

UROLITIASIS EN EL NIÑO

Michelle López de Liendo (*)

RESUMEN:

La urolitiasis en el niño ha aumentado en frecuencia durante las últimas décadas, posiblemente debido a los cambios ocurridos en los hábitos dietéticos, especialmente en relación al mayor consumo de sodio y de proteínas. El niño con urolitiasis debe ser evaluado desde el punto de vista metabólico, ya que en un importante número de pacientes se logra identificar una causa de esta índole. Actualmente, la mayoría de los casos que ameritan tratamiento quirúrgico pueden ser manejados mediante técnicas endoscópicas y de litotripsia, gracias a los avances logrados recientemente en el desarrollo de estos procedimientos. Es importante el trabajo en equipo de urólogos pediátricos para el manejo quirúrgico y del nefrólogo pediatra para el diagnóstico etiológico y para la prevención de recurrencias. En la mayoría de los casos resulta suficiente el tratamiento no farmacológico con la adopción de hábitos nutricionales saludables. Se discuten los aspectos generales de la génesis de la urolitiasis, sus manifestaciones clínicas en la edad pediátrica, los métodos diagnósticos de laboratorio y de imágenes y el tratamiento tanto médico como quirúrgico. Asimismo, se analizan los diferentes trastornos metabólicos que pueden dar origen a la formación de cálculos urinarios, con especial atención a la hipercalciuria, la cual continúa siendo la causa más frecuente de urolitiasis tanto en niños como adultos. *Arch Venez Pueric Peditr* 69 (3): 113 - 127

Palabras Clave: Urolitiasis, cálculos urinarios, hipercalciuria, hiperuricosuria.

SUMMARY:

Idiopathic urolithiasis in children has become more frequent in the past few decades as a result of rapid change in dietary habits, specially in regard to higher sodium and protein intake. Pediatric urolithiasis, unlike the adult form, require a comprehensive metabolic evaluation, because metabolic and enzymatic derangements play an important role in their pathogenesis. The recent advancements in endoscopic procedures, interventional radiology, and lithotripsy have allowed children to be managed effectively without open surgery. Pediatric urolithiasis requires a close working relationship between the urologist for acute surgical management of urolithiasis and the nephrologists for prevention of stone formation. In many children and adolescents with urolithiasis, a nonpharmacologic approach involving the adoption of healthy nutrition habits may suffice. General aspects of stone formation are discussed, as well as the clinical presentation, laboratory and radiologic evaluation, and acute surgical and preventive management of urolithiasis as they relate to children. Specific metabolic derangements that occur in urolithiasis are analyzed, with particular attention to hypercalciuria, the most common cause of urolithiasis in children and adults. *Arch Venez Pueric Peditr* 69 (3): 113 - 127

Key Words: Urolithiasis, kidney stones, hipercalciuria, hiperuricosuria.

INTRODUCCIÓN:

La urolitiasis es la presencia de material cristalino en el riñón o en el tracto urinario y constituye la manifestación de una amplia variedad de trastornos metabólicos. Este material cristalino puede tomar la forma de litiasis o de nefrocalcinosis. La primera se define como la presencia de uno o más cálculos en el tracto urinario, mientras que la segunda es el aumento del contenido de calcio en el riñón, bien sea en forma difusa o en forma localizada, como puede ocurrir en zonas previamente dañadas del parénquima renal.

1.- EPIDEMIOLOGÍA:

La frecuencia de esta patología se ha incrementado en forma significativa durante los últimos años, estimándose que puede afectar hasta un 15% de la población adulta y ser la causa de 7 por 1000 de las hospitalizaciones pediátricas (1). En un estudio epidemiológico realizado recientemente en Venezuela, se diagnosticó en el 7 % de los pacientes de la consulta ambulatoria nefrológica (2). Otros estudios lati-

noamericanos la reportan en el 4% de las admisiones nefrológicas y 10% de las admisiones urológicas pediátricas (3,4). En relación a la localización del cálculo, la litiasis se clasifica fundamentalmente en dos tipos: la litiasis vesical y la del tracto urinario superior, la cual puede localizarse en cálices, pelvis o uréteres.

Trinchieri publica una revisión acerca de la epidemiología de la urolitiasis en la cual explica cómo los cambios en las condiciones socioeconómicas y en los hábitos alimentarios han afectado, no sólo la incidencia sino también la localización y la composición de los cálculos urinarios (5). A comienzos del siglo XX eran frecuentes los cálculos vesicales por urato de amonio, especialmente en Europa; sin embargo, durante los últimos 100 años, los cálculos ureterales ó renales de oxalato o de fosfato de calcio han adquirido la mayor prevalencia, siendo prácticamente los únicos que se describen en países industrializados. Este cambio se relaciona probablemente a una dieta rica en proteínas, carbohidratos refinados y sodio (5). La litiasis vesical se encuentra con mayor frecuencia en países subdesarrollados donde adopta características de endemidad. En estos casos se asocia con dietas de bajo contenido proteico, predominantemente de origen vegetal. (6,7). Los estudios pu-

(*) Peditra Nefrólogo. Servicio de Nefrología. Hospital de Niños JM de los Ríos. Caracas. Departamento de Pediatría. Centro Médico Docente La Trinidad. Caracas
Correo electrónico: michellelopez@cantv.net

blicados en Sur América reportan litiasis vesical en 3-10% de los casos estudiados (4, 8, 9). En años recientes ha ocurrido un ascenso en la incidencia de litiasis vesical en el mundo industrializado, debido a la popularidad de las técnicas de derivación urinaria y cistoplastia de aumento. No existe certeza en cuanto a la causa de este fenómeno, aunque se presume que puede estar relacionado con infección urinaria, material médico quirúrgico reabsorbible, moco intestinal o hipocitraturia (10). A pesar de que los estudios epidemiológicos han mostrado este incremento importante en la incidencia de urolitiasis asociado a los cambios en las condiciones socioeconómicas y hábitos alimentarios, no debe subestimarse la importancia de la predisposición genética, tal como se refleja en la distribución racial y la historia familiar de la litiasis urinaria.

Tradicionalmente se reporta una mayor frecuencia de la urolitiasis en la edad adulta en comparación con la edad pediátrica. Las razones para esta diferencia son posiblemente dos: por una parte, en el niño existe lo que se ha dado en llamar la "condición pre-litiásica" que no es más que el trastorno metabólico que originará la formación del cálculo. Por otra parte, en la edad pediátrica, la litiasis está presente en su forma incipiente, más difícil de evidenciar radiológicamente y cada vez más reconocida como "microlitiasis" (11). Por estos motivos, luce evidente la importancia del papel que puede tener el pediatra y el nefrólogo pediatra en la prevención de la enfermedad litiásica del adulto.

2.- FISIOPATOLOGÍA:

La formación de cálculos renales depende de la interacción de factores fisicoquímicos que actúan promoviendo o inhibiendo la saturación urinaria. La excreción renal de calcio, oxalato, fosfato y agua constituye el determinante principal de la saturación urinaria. Sin embargo, el pH urinario, el cual actúa modificando las cantidades relativas de fosfato mono y dihidrogenado y la complexación de calcio y oxalato, alteran drásticamente las concentraciones urinarias de estos elementos. Por ello, el pH urinario y los procesos de complexación actúan sobre la regulación de la saturación urinaria en forma al menos equivalente a la de las concentraciones totales de calcio, oxalato y fosfato (12). El citrato forma complejos con el calcio, reduciendo los niveles de calcio ionizado; una relación similar existe para el oxalato y el magnesio. Por estos motivos, tanto la hipercalcúria, la hiperocalcúria, la hipocitraturia, las orinas excesivamente alcalinas y la deshidratación crónica, aumentan el riesgo de urolitiasis, pero no son suficientes para asegurar la formación del cálculo. Entre los factores inhibidores de la cristalización están el pirofosfato, el citrato y el magnesio, los cuales forman parte de la fracción de bajo peso molecular. Sin embargo, la acción inhibitoria más importante de dicha cristalización es ejercida por macromoléculas, fundamentalmente glicoproteínas, tales como la Nefrocalcina, la protef-

na de Tamm Horsfall, la Uropontina, los glicosaminoglicanos y los descritos más recientemente como el fragmento I de Protrombina, la Bikunina y la Calgranulina (12).

Adicionalmente a los factores fisicoquímicos, existen los factores anatómicos que promueven la cristalización tales como éstasis intramedular, riñón en esponja, daño uroepitelial, epitelio tubular anormal (placas de Randall), infección urinaria. Las nanobacterias tienen la capacidad de producir carbonato de apatita en su pared celular y por ello han sido implicadas en la formación de cálculos. Ciftcioglu y col. Han aislado nanobacterias del 97% de cálculos renales (13). En consecuencia, existen múltiples factores que pueden tener un papel importante en la génesis de la urolitiasis: presencia de promotores, falta de inhibidores, disminución del flujo urinario, anomalías anatómicas, nanobacterias e infección urinaria.

3.-MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

La presentación clínica característica del adulto con dolor cólico intenso e incapacitante, asociada con el paso de un cálculo es poco frecuente en la edad pediátrica. El dolor abdominal a nivel de región lumbar, flancos o hipogastrio se presenta en el 50% de los niños con urolitiasis. (14,15). En lactantes este síntoma se manifiesta en forma de cólicos o irritabilidad. El cólico nefrítico típico se presenta abruptamente como dolor paroxísmico intermitente, en ocasiones asociado con náuseas y vómitos. El niño con este cólico puede retorcerse con el dolor o moverse constantemente en la cama para conseguir una posición en la cual sienta algún alivio. La localización del dolor puede variar desde el flanco hasta la región inguinal. Este dolor de tipo visceral se debe a la distensión del sistema colector proximal secundario a la obstrucción del sistema colector distal o bien al paso del cálculo o de un coágulo sanguíneo.

La hematuria, bien sea macroscópica o microscópica ocurre en el 33% a 90% de los casos (15). La infección urinaria puede aparecer como complicación e incluso ser la primera manifestación de la urolitiasis. También se ha reportado piuria estéril en niños con cálculos de tamaño importante. Los síntomas bajos, tales como disuria o polaquiuria se presentan cuando el cálculo está localizado en la vejiga o en la uretra.

