. The metabolic etiology of urolithiasis in Turkish children. *Int Urol Nephrol* 2009;41:453-460.
120. Hoppe B, Leumann E. Diagnostic and therapeutic strategies in hyperoxaluria: a plea for early intervention. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:39-42.
121. Hoppe B, Leumann E, von Unruh G, Laube N, Hesse A. Diagnostic and therapeutic strategies in patients with secondary hyperoxaluria. *Front Biosc* 2003;8:e437-443.
122. García Nieto V, Luis M. Hipercalciuria idiopática. Generalidades, diagnóstico y seguimiento en Atención Primaria. *Bol S Vasco-Nav Pediatr* 2005;38:5-10.
123. Stapleton FB, Mc Kay CP, Noe HN. Urolithiasis in children: the role of hypercalciuria. *Pediatr Ann* 1987;16:984-992.
124. Ghatzali S, Barratt TM. Urinary excretion of calcium and magnesium in children. *Arch Dis Child* 1974;49:97-101.
125. Nordin BE. Assessment of calcium excretion from the calcium/creatinine ratio. *Lancet* 1959;2:368-371.
126. Stapleton FB. Idiopathic hypercalciuria: Association with isolated hematuria and risk for urolithiasis in children. *Kidney Int* 1990;37:807-811.
127. Srivastava T, Alon US. Pathophysiology of hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1659-1673.
128. García Nieto V, Dublan García K, Luis Yanes MI. ¿Los quistes renales simples son otra forma de manifestación de prelitiasis en la infancia? *Nefrología* 2010;30(3):337-341.
129. Esfahani ST, Madani A, Siadati AA, Nabavi M. Prevalence and symptoms of idiopathic hypercalciuria in primary school children of Teheran. *Iran J Pediatr* 2007;17(9):353-358.
130. Reusz GS, Dobos M, Byrd D, Sallay P, Miltényi M, Tulassay T. Urinary calcium and oxalate excretion in children. *Pediatr Nephrol* 2004;9:39-44.
131. Alconcher LF, Castro C, Quintana D, Abt N, Moran L, Gonzalez L, Cella M, Torelli M. Urinary calcium excretion in healthy school-children. *Pediatr Nephrol* 1997;11(2):186-188.
132. Battino B, De Foor W, Coe F, Tackett L, Erhard M, Wacksman J, Sheldon C, Minevich E. Metabolic evaluation of children with urolithiasis: are adult references for supersaturation appropriate?. *J Urol* 2002;168:2568-2571.

133. Porowsky T, Zoch-Zwierz, Konstantynowicz J, Taranta-Janusz K. A new approach to the diagnosis of children's urolithiasis based on the Bonn Risk Index. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1123-1128.
134. Laube N, Hergarten S, Hoppe B, Schmidt M, Hesse A. Determination of the calcium oxalate crystallization risk from urine samples: The Bonn Risk Index in comparison to other risk formulas. *J Urol* 2004;172:355-359.
135. Capolongo G, Sakhaee K, Pak CY, Maalouf NM. Fasting versus 24-h urine pH in the evaluation of nephrolithiasis. *Uro Res* 2011; doi10.1007/s00240-011-0365-y.
136. Hosseini MM, Eshraghian A, Dehghanian I, Irani D, Amini M. Metabolic abnormalities in patients with nephrolithiasis: comparison of first-episode with recurrent cases in Southern Iran. *Int Urol Nephrol* 2010;42:127-131.
137. Milliner L, Stapleton B. Urinary volume in children with urolithiasis. *J Urol* 1989; 141:918-920.
138. Touitou I, Auzéby A, Camus F, Djeridane Y. Twenty-four-hour profiles of urinary excretion of calcium, magnesium, phosphorus, urea, and creatinine in healthy prepubertal boys. *Clin Biochem* 2010;43:102-105.
139. Erbagci A, Erbagci AB, Yilmaz M, Faruc Y, Tarakcioglu M, Yurtseven C. Pediatric Urolithiasis. *Scand J Urol Nephrol* 2003;37:129-133.
140. Leumann E, Hoppe B. The primary hyperoxalurias. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1986-1993.
141. Srivastava T, Schwaderer A. Diagnosis and Management of hypercalciuria in children. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:214-219.
142. Langman CB. The molecular basis of kidney stones. *Curr Opin Pediatr* 2004;16:188-193.
143. Rodrigo MD. Variantes alélicas del receptor de la vitamina D y densidad mineral ósea en niños diagnosticados de hipercalciuria idiopática. Tesis doctoral. Universidad de La Laguna. 2002.
144. Alon US, Berembom A. Idiopathic hypercalciuria of childhood: 4-to11-year outcome. *Pediatr Nephrol* 2000;14:1011-1015.
145. Polito C, Signoriello G, Andreolli S, La Manna A. Urinary urea excretion in idiopathic hypercalciuria of children. *J Pediatr Urol* 2006;2(5):419-423.
146. Polito C, La Manna A, Signoriello G, Lama G. Differing urinary urea excretion among children with idiopathic hypercalciuria and/or hyperuricosuria. *J Pediatr Urol* 2008;4(1):55-59.
147. Pérez González E, Santos Rodríguez F, Coto García E. Homeostasis del magnesio. Etiopatogenia, clínica y tratamiento de la hipomagnesemia. A propósito de un caso. *Nefrología* 2009;29(6):518-524.

148. Pearson N, Biddle SJ, Gorely T. Family correlates of fruit and vegetable consumption in children and adolescents: a systematic review. *Public Health Nutr* 2009;12(2):267-283.



## ANEXOS



## 9. ANEXOS

### Anexo I. Carta de solicitud participación

Estimados padres:

Nos dirigimos a ustedes con objeto de informarles sobre un estudio que estamos llevando a cabo en los centros escolares de Baleares, acerca de la influencia que puede tener la dieta sobre el desarrollo de **litiasis renal** y solicitar su colaboración.

La litiasis renal, también conocida como “piedras del riñón”, es una enfermedad cada vez más frecuente en sociedades desarrolladas como la nuestra. Se calcula que una de cada diez personas la sufrirá en algún momento de su vida. Las piedras en el riñón suelen diagnosticarse en la edad adulta pero cada vez afecta con más frecuencia a niños y en edades también cada vez más tempranas. De hecho, en la Unidad de Nefrología Infantil del Departamento de Pediatría del Hospital Son Dureta y en la Universidad de Química de las Islas Baleares estamos viendo un aumento en el número de casos. Ello hace que todos nosotros: padres, profesores, instituciones sanitarias, etc debemos poner todo nuestro empeño en conocer, combatir y prevenir su aparición.

Antes de formarse la piedra de riñón se han producido unos cambios en la orina que pueden ser detectados y tratados. En nuestra orina además de agua existen una gran cantidad de sustancias disueltas que, según su cantidad y proporción, pueden juntarse entre sí y dan lugar a la formación de arenillas. Estas arenillas por sí solas ya pueden dar problemas como incontinencia urinaria, infecciones de orina, dolores abdominales e incluso cólicos nefríticos.

Una correcta labor de prevención pasa primero por un buen conocimiento de las causas de la enfermedad. Pensamos que la alimentación de los niños es un factor importante como causa de esta enfermedad. Lo que comen los niños influye en la composición de la orina y posiblemente con unos simples cambios en la forma de alimentar estos niños podamos prevenir en muchos casos la aparición de los cálculos. Éste es el propósito del trabajo que estamos realizando de forma coordinada el IUNICS (Instituto Universitario de Ciencias de la Salud) y el Departamento de Pediatría del Hospital Son Dureta con el apoyo del Govern de les Illes Balears. Este estudio incluye a niños y niñas de entre 5 y 12 años de Palma y poblaciones limítrofes.

Si usted accede a participar en este estudio se le pasará un cuestionario con preguntas sobre la alimentación de su hijo. Se les entregará también un bote para la recogida de una muestra de orina que luego analizaremos en el laboratorio. No es necesario sacar muestras de sangre. En todo momento se garantizará el cumplimiento de la Ley de Protección de Datos de Carácter personal 15/1999 y el Real Decreto 1720/2007 así como las normas éticas dictadas en la Declaración de Helsinki y revisiones posteriores.

Para darles información más detallada y aclarar las posibles dudas nos desplazaremos a su centro escolar para tener con ustedes una breve reunión informativa el/los día/s..... a las .....horas y poner en marcha el trabajo en aquellos participantes que ya deseen iniciarlo. El que usted venga a la reunión no le obliga a participar en el estudio.

Desde aquí queremos solicitar su colaboración voluntaria, conscientes de que su interés resulta indispensable para el fin que perseguimos. Siempre se les comunicará los resultados de los análisis practicados.

Rogamos a las personas interesadas, que rellenen la solicitud que se adjunta y la entreguen a la persona de contacto de su centro escolar lo antes posible con objeto de coordinar la fecha de la reunión. Ponemos a su disposición el teléfono..... en el que serán atendidos para solucionar cualquier cuestión o duda que puedan tener desde este momento y durante todo el estudio.

Agradecemos de antemano de colaboración.

Dra. D. Rodrigo  
Pediatra  
Unidad de Nefrología Infantil del HSD

Dra.C. Saez-Torres  
Pediatra

---

D/Dña.....

- Acudiré a la reunión informativa sobre el estudio
- No acudiré a la reunión pero estoy interesado en que mi hijo/a sea incluido en el estudio.

