

Enfermedad renal litiásica. Papel del pediatra en una patología del adulto

*Giltzurruneko gaitza
litasikoa. Pediatrak duen
papera helduen patologia
baten aurrean*

R. Areses Trapote

Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital
Donostia

Correspondencia: rareses@chdo.osakidetza.net

En los últimos años, el manejo del paciente litiásico ha experimentado modificaciones importantes. Esto se ha debido al desarrollo de nuevos procedimientos terapéuticos mucho menos invasivos para eliminar el cálculo de la vía urinaria, como la litotricia, entre otros. Como consecuencia, en este momento solamente un número reducido de pacientes necesitan técnicas de cirugía abierta en su tratamiento⁽¹⁾. De forma paralela, se ha producido un gran avance en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que dan lugar a la formación de un cálculo. En la mayoría de los pacientes se van a poder detectar alteraciones metabólicas responsables de la enfermedad. Los grandes progresos ocurridos en el campo de la biología molecular nos permiten conocer además, cuáles son las alteraciones genéticas a partir de las cuales se producen muchas de estas alteraciones metabólicas.

En base a estos datos, el tratamiento integral de la litiasis renal incluye no solamente la eliminación del cálculo de la vía urinaria, sino también la realización de un estudio metabólico completo que ponga en evidencia cuales son sus causas. Ello nos permitirá, a su vez, llevar a cabo un tratamiento etiológico más correcto y evitar la aparición de recurrencias⁽²⁾.

La incidencia de la litiasis renal en el niño no se conoce con exactitud, pero es mucho menor que la del adulto. Depende de factores genéticos, raciales, nutricionales, etc. y varía ampliamente según la zona geográfica. En estudios tanto europeos como americanos se ha estimado que oscila entre 0,13 y 1,52 casos por cada 1.000 admisiones hospitalarias. Ocurre en todas las edades aunque con mucha menor frecuencia por debajo de los 2 años y al contrario que el adulto, apenas existen diferencias entre ambos sexos⁽³⁻⁶⁾. Por último, la litiasis renal, tanto en el niño como en el adulto se caracteriza por sus frecuentes recurrencias que, según distintos estudios, oscilan entre el 7 y el 54%^(3,4,7).

Teniendo en cuenta todas estas características epidemiológicas, la primera pregunta que podríamos hacernos sería: ¿cuál es el papel que debe desempeñar el pediatra en una enfermedad que, en general, se incluye dentro de la patología del adulto? Para responder a esta pregunta va a ser imprescindible comentar, aunque sea brevemente, algunos de los aspectos clínicos etiológicos y metabólicos de la enfermedad renal litiásica.

Recientemente hemos revisado los casos de 60 pacientes que, durante los últimos 25 años, fueron controlados en nuestra Sección de Nefrología Pediátrica por haber presentado una litiasis renal. La edad inicial de dichos pacientes osciló entre 8 meses y 18 años con un cociente V:M de 1,2. En el 57% de los casos existían antecedentes familiares de litiasis. Los síntomas más frecuentes fueron el dolor abdominal, la fiebre (secundaria a la infección) y la hematuria (casi siempre macroscópica), los cuales estuvieron presentes en el 48, 26 y 25%, respectivamente. El grupo más numeroso estaba constituido por 25 pacientes (42% del total) con una litiasis cálcica. La litiasis infectiva ocupaba el 2º lugar con un 27% de pacientes y en la mitad de ellos la infección estaba producida por un germen productor de ureasa (proteus, enterobacter, estafilococo). En 5 casos (10%) se detectó una anomalía estructural del tracto urinario (una hidronefrosis, una duplicidad pielo-ureteral con ureteroceles, un riñón en herradura, un hipospadias escrotal, una vejiga neurógena y un reflujo vésico-ureteral). En la mitad de estos últimos pacientes se asociaba algún tipo de alteración metabólica (hipercalcemia o hiperuricosuria) como factor coadyuvante a la litiasis. La cistinuria se detectó en un 5% de pacientes y en el 15% no se logró conocer la causa de la litiasis. Ninguno de nuestros pacientes presentó una litiasis pura de ácido úrico aunque en 4 ocasiones se detectó una hiperuricosuria en combinación

con una hiper calciuria (7% de los casos), lo que dio lugar en todos ellos a la formación de cálculos de oxalato cálcico.