Las manifestaciones clínicas varían con la edad, siendo la infección urinaria más común en el lactante y pre-escolar, mientras que el dolor abdominal lo es en el escolar y el adolescente. La hematuria, acompañada o no de dolor abdominal, puede presentarse a cualquier edad e inclusive preceder a la formación de cálculos en niños con hipercalcúria o hiperuricosuria. En un estudio realizado en el Hospital de Niños JM de los Ríos de Caracas con 211 niños con urolitiasis se encontraron como manifestaciones clínicas más frecuentes la hematuria y el dolor abdominal (9).

Existe una amplia variedad de condiciones que pueden asociarse con la aparición de urolitiasis en niños, incluyendo trastornos gastrointestinales asociados con malabsorción, fibrosis quística, mielodisplasia e inmovilización. Debe interrogarse en niños prematuros, el uso de furosemida, Vitamina D, y nutrición enteral ó parenteral con alto contenido de calcio ó de fósforo. Asimismo debe investigarse el uso de medicamentos tales como esteroides, agentes quimioterápicos, anticonvulsivantes, dietas cetogénicas, diuréticos de asa, acetazolamida u otros inhibidores de la anhidrasa carbónica, drogas uricosúricas y antiácidos, los cuales han sido asociados con la aparición de urolitiasis (16).

Las malformaciones urológicas predisponen a la formación de litiasis por infección. También deben investigarse condiciones crónicas tales como déficit de medro (Acidosis Tubular Distal), hipertensión (patologías renales), hallazgos esqueléticos de raquitismo, calcificación de tejidos blandos (hipercalcemia), e infección urinaria.

4.-ETIOLOGÍA:

Las causas de urolitiasis en la edad pediátrica se resumen en el Cuadro 1:

Cuadro 1.- Causas de urolitiasis en la edad pediátrica

1. Litiasis cálcica:
 - a. Hipercalcemia:
 - Idiopática
 - Secundaria
 - b. Hiperuricosuria
 - c. Hiperoxaluria
 - d. Hipocitraturia
2. Litiasis por ácido úrico
 - a. Aumento de la filtración
 - Exceso en la ingesta de proteínas
 - Errores innatos del metabolismo
 - Hemólisis
 - Trastornos mieloproliferativos
 - b. Defectos del transporte tubular
 - Aislados
 - Generalizados
3. Litiasis por struvita (asociada a infección urinaria persistente)
4. Errores innatos del metabolismo
 - a. Cistinuria
 - b. Xantinuria hereditaria
 - c. Deficiencia de adenina-fosforibosiltransferasa
 - d. Aciduria orótica
5. Anormalidades estructurales del tracto urinario

4.1 Litiasis cálcica:

4.1.1. *Hipercalcemia*: la mayoría de los estudios anglosajones y latinoamericanos la señalan como la causa

más frecuente de urolitiasis, tanto en el adulto como en el niño (8,9,14,15,17). La hipercalcemia se define como el aumento mantenido en la excreción urinaria de calcio. Se considera idiopática cuando no está asociada con hipercalcemia o con otras causas conocidas de hipercalcemia. Existe aún una controversia importante en relación a los valores de calcio urinario aceptados como normales, posiblemente debido a la gran variabilidad de factores genéticos, fisiológicos, ambientales y alimentarios que intervienen en el metabolismo del calcio, y por ende en su excreción urinaria. Posiblemente a ello se debe el hecho de que la literatura internacional reporta valores muy disímiles de acuerdo a las distintas áreas geográficas y aun en distintas regiones, así como en diferentes grupos étnicos de un mismo país (18-22).

La hipercalcemia como factor etiológico de litiasis renal fue reportada inicialmente en un 2-5 %, valores muy inferiores a los reportados en estudios más recientes, los cuales han encontrado una incidencia de 30-80 % (14,15,17). La prevalencia de la hipercalcemia asintomática varía de acuerdo a los diferentes reportes de la literatura entre 0,6 y 28,4 % de la población pediátrica (23-26). La razón para esta variabilidad es posiblemente la complejidad de los mecanismos patogénicos involucrados en el origen de esta entidad. En este sentido, es necesario señalar que algunos de los estudios de prevalencia publicados en poblaciones pediátricas normales, han señalado la relación directa que existe entre la excreción urinaria de calcio y la ingesta de sodio y de proteínas (27,28).

La hipercalcemia fue clasificada inicialmente en absorptiva (aumento de la absorción intestinal) o renal (disminución en la reabsorción tubular), de acuerdo a la respuesta a una sobrecarga oral de calcio. Sin embargo, en estudios recientes, se reporta una falla de la prueba de sobrecarga oral de calcio para distinguir los dos tipos de hipercalcemia idiopática en la mayoría de los niños estudiados, ya que niños diagnosticados como hipercalcémicos renales inicialmente, resultaron ser hipercalcémicos absorptivos en estudios practicados de 4 a 7 años después y viceversa (29). Pareciera que la causa de este cambio de comportamiento está relacionada fundamentalmente con la ingesta de sodio, ya que se encontró una correlación significativa entre el sodio y el calcio urinario en ambos grupos. Los niños que resultaron normocalcémicos en el segundo estudio tenían valores de sodio urinario significativamente más bajos que aquellos quienes persistieron con hipercalcemia. Por este motivo, la tendencia actual es la de considerar a los dos subtipos como aspectos distintos del mismo trastorno.

La hipercalcemia resulta de una anomalía sistémica en la homeostasis del calcio. Este catión debe ser absorbido en el intestino para luego participar en el proceso de aposición y resorción ósea y finalmente ser reabsorbido en casi su totalidad a nivel del túbulo renal. La hipercalcemia puede presentarse cuando ocurran alteraciones en la regulación a

nivel de cualquiera de estos órganos o sistemas, por lo cual los factores patogénicos involucrados son múltiples y de complejas interacciones: a) alteraciones en el transporte tubular de calcio, b) disminución en la reabsorción tubular de fosfato. c) aumento en la absorción intestinal de calcio, d) aumento en la producción de citoquinas en el hueso, e) aumento primario en la producción de prostaglandina E y f) factores dietéticos. Debido a la importancia de estos últimos en la génesis de la hipercalcemia se discutirán en mayor extensión

Ingesta de sodio: Tanto en el niño como en el adulto se ha comprobado una relación directa entre la excreción urinaria de sodio y la de calcio, posiblemente por la disminución en la reabsorción tubular de calcio que ocasiona el aumento de la carga de sodio al túbulo renal. Por cada mMol (23 mg) de sodio excretado, se excretan 0,8 mg de calcio (por cada 2000 mg de sodio, se excretan aproximadamente 100 mg de calcio). Cirillo y col, reportan que la prevalencia de hipercalcemia se incrementa hasta cuatro veces en forma lineal con niveles ascendentes de sodio urinario desde 40 a 200 mMol en 24 horas (28). En un estudio reciente realizado en nuestro medio con 177 niños entre 2 y 18 años, se comprueba la correlación entre la excreción urinaria de calcio y de sodio (Fig. 1). Adicionalmente, se encontró que la incidencia de hipercalcemia disminuyó de 16,7 % a 6,4 % después de 15 días de restricción moderada de sodio en la

dieta (26). Este hecho sugiere que la elevada incidencia de hipercalcemia reportada en el niño venezolano puede deberse al elevado contenido de sodio en la alimentación de nuestra población (30).

Ingesta de proteínas: El exceso de proteínas en la dieta ocasiona hipercalcemia por varios mecanismos: 1) aumento de la filtración glomerular, 2) aumento en la producción de Calcitriol secundario a un aumento de la masa renal, 3) aumento de la carga ácida, la cual estimularía la acción amortiguadora del hueso para movilizar el calcio en intercambio por el exceso de hidrogeniones circulantes y 4) estímulo de la actividad osteoclástica e inhibición de la actividad osteoblástica que ejerce la acidosis metabólica sobre el hueso. El calcio urinario aumenta aproximadamente 0,04 mMol/g proteína de la dieta y la excreción urinaria neta de ácidos aumenta 0,10 - 0,15 mEq por mMol de urea excretado (31). En nuestro medio hemos comprobado la correlación entre la excreción urinaria de calcio con la ingesta proteica en dos estudios separados. En el primero, la ingesta de proteínas se estimó mediante un cuestionario sobre ingesta diaria de alimentos (32). En el segundo, el cual incluyó 177 niños de distinto estrato socioeconómico, se estimó la ingesta proteica a través de la relación urea/creatinina urinaria (27) (Fig. 2).

Ingesta de potasio: Se ha demostrado que la excreción urinaria de calcio y de potasio, guardan una relación inversa. Un aumento en la ingesta de potasio disminuye la excreción urinaria de calcio, aparentemente mediante la estimulación de la reabsorción tubular de fosfato, la cual inhibe la síntesis de Calcitriol y la absorción intestinal de calcio (33). Adicionalmente, los alimentos ricos en potasio son en su mayoría de origen vegetal, por lo cual disminuyen la carga ácida y en consecuencia la excreción urinaria de calcio.