Firma padre/madre:

## Anexo II : Modelo de Consentimiento informado

### CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA UTILIZACIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS (REPRESENTANTE)

Código del Estudio: IB 1160/09 PI

Yo (nombre y apellidos).....en calidad  
de.....(relación con el participante)  
de.....(nombre y apellidos del participante)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con: .....(nombre del investigador)
- Comprendo que la participación del menor es voluntaria.
- Comprendo que puede retirarse del estudio y solicitar la destrucción de su muestra:
  - 1º Cuando quiera
  - 2º Sin tener que dar explicaciones.
  - 3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Comprendo que si decidimos retirarnos del estudio los resultados obtenidos hasta ese momento podrán seguir siendo utilizados pero que no se realizarán nuevos análisis de la muestra.
- Comprendo que como representante, tengo los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición a los datos de carácter personal de acuerdo con lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999 de protección de datos de carácter personal.
- En mi presencia se ha dado a .....(nombre del participante) toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar. Presto mi conformidad para que participe en este estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Al término de la investigación, la muestra será:

- Destruída

**Firma del representante:**

**Firma del investigador:**

**Nombre:**

**Nombre:**

**Fecha:**

**Fecha:**



### Anexo III: Cuaderno de recogida de datos

Código

Iniciales

SEXO    Hombre    Mujer

FECHA NACIMIENTO (dd/mm/aa)   

EDAD     años  meses

COLEGIO \_\_\_\_\_

FECHA CUESTIONARIO   

PESO (Kg)        TALLA (cm)   

FECHA RECOGIDA ORINA   

CODIGO LABORATORIO   

INCIDENCIAS \_\_\_\_\_

--	--	--

## ANTECEDENTES PERSONALES

Prematuridad SI NO E. Gestacional (sem) 

--	--

Peso nacer (g) 

--	--	--	--

Menarquia SI NO (edad) \_\_\_\_\_

- NEFROUROLÓGICOS:

Litiasis renal SI NO \_\_\_\_\_

Cólico SI NO \_\_\_\_\_

Uropatía SI NO \_\_\_\_\_

Enuresis SI NO \_\_\_\_\_

Hábito miccional	Normal	_____
	Polaquiúrico	_____
	Retentor	_____

ITUS SI NO \_\_\_\_\_

Hematuria SI NO \_\_\_\_\_

- OTROS

Diabetes SI NO \_\_\_\_\_

Asma SI NO \_\_\_\_\_

Intolerancia alimentaria SI NO \_\_\_\_\_

### Fármacos

Fluticasona SI NO \_\_\_\_\_

Budesonida SI NO \_\_\_\_\_

Antihistamínico SI NO \_\_\_\_\_

AINE SI NO \_\_\_\_\_

Suplementos	Vitaminas	_____
	Homeopatía	_____
	Ninguno	_____

**ANTECEDENTES FAMILIARES**



• NEFROUROLÓGICOS:

Litiasis renal o dolor cólico	Padre	SI	NO	
	Madre	SI	NO	
	Hermanos	SI	NO	
	Abuelos o tíos	SI	NO	

ITUS	Padre	SI	NO	
	Madre	SI	NO	
	Hermanos	SI	NO	

Hematuria aislada	Padre	SI	NO	
	Madre	SI	NO	
	Hermanos	SI	NO	

Incontinencia o Enuresis (>3 <sup>a</sup> o enuresis rebelde)	Padre	SI	NO
	Madre	SI	NO
	Hermanos	SI	NO

Enfermedad CV (<55 a)	Padre	SI	NO
	Madre	SI	NO

Uropatía	Padre	SI	NO
	Madre	SI	NO

Alzheimer	SI	NO
-----------	----	----



## Anexo IV: Registro alimentario

### REGISTRO CONSUMO ALIMENTARIO DE LA MERIENDA: INSTRUCCIONES

- En este cuestionario deberá ir anotando todos los alimentos y bebidas consumidos en la merienda. Es muy importante no cambiar el régimen habitual de comidas.
- Anotar exclusivamente lo que ha **consumido** la persona encuestada ( es posible que la persona a la que se le realiza el registro no haya consumido todo lo que se le había ofrecido).
- Para evitar que se olvide algún alimento es conveniente anotar todo inmediatamente después de comer.
- En cuanto a la descripción de los alimentos, es importante mencionar la calidad y el **tipo de alimento**: tipo de leche, tipo de pan, etc.
- Siempre que sepa el nombre comercial del producto, anótelo.
- En cuanto a las **cantidades** es importante anotar la cantidad consumida de la forma más exacta posible (sobretudo los lácteos) en forma de: unidades (una galleta, dos manzanas, etc), medidas caseras (cucharada de postre o de sopa, taza de desayuno, taza de café con leche o taza de café pequeña, vaso grande o pequeño, etc).
- Anote todas las dudas que hayan surgido al rellenar el cuestionario.

Muchas gracias por su colaboración.

Código:

Fecha de registro:

MERIENDA	<p>Lácteo ( tipo y cantidad):</p> <p>Pan o cereales (tipo y cantidad):</p> <p>Zumo (tipo y cantidad):</p> <p>Otros:</p>
----------	---

¿Ha hecho ejercicio intenso hoy el niño/a (deporte, fiesta cumpleaños, excursión)? Duración:

## **Anexo VI. Publicaciones**

### **Trabajo 1**

Título: Valores de calcio urinario en escolares sanos de Mallorca: prevalencia de hipercalciuria.

Enviado a: Anales de Pediatría Española

## **Título largo**

Valores de calcio urinario en escolares sanos de Mallorca: prevalencia de hipercalciuria.

## **Título abreviado**

Valores de calciuria en escolares de Mallorca.

## **Autores**

Concepción Sáez-Torres Barroso  
Instituto Universitario de Ciencias de la Salud (IUNICS)  
Universidad de les Illes Balears  
Carretera de Valldemossa km 7,5  
07122 Palma de Mallorca, España

Dolores Rodrigo Jiménez  
Unidad de Nefrología Pediátrica  
Hospital Universitario Son Espases  
Carretera de Valldemossa 79  
07010 Palma de Mallorca, España

Félix Grases Freixedas  
Laboratorio de Investigación en Litiasis renal  
Instituto Universitario de Ciencias de la Salud (IUNICS)  
Universidad de les Illes Balears  
Palma de Mallorca, España

Ana María García Raja  
Laboratorio de Análisis Clínicos  
Hospital Universitario Son Espases  
Palma de Mallorca, España

Cristina Cobo  
Laboratorio de Análisis Clínicos  
Hospital Universitario Son Espases  
Palma de Mallorca, España

Guillem Frontera Juan  
Departamento de Estadística, Unidad de Investigación  
Hospital Universitario Son Espases  
Palma de Mallorca, España

Dirigir la correspondencia a:

Concepción Sáez-Torres Barroso  
Universidad de les Illes Balears  
Palma de Mallorca, España  
e-mail: [currisaez@telefonica.net](mailto:currisaez@telefonica.net)  
Teléfono: 616431820

Recuento de palabras: 2988  
Fecha de envío: 12 Junio 2011

## **Resumen**

**Introducción:** La hipercalciuria es la alteración metabólica urinaria hallada con más frecuencia tanto en individuos sanos como en personas afectas de litiasis renal. La eliminación urinaria de calcio depende de factores genéticos y de factores dietéticos propios de cada población. Se analizan los valores de calciuria de una muestra de escolares sanos, con objeto de disponer de datos de referencia en nuestra población infantil.

**Material y métodos:** se estudiaron 183 escolares, entre 5 y 12 años. Se recogieron muestras de orina aislada, después de la merienda, y orina de 12 horas nocturna, determinando en ellas el cociente calcio/creatinina.

**Resultados:** el índice calcio/creatinina no varió en función del sexo ni de la edad. La correlación entre este parámetro en los dos tipos de muestra fue buena ( $r=0,63$ ). La eliminación de calcio fue superior en la muestra nocturna ( $P_{50}=0,12$  mg/mg) que en la de la tarde ( $P_{50}=0,08$  mg/mg). Asimismo, el grupo de niños con antecedentes familiares de litiasis presentó, en ambas muestras, cifras de calciuria superiores a la del grupo de niños sin antecedentes. La prevalencia de hipercalciuria fue de 14,8% en la orina de la tarde y de 18,5% en la muestra de 12 horas.

**Conclusiones:** los valores de calcio urinario en la población estudiada, así como la prevalencia de hipercalciuria, han sido superiores a los descritos en nuestro entorno geográfico, especialmente en la orina nocturna. Los niños con antecedentes familiares de litiasis han mostrado mayor eliminación de calcio que los niños sin antecedentes.

## **Palabras clave**

Urolitiasis, hipercalciuria, calcio urinario, antecedentes familiares, escolares sanos.

## **Abstract**

**Introduction:** hypercalciuria is the most common urinary metabolic abnormality found in healthy population and in stone former patients. Urinary calcium excretion is conditioned by genetic and dietetic factors, especific to each geographical area. We describe urinary concentrations of calcium in healthy school children in Mallorca in order to assess reference values as well as prevalence of hypercalciuria in our population.

**Subjects and methods:** 183 children (aged 5 to 12 years) were studied. Two urine samples were collected: a random urine sample, 2 hours after afternoon snack, and a 12-hour overnight sample. Calcium/creatinine was calculated as well as correlation coefficient. Data regarding family history of lithiasis was also recorded.

**Results:** Calcium urinary excretion was constant among the different age and sex groups. Correlation coefficient between the two different types of samples was  $r=0.63$ . Calcium excretion was higher in overnight samples ( $P_{50}=0.12$  mg/mg) than in random samples ( $P_{50}=0.08$  mg/mg). Children with a positive family history of lithiasis showed increased calcium excretion, compared to those children without lithiasic relatives. Prevalence of hypercalciuria was of 14.8%, when considering random samples, and 18.5% in overnight urines.

**Conclusions:** urinary calcium excretion values in our population were higher than those reported in similar studies, as well as it was the prevalence of hypercalciuria. The increased calcium excretion, conditioned by a genetic factor, may explain the higher prevalence of lithiasis in relatives of hypercalciuric children.

## **Keywords**

Urolithiasis, urinary calcium, hypercalciuria, family history, healthy school children

## Introducción

La etiología de la litiasis infantil ha sufrido un cambio en los países desarrollados, pasando de un predominio de las causas infecciosas a una mayor presencia de las alteraciones metabólicas<sup>1</sup>. Un ejemplo de ello es el hecho de que en el Reino Unido, la proporción de litiasis infecciosa ha bajado del 63% al 30% en las tres últimas décadas<sup>2</sup>, mientras que en este y otros países desarrollados, el porcentaje de alteraciones metabólicas en pacientes litiásicos ha aumentado hasta situarse entre el 44% y el 84%<sup>3,4</sup>. La detección precoz de estas alteraciones y su corrección en edades tempranas es uno de los objetivos principales de la profilaxis de la litiasis renal. Para llevar a cabo esta labor es necesario disponer de valores de referencia actualizados y adecuados a la población, cuyas características socioculturales y étnicas los hacen muy dependientes del área geográfica estudiada.

Entre estas alteraciones, la hipercalciuria idiopática (HI) es de especial importancia debido a que es la anomalía metabólica más frecuente tanto en población asintomática como en pacientes con litiasis renal, sean niños o adultos<sup>5</sup>. La presencia de HI en pacientes pediátricos afectados de litiasis renal varía entre el 34 y el 54%<sup>6,7,8</sup>. En nuestro país, el porcentaje de niños con litiasis en los que se detecta la presencia de HI se sitúa entre el 22%<sup>9</sup> y el 50%<sup>10</sup>.

La influencia de la carga genética parece jugar un importante papel en la litiasis, y la historia familiar se describe generalmente entre el 45- 55%<sup>11</sup> de los casos, especialmente en aquéllos en los que subyace una alteración metabólica<sup>12,13</sup>. En el caso de la HI, a diferencia de otros trastornos de herencia autosómica recesiva como la cistinuria o las hiperoxalurias primarias, el mecanismo implicado parece ser poligénico y de transmisión autosómica dominante<sup>14,15</sup>.

El diagnóstico de HI implica el hallazgo de una eliminación de calcio superior a 4 mg/kg/día en, al menos, dos muestras de orina consecutivas. Dada la dificultad de recoger correctamente la muestra de orina de 24 horas, es comúnmente aceptado también como criterio diagnóstico el hallazgo de un valor del cociente calcio/creatinina, en una muestra aislada de orina distinta de la primera del día, superior a 0,20<sup>5</sup>.