Al realizar el estudio metabólico en los 25 pacientes con litiasis cálcica se comprobó que la alteración metabólica más frecuente era la hiper calciuria. En un 32% de los casos estaba presente de forma aislada (hiper calciuria idiopática) y en un 20% en combinación con otras alteraciones metabólicas (hiper calciuria + hiperuricosuria o hiper calciuria + hipocitraturia). Entre las otras etiologías de la litiasis cálcica destaca: la hiper oxaluria idiopática (12%), el síndrome hiper calcémico-hiper calciúrico secundario a la inmovilización (12%) y el síndrome de lisis tumoral (8%). Por último, entre la alteración metabólicas menos frecuentes debemos mencionar: la hipocitraturia idiopática (4%) hipomagnesuria idiopática, (4%) hiper oxaluria entérica (4%) y acidosis tubular distal (4%). No se detectó ningún caso con defectos enzimáticos en el metabolismo del oxalato (hiper oxaluria primaria tipo I y II) o del metabolismo de las purinas (Síndrome de Lesch-Nihan, xantiniuria, etc.) lo que corrobora lo poco frecuente con que estas enfermedades son referidas en la literatura. En conclusión, podemos decir que, en casi la mitad de los pacientes, se demostró que la litiasis era una consecuencia de alteración metabólica en la orina.

Por otro lado, debemos de recordar que existe un grupo no pequeño de pacientes, muchos de ellos con antecedentes familiares de litiasis que, sin haber formado cálculos todavía visibles, presentan una sintomatología muy parecida a los pacientes litiasicos: cuadros agudos repetidos de dolor abdominal más o menos localizado y a veces referido a zona lumbar, hematuria macro o microscópica asociada, no al dolor abdominal, síndrome miccional con disuria y polaquiuria, fiebre, vómitos, retención urinaria, etc. Se trata de pacientes con alteraciones metabólicas en la orina como hi-

percalciuria, hiperuricosuria o hiper oxaluria que, según estudios recientes, tienen un riesgo de litiasis varias veces superior al de la población pediátrica normal. Según dichos estudios, estos pacientes forman microcálculos (cálculos de tamaño menor de 3 mm) que normalmente expulsan de forma espontánea coincidiendo con los cuadros clínicos referidos más arriba. Estos pacientes se encuentran en situación de prelitiasis y se les considera como futuros formadores de cálculos.

De todo lo referido se desprende que el perfil de las anomalías metabólicas urinarias detectadas en los pacientes pediátricos con litiasis es muy similar al perfil de los pacientes adultos, lo que nos está sugiriendo que la predisposición a padecer una enfermedad renal litiasica no comienza en la edad adulta sino en la niñez. Es nuestra obligación como pediatras, detectar todas estas alteraciones metabólicas urinarias lo más precozmente posible y, si lo hacemos, conseguiremos reducir la incidencia de litiasis, no sólo en el niño, sino también en la edad adulta⁽⁵⁻¹⁰⁾.

Para detectar las alteraciones metabólicas urinarias causantes de la litiasis, es necesario realizar un estudio metabólico en sangre y orina. Siempre que sea posible, se recogerán 2 muestras de orina de 24 horas y, tras cada una de ellas, una micción aislada (2ª micción de la mañana) prolongando el ayuno de la noche. Entre la orina de 24 horas y la micción aislada se realizará una extracción de sangre para analítica. En el lactante y en el niño pequeño, en los que la recogida de orina minutada es extremadamente difícil, el estudio se puede realizar en orina de micción aislada. También se puede utilizar la micción aislada cuando el estudio metabólico es necesario realizarlo en Atención Primaria.