Múltiples condiciones y patologías aparte de la hipercalcemia idiopática pueden ocasionar un aumento en la excreción urinaria de calcio (Cuadro 2). La carga filtrada de este catión puede incrementarse por la mayor resorción ósea que ocurre en la acidosis metabólica, el hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, exceso de esteroides, inmovilización prolongada o metástasis osteolíticas. Este aumento de la carga filtrada de calcio también se produce con el estímulo de la absorción intestinal de calcio que se presenta en la sarcoidosis y en la hipervitaminosis D. Los factores dietéticos, tal como se ha señalado anteriormente (exceso de sodio y proteínas animales) aumentan la excreción urinaria de calcio. Recientemente

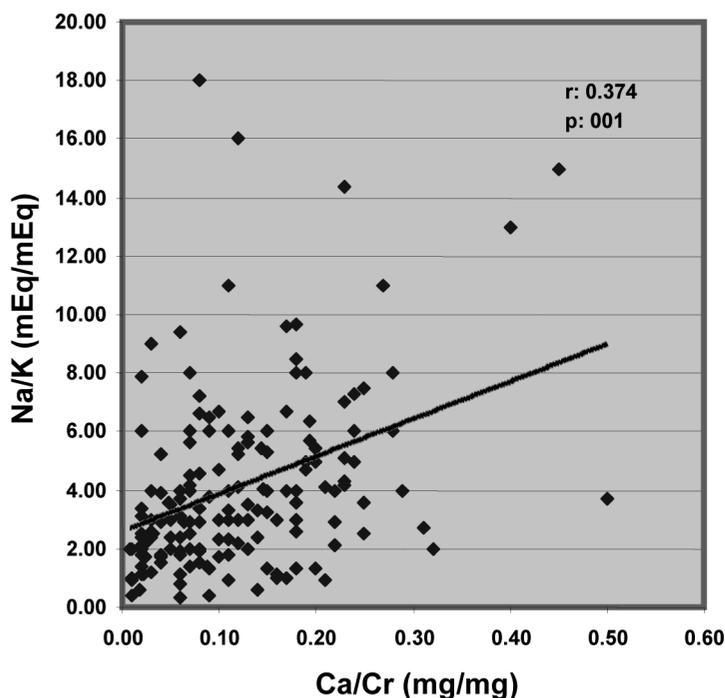


Figura 1: Correlación entre las relaciones Ca/Cr y Na/K urinarias en niños de 2 a 18 años

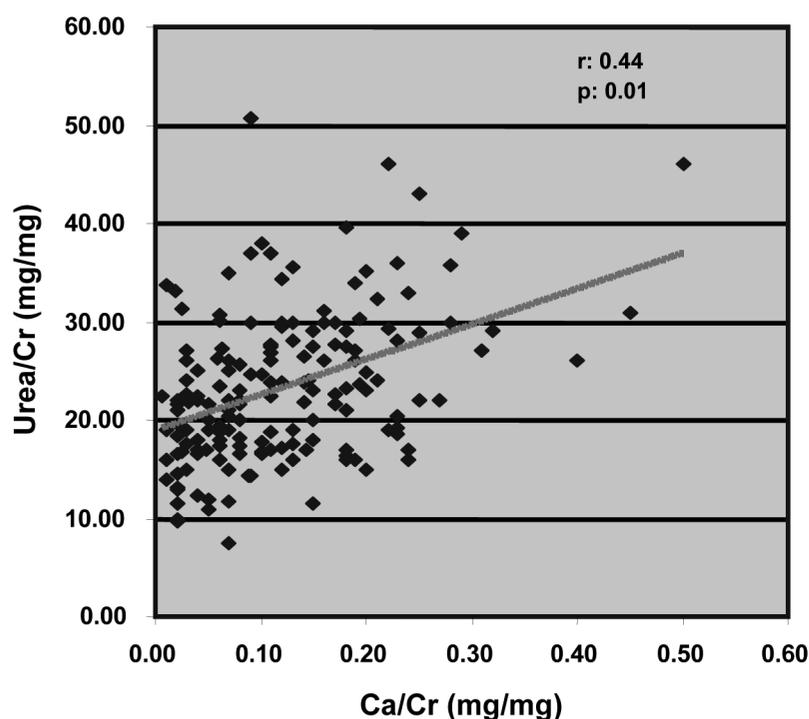


Figura 2: Correlación entre las relaciones Ca/Cr y Urea/Cr urinarias en niños de 2 a 18 años

Cuadro 2. Causas de hipercalcemia:

- Renales
 - Acidosis tubular renal
 - Riñón en Esponja
 - Reflujo vesicoureteral
 - Síndrome de Bartter
 - Síndrome de Hiperprostaglandinemia E
 - Mutaciones del canal de cloro CLCN5
 - Síndrome de Fanconi
 - Glucosuria
 - Pielonefritis aguda
- Endocrinológicas
 - Diabetes mellitus
 - Hiperparatiroidismo
 - Hipertiroidismo
 - Síndrome de Cushing
 - Obesidad
- Medicamentosas;
 - Diuréticos de asa
 - Esteroides
- Dietéticas:
 - Exceso de sodio
 - Exceso de proteínas
 - Déficit de potasio
 - Hiperalimentación
 - Dieta cetogénica
- Causas de hipercalcemia.

se ha señalado en múltiples reportes, el papel de la dieta cetogénica como factor de riesgo en la producción de hipercalcemia y urolitiasis, debido a la carga ácida de su alto contenido proteico (16).

Síndrome de Williams

Hipercalcemia idiopática infantil

Hipercalcemia secundaria: Cáncer, sarcoidosis, inmovilización prolongada, Vit. D

• Otras:

Expansión del espacio extracelular.

Artritis reumatoidea.

Toxicidad por metales pesados.

Hipofosfatemia: La hipercalcemia en el niño puede tener una amplia variedad de manifestaciones clínicas, aparte de la urolitiasis: hematuria macroscópica o microscópica, disuria, síndrome de polaquiuria-urgencia miccional, incontinencia urinaria, enuresis, dolor abdominal, infección urinaria y talla baja. La importancia de la hematuria como forma de presentación de la hipercalcemia fue evidenciada en la casuística de Heliczer (34), así como en otros estudios que señalan a la hipercalcemia como factor etiológico en más del 25% de los casos de hematuria monosintomática (35-37). Estos autores

coinciden en reportar que la aparición de hematuria precede a la formación de cálculos renales por períodos de 1 a 8 años.

La disuria y el síndrome de polaquiuria-urgencia miccional son frecuentes en los lactantes y preescolares. En los lactantes la disuria se traduce clínicamente en irritabilidad y llanto con la micción (38-40).

La infección urinaria ha sido reconocida recientemente como una manifestación clínica importante de la hipercalcemia. En estudios realizados por nuestro grupo, se ha evidenciado hipercalcemia en niños con infección urinaria, en quienes no se demuestran anomalías estructurales y en quienes desaparecen los episodios de infección urinaria al lograrse la normalización de la calciuria (41). En este estudio, la hipercalcemia fue evidenciada aun después de 3 meses de la última infección urinaria, lo cual hace poco probable que fuese consecuencia del proceso inflamatorio del parénquima renal producido por la infección. Hallazgos similares han sido reportados posteriormente por Vachvanichsanong y Biyikli (42,43).

El retardo del crecimiento, aunque menos frecuente como manifestación clínica de la hipercalcemia, tiene especial importancia por el hecho de que el reconocimiento precoz de la misma permite instaurar la terapéutica apropiada, logrando en muchos casos mejorar la velocidad de cre-

cimiento. Es posible que este trastorno tenga relación con el balance negativo de calcio que se produce en algunos casos con la consecuente pérdida de masa ósea, la cual ha sido reportada en estudios recientes realizados en niños (44,45).

En nuestra casuística, al igual que en otros estudios provenientes de Latinoamérica, las manifestaciones clínicas más frecuentes han sido: hematuria microscópica, hematuria macroscópica recurrente, disuria, síndrome de polaquiuria-urgencia miccional, infección urinaria y dolor abdominal (46, 47). Con menor frecuencia, se encontró poliuria, enuresis y retardo del crecimiento. Es interesante el hecho que en el grupo estudiado, las manifestaciones clínicas variaron según la edad, siendo la hematuria macroscópica recurrente y el dolor abdominal más frecuentes en los niños mayores, mientras que la infección urinaria y los síntomas urinarios bajos predominan en los menores de 6 años.

En cuanto a otros trastornos de la función renal que pueden estar asociados a la hipercalcemia, hemos encontrado trastornos de la concentración urinaria, disminución de la reabsorción tubular de fosfatos, aumento en la excreción renal de ácido úrico y defectos en la capacidad de acidificación urinaria (46). En un estudio realizado en niños venezolanos, hemos descrito el carácter transitorio de la hipercalcemia asociada o no a defectos de la acidificación tubular en un grupo de niños con trastornos de crecimiento. Este hecho sugiere que, al menos en algunos casos, estos defectos pueden estar asociados con retardo en la maduración de la función tubular renal (48).

El riesgo reportado ya por varios autores en cuanto a la aparición de nefrocalcinosis o de nefrolitiasis en presencia de hipercalcemia mantenida, nos obliga a considerar alguna medida terapéutica en presencia de hipercalcemia, aun en pacientes asintomáticos. Adicionalmente, hoy sabemos que los efectos negativos a largo plazo sobre la masa ósea de un pequeño cambio en el balance de calcio pueden ser significativos. Un incremento de 50 mg diarios en la excreción urinaria de calcio, resultará en una pérdida de 18 g anualmente ó de 360 g a lo largo de 20 años. Debido a que el esqueleto femenino llega a acumular 750 g en el pico de su masa, esta cantidad representa el 50% del total del contenido de calcio óseo. En un hombre con un contenido de calcio óseo de 1000 g, esto representa un tercio de su calcio óseo total.

4.1.2. Hiperuricosuria: La excreción urinaria de ácido úrico está aumentada en el 10% de los niños con hipercalcemia y urolitiasis. En el neonato es significativamente más alta que en el niño mayor y en el adulto y permanece elevada durante los primeros 2 años de vida. En niños mayores de 2 años, la excreción de ácido úrico por 100 ml de filtrado glomerular no varía con la edad, por lo cual pueden considerarse como normales, valores inferiores a 0,56 mg de ácido úrico por 100 ml de filtrado glomerular. Este valor se obtiene a partir de la siguiente ecuación (49).

$$\text{mg/dl FG} = \frac{\text{ácido úrico urinario} \times \text{creatinina plasmática}}{\text{creatinina urinaria}}$$

La hiperuricosuria predispone, no sólo a la litiasis por ácido úrico, sino también a la litiasis por oxalato de calcio. Los estados de deshidratación y un pH urinario persistentemente ácido son factores que favorecen la precipitación de cristales de ácido úrico.