El objetivo del presente trabajo es el de describir los valores de eliminación de calcio en orina en una muestra de escolares sanos de Mallorca, estudiar la prevalencia de HI en la misma y relacionar los datos obtenidos con la presencia de historia familiar de litiasis.

## Material y métodos

Entre Mayo de 2009 y Abril de 2010, se estudiaron 184 niños y niñas entre 5 y 12 años de edad, procedentes de varios colegios de Mallorca. Se excluyeron del estudio los niños con patología o tratamiento farmacológico susceptible de alterar la eliminación urinaria de calcio. De forma previa a la puesta en marcha del estudio, se obtuvo la aprobación del Comité de Ética de Investigación Clínica de les Illes Balears y de la Fiscalía de Menores, así como el consentimiento informado de los padres de los participantes.

Se recogieron datos referentes a historia de cólicos o litiasis urinaria en padres y/o hermanos. Se analizaron dos muestras de orina de cada participante. Una muestra de micción aislada, recogida en bote pequeño estéril, entre una y dos horas después de la merienda y una muestra de orina minutada de 12 horas, en bote con timol. Esta última corresponde a la orina generada en el período del final de la tarde, incluyendo la cena, y la noche, en un intento de reflejar la influencia de la dieta y la actividad física del niño y representar en la medida de lo posible la composición de la orina de 24 horas. La determinación de calcio se llevó a cabo mediante test colorimétrico con o-cresolftaleína con reactivos de Roche, en un autoanalizador Modular PP (Roche Diagnostics, Indianapolis, USA). En ambas muestras de orina se calculó el cociente calcio/creatinina (Ca/Cr), expresado en mg/mg.

Se calcularon las medias con sus desviaciones estándar (DE) e intervalos de confianza al 95%, así como los percentiles. Se probó la hipótesis de igualdad entre variables continuas mediante el test t de Student o el test de la U de Mann-Whitney si no se cumplían las condiciones de normalidad. Para el cálculo de la correlación lineal entre variables, se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman y el índice kappa para valorar el grado de concordancia entre diagnósticos. Se utilizó el programa SPSS para Windows v.15.

## Resultados

En este estudio se incluyeron un total de 184 escolares: 98 niños (53,3%) y 86 niñas (46,7%). Para el análisis del factor edad sobre el índice Ca/Cr se establecieron cuatro grupos de edad (tabla 1), según los puntos de corte usados habitualmente en la bibliografía. La presencia de antecedentes (AF) de cólicos o litiasis renal en padres y/o hermanos se encontró en 31 niños (16,8%). Se desconoce la historia familiar de 4 niños (2,1%) que fueron adoptados. Las características antropométricas de los grupos de niños con y sin antecedentes fueron similares entre sí, no presentando diferencias significativas con los parámetros descritos para el conjunto de la población (tabla 2).

Los valores del cociente Ca/Cr no siguieron una distribución normal (fig.1). Dicho cociente se mantuvo estable en los diferentes grupos de edad (fig.2), así como entre sexos ( $p > 0,05$ ). La media del índice Ca/Cr fue, en las muestras de orina aislada y orina minutada de los niños, de 0,11 mg/mg (IC 95% 0,09-0,13) DE= 0,09 mg/mg y 0,14 mg/mg (IC 95% 0,12-0,16) DE= 0,12 mg/mg respectivamente y en las niñas, de 0,10 mg/mg (IC 95% 0,08-0,12) DE =0,08 mg/mg en orina aislada y 0,13 mg/mg (IC 95% 0,11-0,15) DE= 0,11 mg/mg en orina minutada.

Los valores del cociente Ca/Cr de la población en conjunto se han presentado en función de los percentiles (tabla 3). El rango de valores es similar para los dos períodos en los que se ha recogido las muestras, pero en la orina nocturna se observa mayor número de niños con valores elevados de calciuria, siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ).

Los resultados observados en los grupos de los niños con antecedentes familiares de litiasis revelan una mayor eliminación de calcio en orina que los que no tienen antecedentes (fig.3), tanto en las muestras de orina aislada de la tarde como en la orina nocturna. A pesar de ello, las diferencias sólo han sido estadísticamente significativas en la muestra de la tarde.

La prevalencia de HI en nuestra serie, definida como el hallazgo de un valor de índice Ca/Cr  $> 0,20$  mg/mg, ha sido de 14,8% en la muestra de orina aislada de la tarde y 18,5% en la muestra de orina de 12 horas nocturna. A pesar de que se detectó mayor número de alteraciones en el sexo masculino, la diferencia no alcanzó significación estadística. En el grupo de escolares con antecedentes familiares, el porcentaje con HI en la muestra de la tarde ha sido superior al del grupo sin antecedentes (39% frente a 9%). Al igual que en la comparación de los valores de calcio urinario, estas diferencias han sido menores en la orina de la noche y estadísticamente no significativas (22,6% de sujetos con HI en el grupo con antecedentes frente a 16,2% en el otro grupo). Asimismo, al realizar el análisis

partiendo de los niños con HI en orina aislada, la presencia de antecedentes familiares (48,0%) ha sido superior a la de los niños sin HI (12,3%), con diferencias estadísticamente significativas. Repitiendo este análisis en el índice de la muestra de la noche, el porcentaje de escolares con antecedentes en los grupos con y sin HI ha sido de 29,0% y 16,1% respectivamente ( $p>0,05$ )

La correlación hallada para los valores de cociente calcio/creatinina entre los dos tipos de muestras analizadas en cada participante ha sido moderada  $r=0,63$  (fig.4). La concordancia entre los diagnósticos de “índice Ca/Cr alterado”, según el punto de corte de 0,2 mg/mg, de las orinas de la tarde y de la noche, ha sido baja ( $\kappa=0,36$ ).

## Discusión

Las muestras de orina minutada son las que mejor representan la eliminación real de solutos a lo largo del día, ya que tienden a minimizar el efecto puntual de una determinada ingesta<sup>16</sup>. La dificultad que conlleva la recogida de orina de todo el día, especialmente en los días laborables y la posibilidad de obtener valores de referencia a partir de muestras más fáciles de obtener, motiva la necesidad de alternativas más sencillas como la orina aislada y la de 12 horas. El cálculo del cociente entre la concentración de un determinado soluto y la creatinina en orina, proporciona información muy valiosa para el diagnóstico de alteraciones metabólicas<sup>17,18</sup>.

En nuestro estudio, no hemos hallado diferencias valorables en el cociente Ca/Cr en los diferentes grupos de edad ni en función del sexo. Este hecho ha sido constatado de forma unánime en la literatura para niños mayores de 4 años hasta la adolescencia<sup>19-21</sup>, y nos ha permitido presentar los resultados de forma global para el conjunto de la población. Asimismo, en la orina nocturna encontramos más cantidad de calcio que en la orina de la tarde. Durante la noche, la tendencia a la acidosis metabólica que se produce por el ayuno así como a la acidosis respiratoria derivada de un mayor acúmulo de CO<sub>2</sub>, parece ser compensada, en parte, por un incremento de la reabsorción ósea, aumentando la cantidad de calcio urinario en este período<sup>22,23</sup>.

A la hora de comparar los resultados de nuestra población con los de otros estudios poblacionales, (Tabla 4) es importante tener muy en cuenta las condiciones en que han sido tomadas las muestras, ya que la cantidad de calcio presente en orina está muy condicionada por la ingesta previa realizada. De este modo, observamos que nuestros valores de cociente Ca/Cr en orina aislada son superiores a los del estudio de Kruse<sup>24</sup>, cuyas muestras fueron también recogidas en período post-absortivo. También hemos obtenido valores ligeramente superiores a los comunicados por Matos<sup>5</sup> al considerar el conjunto de nuestra población. Ahora bien, esta diferencia desaparece en nuestro grupo de niños sin antecedentes familiares de litiasis, lo que constituye una comparación más correcta que la anterior, dado que en el estudio suizo excluyó a los niños con estos antecedentes. Con respecto a los estudios poblacionales llevados a cabo en nuestro país, nuestros resultados son similares a los valores que hallamos descritos por Melián y cols<sup>26</sup> para la isla de la Gomera, población donde la prevalencia de hipercalciuria es de las más altas publicadas. También son similares a los descritos por Carbonell y cols<sup>27</sup> en niños madrileños pero ligeramente superiores a los del estudio Haurtxo realizado en el País Vasco<sup>28</sup>. En estos casos debemos destacar que las muestras fueron tomadas en ayunas.

Nos ha llamado la atención la elevada prevalencia de HI en los niños de nuestro estudio, si la comparamos con los datos publicados en población infantil sana. La prevalencia de hipercalciuria en población infantil de nuestro país, definida por un hallazgo de cociente calcio/creatinina en micción aislada superior a 0,2 mg/mg, se sitúa entre 6,5 y 7,8%<sup>29</sup>. En la isla de la Gomera se han encontrado las tasas de prevalencia de HI más elevadas, oscilando entre el 10,6 y 28% según las zonas de la isla<sup>26</sup>. En este trabajo, el diagnóstico de hipercalciuria se estableció en una muestra de orina aislada recogida después de desayunar y el valor límite de la normalidad empleado (0,2 mg/mg) coincidió con el percentil 95 de su población control, compuesta por niños sanos de un colegio de Santa Cruz de Tenerife. Pensamos que la muestra de la tarde de nuestro estudio, si bien no es exactamente la misma, podría compararse con ésta ya que también recoge la composición de la orina después de una ingesta. En este contexto, observamos que el porcentaje de niños con hipercalciuria en nuestra población es muy similar al conjunto de población de La Gomera (16%), ambas cifras muy superiores a las encontradas en Santa Cruz (3,8%). Debemos destacar que en el estudio canario se incluyeron adolescentes (población en la que la hipercalciuria puede quedar enmascarada por el aumento de las necesidades óseas de calcio)<sup>30,31</sup> y ésto puede haber sobreestimado la prevalencia de hipercalciuria en el conjunto de nuestra población con respecto a la suya. Aún así, pensamos que las diferencias encontradas con su grupo control, nos permiten mantener la hipótesis de que nuestra isla constituye otra zona geográfica con una alta prevalencia de este trastorno en niños. El factor genético y cultural propio de cada población, puede introducir variaciones importantes en los parámetros urinarios, incluso en poblaciones cercanas geográficamente, como se aprecia en el estudio canario y plantea la necesidad de hallar valores de referencia adaptados a cada entorno.