Tanto en sangre como en orina se determinará: creatinina, urea, ácido úrico, iones, calcio total y calcio iónico, fósforo y

magnesio. En sangre se realizará además una gasometría capilar y, cuando exista una hiper calciuria o una hiperfosforemia, una PTH intacta. En la orina se determinará también: pH, oxalato, citrato, amonio, sulfato y TCO_2 . En la orina de micción aislada se determinará: pH, cociente calcio/creatinina, test de Brand para despistaje de la cistinuria, sedimento urinario para valorar la cristalluria y un urocultivo para descartar una infección urinaria activa^(4,6,11).

Para evitar errores en los resultados del estudio metabólico, se desecharán todas aquellas orinas recogidas de forma incorrecta. Se considerará que una orina de 24 horas está bien recogida cuando la creatinuria del paciente expresada en mg/kg/24 horas es igual a la creatinuria de los controles normales para su edad. Los valores de la creatinuria para nuestra población normal quedan reflejados en la tabla I en donde podemos ver que varían con la edad^(12,13).

Igual que ocurre con la creatinuria los valores normales de los distintos metabolitos urinarios (calciuria, uricosuria, oxaluria, citraturia, etc.) varían en función de la edad, del sexo y de otros factores (genéticos, raciales, geográficos, nutricionales, etc.). Ello impide poder utilizar un único valor de referencia como normalmente se hace en los pacientes adultos. Además, como la metodología utilizada por los distintos autores para obtener los valores de referencia es diferente, éstos varían considerablemente entre las distintas publicaciones de la literatura.

En nuestra opinión, para poder realizar un estudio metabólico en un paciente litiasico, es imprescindible disponer de valores de referencia propios, lo que nos permitirá obtener resultados más exactos y evitar que se produzcan errores que a veces pueden ser importantes. En nuestra Sección de Nefrología Pediátrica hemos obtenido los valores de referencia de la excreción urina-

TABLA I. VALORES DE REFERENCIA DE LA EXCRECIÓN URINARIA DE LOS DISTINTOS METABOLITOS RELACIONADOS CON LA LITIASIS RENAL (ESTUDIO HAURTXO)

Metabolito	Edad	Orina 24 h	m. a.	
Creatininuria		mg/kg/24 h*		
	3 - 4 años	17,87 ± 3,19	—	
	5 - 7 años	19,88 ± 3,20	—	
	8 - 10 años	20,73 ± 3,30	—	
	11 - 14 años	22,51 ± 3,50	—	
Calciuria		mg/kg/24 h**	Cociente Ca/Cr	
			mg/mg	
	0 - 6 meses	—	<0,80	
	7 - 12 meses	—	<0,60	
	1 - 2 años	—	<0,47	
			Hombre	Mujer
	3 - 14 años	P3 0,51 P50 2,34 P97 5,56	0,01 0,08 0,29	0,01 0,06 0,28
Uricosuria		mg/24 h/1,73m^{2*}	IE úrico	
			mg/100 FG***	
	Pretérmino			
	29 - 33 semanas	—	<8,8	
	34 - 37 semanas	—	<4,6	
	RN Término			
	3 - 4 años	688 ± 144	0,56	
5 - 11 años	600 ± 140			
12 - 14 años	545 ± 128			
Oxaluria		mg/24 h/1,73m^{2*}	Cociente Ox/Cr mmol/mol***	
			Valor máximo	
	0 - 6 meses	—	360	
	7 - 24 meses	—	174	
	25 - 48 meses	—	101	
3 - 14 años	Hombre 23,63 ± 7 Mujer 26,35 ± 9	—		
Citraturia		mg/kg/24h*		
	3 - 14 años	9,62 ± 4,05	—	

ria, de la calciuria, uricosuria, oxaluria y citraturia, entre otros, en 359 niños de nuestra población infantil sana, con edades comprendidas entre 3 y 14 años. Dichos valores fueron publicados en la revista de Nefrología bajo el nombre de Estudio Haurtxo, entre los años 91 y 94 (Tabla I)⁽¹²⁻¹⁶⁾.