4.1.3. Hiperoxaluria: En condiciones normales, la mayor parte del oxalato que aparece en la orina se deriva de la producción endógena con la contribución de los metabolitos del ácido ascórbico y del glioxilato en proporciones similares. Sólo el 10% a 15% del oxalato urinario se deriva de la dieta. La hiperoxaluria primaria es la causa del 50% de la litiasis por oxalatos en niños (15). La hiperoxaluria primaria tipo I ó aciduria hiperglicólica se hereda en forma autosómica recesiva y resulta de una deficiencia en la enzima peroxisomal alanina E -glioxalato aminotransferasa (AGT) (50). La hiperoxaluria primaria tipo II ó aciduria glicérica es menos común, también es de herencia autosómica recesiva y se debe a una deficiencia de la enzima citosólica D glicerato deshidrogenasa (glioxalato reductasa). La deficiencia de AGT, ocasiona un aumento de la excreción urinaria de oxalato y glicolato con la consecuente producción de urolitiasis y nefrocalcinosis. Si el depósito de oxalato en el riñón es extenso, sobreviene la insuficiencia renal y posteriormente el depósito de oxalato se extiende al resto de los tejidos del organismo, produciendo la oxalosis sistémica. En la mayoría de los pacientes, los síntomas se presentan en los primeros años de vida, aunque por la heterogeneidad de la penetración genética, la clínica puede iniciarse desde los primeros meses de vida hasta la edad adulta. (51). La oxalosis infantil es la forma mas severa de hiperoxaluria primaria tipo I, siendo la insuficiencia renal aguda su forma clínica en el lactante. Sin embargo, en edades superiores, la presentación clínica más frecuente es la de urolitiasis recurrente.

La hiperoxaluria secundaria o entérica se presenta en pacientes con trastornos gastrointestinales, tales como la enfermedad inflamatoria intestinal, la pancreatitis y la resección de intestino delgado, los cuales ocasionan malabsorción de ácidos grasos. El aumento en la excreción urinaria de oxalato se debe tanto al aumento de la permeabilidad al oxalato a nivel de la mucosa intestinal, como a la fijación del calcio por los ácidos grasos en la luz intestinal, lo cual deja libre al oxalato para ser absorbido más fácilmente. La excreción urinaria de oxalato varía con la edad, siendo más elevada en los lactantes. Los valores normales se consideran hasta 34 mg/m²/día.

4.1.4. Hipocitraturia: El citrato urinario actúa como inhibidor de la formación de cálculos renales debido a que forma complejos solubles con el calcio urinario y a que actúa inhibiendo el crecimiento, nucleación y aglomeración de los cristales de oxalato de calcio. La excreción urinaria de

citratos se encuentra disminuida en el 10% de niños con urolitiasis (15). Los cambios en el metabolismo ácido base son los determinantes más importantes en la reabsorción de citrato en el túbulo proximal y en su excreción urinaria, ya que la acidosis de la célula tubular proximal produce aumento de la reabsorción de citrato a este nivel.

Las causas más frecuentes de hipocitraturia son los estados de acidosis crónica o cargas ácidas. La acidosis tubular renal, especialmente la acidosis tubular distal (ATD), ha sido reconocida como causa de urolitiasis recurrente. La acidosis tubular proximal no se asocia con hipocitraturia, ya que la reabsorción del citrato está disminuida como parte del defecto reabsorptivo proximal en esta tubulopatía. La excreción urinaria de citrato está disminuida, no sólo en la ATD clásica, sino también en la ATD incompleta, en la cual no se logra, evidenciar acidosis sistémica.

Para el diagnóstico adecuado de estos casos se requiere de pruebas de acidificación urinaria, tales como la sobrecarga de amonio o la determinación de la pCO₂ en orina alcalina. También disminuye la excreción urinaria de citratos con otras causas de acidosis, e incluso con cargas ácidas crónicas sin acidosis sistémica franca. En consecuencia, las dietas con elevado contenido proteico constituyen un factor de riesgo importante para la producción de urolitiasis por su efecto hipocitratúrico. Otras causas de hipocitraturia por su efecto sobre el metabolismo ácido base son el ayuno prolongado, la terapia diurética, la depleción de potasio y la diarrea crónica (52). Asimismo, se ha postulado que la hipercalciuria a largo plazo puede ocasionar daño tubular, con la consecuente disminución en la excreción urinaria de citratos. El citrato de potasio es el tratamiento de elección en casos de urolitiasis por hipocitraturia e hipercalciuria.

4.2.-Litiasis úrica:

La litiasis por ácido úrico constituye el 4% de la urolitiasis pediátrica. (14,15) Durante la niñez se produce un incremento lineal del ácido úrico plasmático debido a una disminución paralela de su excreción urinaria. Es importante tomar en cuenta la elevada excreción fraccionada de ácido úrico en niños, ya que la hiperuricosuria y no la hiperuricemia, puede ser el único signo de sobreproducción de purinas en la infancia. Un aumento en la excreción urinaria de ácido úrico puede resultar de un aumento de la carga filtrada (por excesiva ingesta de purinas, errores del metabolismo, trastornos mieloproliferativos, o hemólisis), o de trastornos de la reabsorción tubular. La disminución en la reabsorción tubular de ácido úrico puede ser un defecto aislado o formar parte de un trastorno tubular generalizado. Los trastornos hereditarios asociados con sobreproducción de ácido úrico incluyen errores innatos del metabolismo tales como el síndrome de Lesch Nyhan (deficiencia de hipoxantina-guanina fosforibosil transferasa), y las glicogenosis tipo I (deficiencia de glucosa-6-fosfatasa) (53). Típicamente, los defectos en el

metabolismo del ácido úrico están asociados con hiperuricemia. La urolitiasis asociada con un aumento del ácido úrico urinario en presencia de niveles normales o disminuidos de ácido úrico sérico suelen resultar de un defecto primario de la reabsorción tubular renal (tal como en la hipouricemia hereditaria renal y en la hipouricemia hereditaria con hipercalciuria), de trastornos tubulares generalizados secundarios, o de la administración de medicamentos uricosúricos.

En un número significativo de pacientes con litiasis úrica, la excreción urinaria de ácido úrico puede ser normal. En estos casos, la causa de la litiasis sería un pH urinario persistentemente bajo. El pH urinario tiene un papel importante en la génesis de la litiasis úrica debido a que los cristales de ácido úrico son muy poco solubles en orina ácida y precipitan fácilmente. Un ejemplo de este proceso es la aparición de litiasis úrica en niños en tratamiento con dieta cetogénica para controlar convulsiones incoercibles. A pesar de que la excreción urinaria de ácido úrico es normal, la acidosis sistémica ocasiona un pH urinario constantemente bajo e hipocitraturia. Esta condición es agravada por un ingesta inadecuada de líquidos y por la inmovilización prolongada, las cuales favorecen la formación de cálculos (16). Los cálculos formados predominantemente por ácido úrico son habitualmente radiolúcidos.

4.3.-Litiasis por struvita:

La infección del tracto urinario por microorganismos productores de ureasa es la única causa de litiasis por struvita (fosfato triple de magnesio y amonio). Estos microorganismos son distintas especies de *Proteus*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, y *Ureaplasma*, las cuales producen ureasa e hidrolizan la urea urinaria en amonio y dióxido de carbono (54). Esto, a su vez, crea un ambiente alcalino que favorece la producción de cálculos de struvita. Clínicamente, los pacientes pueden presentar piuria persistente, bacteriuria y cristaluria de struvita. Estos cálculos también pueden estar asociados con malformaciones del tracto urinario que causan estasis urinaria. Las infecciones urinarias pueden ser la causa primaria de la formación de cálculos o bien ser la consecuencia de cálculos de origen metabólico. La litiasis de struvita a menudo forma grandes cálculos radiopacos en el tracto urinario superior que toman la forma de la pelvis y de los cálices renales, por lo cual reciben la denominación de coraliformes. Debido a su gran tamaño, los cálculos de struvita pueden estar asociados con obstrucción urinaria, con pielonefritis o con urosepsis.

4.4.-Litiasis por cistina:

Es la única expresión clínica de la cistinuria, la cual es un defecto genético del transporte transepitelial de cistina a nivel del ribete en cepillo del túbulo proximal y del intestino delgado (55, 56). Es una causa poco frecuente de litiasis

en nuestro medio. La clínica aparece generalmente en la segunda o tercera década de la vida. Sakhaee y col (57) demostraron que la cistinuria puede estar asociada con hipercalciuria (18%), hiperuricosuria (22%), e hipocitraturia (44%), probablemente a consecuencia de un defecto de la acidificación tubular renal, lo cual puede retardar el diagnóstico de cistinuria.

Los cristales de cistina son hexagonales, planos y transparentes. Tienen importancia diagnóstica por ser los únicos cristales patognomónicos asociados con urolitiasis, pero aparecen sólo en el 35% de los pacientes homocigóticos. Son difíciles de identificar cuando la orina es diluida o alcalina. Los valores normales de cistina en orina son inferiores a 60 mg/1,73m²/día, mientras que los pacientes cistinúricos homocigóticos excretan más de 400 mg/1,73m²/día. Los cálculos de cistina son usualmente radiopacos, aunque no tan densos como los de oxalato de calcio, por lo cual es posible que no se visualicen en una Rx simple de abdomen.

4.5.-Causas misceláneas de urolitiasis:

4.5.1.-Xantínuria: Este trastorno es el resultado de una deficiencia de xantina oxidasa, por lo cual la hipoxantina y la xantina no son transformadas en ácido úrico. Debe sospecharse en casos de litiasis úrica con hipouricemia (ácido úrico sérico inferior a 2 mg/dl) en presencia de una disminución en la excreción urinaria de ácido úrico, aun con dieta libre en purinas (54). Los niños con xantínuria hereditaria pueden iniciar su clínica desde los primeros años de vida (50 % se presentan con urolitiasis antes de los 10 años de edad). Debe sospecharse este tipo de litiasis cuando aparezca un sedimento de color anaranjado-parduzco en la orina o manchas de este mismo color en el pañal o en la ropa interior. Los cálculos de xantina son radiolúcidos y se forman en orina ácida. La xantínuria secundaria es una complicación rara del tratamiento con Alopurinol, el cual inhibe la xantina oxidasa.

4.5.2. -Deficiencia de adenina fosforibosil transferasa: Este defecto metabólico se hereda en forma autosómica recesiva. Los cálculos son radiopacos y están compuestos de 2,8-dihidroxiadenina (58). Se requiere de técnicas especiales tales como la isotacoforesis o la cromatografía líquida de alto desempeño para distinguir estos cálculos de aquellos de ácido úrico.