Es también interesante comparar nuestras cifras de hipercalciuria con las de otro estudio, realizado en Turquía sobre una amplísima muestra (n=2143) de niños y niñas entre 7 y 14 años<sup>32</sup>. En la segunda orina de la mañana, después de desayunar, el 12,5% de los niños presentaron un cociente Ca/Cr superior a 0,21. Esta elevada tasa de prevalencia de HI no se confirmó posteriormente en las muestras de orina de 24 horas de estos niños, ya que la calciuria fue superior a 4mg/kg/24h sólo en el 25% de los niños con índice alterado. En base a sus resultados, los autores se plantean hasta qué punto es fiable el cálculo del índice en orina aislada como método de diagnóstico de hipercalciuria. En nuestra población, a pesar de la buena correlación hallada entre los valores del índice Ca/Cr en los dos tipos de muestra, similares a las publicadas en otros trabajos<sup>28</sup>, la concordancia entre los diagnósticos de HI definidos en cada una, ha sido escasa. La determinaciones en orina aislada no parecen, por lo

tanto, una alternativa fiable para sustituir a las de 12 o 24h en el diagnóstico clínico definitivo de las alteraciones metabólicas. A pesar de ello, a causa de la dificultad de recoger la orina del día entero en los niños, el empleo de la muestra de micción aislada puede ser una herramienta útil en el despistaje de HI, siempre que se estandaricen adecuadamente las condiciones de recogida de la muestra, se disponga de valores límite de la normalidad actualizados para una determinada población infantil y se realicen determinaciones seriadas en los casos de sospecha.

En cuanto a la valoración de la historia familiar de litiasis urinaria en relación con la HI, algunos autores describen mayor prevalencia antecedentes familiares de litiasis en niños con hipercalciuria (69%) que en niños sanos (22%)<sup>15</sup>. Por el contrario, a pesar de la alta frecuencia con que se hallan familiares afectados de HI en niños diagnosticados de la misma (50% entre los hermanos), ni en el trabajo de Melián<sup>26</sup> ni en otros estudios poblacionales como el de Kruse<sup>24</sup> (en el cual tres niños con hipercalciuria eran hermanos trillizos), se ha conseguido hallar asociación significativa con la presencia de antecedentes familiares de litiasis. Los resultados a veces discordantes de todos estos trabajos, hallan una explicación en el carácter multifactorial de la formación del cálculo, en el que la eliminación excesiva de calcio actúa de forma indudable como factor desencadenante, pero siempre condicionado por la presencia y concentración de los otros factores promotores e inhibidores y de los factores urodinámicos<sup>33</sup>.

El citado estudio de la isla de la Gomera, destaca que el factor insular y la consiguiente endogamia, favorece la perpetuación de las alteraciones condicionadas por determinados genes en la población. La muestra de niños de nuestro estudio, procedentes en gran parte de familias mallorquinas, unido a la alta prevalencia de enfermedad litiásica en esta isla, reúne en principio condiciones favorables para el análisis del factor hereditario. De hecho, la presencia de antecedentes familiares de cólicos o litiasis en nuestra muestra, fue similar a la comunicada para el conjunto de la población de Baleares (14,3%) en un importante estudio epidemiológico<sup>34</sup>. En este trabajo, se halló un mayor porcentaje de antecedentes entre las personas afectas de litiasis renal que en la población sana. Las diferencias fueron estadísticamente significativas cuando se analizaron familiares de primer grado (padres, hermanos o hijos) y no significativas cuando se incluyeron familiares de segundo grado (abuelos y/o tíos). Este hecho, unido a la dificultad de recoger con fiabilidad datos referentes a familiares no directos, ha motivado que hayamos tenido en cuenta únicamente los primeros.

En el caso concreto del calcio, las diferencias observadas ponen de relieve la predisposición a eliminar más cantidad por parte de algunos niños supuestamente portadores de una carga genética de riesgo. A pesar de ello, no se puede asegurar que esto sea debido exclusivamente a la herencia, ya que los factores ambientales, con patrones dietéticos y hábitos similares entre los miembros de la familia, pueden tener un papel importante. El efecto de la ingesta de lácteos en la merienda, sumado a esta carga genética, explicaría que las diferencias entre los dos grupos en la muestra de orina de la tarde sean más evidentes y estadísticamente significativas, en comparación con la de la noche. Este hecho concuerda con la opinión de varios autores, respecto a que la modificación de los factores ambientales puede influir de forma decisiva en la calciuria<sup>31</sup> e incluso tener trascendencia clínica, ejerciendo un importante papel en el manejo de la litiasis.

En conclusión, la eliminación de calcio en orina en nuestra población ha presentado valores elevados, similares a las de otras poblaciones en las que la prevalencia de HI es elevada. El calcio urinario es mayor durante el período nocturno, por lo que los valores determinados en la orina minutada de este período de riesgo aumentado, complementados con los datos de una muestra de orina aislada tras una ingesta, posiblemente constituyen una opción fiable y sencilla para detectar casos de sospecha de hipercalciuria.

Asimismo, la diferencia de eliminación de calcio encontrada en relación con los antecedentes de litiasis, podría justificar que en los estudios descriptivos de parámetros poblacionales, se plantease analizar los datos teniendo en cuenta este factor, especificando el grado de parentesco que se ha investigado.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## **Bibliografía**

1. Cameron MA, Sakhaee K, Moe O. Nephrolithiasis in children. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:1587-1592.
2. Vant Hoff W. Aetiological factors in Paediatric Urolithiasis. *Nephron Clin Pract.* 2004;98:c45-c48.
3. Spivacow F, Negri A, Del Valle E, Calviño I, Fradinger E, Zanchetta JR. Metabolic risk factors in children with kidney stone disease. *Pediatr Nephrol.* 2008;32:1129-1133.
4. Lande M, Varade W, Erkan E, Niederbracht Y, Schwartz G. Role of urinary supersaturation in the evaluation of children with urolithiasis. *Pediatr Nephrol.* 2004;20:491-494.
5. García Nieto V, Luis M. Hipercalciuria idiopática. Generalidades, diagnóstico y seguimiento en Atención Primaria. *Bol S Vasco-Nav Pediatr.* 2005;38:5-10.
6. Stapleton FB, Mc Kay CP, Noe HN. Urolithiasis in children: the role of hypercalciuria. *Pediatr Ann.* 1987;16:984-992.
7. Bak M, Ural R, Agin H, Serdaroglu E, Calkavur S. The metabolic etiology of urolithiasis in Turkish children. *Int Urol Nephrol.* 2009;41:453-460.
8. Sarica K. Pediatric urolithiasis: etiology, specific pathogenesis and medical treatment. *Urol Res.* 2006;34:96-101.
9. Areses R, Urbietá MA, Ubetagoyena Arrieta M, Mingo M, Arruebarrena D. Evaluación de la enfermedad renal litiasica. Estudio metabólico. *An Pediatr (Barc).* 2004;61(5):418-427.
10. Santos MI, Hidalgo-Barquero del Rosal E, García Blanco JM. Urolithiasis en la infancia: revisión clínica y epidemiológica de los últimos años en nuestro medio. *Vox Paediatr.* 2004;12(1):13-19.
11. Erbagci A, Erbagci AB, Yilmaz M, Faruc Y, Tarakcioglu M, Yurtseven C, et al. Pediatric Urolithiasis. *Scand J Urol Nephrol.* 2003;37:129-133.
12. Polito C, La Manna A, Cioce F, Villani J, Nappi B, Di Toro R. Clinical presentation and natural course of idiopathic hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol.* 2000;15:211-214.
13. Alpay H, Ozen A, Gorkee I, Biyikli N. Clinical and metabolic features of urolithiasis and microlithiasis in children. *Pediatr Nephrol.* 2009;24:2203-2209.
14. Srivastava T, Schwaderer A. Diagnosis and Management of hypercalciuria in children. *Curr Opin Pediatr.* 2009;21:214-219.
15. Polito C, La Manna A, Nappi B, Villani J, Di Toro R. Idiopathic hypercalciuria and hyperuricosuria: family prevalence of nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol.* 2000;14:1102-1104.

16. Butani L, Kalia A. Idiopathic hypercalciuria in children—how valid are the existing diagnostic criteria? *Pediatr Nephrol*. 2004;19:577-582.
17. Hoppe B, Kemper M. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(3):403-13.
18. Stapleton FB. Childhood Stones. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2002;31:1001-1015
19. Manz F, Kehrt R, Lausen B, Merkel A. Urinary calcium excretion in healthy children and adolescents. *Pediatr Nephrol*. 1999;13:894-899.
20. Reusz G, Dobos M, Byrd D, Sallay P, Miltényi M, Tulassay T. Urinary calcium and oxalate excretion in children. *Pediatr Nephrol*. 1995;9:39-44.
21. De Santo N, Di Iorio B, Capasso G, Paduano C, Stamler R, Langman C, et al. population based data on urinary excretion of calcium, magnesium, oxalate, phosphate and uric acid in children from Cimitile (southern Italy). *Pediatr Nephrol*. 1992;6:149-157.
22. Touitou I, Auzéby A, Camus F, Djeridane Y. Twenty-four-hour profiles of urinary excretion of calcium, magnesium, phosphorus, urea, and creatinine in healthy prepubertal boys. *Clin Biochem* .2010;43:102-105.
23. De Santo NG, Dilorio B, Capasso G, Capodicasa G, Giordano DR, Aulisio M, Paduano C, Stamler J. Circadian rhythm with acrophase at night for urinary excretion of calcium and magnesium in childhood: population-based data of the cimitile study in southern Italy. *Miner Electrolyte Metab*. 1988;14(4):235-259.
24. Kruse K, Kratch U, Kruse U. Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. *Eur J Pediatr* .1984; 143: 25-25.
25. Matos V, Van Melle G, Boulat O, Markert M, Bachmann C, Guignard JP. Urinary phosphate/creatinine, calcium/creatinine, and magnesium/creatinine ratios in a healthy pediatric population. *J Pediatr* 1997;131(2):252-257.
26. Melián JS, García Nieto V, Sosa AM. Herencia y prevalencia de hipercalciuria en la población infantil de la isla de La Gomera. *Nefrología*. 2000;20(6):510-516.
27. Carbonell JM, Vázquez Martul , Baeza J, Vila S, Arnáiz P, Ecija JL. Excreción urinaria de calcio y sodio en niños normales. *Nefrología*. 1999;19(3):223-230.
28. Areses R, Emparanza J, Arriola M, Urbieta MA. Estudio Haurtxo. Valores de referencia de la calcemia y de la calciuria en nuestra población infantil normal. Calcio en la infancia. *Nefrología*. 1994;14(5):581-590.
29. Hernández R, Nuñez F, Martínez C, Fons J, Peris A, Brines J. Excreción urinaria de calcio, magnesio, ácido úrico y ácido oxálico en niños normales. *An Esp Pediatr*. 1988;29(2):99-104.
30. Srivastava T, Alon US. Pathophysiology of hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1659-1673.