En los recién nacidos y lactantes, la excreción urinaria de los metabolitos litogénicos se determina en micción aislada utilizando diversos índices de excreción. En todos los casos los valores de dichos índices

en los primeros meses de la vida son elevados y, posteriormente, descienden hasta igualarse a los del niño mayorcito a partir de la edad de 2-3 años⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

En último lugar, debemos comentar, aunque sea muy brevemente, que existen factores físico-químicos en la orina, que desempeñan un papel importante en el complejo proceso que da origen a la litiasis renal.

Para que se forme un cálculo es necesario que la orina esté supersaturada con

respecto a la sal que va a constituir el futuro cálculo. El primer proceso que tiene lugar en la formación del cálculo es la *nucleación heterogénea*, la cual ocurre como consecuencia de la precipitación de las sales, alrededor de partículas existentes previamente en la orina, como detritus celulares, cilindros, otras especies cristalinas, etc. y que al ir aumentando de tamaño, formarán un *núcleo estable*.

Tras la nucleación se producirá, en primer lugar, el crecimiento del cristal, lo que

supone la incorporación gradual al núcleo, de nuevas unidades cristalinas y, en segundo lugar, la agregación o unión de los distintos cristales entre sí⁽²⁰⁾.

Ahora bien, la formación de cristales es un proceso común a todas las personas los cuales, una vez formados, van a atravesar la vía urinaria en 3-4 minutos, siendo eliminados con facilidad. Para que sea posible la formación de un cálculo es necesario que se produzca la retención del cristal adhiriéndose a las células tubulares por un complejo proceso que todavía hoy no se entiende en su totalidad y en donde van a desempeñar un papel importante, la lesión celular producida por el propio cálculo y la acción de algunas sustancias (mucoproteínas) que, tras polimerizarse, actúan como un pegamento. Tras la fijación del cristal se deposita alrededor del mismo material orgánico, e inorgánico haciéndose cada vez más grande hasta formar un cálculo visible. Las situaciones que facilitan la estasis urinaria (malformaciones nefrourológicas) y la infección, favorecen la fijación del cálculo⁽²⁰⁾.

En la orina existen una serie de sustancias modificadoras de la cristalización que se comportan como inhibidores o como promotores de la misma. Dentro de los inhibidores, unos van a actuar disminuyendo la supersaturación de la orina, formando complejos solubles como, por ejemplo, el citrato con el calcio (citrato cálcico) y el magnesio con el oxalato (oxalato de magnesio), reduciendo de esta manera la supersaturación de oxalato cálcico. Otros inhibidores actúan como absorbentes, en la superficie de los cristales previamente formados, alterando las propiedades físico-químicas de dichas superficies e inhibiendo la velocidad del crecimiento y de agregación de los mismos. Entre ellos mencionar a los glucosaminoglicanos, la nefrocalcina, la proteína de Tamm-Horsfall, la uropontina, etc. Por el contrario, las sustancias promotoras en ocasiones au-

mentan la supersaturación urinaria, como ocurre cuando existe una concentración anormalmente elevada de los componentes litogénicos (hipercalciuria, hiperuricosuria e hiperoxaluria). Otros promotores como las mucoproteínas, los uromucoides etc., favorecen la velocidad de crecimiento y de la agregación de los cristales al alterar sus propiedades físico-químicas. Normalmente existe un equilibrio entre los inhibidores y los promotores y como consecuencia de ello no se forman cálculos. Cuando este equilibrio se rompe ya sea por disminución de los inhibidores o por aumento de los promotores, se inicia el proceso litógeno^(21,22).

Otras preguntas que podrían hacerse serían: ¿por qué la litiasis es más frecuente en el adulto? y, ¿por qué algunos pacientes pediátricos con alteraciones metabólicas en la orina como hipercalciuria, hiperuricosuria, etc. tardan más tiempo que otros, con las mismas alteraciones, en formar cálculos?

La supersaturación urinaria es una condición necesaria para la formación del cálculo, pero no suficiente de tal manera que a un mismo nivel de supersaturación, predominan los inhibidores, habrá menos riesgo de cristalización y de litiasis. Por el contrario, si predominan los promotores, el riesgo será mayor^(21,22).