Las manifestaciones clínicas y complicaciones pueden ser muy variables en intensidad. La cristaluria de 2,8-dihidroxiadenina puede ser asintomática y puede ser detectada por la investigación de la presencia de cristales parduzcos en el pañal. La edad de aparición varía desde el nacimiento hasta la séptima década. Se sospecha que la urolitiasis por 2,8-dihidroxiadenina está subestimada en su frecuencia debido a que en la mayoría de estos pacientes los cálculos son catalogados incorrectamente como de ácido

úrico y responden al alopurinol (el cual elimina la 2,8-dihidroxiadenina de la orina). El diagnóstico correcto es importante, debido a que la alcalinización de la orina indicada para la litiasis por ácido úrico disminuye la solubilidad de la 2,8-dihidroxiadenina y en consecuencia aumenta el riesgo de urolitiasis. Por este motivo, la presentación de un cálculo que parece de ácido úrico sin incremento del ácido úrico sérico o urinario puede requerir de una evaluación para 2,8-dihidroxiadenina. En estos casos es efectivo el tratamiento con Alopurinol y con dieta baja en purinas.

4.5.3.-Aciduria orótica: es un error innato del metabolismo de la pirimidina que se hereda en forma recesiva y que se asocia con urolitiasis. Se presenta en los primeros años de vida con retardo del crecimiento y del desarrollo mental, anemia hipocrómica y aumento en la excreción urinaria de ácido orótico, el cual es un intermediario de en la síntesis de uridina (15).

Los estudios publicados en Latinoamérica coinciden en señalar que las causas más frecuentes de urolitiasis en nuestros niños son la hipercalciuria, la hiperuricosuria y los defectos de acidificación tubular (4, 9, 59).

5.-DIAGNÓSTICO:

5.1.-Historia clínica:

La evaluación inicial del paciente mediante la historia clínica puede aportar datos muy importantes para el diagnóstico y la etiología de la urolitiasis. La edad del paciente en el momento de la presentación puede aportar indicios de una causa metabólica particular. Son de especial importancia los antecedentes familiares de urolitiasis, hematuria o insuficiencia renal. El examen físico debe prestar especial atención a los parámetros de crecimiento y desarrollo, alteraciones óseas, presión arterial y palpación abdominal. El interrogatorio de los hábitos dietéticos debe recoger información acerca de ingesta excesiva de sodio y proteínas animales o de consumo deficitario de líquidos y alimentos de origen vegetal. También es importante investigar la ingesta de vitaminas y medicamentos.

5.2.-Laboratorio:

5.2.1.- Orina: Recolección de 24 horas. Es importante para la medición de volumen total, calcio, fósforo, magnesio, sodio, ácido úrico, citrato, oxalato, cistina, y creatinina. Esta recolección debe realizarse en forma ambulatoria, una vez que haya sido tratada la infección en caso de que la hubiere. El paciente debe estar consumiendo su dieta habitual a fin de que la muestra refleje adecuadamente las condiciones que pudiesen haber condicionado la formación del cálculo. En el Cuadro 3 se listan los valores normales para algunos de estos parámetros en niños mayores de 2 años (10). Estos valores pueden diferir en la lactancia, ya que la excreción de oxalato, citrato, ácido úrico y calcio es significativamente mayor durante los 2 primeros años de vida.

Cuadro 3 . Valores de referencia en orina de 24 horas para la evaluación metabólica del niño con urolitiasis

Creatinina	10 – 15 mg/Kg./día en niñas 15 – 20 mg/Kg./día en niños
Ácido úrico	14 mg/Kg./día
Calcio	4 mg/Kg./día
Sodio	< 3 mEq/Kg./día
Potasio	> 3 mEq/Kg./día
Magnesio	> 88 mg/1.73 m ²
Oxalato	< 50 mg/24 hs < 2 <mg/Kg./día
Citratos	> 180 mg/g de creatinina en niños > 300 mg/ g de creatinina en mujeres > 130 mg/g de creatinina en hombres
Proteínas	< 4 mg/h/m ²
Cistina	< 60 mg/1,73 m ²
Glicolato	0,19 ± 0,07 mmol/24 h
Xantina	20–60 μmol/24 h

Un componente importante de la evaluación diagnóstica es la estimación del volumen urinario en 24 horas, el cual refleja la ingesta de líquidos del paciente. Los niños normales excretan alrededor de 22,2 ± 2,0 mL/Kg./d de orina, mientras que los niños con cálculos de oxalato de calcio, habitualmente excretan un volumen urinario de 12,2 ± 1,4 mL/Kg./d (60). Es aconsejable repetir la recolección urinaria para verificar los valores en caso de que resulten anormales. También sería importante para un diagnóstico adecuado, una segunda recolección en casos de urolitiasis recurrente con resultados normales en la primera recolección.

En ciertos casos, puede ser necesaria la medición de glicerato, glicolato, 2,8-dihidroxyadenina, ácido orótico, xantina, hipoxantina, ornitina, lisina, y arginina.

Muestra parcial: examen simple (pH, hemafías, leucocitos y cristales de oxalato de calcio, uratos o cistina), urocultivo. En niños menores de 4 años en quienes se dificulta la recolección de orina de 24 horas, puede utilizarse una muestra parcial de orina para estimar los índices cuyos valores normales se especifican en el Cuadro 4.

Dada la significativa preponderancia de la hipercalcemia como factor etiológico en la urolitiasis del niño y de los altos costos relacionados con los estudios metabólicos descritos previamente, Alon y col. sugieren una evaluación diagnóstica por etapas (61). En la primera etapa se solicitan sólo las determinaciones de calcio y creatinina urinarias. En caso que éstas resulten normales, se continuaría con el

resto de la investigación

5.2.2.- Sangre: hematología, creatinina, ácido úrico, electrolitos (Na, K, Cl, Ca, P) y equilibrio ácido base. Debe medirse la PTH intacta en niños con hipercalcemia o hipofosfatemia.

Pruebas especiales: En ciertos casos será necesario realizar pruebas de acidificación urinaria.

Análisis del cálculo: debe realizarse siempre que sea posible, ya que puede proporcionar información importante para el tratamiento.

Mediante estos métodos es posible realizar dos separaciones diagnósticas que permitirán el tratamiento simplificado propuesto recientemente por Pak (62). La primera es la separación de la urolitiasis no complicada de los otros tipos de litiasis renal. La litiasis no complicada es la más frecuente y se caracteriza por niveles de calcio y ácido úrico séricos normales, cálculos de oxalato o fosfato de calcio y ausencia de infección urinaria persistente, trastornos de

malabsorción intestinal o hiperoxaluria marcada. Los otros tipos de litiasis, están asociados con trastornos metabólicos hipercalcémicos o hiperuricémicos, infección urinaria persistente, cistinuria e hiperoxaluria primaria o entérica. La segunda separación es la clasificación de los pacientes con litiasis no complicada en normocalciúricos e hipercalcúricos. El subgrupo hipercalcúrico comprende la hipercalcemia idiopática y la secundaria a acidosis metabólica de cualquier causa. El subgrupo normocalciúrico comprende las litiasis cálcicas hiperuricosúricas e hipocitraturias.

5.3.-Estudios de imágenes:

Radiografía simple de abdomen: su sensibilidad y especificidad para la detección de cálculos renales son bajas, con la desventaja adicional de que aporta poca información acerca de otras causas de dolor abdominal y ninguna infor-

Cuadro 4. Índices urinarios referidos a la excreción de creatinina en muestras aisladas de orina

Calcio/Creatinina (mg/mg)	<0,2
Oxalato/ Creatinina (mg/mg)	< 0,05
Ácido úrico/VFG	< 0,56
Magnesio/ Creatinina (mg/mg)	< 0,05
Sodio/ Potasio (mEq/mEq)	< 2,5
Citrato/ Creatinina (mg/mg)	> 0,18 en niños > 0,14 en hombres adultos > 0,3 en mujeres adultas

mación acerca de la función renal. Sólo en caso que permita la identificación del cálculo, se justificaría su utilidad como herramienta de seguimiento para evaluar la progresión del mismo en su trayecto a través del tracto urinario (63).

Ultrasonido: su utilidad depende en gran medida de la experiencia del ultrasonografista. En manos experimentadas es un método confiable para la detección de microlitiasis, la cual puede ser el primer paso en la formación de cálculos renales (11,64). En los pacientes quienes requieren estudios repetidos, el ultrasonido tiene la ventaja de minimizar la exposición a las radiaciones que se asocian con la urografía de eliminación y la tomografía.

Urografía de eliminación: Tradicionalmente ha sido considerada como el patrón de oro para la evaluación de la urolitiasis (65). Permite la identificación del cálculo o de la obstrucción que éste produce, con una sensibilidad cercana al 90%. Adicionalmente permite la visualización del tracto urinario en su totalidad, así como la estimación de la función renal. Sus contraindicaciones relativas incluyen la alergia al medio de contraste, insuficiencia renal con creatinina sérica superior a 1 mg/dl y estados de deshidratación.

Tomografía helicoidal sin contraste: constituye el avance más reciente en el diagnóstico de la litiasis renal. Los estudios publicados sugieren que es superior a la urografía de eliminación, tanto para identificar el cálculo como para localizar la obstrucción, alcanzando una sensibilidad del 98% y una especificidad del 100% (66). No requiere de la administración de contraste, se realiza en menos de 5 minutos y permite la identificación de otras causas de dolor abdominal (67-69). Sin embargo, no permite la evaluación de la función renal, a no ser que se administre medio de contraste.