31. García Nieto V, Dublan García K, Luis Yanes MI. ¿Los quistes renales simples son otra forma de manifestación de prelitiasis en la infancia? *Nefrología*. 2010;30(3):337-341.
32. Koyun M, Gür Güven A, Filliz S, Akman S, Akbas H, Baysal YE, Dedeoglu N. Screening for hypercalciuria in schoolchildren: what should be the criteria for diagnosis? *Pediatr Nephrol* 2007;22:1297-1301.
33. Grases F, Costa-Bauzá A. Mecanismos de formación de los cálculos renales. En: García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez Iturbe B, Editores. *Nefrología Pediátrica*. 2ª Edición. Biblioteca Aula Médica, 2006. p 917-927.
34. Grases F, Conte A, March JG, Genestar C, Costa-Bauzá A, Martín M, Vallescar R. Epidemiology of urinary stone disease in the Balearic Islands Community. *Int Urol Nephrol* 1994;26:145-150.

## Tablas y Figuras

Tabla 1: Distribución de la muestra del estudio en función de los grupos de edad y el sexo.

Grupos edad	Niños	Niñas	Total
5-6 años	22	19	41
7-8 años	31	30	61
9-10 años	30	25	55
11-12 años	15	12	27

Tabla 2: Características antropométricas del conjunto de la población estudiada.

	Edad (años)	Peso (kg)	Talla (cm)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	SC (m <sup>2</sup> )
	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)
Niños	8,3 (1,9)	30,7 (7,5)	134,4 (11,5)	16,8 (2,1)	1,1 (0,2)
Niñas	8,2 (2,0)	30,6 (9,0)	132,4 (12,8)	17,1 (2,2)	1,1 (0,2)
Total	8,3 (1,9)	30,7 (8,2)	133,5 (12,1)	16,9 (2,2)	1,1 (0,2)

IMC: índice de masa corporal, SC: superficie corporal

Tabla 3: Distribución percentilada de los valores de Índice calcio/creatinina (mg/mg) en micción aislada (oa) y en las muestras de 12 horas, para el conjunto de la población

	Percentiles								
	3	5	10	25	50	75	90	95	97
ICa/Cr oa	0,01	0,01	0,02	0,03	0,08	0,15	0,25	0,30	0,34
ICa/Cr 12h	0,03	0,04	0,04	0,07	0,12	0,18	0,25	0,29	0,35

Tabla 4: Índice calcio/creatinina (mg/mg) en micción aislada: Valores de percentiles hallados en diferentes estudios poblacionales

Estudio	P <sub>50</sub>	P <sub>75</sub>	P <sub>90</sub>	P <sub>95</sub>	P <sub>97</sub>
Kruse	0,07	-	0,15	-	0,21
Mato	-	-	-	0,26	-
Koyun	0,08	0,14	0,22	0,29	-
Carbonell *	-	-	-	0,29	-
Areses *	0,07	0,12	0,21	-	0,29
Melián (La Gomera)	-	-	-	0,30	-
Melián (Santa Cruz)	-	-	-	0,19	-
Estudio actual (global)	0,08	0,15	0,25	0,30	0,34
Estudio actual (sin AF)	0,07	0,12	0,19	0,27	0,29

\* En estos trabajos, las muestras de orina aislada fueron recogidas en la segunda micción de la mañana en ayunas. El resto de muestras han sido tomadas después de la ingesta

Sin AF: Valores en el subgrupo de niños sin antecedentes de cólicos o litiasis en familiares de primer grado

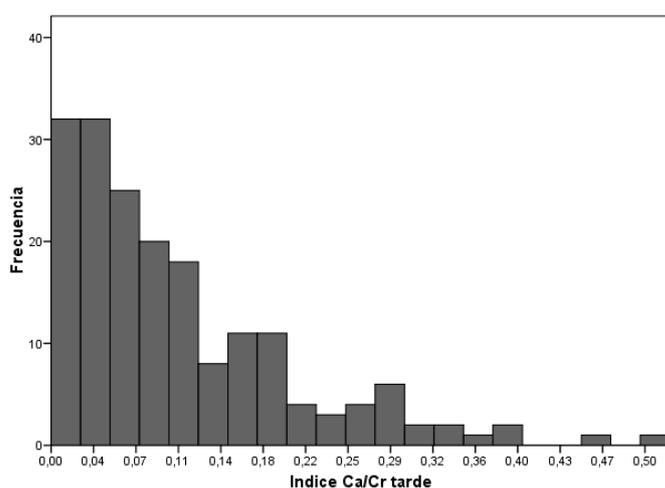


Figura 1 Gráfico de distribución de los valores del índice calcio/creatinina (mg/mg) en las muestras de orina aislada

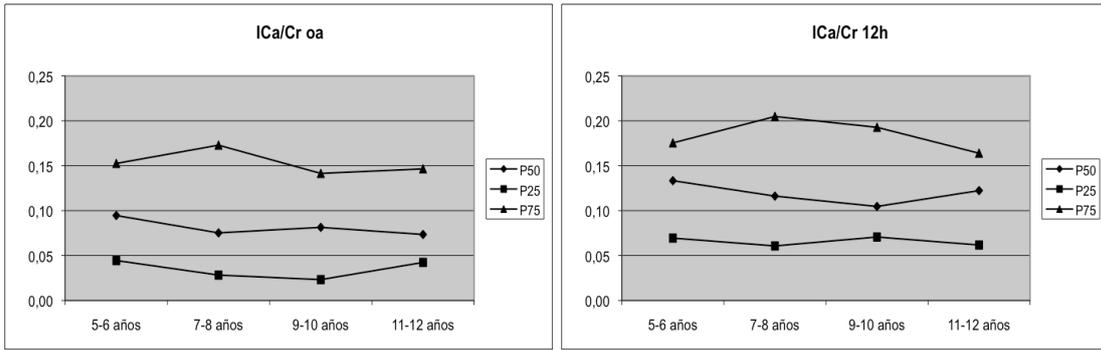


Figura 2: Valores del índice calcio/creatinina (mg/mg) en función de la edad, en las muestras de orina aislada (oa) y orina de 12 horas nocturna.

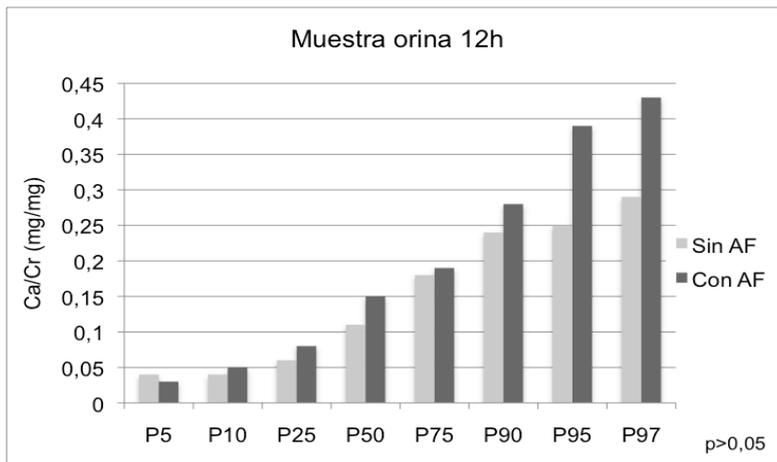
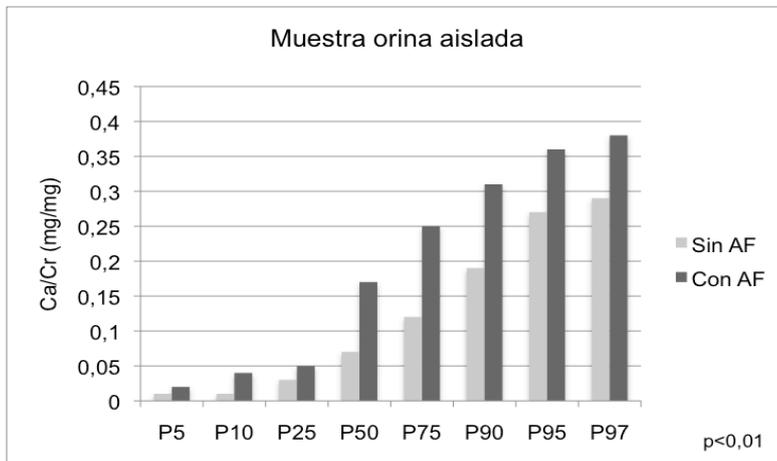


Figura 3: Valores de los percentiles del cociente calcio/creatinina (mg/mg) en los niños con y sin antecedentes familiares (AF) de litiasis urinaria.

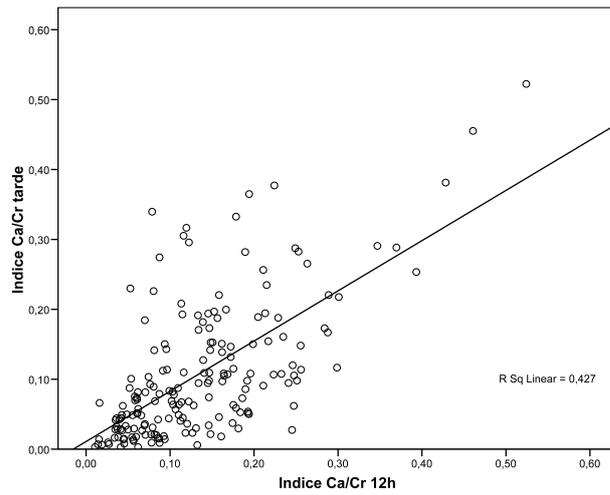


Figura 4: Correlación entre el índice calcio/creatinina de orina aislada y el de la muestra de 12 horas.

## **Trabajo 2**

Título: Urinary excretion of calcium, magnesium, phosphate, citrate, oxalate and uric acid by healthy Spanish school children.

Enviado a: Journal of Pediatrics

**Title**

Urinary excretion of calcium, magnesium, phosphate, citrate, oxalate and uric acid by healthy Spanish school children

**Authors**

Concepción Sáez-Torres Barroso (MD)  
University Institute of Health Sciences Research (IUNICS)  
University of Balearic Islands  
07122 Palma de Mallorca, Spain

Félix Grases Freixedas, (Prof,PhD)  
University Institute of Health Sciences Research (IUNICS)  
University of Balearic Islands  
07122 Palma de Mallorca, Spain

Dolores Rodrigo Jiménez (MD,PhD)  
Department of Pediatric Nephrology  
Son Espases University Hospital  
07010 Palma de Mallorca, Spain

Ana María García Raja (PhD)  
Laboratory Department  
Son Espases University Hospital  
07010 Palma de Mallorca, Spain

Cristina Cobo (Chemist)  
Laboratory Department  
Son Espases University Hospital  
Palma de Mallorca, Spain

Javier Lumbreras ( PhD)  
Department of Pediatric Nephrology  
Son Espases University Hospital  
07010 Palma de Mallorca, Spain

Guillem Frontera Juan (MD)  
Department of Statistics  
Son Espases University Hospital  
07010 Palma de Mallorca, Spain

Corresponding and reprint request author:

Concepción Sáez-Torres Barroso  
University Institute of Health Sciences Research (IUNICS)  
University of Balearic Islands  
Carretera de Valldemossa km 7,5  
07122 Palma de Mallorca, Spain  
e-mail: [currisaez@telefonica.net](mailto:currisaez@telefonica.net)  
Telephone number: 00 34 616431820

## Abstract

**Objective:** To describe the urinary concentrations of calcium (Ca), phosphate (P), uric acid (Ur), citrate (Cit), oxalate (Ox) and magnesium (Mg) in healthy Spanish school children, and to assess the correlation between parameters measured in spot urine samples and those collected following a 12-hour overnight period.