En este sentido, estudios recientes realizados en niños han demostrado que los pacientes litiasicos tienen niveles de glucosaminoglicanos (inhibidores de la cristalización) disminuidos cuando se comparan con pacientes hipercalciúricos sin litiasis y con niños normales⁽²³⁾. Otros estudios han demostrado que la menor incidencia de litiasis de oxalato cálcico en la edad pediátrica podría ser atribuida, entre otros factores, a la existencia de unos niveles urinarios de inhibidores de bajo peso molecular (citrato, magnesio), más elevado en el niño que en el adulto. Se ha demostrado, además que las macromoléculas urinarias (glucosaminoglicanos, nefrocalcina, etc.) tienen un efec-

to inhibitorio de la agregación de oxalato cálcico y de la adherencia del cristal a las células tubulares, más potente en el niño que en el adulto⁽²⁴⁾.

En nuestra unidad disponemos de un programa informático, "el programa Equil"⁽²⁵⁾, creado por Finlayson, que nos permite calcular el nivel de saturación de las distintas sales en la orina, a partir del pH urinario y de la concentración de los distintos metabolitos urinarios. Teniendo en cuenta una serie de principios físico-químicos, como la concentración iónica libre, los coeficientes de actividad, la fuerza iónica, la formación de complejos libres, etc., se calcula el producto de actividad iónica y la supersaturación relativa de una sal en la orina. Se considera que, si la saturación urinaria es inferior a uno, la orina está subsaturada con respecto a dicha sal, si es igual a uno está saturada y si es superior a uno, supersaturada. En este momento se acepta que el grado de saturación urinaria, aunque a veces no discrimina adecuadamente a los paciente litiasicos de los controles normales, es un índice de gran utilidad clínica para medir el riesgo de cristalización y para verificar la eficacia del tratamiento en estos pacientes. En nuestra experiencia nos ayuda, además, a conocer el mecanismo etiopatogénico que da origen a un cálculo en un paciente determinado.

En conclusión, a pesar de los grandes esfuerzos llevados a cabo en los últimos años para poder explicar por qué algunos niños producen cálculos urinarios y otros no, todavía hoy la patogenia de la litiasis renal no está totalmente aclarada. Se trata de un proceso multifactorial donde todos los datos obtenidos del paciente tienen que ser valorados conjuntamente. En más de la mitad de los casos, la litiasis es secundaria a alteraciones metabólicas, la más frecuente de las cuales es la hipercalciuria idiopática. La segunda causa es la infección y/o las malformaciones urinarias, mientras los defectos metabólicos en-

zimáticos hereditarios son poco habituales. El estudio de la saturación urinaria mediante el programa Equil puede ser de gran ayuda cuando se utiliza como índice de cristalización y de riesgo litógeno en un paciente determinado. A su vez, sirve para comprobar la eficacia del tratamiento establecido en estos pacientes y para conocer con mayor exactitud el mecanismo etiopatogénico que dio lugar a la formación de un cálculo.