6. TRATAMIENTO:

El tratamiento en la fase aguda incluye alivio del dolor, restablecimiento de un estado de hidratación adecuado y, tratamiento de la infección urinaria en caso de que estuvieran presente. Es importante detectar si existe un cuadro de obstrucción de las vías urinarias que requiera de alguna maniobra de derivación urgente. Después de la resolución del cólico renal, puede recomendarse un período de observación para cálculos pequeños (< 4 mm) en el ureter distal o cálculos renales no obstructivos. Las dimensiones de los cálculos que pueden ser eliminados espontáneamente suelen ser de 3 mm o menos en niños y de 5 mm o menos en el adulto. En casos de cálculos que ocasionen dolor intratable, cálculos grandes obstructivos o anuria (riñón único o cálculos bilaterales), se requiere de algún tipo de tratamiento quirúrgico de urgencia

6.1.-Tratamiento médico:

Medidas dietéticas: en años recientes se ha estudiado el papel importante de varios nutrientes, tales como calcio, oxalato, sodio, potasio y proteínas en la génesis de la urolitiasis, debido a su efecto sobre la excreción urinaria de sus-

tancias promotoras o inhibitoras de la formación de cálculos urinarios (70). En este sentido, se recomiendan las siguientes medidas dietéticas:

- Aumentar la ingesta de líquidos con la meta de mantener el volumen urinario alrededor de 35 mL/Kg./d. Una forma de comprobar que la ingesta de líquidos es adecuada es medir la densidad urinaria en la consulta, recomendándose mantenerla en niveles iguales o inferiores a 1.010 (61). Es importante señalar que se deben evitar las bebidas gaseosas por su alto contenido en ácido fosfórico, el cual impone una carga adicional al papel amortiguador del hueso, con la consecuente pérdida de calcio.
- Limitar la ingesta de alimentos con alto contenido de sodio, intentando que la ingesta de sodio sea inferior a 3 g diarios.
- Aumentar la ingesta de alimentos ricos en potasio (frutas y hortalizas) Adicionalmente a su efecto reductor de la excreción urinaria de calcio, otro efecto beneficioso de la dieta rica en potasio es su alto contenido de álcali, lo cual estimularía la excreción urinaria de citratos (71).
- Limitar la ingesta de alimentos ricos en oxalatos (cacao, té, nueces, ruibarbo, vegetales verdes tales como las espinacas), ya que el oxalato urinario favorece la nucleación del oxalato de calcio.
- Evitar la ingesta de proteínas superior a los requerimientos diarios, los cuales se han establecido en 2g/Kg./día hasta el año de edad y en 1 g/Kg./día en mayores de 1 año con un máximo de 45 g diarios en niñas y 60 g diarios en varones (72).
- Evitar la ingesta de calcio superior a los 1200 mg diarios. Sin embargo, es importante cuidar que la ingesta no sea menor de 800 mg diarios hasta la edad escolar y de 1000 mg diarios en los adolescentes, ya que existe el riesgo de inducir un balance negativo de calcio, favoreciendo la desmineralización ósea.

Tratamiento farmacológico: tradicionalmente, se preconizaba el tratamiento farmacológico selectivo de la urolitiasis y se recomendaba un medicamento específico para cada tipo, a fin de corregir el trastorno metabólico subyacente. Recientemente, Pak ha propuesto una aproximación simplificada a dicho tratamiento, basada en la clasificación de la litiasis mencionada anteriormente en la sección de Diagnóstico de Laboratorio (62).

- a) Tratamiento de la litiasis cálcica no complicada: el esquema simplificado de tratamiento preconiza el uso de sólo dos medicamentos como opción inicial en la litiasis no complicada. El subgrupo normocalciúrico se trataría con citrato de potasio solamente y el subgrupo hipercalcúrico con una combinación de citrato de potasio y tiazidas.

Variante normocalciúrica: se recomienda el citrato de

potasio por su capacidad de inhibir la cristalización de oxalato y fosfato de calcio, tanto en los casos de hipocitraturia como de hiperuricosuria. Asimismo, aumenta el pH urinario, lo cual disminuye la propensión a la formación de litiasis de ácido úrico. La formación de litiasis cálcica también se inhibiría gracias a la disminución de la cristalización de oxalato de calcio inducida por uratos. La dosis requerida es de 0,75-1,5 mEq/Kg./día, dividida en 2 o 3 dosis (61). En general es bien tolerado por la mayoría de los niños, aunque en algunos casos pueden presentarse efectos secundarios de tipo digestivo (cólicos abdominales, diarrea, dolor epigástrico). Para evitarlos se aconseja administrar el medicamento después de las comidas. Aunque es rara la aparición de hiperkalemia, es aconsejable realizar un control periódico del potasio sérico.

Variante hipercalcémica: En esta variante se puede iniciar el tratamiento con citrato de potasio únicamente, aunque la dosis deberá ser incrementada en los pacientes en quienes exista acidosis metabólica asociada. En caso de persistir la hipercalcemia a pesar de haberse corregido la acidosis, se añadirá la hidroclorotiazida. Se ha sugerido que el efecto hipocalcémico de las tiazidas se ejerce mediante el bloqueo de la síntesis de prostaglandina E2, posiblemente a través de la inhibición de la hidroxilasa (73).

Otros efectos beneficiosos de las tiazidas que justifican su uso en la prevención de la formación de cálculos incluyen la reducción en la excreción urinaria de oxalatos y el aumento en la excreción de ciertos inhibidores de la cristalización de las sales de calcio tales como pirofosfato, magnesio y zinc. Adicionalmente se ha descrito, tanto en adultos como en niños, un efecto positivo sobre la DMO al inhibir la resorción ósea (74-76).

Sin embargo, por otra parte las tiazidas pueden producir una disminución en la excreción urinaria de citrato, lo cual conspiraría contra su efectividad como tratamiento único en la prevención de la formación de cálculos. Otro efecto secundario de las tiazidas es la producción de una pérdida renal de potasio, catión que tiene particular relevancia durante las etapas de crecimiento. Esta tendencia a producir depleción de potasio es la que induce posiblemente los estados de decaimiento y astenia que ocasionalmente presentan los niños durante el tratamiento y que motivan la suspensión del medicamento por iniciativa de los padres. Adicionalmente, se ha reportado un efecto negativo de las tiazidas sobre el metabolismo lipídico, ya que producen un aumento pequeño pero significativo del colesterol total, de la fracción LDL y de la relación LDL/HDL (77). Por estos motivos, hemos reservado el uso de las tiazidas como tratamiento adyuvante al citrato de potasio en los casos en que no sea suficiente el efecto obtenido por el uso exclusivo de este último. También las utilizamos en aquellos niños en quienes el citrato produzca intolerancia digestiva importante o en quienes simplemente se niegan a tomar el medicamen-

to. El hecho de que casi siempre las utilizamos junto con el citrato de potasio, minimiza los riesgos de depleción de este catión. En todo caso es mandatorio mantener un control periódico de las cifras de potasio sérico. La dosis recomendada es la mínima necesaria para normalizar la calciuria, entre 1 y 2 mg/Kg./día, dividida en 2 o 3 dosis diarias. En los niños que requieran tratamiento diurético prolongado se debe vigilar periódicamente la aparición de alteraciones electrolíticas, hiperlipemia o hiperglicemia.

Tratamiento futuro de la litiasis no complicada: Para aquellos casos que no respondan al citrato de potasio o que presenten intolerancia, se ha desarrollado recientemente el citrato de potasio y magnesio, el cual tiene la ventaja adicional de corregir la pérdida de magnesio que se produce con el uso prolongado de tiazidas (78).

b) Tratamiento de los demás tipos de litiasis: Litiasis por ácido úrico: debe mantenerse la alcalinidad de la orina, preferiblemente con citrato de potasio. Si existe hiperuricemia debe considerarse el tratamiento con Alopurinol (5-10 mg/Kg./día). El tratamiento para la litiasis úrica en la mayoría de los pacientes incluye la alcalinización de la orina y la promoción de un elevado flujo urinario. La alcalinización urinaria hasta alcanzar un pH de 6.5 a 7.0 puede lograrse con citrato de potasio o con bicarbonato de sodio. Generalmente se prefiere el citrato de potasio, ya que el citrato en sí mismo disminuye el riesgo de cristalización. El bicarbonato de sodio aumenta la carga filtrada de sodio, lo cual puede exacerbar la hipercalcemia y aumentar el riesgo de formación de cálculos de oxalato de calcio o de fosfato de calcio. Sin embargo, podría utilizarse bicarbonato de sodio en aquellos niños quienes no toleren el citrato de potasio, siempre que se vigile de cerca la excreción urinaria de calcio. Asimismo, se recomienda una dieta con bajo contenido de purinas, la cual implica restricción de carnes rojas, pescado, cacao y chocolate. Recientemente se ha encontrado una asociación entre el sobrepeso, la resistencia a la insulina, el pH urinario bajo debido a una disminución de la producción de amonio, y la producción de cálculos de ácido úrico (79).

Litiasis asociadas a infección (struvita): Una de las medidas esenciales en el tratamiento de este tipo de litiasis es la esterilización del tracto urinario. Al igual que con cualquier otro cuerpo extraño infectado, puede ser necesaria su extracción quirúrgica para lograr la erradicación completa del proceso infeccioso. Los cálculos coraliformes en niños, siempre deben ser extraídos, siendo rara vez necesaria la nefrectomía. Con los avances en el manejo de las uropatías obstructivas y de la infección urinaria, la frecuencia de este tipo de litiasis es cada vez menor.

Litiasis por cistinuria: es importante la alcalinización de la orina y asegurar una elevada ingesta de líquidos con

objeto de mantener la concentración urinaria de cistina por debajo de 300 mg/l. En niños con cistinuria se excretan alrededor de 0,5 a 1,0 g de cistina diariamente en la orina. Por este motivo, se requiere de un volumen urinario de 1,5 a 2 L/m²/día con la finalidad de lograr la solubilización de la cistina por vías de dilución únicamente. La ingesta de líquidos debe ser distribuida durante las 24 horas. Adicionalmente, la orina debe alcalinizarse hasta un pH de 7,5, para lo cual puede requerirse una dosis de bicarbonato de sodio o de citrato de potasio de 3-4 mEq/Kg./día. Desafortunadamente, muchos niños son incapaces de tolerar estas dosis elevadas de alcalinizantes debido a su poca palatabilidad y a la distensión abdominal que producen. Podría utilizarse Acetazolamida en la noche para aumentar el pH urinario. Sin embargo, este diurético inhibidor de la anhidrasa carbónica tiene su propio riesgo litogénico. Debe instruirse al paciente para que controle su pH urinario con las cintas reactivas disponibles comercialmente. Un pH urinario mayor de 8 es poco deseable por el riesgo de precipitación de las sales de calcio. Los jugos de frutas cítricas son recomendables porque contienen ácido cítrico y potasio, por lo cual incrementan tanto la diuresis como la carga alcalina. En pacientes con excreción urinaria de cistina moderada (< de 500 mg/día), el aumento en la ingesta de líquidos y de álcali puede ser suficiente para prevenir la formación de cálculos. La excreción urinaria de cistina ha sido asociada con la ingesta diaria de sodio. Por ello se aconseja una dieta con bajo contenido de sodio.