**Study design:** Urine samples were obtained from 184 children (5–12 years): a spot sample collected in the afternoon, and a 12-h overnight collected sample.

Solute/creatinine (Cr) and 24-h solute excretion was calculated.

**Results:** The solute/creatinine ratios decreased with participant age except for the Ca/creatinine ratio. The concentrations of excreted Ca and P were higher than previously reported in similar populations. The 5th percentile for Mg was 0.03 mg/mg in spot samples and 0.08 mg/mg in overnight samples. The Cit concentration was low at night ( $562 \pm 209$  mg/g) relative to afternoon samples ( $728 \pm 305$  mg/g), and the highest values occurred in girls. The 95th percentile for Ox/Cr was 36.5 mg/mg. The mean for Ur was 0.61 mg/mg.

**Conclusions:** The diagnosis of urinary metabolic abnormalities should be based on reference values that are specific for the studied population. We present data from overnight and spot urine samples, adapted to age and sex groups.

## Keywords

urolithiasis, urinary metabolic abnormalities, hypercalciuria, hyperphosphaturia, hyperoxaluria, hyperuricosuria, hypocitraturia, hypomagnesuria

## Introduction

Etiological factors contributing to the increased prevalence of renal lithiasis have changed in recent decades from predominantly infectious factors to metabolic abnormalities. In developed countries metabolic factors can be identified in 44–85% of lithiasic patients [1–3]. Urinary risk factors for stone formation include elevated concentrations of calcium (Ca), phosphate (P), oxalate (Ox) and uric acid (Ur), and low concentrations of crystallization inhibitors including citrate (Cit) and magnesium (Mg).

Identifying children at increased risk of stone formation is of particular importance because of the high risk of recurrence (up to 60–70%) [4] and the potential morbidity of the disease. For these reasons clinicians need reference values identifying the normal range for urine composition. However, the relevant data on children are scarce, especially for different age and sex subsets.

An additional factor impeding early detection and treatment of children at risk of urolithiasis is that it is often difficult to perform proper urine collections in such individuals. Although 24-h urine samples have widely been regarded as the “gold standard” for diagnosis of metabolic abnormalities, for lithiasic disease a 12-h overnight sample may be an adequate substitute [5]. During the night there is a high risk of crystallization because the urinary Ca and P concentrations are higher than during the day [6–7], and metabolic acidosis induced by overnight fasting may decrease Cit excretion [8]. The risk is also increased because more concentrated urine remains longer in the upper urinary tract (typically 8–10 h in children). Therefore, it is possible that an overnight (12 h) sample may provide clinicians with useful information for identifying children at risk, while also being suitable to the children and their families.

The aims of this study were: (1) to report urinary levels of Ca, Mg, P, Cit, Ur and Ox in overnight (12 h) urine samples and samples collected randomly from healthy school children; (2) to determine whether correlations were evident between specific parameters measured in each sample; and (3) to assess whether random urine samples are an alternative to those collected at specified times.

## Materials and Methods

Between May 2009 and April 2010 we studied a total of 184 children aged 5–12 years (98 boys and 86 girls) attending various schools in Mallorca, Spain. Prior to commencement of the study we obtained ethics committee approval and the informed consent from children's parents. Children with chronic disease and those on medication were excluded from the study. Participants were asked not to change their usual food consumption patterns and physical activity during the period of the study. The height and weight of each child in the study was measured, and family histories of renal lithiasis were recorded.

Two urine samples were collected from each participant: a spot sample taken in the afternoon 2 h following light food intake, and a sample collected 12 h after commencement of the evening meal but prior to consumption of food in the following morning (the overnight sample). The urine samples were collected in chemically clean plastic bottles, and thymol was added as a preservative in each bottle used for the overnight samples.

Samples were transported to the laboratory and analyzed 3–4 h following collection. The solute concentrations in the samples were measured using a Modular Autoanalyzer (Roche Diagnostics, Indianapolis, USA). Urinary P was measured by the ammonium molybdate reduction method, Mg by colorimetric reaction with xylydyl blue, Ca by colorimetric reaction with *o*-cresolphthalein, Ur by the uricase method, and creatinine (Cr) using a kinetic Jaffe method. All analyses were performed using reagents supplied by Roche. Urinary Cit was measured spectrophotometrically by enzymatic assay using a test kit (Boehringer Mannheim, Germany). Urinary Ox was determined enzymatically using the oxalate oxidase/peroxidase method (LTA, Milano, Italy). Because of the complexity of the method Ox was only measured in the overnight samples.

For both the spot and overnight urine samples the solute/Cr ratios were calculated. To avoid inclusion of improperly collected samples the values for 24-h

solute excretion were calculated from those overnight samples with Cr concentrations of 15–25 mg/kg/day.

The percentile values of the urinary concentrations were calculated empirically using SPSS statistical software, version 15.0. The Spearman's test was used to assess the correlation between solute/Cr ratios and 24-h urinary excretion. Statistical significance between sexes or age groups was determined using the two tailed student's *t*-test where the data were normally distributed, or the Mann-Whitney U-test where this was not the case.

## Results

A total of 184 children were included in the study. The mean age was  $8.3 \pm 1.9$  years (5–6 years: 41 children; 7–8 years: 61 children; 9–10 years: 55 children; 11–12 years: 27 children). Anthropometric data for the participants showed no differences between sexes. A family history of renal lithiasis in first degree relatives (parents or siblings) was recorded for 31 participants (16.8%).

Urinary Ca/Cr, Mg/Cr, Ur/Cr, P/Cr, Cit/Cr and Ox/Cr (oxalate only measured in overnight samples) ratios were calculated in the samples obtained from all 184 children. Measurements of daily solute excretion were only calculated for the 146 children whose 24-hour urinary Cr values were 15–25 mg/kg.

The results are expressed as percentile values (Tables I to III) because urinary excretion of many of the analyzed substances did not follow a Gaussian distribution. The tables show results for the participants overall only when those values were similar for boys and girls and among different age groups. Where significant differences were found the percentile values are presented according to age group or sex.

### *Calcium*

Urinary excretion of Ca was remarkably constant in the various age and sex groups. The concentrations did not follow a Gaussian distribution. The mean urinary Ca/Cr ratio was  $0.11 \pm 0.09$  mg/mg for the spot urine samples and  $0.13 \pm 0.11$  mg/mg for the overnight samples. For all participants the 50th percentile value was 0.08 (random urine) and 0.12 mg/mg (overnight urine). The 24-h excretion (mg/kg/24-h) ranged from 0.39 to 6.98, with a median value of 2.14 and a mean of  $2.5 \pm 2.8$ . Children with a family history of urolithiasis showed increased amounts of urinary Ca relative to those with no history of stone formation among relatives (Table IV).

### *Phosphate*

Urinary P excretion was greater in boys than in girls. The P/Cr ratio decreased with age. The 95th percentiles for the overnight samples decreased from 1.74 mg/mg at 5–6 years to 1.32 mg/mg at 11–12 years, and from 2.1 to 1.3 mg/mg for the spot

urine samples from these age groups, respectively. The 24-h P excretion followed a normal distribution, so the mean values were similar to those of the 50th percentile. When urinary P was expressed as mg/kg/24-h the mean value for boys was  $21.7 \pm 5.7$ , and for girls was  $18.2 \pm 5.5$ . These values were  $1062 \pm 273$  and  $949 \pm 255$  when phosphaturia was related to total body surface area (mg/24-h/1.73 m<sup>2</sup>).

### *Magnesium*

Mg excretion was less in random urine samples than in overnight urine samples. The lower values of the percentile distribution were responsible for these differences. Thus, the 5th percentile value for the Mg/Cr ratio calculated for all participants was 0.04 mg/mg for the random urine samples and 0.08 mg/mg for the overnight samples.

The mean value for the Mg/Cr ratio was  $0.12 \pm 0.06$  for the random samples and  $0.15 \pm 0.05$  mg/mg for the overnight samples. For both sexes, magnesuria expressed as mg/kg/24-h was higher at 5–6 years (median value 3.4 mg/kg) and decreased with age (median value 2.3 mg/kg at 11–12 years).

### *Uric acid*

Ur excretion was greater in boys than in girls, but the differences were only statistically significant for the overnight samples. Urinary Ur/Cr ratios decreased with age, and for all age groups the concentrations were lower in overnight samples (median 0.55 mg/mg in random samples and 0.61 mg/mg in overnight samples). When uricosuria was related to body surface there were no differences among age groups. The 24-h Ur excretion followed a normal distribution, so the mean values ( $552 \pm 167$  for boys and  $478 \pm 148$  for girls) were very similar to those corresponding to the 50th percentile.

### *Oxalate*

Ox was only measured in overnight samples. The Ox/Cr ratios ranged from 11.5 to 38.2 mmol/mol in the 5–6 year group, and from 7.3 to 25.6 mmol/mol in the 11–12 year group. No differences were evident between sexes for the Ox/Cr ratios and the

24-h calculated Ox excretion. The 95th percentile daily Ox excretion value for all participants was 34.2 mg/24-h/1.73 m<sup>2</sup>.

#### *Citrate*

The urinary Cit concentrations followed a Gaussian distribution and were higher for boys than for girls, but the differences were only statistically significant for the Cit/Cr ratios. The Cit/Cr ratios showed little variation among the various age groups, and therefore the data for all participants are presented.

The mean Cit excretion was less in the overnight samples (525 ± 203 mg/g for boys and 588 ± 220 mg/g for girls samples) than in the afternoon samples (662 ± 258 mg/g for boys, and 802 ± 344 mg/g for girls).

The mean daily Cit excretion expressed as mg/kg/24-h was 10.3 ± 4.1 for boys and 11.1 ± 4.1 for girls. When related to total body surface area citraturia was 506 ± 196 mg/24-h/1.73 m<sup>2</sup> for boys and 536 ± 194 mg/24-h/1.73 m<sup>2</sup> for girls.