BIBLIOGRAFÍA

- Minevich E. Pediatric Urolithiasis. *Pediatric Clinics North America* 2001; **48**: 1571-85.
- Thomas SE, Stapleton FB. Leave no "Stone" Unturned: Understanding the Genetic Bases of Calcium-Containing Urinary Stones in Children. *Advances in Pediatrics* 2000; **47**: 199-221.
- Cohen TD, Ehreth J, King LR, Preminger GM. Pediatric urolithiasis: Medical and surgical Management. *Urology* 1996; **47**: 292-303.
- Santos-Victoriano M, Brouhard BH, Cunningham RJ. Renal Stone Disease in Children. *Clin Pediatr* 1998; **37**: 583-600.
- Camacho Díaz JA, Casas Gómez J, Amat Barón A, Giménez Llorca A, García García L. Litiasis renal en el niño. *An Esp Pediatr* 1996; **44**: 225-8.
- Stapleton FB. Clinical approach to Children with urolithiasis. *Seminars in Nephrology*, 1996; **16**: 389-97.
- Vázquez Martul M, Vara J. Urolitiasis en la infancia. Anomalías metabólicas causantes de la litiasis. En: García Nieto V, Santos F, editores. *Nefrología Pediátrica*. Madrid: Aula Médica Ediciones, 2000. p. 461-73.
- Milliner DS, Murphy ME: Urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clin Proc* 1993; **68**: 241-8.
- Choi H, Snyder HM, III, Duckett JW. Urolithiasis in childhood: Current management. *J Pediatr Surg* 1987; **22**: 158-64.
- Androulakis PA, Polychronopoulou UMS, Aghioutantis C. Paediatric urolithiasis in Greece. *Br J Urol* 1991; **67**: 206-9.
- Muley Alonso R. Evaluación del enfermo con litiasis urinaria. *Rev Esp Pediatr* 1993; **49**: 91-4.
- Areses R, Urbieto MA, Arriola M, Arruebarrena D, Garrido A, Mingo T y Ugarte B. Estudio Haurtxo. Valores de referencia del ácido úrico en sangre y orina en la infancia. *Nefrología* 1991; **4**: 321-6.
- Urbieto MA, Arriola M, Garrido A, Ugarte B y Areses R. Estudio Haurtxo. Valoración de creatinemia, creatinuria y aclaramiento de creatinina en niños normales. *Nefrología* 1991; **4**: 327-33.
- Areses R, Empanaza J, Arriola M y Urbieto MA. Estudio Haurtxo. Valores de referencia de la calcemia y de la calciuria en nuestra población infantil normal. Calcio en la infancia. *Nefrología* 1994; **5**: 1-7.
- Areses R, Urbieto MA, Arriola M, Mingo T y Arruebarrena D. Estudio Haurtxo. Valores de referencia de la excreción urinaria de ácido oxálico en la edad pediátrica. *Nefrología* 1992; **3**: 259-63.
- Areses R, Arruebarrena D, Arriola M, Mingo T, Ugarte B y Urbieto MA. Estudio Haurtxo. Valores de referencia del citrato en plasma y orina en la edad pediátrica. *Nefrología* 1994; **3**: 302-7.
- Stapleton FB. Renal uric acid clearance in human neonates. *J Pediatr* 1983; **103**: 290-4.
- Stapleton FB, Nash D. A screening test for hyperuricosuria. *J Pediatr* 1983; **102**: 88-90.
- Leumann EP, Dietl A, Matasovic A. Urinary oxalate and glycolate excretion in healthy infants and children. *Pediatr Nephrol* 1990; **4**: 493-7.
- Hess B, Kok DJ. Nucleation, growth and aggregation of stone-forming crystals. En: Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM (eds). *Kidney Stones-Medical and Surgical Management*. Philadelphia. New York: Lippincott-Raven, 1996. p. 3-32.
- Tiselius HG. Solution Chemistry of Supersaturation. En: Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM (eds). *Kidney Stones-Medical and Surgical Management*. Philadelphia. New York: Lippincott-Raven, 1996. p. 33-64.
- Lieske JC, Coe FL. Urinary Inhibitors and Renal Stone Formation. En: Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM (eds). *Kidney Stones-Medical and Surgical Management*. Philadelphia. New York: Lippincott-Raven, 1996: 65-114.
- Perrone HC, Toporovski, Schor N. Urinary inhibitors of crystallization in hypercalciuric children with hematuria and nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol* 1996; **10**: 435-7.
- Miyake O, Kakimoto K, Tsujihata M, Yoshimura K, Takahara S, Okuyama A. Strong inhibition of crystal-cell attachment by pediatric urinary macromolecules: A close relationship with high urinary citrate secretion. *Urology* 2001; **58**: 493-7.
- Werness PG, Brown CM, Smith LH, Finlayson B. Equil 2: A basic computer program for the calculation of urinary saturation. *J Urol* 1985; **134**: 1242-4.