En caso de que persistan las recurrencias de cálculos a pesar de estas medidas, pueden utilizarse agentes quelantes como el Tiopronin o la D-penicilamina. Ambos fármacos se combinan con la cistina para formar un compuesto disulfídico, de solubilidad 50 veces mayor que la de la cistina (80). Los efectos secundarios de la D-penicilamina son erupciones cutáneas, fiebre, linfadenopatías y pérdida del gusto. Puede aparecer proteinuria después de varios meses de tratamiento e incluso progresar hacia un síndrome nefrótico que desaparece al discontinuar el tratamiento. Debido a los potenciales efectos secundarios de esta droga, se recomienda suspender el tratamiento o reducirlo a la dosis nocturna solamente cuando ya no existan cálculos. El captopril, que es otro agente sulfidrílico ha sido utilizado con resultados variables en la cistinuria.

Litiasis por hiperoxaluria: Si se evidencia una hiperoxaluria marcada, debe investigarse hiperoxaluria primaria o entérica. La hiperoxaluria primaria requiere de un manejo vigoroso y de un seguimiento muy cuidadoso. El tratamiento incluye una dieta con bajo contenido de oxalato y una ingesta de líquidos en cantidad suficiente para asegurar un volumen urinario elevado durante las 24 horas. En casos de hiperoxaluria secundaria a malabsorción de grasas, también se recomienda una dieta restringida en grasas y suplementada con calcio. De ninguna manera debe restringirse la inges-

ta de calcio, ya que además de sus efectos negativos sobre el metabolismo óseo, puede ocasionar un aumento de la absorción intestinal de oxalato. Debido a que la mayoría de los pacientes con enfermedad inflamatoria crónica del intestino también tienen bajos niveles de citraturia, puede añadirse citrato de potasio al tratamiento. En niños con hipercalcemia concomitante, puede ser beneficioso el uso de tiazidas. Los inhibidores de la cristalización, tales como magnesio, citratos y suplementos de fosfatos pueden ser de utilidad, aunque estos últimos estarían contraindicados si existiese insuficiencia renal. En la hiperoxaluria primaria, debe intentarse un ciclo de tratamiento con piridoxina. La reducción de la producción de oxalato por la piridoxina, reduce también la excreción urinaria de oxalato en algunos niños con hiperoxaluria primaria. La dosis inicial es de 10 mg/d y puede incrementarse gradualmente hasta 100 mg/d. Debe controlarse el nivel urinario de oxalato a medida que se aumenta la dosis. El tratamiento ideal para la hiperoxaluria primaria una vez que se produce la insuficiencia renal es el trasplante combinado de riñón e hígado.

Litiasis por xantina: No existe un tratamiento específico para la litiasis por xantina, aparte del aumento en la ingesta de líquidos. Debe prestarse especial atención a mantener una orina diluida durante las horas nocturnas. En casos de litiasis por xantina secundaria a tratamiento con alopurinol, tal como ocurre en niños con síndrome de Lesch-Nyhan, debe considerarse la posibilidad de disminuir la dosis de dicho medicamento para permitir la máxima concentración urinaria de ácido úrico que pueda ser controlada mediante alcalinización concomitante de la orina y disminución de la carga de xantina, ya que la solubilidad de la xantina no se modifica por la alcalinidad de la orina.

6.2.-Tratamiento quirúrgico: Los factores que deben ser tomados en cuenta al seleccionar una técnica quirúrgica para el tratamiento de la urolitiasis incluyen las dimensiones del cálculo, su localización y composición así como, y la anatomía del tracto urinario del paciente. Estas técnicas quirúrgicas pueden ser las siguientes: litotripsia extracorpórea (LTEC), nefrolitotomía percutánea (NLPC), extracción endoscópica, cirugía abierta o una combinación de ellas.

El desarrollo de la endoscopia renal percutánea y de la litotripsia extracorpórea ha revolucionado el tratamiento quirúrgico de la urolitiasis, hasta el punto de requerirse la cirugía abierta sólo en el 2-10% de la población adulta. Inicialmente existió cierta preocupación con el uso de la litotripsia extracorpórea en niños, por sus posibles secuelas sobre el crecimiento del riñón. Sin embargo en años recientes se ha probado su efectividad y seguridad en la edad pediátrica, aceptándose como procedimiento de elección en más del 80% de los casos (81-85).

La urolitiasis por ácido úrico y oxalato de calcio

dihidratado responden mejor a la LTEC. Los cálculos por oxalato de calcio monohidratado, de estruvita y brushita son más difíciles de fragmentar, y los cálculos de cistina, cuando son de gran tamaño, son resistentes a la LTEC. Los posibles efectos adversos de la LTEC son los hematomas renales o perinefríticos, dolor lumbar o en flanco, hematuria macroscópica, y trauma a los tejidos extrarenales situados en el trayecto de la onda de choque. Dicho trauma puede ocasionar equimosis de la piel, infiltrados pulmonares, contusión pulmonar y hemoptisis.

La nefrolitotomía percutánea puede ser utilizada en forma aislada o en combinación con otras técnicas quirúrgicas. Resulta especialmente útil en niños con cálculos grandes omúltiples o con antecedentes de cirugía renal. Este procedimiento tiene el riesgo de producir sangramiento importante y urosepsis. La cirugía abierta es necesaria en casos en los cuales no estén indicadas la LTEC, la NLPC o las técnicas endoscópicas. En niños con cálculos grandes o múltiples, con malformaciones urológicas complejas o con antecedentes de procedimientos quirúrgicos previos, estas técnicas pueden ser utilizadas en conjunto o en forma sucesiva.

REFERENCIAS:

1. Stapleton FB. Clinical approach to children with urolithiasis. *Seminars in Nephrology* 1996; 16: 389-397
2. Orta-Sibú N, López M, Moriyon JC, Chávez JB. Epidemiología de las enfermedades renales en niños en Venezuela. *Arch Venez Pueric Pediatr* 2001; 64:76-86.
3. Quimper E, Miney J, Torres J, Medina L, Cuba V. Litiasis urinaria en el niño. *Cir Pediatr* 1986; 4:11-5
4. Lamberg T, Bravo I, Nazal V, Wietstruck A. Urolitiasis en niños: aspectos clínicos. *Pediatría (Santiago de Chile)* 1992; 35:20-3
5. Trinchieri A. Epidemiology of urolithiasis. *Arch Ital Urol Androl* 1996; 68: 203-249.
6. Vázquez Martul M, Vara Martin J. Urolitiasis en la infancia. Anomalías metabólicas causantes de litiasis. En: *Nefrología Pediátrica*. García Nieto V y Santos F Eds. Aula Médica. Madrid 2000. pp 461-473
7. Oner A, Demircin G, Ipekcioglu H. Etiological and clinical patterns of urolithiasis in Turkish children. *Eur Urol* 1997; 31: 453-458
8. Gil H, López M, Seguías N. Urolitiasis en la edad pediátrica: presentación de 72 casos. *Bol Hosp Niños J M de los Ríos* 1987; 23:21-6.
9. López MM, Chávez JB, Castillo LA, Ramones CJ. Urolithiasis in childhood. Clinical presentation and metabolic study. *Ped Nephrol*. 1995; 9: 120
10. Srivastava T, Alon U. Urolithiasis in adolescent children. *Adolesc Med Clin* 2005; 16: 87-109
11. Polito C. Renal calyceal microlithiasis: clinical presentation may precede sonographic evidence. *Clin Pediatr* 1999; 38: 521-4
12. Coe F, Favus M, Asplin J. Nephrolithiasis. En: *The Kidney*. Brenner & Rector eds. 2004. Elsevier. pp. 1819-1825
13. Ciftcioglu N, Bjorklund M, Kuorikoski K. Nanobacteria: an infectious cause for kidney stone formation. *Kidney Int* 1999; 56: 1893-1898.
14. Milliner D, Murphy M. Urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 241
15. Stapleton FB. Childhood stones. *Endocrinology and Metab Clin* 2002; 31: 1001-15
16. Kiel S, Koo HP, Bloom DA. Nephrolithiasis associated with the ketogenic diet. *J Urol* 2000; 164:464-466
17. Moore ES, Doe FL, Mc. Mann BJ. Idiopathic hypercalciuria in children: prevalence and metabolic characteristics. *J Pediatr* 1978; 92: 906-09
18. 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: 186-8
19. Osorio AV, Simon SD, Alon US. Normal urinary calcium/creatinine ratios in african-american and caucasian children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 133-9
20. Vachvanichsanong P, Lebel L, Moore ES. Urinary calcium excretion in healthy Thai children. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 847-50
21. Esbjörner E, Jones IL. Urinary calcium excretion in Swedish children. *Acta Paediatr* 1995; 84: 156-9
22. Manz F, Kehrt R, Lausen B, Merkel A. Urinary calcium excretion in healthy children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 894-9
23. Stapleton FB. Idiopathic hypercalciuria in children. *Semin Nephrol* 1983; 3: 116-122.
24. Kaneko K. Low prevalence of hypercalciuria in Japanese children. *Nephron* 2002; 91: 439-43
25. Melián JS, García Nieto V, Sosa AM. Inheritance and prevalence of hypercalciuria in the children from the island of La Gomera. *Nefrología* 2000; 20: 510-6
26. López M. Hipercalciuria y urolitiasis. *Arch Latinoamericanos de Nefrología Ped*. 2004; 4: 21-38
27. López M, Arteaga B, Agrela AM, Solórzano Y, Cordero J, Ariza M, Quesada J, Macuarisma P. Excreción urinaria de calcio en el niño venezolano. Estudio multicéntrico. Resultados parciales. *Arch Lat Nefrol Ped* 2002; 2: 183
28. Cirillo M, Ciacci C, Lauranzi M, Mellon M, Mazzacca G, De Santo N. Salt intake, urinary sodium and hypercalciuria. *Miner Electrolyte Metab* 1997; 23: 265-268
29. Aladjem M, Barr J. Renal and absorptive hypercalciuria: A metabolic disturbance with varying and interchanging modes of expression. *Pediatrics* 1996; 97:216-219
30. Gandica C, Gavidia I, Alvarez R, Lombardi MA, Fragachán F. Determinación del umbral y gusto por la sal en adolescentes como una estrategia de prevención. *Comportamiento* 2001; 6: 3-13
31. Lemann J. Relationship between urinary calcium and net acid excretion as determined by dietary protein and potassium: a review. *Nephron* 1998; 81(suppl 1): 18-25
32. López M, Barreto Y, Sivira H, Martínez J, Chávez J, Castillo L, Ramones C, Chan D, Colina V, Perez-Gonzalez M. Excreción urinaria de calcio, oxalato, sodio y creatinina en niños. Relacion con la dieta. *Publicaciones del V Congreso de la Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica*. 1996. La Habana, Cuba; p, 137
33. Osorio A, Alon US. The relationship between urinary calcium, sodium, and potassium excretion and the role of potassium in treating idiopathic hypercalciuria. *Pediatrics* 1997;