#### *Correlation between parameters measured in random and overnight samples*

For all analyzed substances the correlation between the solute/Cr ratios and the solute excretion, each measured in the overnight 12-h samples, was  $r > 0.7$ ; this indicates that the samples selected for calculating the 24-hour excretion were properly collected. The correlation between the solute/Cr ratios measured in the two samples obtained from each participant was only good for Ca ( $r = 0.63$ ); for the other analytes the correlations ranged from 0.44 to 0.54. The correlation coefficients between the solute/Cr ratios of the spot urine samples and the daily solute excretion were even lower ( $r < 0.43$ ), except for calcium ( $r = 0.60$ ).

## Discussion

The early detection and treatment of several metabolic abnormalities that predispose individuals to kidney stone formation is of major importance in decreasing the incidence of renal lithiasis [9]. Reference values used for the diagnosis of such abnormalities in pediatric clinical practice are usually obtained from studies of healthy child populations, but the data are scarce because of the difficulty in carrying out studies of this kind. A problem arises when data obtained in one study are used as a reference for different populations or for urine samples collected under different conditions.

In the current study urinary solutes were measured in spot urine samples and in samples obtained following a defined 12-h overnight period that included the evening meal. The latter has the advantage of being easy to collect, and because collection begins in the evening, it reflects food intake and physical activity, which are the main factors influencing urine composition. On the other hand, random urine sampling is extensively used in the diagnosis of urinary abnormalities [10-12], and the values for children sampled in this way may be most helpful to clinicians. The results show that the composition of urine in the children in our study is different from that of children from other geographical areas.

There are few data regarding urinary P excretion in healthy children. We found that the urinary P/Cr ratios in our population were higher than those reported by Matos et al. [13]. This is of particular relevance as the 95th percentile values from the Swiss population, which were measured in second morning non-fasting samples, are used to establish the diagnostic level for hyperphosphaturia. About 40% of the children in our study had urinary P/Cr ratios beyond this level. A similar situation occurred in comparison of our values for P excretion in relation to body weight or total surface area with those reported by Chen et al. for a matched age group of Taiwanese children [14]. They reported a mean 24-h P excretion of  $12.5 \pm 8.1$ , while in our population it was  $20.8 \pm 57$ , which is closer to that reported in Italian children by De Santo et al. [15].

Therefore, we consider that our results provide normative data regarding urinary P excretion that may be more suitable for populations similar to ours.

Hypercalciuria is the most common metabolic abnormality in lithiasic patients and the healthy population [16]. Urinary Ca concentrations are highly dependent on food intake, increasing after calcium, sodium, animal protein, and glucose ingestion [17,20] Thus, in reporting reference values for Ca excretion it is very important that the urine samples are collected under standardized conditions.

The levels of Ca in urine show worldwide variability. The values found in the children in the present study are high relative to those in other studies conducted under similar conditions [13,18]. Our 95th percentile values for Ca/Cr are similar to those reported in certain geographical areas with an increased prevalence of hypercalciuria [19,20]. When calciuria is expressed as 24-h excretion, our 95th and 97th percentile values are higher than reported in other studies in Spain [21,22], Germany [23] and the USA [24].

A noteworthy finding of the current study was that when children with a family history of urolithiasis were excluded from the analysis the values for urinary Ca resemble those reported for second morning fasting samples obtained from children in other Spanish studies. In spot samples taken after food ingestion and in overnight samples the urinary Ca concentration was higher in those with a family history of lithiasis. This finding is consistent with the fact that apart from the environment, genetics plays an important role in idiopathic hypercalciuria [8,17]. Whether children with a family history of lithiasis should be included in population-based studies is controversial. In our opinion such children should not be excluded because genetic factors are not always involved to the same extent in the excretion of other solutes, but the data should be carefully gathered so that this issue can be comprehensively addressed.

Hypocitraturia is also a common metabolic disorder that increases the risk of urolithiasis. [3,25] However, the normal range for urinary Cit excretion is not well

defined for children, in part because of the great diversity of data regarding urinary Cit excretion. The 3rd or 5th percentile values of the Cit/Cr ratios or the 24-h excretion reported in healthy children may be useful for the diagnosis of hypocitraturia. Urinary Cit excretion in the children in the present study was similar to that observed in comparable previous studies [21,26]. The greater excretion of Cit by girls than by boys has also been observed in other populations [10,25] suggesting that reference values should be reported separately for each sex.

Although the Ur/Cr ratio has been reported in previous studies to sharply decrease with age [27], this trend may not have been so marked in our study because the youngest children were not included. The values for Ur excretion were similar to those reported by Stapleton in the United States [27] ( $520 \pm 147$  mg/kg/1.73 m<sup>2</sup>), and slightly lower than in studies conducted in Spain by Areses et al. [21] ( $600 \pm 140$  mg/kg/1.73 m<sup>2</sup>). These differences may be a consequence of the lower levels of Ur in overnight samples relative to the afternoon samples, a phenomenon that has also been previously described [28]. It is possible that the organic acid load produced during the fasting period may be responsible, as the excretion mechanisms for these acids in the tubule are dependent on uric acid resorption.

Our results for urinary Mg in the overnight samples are similar to those reported by Vázquez et al [26] in the Spanish population, but the Mg values in the random urine samples are more similar to those found by Matos et al. in children of the same age in Switzerland [13], measured in second morning non-fasting urine. Low urinary Mg excretion is a particular risk factor in lithiasic disease because Mg is an inhibitor of Ca–Ox salts. In this study we observed differences among the low percentile values for Mg excretion, with increased values during the night period. A variation in Mg excretion between day and night has been reported previously [6,7]. These observations suggest that overnight urine samples may not be the most appropriate for hypomagnesuria screening, and that an additional urine sample collected during the day may be better for this purpose.

The measurement of Ox in urine is markedly affected by the analytical method used, making this an important consideration when comparing results among different studies. The values we found for urinary Ox are lower than those reported in other studies using the same analytical method [26,29]. However, the laboratory reagents differed, which may explain the observed differences. Grases et al. [5] showed that Ox concentrations > 30 mg/l are potentially lithogenic. In our study 22% of children had Ox concentrations above this threshold value but, surprisingly, none were considered hyperoxaluric according to the existing diagnostic criteria for this metabolic abnormality [1,10,25]. In this context, it is noteworthy that a critical review [12] of methods used for the diagnosis of idiopathic hypercalciuria concluded that for evaluation of urological consequences it would be acceptable to use a different definition of hypercalciuria than that used for population studies of other pathologies, such as osteoporosis. In our opinion, this statement could also be applied to Ox. Most studies of urinary Ox excretion were designed for the screening of primary oxalurias [29,30] and in some the participants were requested to not eat oxalate-rich food on the day of sample collection or the previous day. As the level of urinary Ox that is able to initiate Ca salt crystallization in healthy people is lower than that observed in primary oxalurias, a lower threshold value for Ox/Cr may be required for identification of children at risk.

The poor correlation between the spot and overnight samples with respect to most urinary analytes in our study makes it difficult to determine whether values in random urine samples are representative of daily excretion. In our opinion analysis of overnight urine samples will give reliable results for screening of children at risk of stone formation. The addition of a random urine sample, collected after a meal, may be a useful complementary tool, especially with respect to the diagnosis of Mg- and Ca-related abnormalities.

The present study reports the urinary excretion concentrations of solutes involved in renal lithiasis in samples from a healthy population, obtained under typical conditions of diet and physical activity. Because of varying conditions among

populations, these data may be a useful adjunct to reference values used in the diagnosis of urinary metabolic abnormalities in children.

## References

1. Alpay H, Ozen A, Gorkee I, Biyikli N. Clinical and metabolic features of urolithiasis and microlithiasis in children. *Pediatr Nephrol* 2009;24:2203-2209.
2. Vant Hoff W. Aetiological factors in Paediatric Urilithiasis. *Nephron Clin Pract* 2004;98:c45-c48.
3. Spivacow F, Negri A, Del Valle E, Calviño I, Fradinger E, Zanchetta JR. Metabolic risk factors in children with kidney stone disease. *Pediatr Nephrol* 2008;32:1129-1133.
4. Grases F, Costa Bauzá A, Ramis M, Montesinos V, Conte A. Recurrence of renal lithiasis. *Scand J Urol Nephrol* 2003;37(6):482-486.
5. Grases F, García-Ferragut L, Costa-Bauzá A, Conte A, García-Raja A. Simple test to evaluate the risk of urinary calcium stone formation. *Clin Chim Act* 1997;263:43-55.
6. Touitou I, Auzéby A, Camus F, Djeridane Y. Twenty-four-hour profiles of urinary excretion of calcium, magnesium, phosphorus, urea, and creatinine in healthy prepubertal boys. *Clin Biochem* 2010;43:102-105.
7. De Santo NG, Dilorio B, Capasso G, Capodicasa G, Giordano DR, Aulisio M, Paduano C, Stamler J. Circadian rhythm with acrophase at night for urinary excretion of calcium and magnesium in childhood: population-based data of the Cimitile study in southern Italy. *Miner Electrolyte Metab.* 1988;14(4):235-259.
8. López M, Hoppe B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2010;25(1):49-59.
9. Dogan H, Tekgul S. Management of Pediatric stone disease. *Pediatr Urol* 2007;8:163-173.
10. Hoppe B, Kemper M. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol* 2010;25(3):403-13.
11. Cameron MA, Sakhaee K, Moe OW. Nephrolithiasis in children. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1587-1592.
12. Butani L, Kalia A. Idiopathic hypercalciuria in children – how valid are the existing diagnostic criteria? *Pediatr Nephrol* 2004;19:577-582.

13. Matos V, Van Melle G, Boulat O, Markert M, Bachmann C, Guignard JP. Urinary phosphate/creatinine, calcium/creatinine, and magnesium/creatinine ratios in a healthy pediatric population. *J Pediatr* 1997;131(2):252-257.
14. Chen Y, Lee A, Chen C, Chesney RW, Stapleton FB. Urinary mineral excretion among normal Taiwanese children. *Pediatr Nephrol* 1994;8:36-39.
15. De Santo N, Di Lorio B, Capasso G, Paduano C, Stampler R, Langman C, Stampler J. Population based data on urinary excretion of calcium, magnesium, oxalate, phosphate and uric acid in children from Cimitile (southern Italy). *Pediatr Nephrol* 1992;6(2):149-157.
16. Polito C, La Manna A, Cioce F, Villani J, Nappi B, Di Toro R. Clinical presentation and natural course of idiopathic hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol*. 2000;15:211-214.
17. Srivastava T, Alon US. Pathophysiology of hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1659-1673.
18. Kruse K, Kratch U, Kruse U. Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 1984;143:25-31.
19. García-Nieto V, Claverie-Martín F. Urolithiasis, idiopathic hypercalciuria and insularity. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1331-1332.
20. Koyun M, Gür Güven A, Filliz S, Akman S, Akbas H, Baysal YE, Dedeoglu N. Screening for hypercalciuria in schoolchildren: what should be the criteria for diagnosis? *Pediatr Nephrol* 2007;22:1297-1301.
21. Areses R, Urbieto MA, Ubetagoyena M, Mingo M, Arruebarrena D. Evaluación de la enfermedad renal litiasica. Estudio metabólico. *An Pediatr (Barc)* 2004;61(5):418-427.
22. Carbonell JM, Vázquez Martul , Baeza J, Vila S, Arnáiz P, Ecija JL. Excreción urinaria de calcio y sodio en niños normales. *Nefrología*. 1999;19(3):223-230.
23. Manz F, Kehrt R, Lausen B, Merkel A. Urinary calcium excretion in healthy children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 1999;13:894-899.