- 100: 675-81
34. Heliczer JD, Canonigo BB, Bishof NA, Moore ES. Noncalculi urinary tract disorders secondary to idiopathic hypercalciuria in children. *Ped Clin NA* 1987; 34: 711-18
 35. Stapleton FB. Hematuria associated with hypercalciuria and hyperuricosuria: a practical approach. *Pediatr Nephrol* 1994;8:756-61
 36. Garcia CC, Miller L, Stapleton FB. Natural history of hematuria associated with hypercalciuria in children. *Am J Dis Child* 1991; 145: 1204-07
 37. Roy S, Stapleton FB, Noe HN, Jerkins G. Hematuria preceding renal calculus formation. *J Pediatr* 1981; 99: 712.
 38. Robson W. Extraordinary urinary frequency syndrome. *Urology* 1993; 42: 321-3
 39. Alon U, Bradley A, Hellerstein S. Hypercalciuria in the frequency-dysuria syndrome of childhood. *J Pediatr* 1990; 116: 103-106
 40. García Nieto V, Monge Zamorano M, Sánchez Almeida E, García García M, Castro Díaz D. Polaquiuria and idiopathic hypercalciuria in childhood. *Arch Esp Urol* 1995; 48: 1017-20
 41. López MM, Castillo LA, Chávez JB, Ramones CJ. Hipercalciuria asociada con infección urinaria recurrente. *Arch Venez Puer Pediatr* 1997; 60:157-62.
 42. Vachvanichsanong P, Malagon M, Moore ES. Urinary tract infection in children associated with idiopathic hypercalciuria. *Scand J Urol Nephrol* 2001; 35: 112-6
 43. Biyikli K. Hypercalciuria and recurrent urinary tract infections: incidence and symptoms in children over 5 years of age. *Ped Nephrol* 2005; 20: 1435
 44. García-Nieto V, Fernández C, Monge M, Sequera M, Rodrigo MD. Bone mineral density in pediatric patients with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 578-83
 45. Penido MG, Lima EM, Marino VS, Tupinambá AL, França A, Souto MF. Bone alterations in children with idiopathic hypercalciuria at the time of diagnosis. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 133-9
 46. Badell E, Hernández C, López M. Hipercalciuria: presentación clínica y estudio metabólico. *Arch Venez Pueric y Pediatr* 1993; 56: 46-49
 47. Penido MG, Moreira M, Tupinambá AL, França A, Sautos M. Idiopathic hypercalciuria. Clinical experience with 471 children and adolescents. *Ped Nephrol* 2001; 16: 94
 48. López M, Agrela AM, Quesada J, Reyes C. Transient renal tubular dysfunction and failure to thrive in Venezuelan children. *Ped Nephrol* 2001; 16: C 61
 49. Stapleton FB. Clinical approach to children with urolithiasis. *Seminars in Nephrology* 1996; 16: 389-397
 50. Cochat P, Koch NPC, Mahmoud MA. Primary hyperoxaluria in infants: Medical, ethical and economic issues. *J Pediatr* 1999;135:746-50
 51. Danpure CJ, Jennings PR, Fryer P. Primary hyperoxaluria type I: Genotypic and phenotypic heterogeneity. *J Inher Metab Dis* 1994;17:487-99
 52. Tekin A, Tekgul S, Atsu N. A study of the etiology of idiopathic calcium urolithiasis in children: hypocitruria is the most important risk factor. *J Urol* 2000; 164: 162-165
 53. Stapleton FB. Renal clearance of uric acid in human neonates. *J Pediatr* 1984;14:337-9
 54. Thomas S, Stapleton FB. Pediatric urolithiasis: diagnosis and management. En: Gonzales E, Bauer SB, eds. *Pediatric urology practice Philadelphia (PA): Lippincott-Raven Press; 1999*, pp, 607-21
 55. Goodyer P, Saadi I, Ong P. Cystinuria subtype and risk of nephrolithiasis. *Kidney Int* 1998; 54:56-61
 56. Sakhaee K. Pathogenesis and medical management of cystinuria. *Semin Nephrol* 1996;16:683-710
 57. Sakhaee K, Poindexter JR, Pak CY. The spectrum of metabolic abnormalities in patients with cystine nephrolithiasis. *J Urol* 1989; 141: 89-121
 58. Stapleton FB, Jones DP. Genetics of urolithiasis. En: Spitzer A, Avner ED, editores. *Inheritance of Kidney and Urinary Tract Diseases Boston: Kluwer Academic Publishers; 1990*. pp, 293-317
 59. Perrone H, Santos C, Santos R, Pinheiro M, Toporovski J, Schor N. Estudo metabólico da nefrolitíase na infância: avaliação em cinquenta crianças litiasicas. *J Pediatr (Rio de J.)* 1993;69:36-41
 60. Miller LA, Stapleton FB. Urinary volume in children with urolithiasis. *J Urol* 1989; 141: 918-920
 61. AlonUS, Zimmerman H, Alon M. Evaluation and treatment of pediatric idiopathic urolithiasis—revisited. *Pediatr Nephrol* 2004;19:516–20
 62. Pak CY Medical management of nephrolithiasis. A new simplified approach for general practice. *Am J Med Sci* 1997; 313: 215-219
 63. Roth CS, Bowyer BA, Berquist TH. Utility of the plain abdominal radiograph for diagnosing ureteral calculi. *Ann Emerg Med* 1985; 14: 311-315.
 64. Sinclair D, Wilson S, Toi A. The evaluation of suspected renal colic: ultrasound scan versus excretory urography. *Ann Emerg Med* 1989; 18: 556-559.
 65. Portis A. Diagnosis and Initial Management of Kidney Stones. *American Family Physician* 2001; 63: 1329-38
 66. Niall O, Russell J, MacGregor R, Duncan H, Mullins J. A comparison of noncontrast computerized tomography with excretory urography in the assessment of acute flank pain. *J Urol* 1999; 161:534-7.
 67. Fielding JR, Steele G, Fox LA. Spiral computerized tomography in the evaluation of acute flank pain: a replacement for excretory urography. *J Urol* 1997; 157: 2071-2073.
 68. Smith R, Levine J, Rosenfeld A. Helical CT of urinary tract stones. Epidemiology, origin, pathophysiology, diagnosis, and management. *Radiol Clin of NA* 1999; 37: 911-952
 69. Minevich E -Pediatric urolithiasis. *Pediatr Clin North Am.* 2001; 48: 1571-85
 70. Phepherman I. Update on dietary recommendations and medical treatment of renal stone disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 117-123
 71. Asimos D. Role of diet in the therapy of urolithiasis. *Urol Clin NA* 2000; 27: 255-68
 72. Instituto Nacional de Nutrición. Valores de referencia de energía y nutrientes para la población venezolana. Revisión 2000. Publicación N° 53, Serie Cuadernos Azules. Caracas 2001, 76p
 73. Cal XF Is hydrochlorothiazide-induced hypocalciuria due to inhibition of prostaglandin E2 synthesis?. *Clin Sci* 1990; 78: 321-5

74. Lemann J, Gray RW, Mairhofer W, Gheung H. Hydrochlorothiazide inhibits bone resorption in men despite experimentally elevated serum 1-25 (OH)₂ D₃. *Kidney Int* 1985; 28: 951-958
75. Sigurdsson G, Franzson L. Increased bone mineral density in women on thiazide diuretics, independent of parathyroid hormone levels. *J Intern Med* 2001; 250: 51-6
76. Voskaki I, Al Qadreh A, Mengreli C, Sbyrakis S. Effect of hydrochlorothiazide on renal hypercalciuria. *Child Nephrol Urol* 1992; 12: 6-9
77. Reusz GS, Dobos M, Tulassay T, Miltenyi M. Treatment of children with hypercalciuria. Effects and side effects. *Ped Nephrol* 1993; 7: 699
78. Ettinger B, Pak CYC, Citron JT, Van Gessel A. Randomized trial of potassium magnesium citrate in the prevention of recurrent oxalate nephrolithiasis. In: CYC Pak, MI Resnick, GM Preminger eds. *Urolithiasis 1996*. Millet the Printer; pp: 437-439
79. Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH. Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. *Kidney Int* 2004; 65,1422-1425.
80. Joly D, Rieu P, Mejean A. Treatment of cystinuria. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 945-950.
81. Goel MC, Baserge NS, Babu RV. Pediatric kidney: functional outcome after extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol* 1996; 155: 2044-2046
82. Lottmann HB, Archambaud F, Hellal B. 99mTechnetium-dimercapto-succinic acid renal scan in the evaluation of potential long-term renal parenchymal damage associated with extracorporeal shock wave lithotripsy in children. *J Urol* 1998; 159: 521-524
83. Cueva A, Braun P, Martínez F. Tratamiento de la urolitiasis en niños y adolescentes mediante litotricia extracorpórea y procedimientos urológicos auxiliares. *Arch Esp Urol* 2001; 54: 45-52
84. Scivoli F, Izaguirre J, Langenhin R, Arroyo, C Ferla V, Sosa P. Litotricia extracorporea por ondas de choque en niños. *Rev Chil Urol* 1997; 62:87-8,
85. Escovar P, Rey M, Scovino R, Orta N, Lopez M, Gutierrez A, González R, López E, Rodríguez M, La Riva F, López J. Tratamiento moderno de la urolitiasis en el niño con ondas de choque extracorporea. *Rev Venez Urol* 1990; 40:29-35.