24. So NP, Osoro AV, Simon SD, Alon US. Normal urinary calcium/creatinine ratios in African-American and Caucasian children. *Pediatr Nephrol* 2001;16:133-139.
25. Stapleton BF. Childhood stones. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2002;31:1001-1015.
26. Vázquez Martul M, Baeza J, Vila S, Arnáiz P, Miguel V, Agostino A, Ecija JL. Eliminación urinaria de citrato, magnesio y oxalato en niños normales. Índices urinarios litogénicos. *Nefrología* 1995;15(6):550-558.
27. Stapleton FB, Linshaw MA, Hassanein K, Gruskin AB. Uric acid excretion in normal children. *J Pediatr* 1978;92(6):911-914.
28. Öner A, Erdogan Ö, Çamurdanoglu D, Demircin G, Bülbül M, Delibas A. Reference values for urinary calcium and uric acid excretion in healthy Turkish children. *Internat Pediatrics* 2004;19:154-157.
29. Leumann E, Dietl A, Matasovic A. Urinary oxalate and glycolate excretion in healthy infants and children. *Pediatr Nephrol* 1990;4:493-497.
30. Hoppe B, Leuman E. Diagnostic and therapeutic strategies in hyperoxaluria: a plea for early intervention. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:39-42.

## Tables and Figures

Table I: Percentile values for solute/creatinine ratios in random urine samples. Where statistically significant differences were found between sexes or age groups the values are presented separately.

	Age (years)	Percentiles									
		3 <sup>rd</sup>	5 <sup>th</sup>	10 <sup>th</sup>	25 <sup>th</sup>	50 <sup>th</sup>	75 <sup>th</sup>	90 <sup>th</sup>	95 <sup>th</sup>	97 <sup>th</sup>	
Ca/Cr (mg/mg)	5-12	0.01	0.01	0.02	0.03	0.08	0.15	0.25	0.30	0.34	
Mg/Cr (mg/mg)	5-6	0.08	0.08	0.08	0.10	0.15	0.19	0.24	0.26	0.27	
	7-8	0.03	0.03	0.04	0.07	0.11	0.18	0.24	0.25	0.28	
	9-10	0.03	0.03	0.05	0.06	0.10	0.12	0.14	0.19	0.20	
	11-12	0.03	0.04	0.05	0.05	0.08	0.10	0.15	0.17	0.19	
Ur/Cr (mg/mg)	5-6	0.46	0.46	0.49	0.60	0.68	0.81	0.91	1.00	1.15	
	7-8	0.31	0.33	0.42	0.52	0.65	0.77	0.86	0.86	0.91	
	9-10	0.36	0.37	0.39	0.47	0.53	0.66	0.78	0.84	0.99	
	11-12	0.16	0.30	0.31	0.39	0.46	0.63	0.77	0.84	1.06	
P/Cr (mg/mg)	boys	5-6	0.55	0.59	0.91	1.03	1.16	1.49	2.01	2.10	2.16
		7-8	0.37	0.44	0.50	0.78	1.08	1.40	1.58	1.73	1.85
		9-10	0.50	0.54	0.67	0.78	1.00	1.33	1.50	1.93	2.12
		11-12	0.43	0.43	0.56	0.70	1.03	1.13	1.32	1.33	1.33
	girls	5-6	0.79	0.79	0.99	1.08	1.27	1.70	2.03	2.70	2.70
		7-8	0.21	0.32	0.42	0.64	0.92	1.29	1.67	1.93	2.07
		9-10	0.45	0.48	0.50	0.62	0.77	0.90	1.42	1.84	1.84
		11-12	0.32	0.32	0.36	0.40	0.58	0.79	1.03	1.10	1.10

Cit/Cr (mg/g)	boys	5-12	225	283	360	437	659	859	985	1074	1080
	girls	5-12	212	294	447	571	755	1025	1242	1420	1427
Ca/Cit (mg/mg)		5-12	0.01	0.02	0.02	0.06	0.11	0.21	0.37	0.49	0.62

Ca/Cr: calcium/creatinine, P/Cr: phosphate/creatinine, Mg/Cr: magnesium/creatinine, Ur/Cr: uric acid/creatinine, Cit/Cr: citrate/creatinine, Ca/Cit: calcium/citrate

Table II: Percentile values for solute/creatinine ratios in overnight urine samples. Where statistically significant differences were found between sexes or age groups the values are presented separately.

		Age (years)	Percentiles									
			3 <sup>rd</sup>	5 <sup>th</sup>	10 <sup>th</sup>	25 <sup>th</sup>	50 <sup>th</sup>	75 <sup>th</sup>	90 <sup>th</sup>	95 <sup>th</sup>	97 <sup>th</sup>	
Ca/Cr (mg/mg)		5-12	0.03	0.04	0.04	0.07	0.12	0.18	0.25	0.29	0.35	
Mg/Cr (mg/mg)		5-6	0.11	0.11	0.13	0.15	0.20	0.22	0.23	0.24	0.25	
		7-8	0.07	0.08	0.10	0.12	0.15	0.19	0.21	0.25	0.27	
		9-10	0.07	0.09	0.10	0.12	0.14	0.16	0.18	0.19	0.20	
		11-12	0.07	0.07	0.07	0.09	0.12	0.13	0.17	0.17	0.18	
Cit/Cr (mg/g)	boys	5-12	143	216	269	396	493	649	785	871	1019	
	girls	5-12	189	219	293	439	571	734	843	967	1044	
P/Cr (mg/mg)		boys	5-6	0.86	0.88	0.89	0.98	1.20	1.39	1.65	1.73	2.02
			7-8	0.63	0.71	0.78	1.00	1.16	1.33	1.55	1.81	1.83
			9-10	0.44	0.73	0.74	0.93	1.10	1.27	1.47	1.68	1.77
			11-12	0.55	0.55	0.66	0.88	0.95	1.26	1.33	1.47	1.47
		girls	5-6	0.82	0.82	0.83	1.02	1.16	1.29	1.59	1.78	1.78
			7-8	0.66	0.68	0.85	0.97	1.14	1.38	1.51	1.60	1.62
			9-10	0.56	0.64	0.69	0.80	1.06	1.15	1.23	1.23	1.30
			11-12	0.48	0.48	0.49	0.62	0.76	0.82	0.93	0.97	0.97
Ur/Cr (mg/mg)		boys	5-6	0.46	0.48	0.48	0.49	0.57	0.65	0.72	0.72	0.84
			7-8	0.33	0.35	0.43	0.47	0.59	0.69	0.87	1.04	1.15

		9-10	0.33	0.34	0.34	0.47	0.58	0.71	0.75	0.88	0.96
		11-12	0.37	0.37	0.37	0.41	0.48	0.54	0.63	0.76	0.76
	girls	5-6	0.44	0.44	0.45	0.50	0.57	0.64	0.78	0.83	0.83
		7-8	0.30	0.35	0.37	0.46	0.54	0.65	0.71	0.83	0.93
		9-10	0.29	0.31	0.37	0.39	0.44	0.59	0.65	0.70	0,74
		11-12	0.26	0.26	0.35	0.38	0.39	0.44	0.46	0.62	0,62
Ox/Cr (mmol/mol)	5-6	11.5	13.3	16.4	19.1	23.3	28.9	34.4	37.9	38.2	
	7-8	11.3	12.0	13.7	15.6	20.4	26.7	29.9	32.4	36.3	
	9-10	11.2	12.8	14.2	15.5	18.8	23.4	28.0	31.5	32.6	
	11-12	7.3	8.8	8.8	10.3	14.4	17.7	19.4	19.6	25.6	

Ca/Cr: calcium/creatinine, P/Cr: phosphate/creatinine, Mg/Cr: magnesium/creatinine, Ur/Cr: uric acid/creatinine, Cit/Cr: citrate/creatinine, Ca/Cit: calcium/citrate

Table III: Percentile values of solute excreted in 24 hours. Where statistically significant differences were found between sexes or age groups the values are presented separately.

	Age (years)	Percentiles									
		3 <sup>rd</sup>	5 <sup>th</sup>	10 <sup>th</sup>	25 <sup>th</sup>	50 <sup>th</sup>	75 <sup>th</sup>	90 <sup>th</sup>	95 <sup>th</sup>	97 <sup>th</sup>	
Ca 24h (mg/kg)	5-12	0.39	0.55	0.81	1.19	2.14	3.42	4.48	5.71	6.98	
Mg 24h (mg/kg)	5-6	1.90	2.63	2.65	3.14	3.38	4.13	4.46	4.66	5.01	
	7-8	1.32	1.47	1.59	2.27	2.83	3.39	4.08	4.47	4.64	
	9-10	1.48	1.70	1.82	2.25	2.76	3.15	3.57	3.80	3.85	
	11-12	1.10	1.25	1.64	1.85	2.29	2.60	3.02	3.26	3.46	
Cit 24 (mg/kg)	5-12	3.3	4.1	5.6	7.7	10.4	13.2	16.3	18.9	19.0	
Cit 24h (mg/1.73m <sup>2</sup> )	5-12	166	191	277	401	508	629	791	861	904	
P 24h (mg/1.73 m <sup>2</sup> )	boys	5-12	642	663	723	897	1006	1269	1421	1617	1669
	girls	5-12	489	580	630	765	936	1098	1334	1401	1446
P 24h (mg/kg)	boys	5-12	12.3	12.9	14.1	17.8	20.9	25.6	29.5	31.7	33.1
	girls	5-12	9.9	11.6	12.7	15.1	19.4	23.4	27.6	29.8	29.9
Ur 24h (mg/1.73 m <sup>2</sup> )	boys	5-12	315	335	366	428	532	637	791	899	1007
	girls	5-12	247	255	314	379	436	554	690	752	766
Ox 24h (mg/1.73m <sup>2</sup> )	5-12	11.0	11.6	13.6	16.2	20.2	24.1	30.9	33.6	34.2	

Ca: calcium, P: phosphate, Mg: magnesium, Ur: uric acid, Cit: citrate, Ox: oxalate

Table IV: Urinary Ca/Cr percentile values (mg/mg) in children with and without family histories of lithiasis.

Urinary Ca/Cr						
	Spot sample			12-h sample		
	25th	50th	95th	25th	50th	95th
Family history	0.05	0.07	0.36	0.08	0.15	0.39
No family history	0.03	0.17	0.27	0.06	0.11	0.25