

Excreción urinaria de calcio en niños
sanos de Salamanca: parámetros
urinarios, valores de referencia y
sintomatología.

CARLA CRIADO MURIEL

Director: Dr. D. Pablo Prieto Matos.

Salamanca 2015

Facultad de Medicina.

Departamento de ciencias Biomédicas y del
diagnóstico



D. PABLO PRIETO MATOS, profesor asociado de la Facultad de Medicina de Salamanca.

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado " Excreción urinaria de calcio en niños sanos de Salamanca: parámetros urinarios, valores de referencia y sintomatología", que presenta la licenciada en Medicina Doña M^a Carla Criado Muriel ha sido realizado bajo mi dirección en el Departamento de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico y reúne, a mi juicio, originalidad y contenidos suficientes para que sea presentado ante el Tribunal correspondiente y optar al grado de Doctor por la Universidad de Salamanca.

Y para que así conste y a los efectos oportunos, expido el presente certificado en Salamanca a 24 de Marzo de 2015.

Fdo: Prof. Dr. Pablo Prieto Matos.

A mi familia

AGRADECIMIENTOS:

A Pablo, mi amigo y director de tesis, que con paciencia infinita tanto me ha enseñado, dedicándome el tiempo que no tenía. Probablemente la persona más buena que conozco.

A mis padres, sin los cuales este trabajo hubiera sido impensable. Por las largas horas de paciencia de mi madre con mis hijos y por el entusiasmo que mi padre me ha transmitido desde el primer al último día. Su apoyo ha sido siempre incondicional.

A Ignacio, mi compañero, por haber compartido conmigo las ganas de emprender este proyecto apoyándome y aportando soluciones a problemas para mí inabarcables.

A mis maestros y directores en la sombra por lo que me han aportado en lo profesional y personal.

A Paqui y a Rosario por su trabajo en el laboratorio, ha sido un placer conocerlas y trabajar con ellas.

A mis amigos y compañeros por esos momentos que me daban fuerzas para seguir.

A Mercedes, estadista de la Unidad de Investigación.

A Sonia, por diseñar la portada.

A los centros de enseñanza y familias colaboradoras.

A todos aquellos que de forma más o menos directa han contribuido a la realización de este trabajo.

Hacen más por la medicina los que buscan que los que
concluyen.

Ángeles Mastretta.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL	1
ABREVIATURAS	9
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	13
Introducción	15
El calcio	16
Excreción urinaria de calcio	21
Muestra de estudio	22
Factores influyentes en la calciuria	27
Índice Calcio/Osmolaridad urinaria	39
Corolario	41
Hipercalciuria idiopática	43
Concepto	43
Epidemiología	43
Fisiopatología	45

Etiología genética	49
Manifestaciones clínicas	53
Hematuria	53
Clínica de vías urinarias bajas	55
Infección del tracto urinario	66
Dolor abdominal recurrente	69
Urolitiasis	71
Nefrocalcinosis	77
Desmineralización ósea	78
Tratamiento	85
Recomendaciones dietéticas	88
Tratamiento farmacológico	95
Estudios españoles	99
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	105

Hipótesis	107
Objetivos	109
MATERIAL Y MÉTODO	111
Diseño del estudio	113
Población diana y selección de muestra	113
Variables	117
Instrumento de medida	120
Procedimiento	122
Análisis	123
Aspectos éticos	125
Valor científico	125
Ficha técnica	126
RESULTADOS	129
Datos generales	131

Variables demográficas	132
Clínica y antecedentes personales y familiares	134
Hábitos dietéticos	137
Momento de recogida de la orina	139
Análisis de orina	140
Sistemático y sedimento	140
Iones en orina	142
Índices Ca/Cr y Ca/Osm	142
Significación clínica	152
Índice Na/K	156
DISCUSIÓN	159
Participación	161
Clínica y antecedentes personales y familiares	162
Hábitos dietéticos	163

Sistemático y sedimento	164
Índice Na/K	165
Índices Ca/Cr y Ca/Osm	167
Factores influyentes	167
Significación clínica	174
Valores	175
CONCLUSIONES	185
ANEXOS	189
Anexo 1	191
Anexo 2	197
Anexo 3	201
Anexo 4	205
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	209
BIBLIOGRAFÍA	215

ABREVIATURAS

1.25(OH)2D3: 1.25-dihidroxivitamina D3.

25(OH)D3: 25-hidroxivitamina D3.

ADH: hormona antidiurética.

AF: antecedentes familiares.

AP: antecedentes personales.

AQP2: acuaporina-2.

Ca/Cr: calcio urinario/creatinina urinaria.

Ca/Na: calcio urinario/sodio urinario.

Ca/Osm: calcio urinario/osmolaridad urinaria.

CaR: receptor calcio-sensible.

Cols.: colaboradores.

DDAVP: desmopresina.

DMO: densidad mineral ósea.

HI: hipercalciuria idiopática.

ITU: infección del tracto urinario.

Na/Cr: sodio urinario/creatinina urinaria.

Na/K: sodio urinario/potásio urinario.

p: percentil.

PTH: paratohormona.

Q₁: cuartil 1.

Q₃: cuartil 3.

TNF- α : fator de necrosis tumural α .

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

INTRODUCCIÓN

La hipercalciuria es la excreción excesiva de calcio por la orina. Puede ser secundaria a hipercalcemia (en un intento del riñón por mantener la homeostasis del calcio), secundaria a tubulopatía (síndrome de Bartter, síndrome de Lowe, síndrome de Dent, hipomagnesemia familiar con hipercalcemia y nefrocalcinosis) o idiopático.

El término de hipercalciuria idiopática (HI), fue utilizado por primera vez por Albright y col.¹ en 1953, para describir la asociación de una elevada excreción urinaria de calcio, con valores normales de calcemia, en pacientes adultos con litiasis renales de repetición de contenido cálcico.

Poco a poco, la entidad fue cobrando importancia en su detección y manejo, hasta comprobar que se trata de la alteración metabólica más frecuente encontrada en niños, incluidos lactantes, y adultos con urolitiasis².

Recientemente, la HI está cobrando importancia por su gran variabilidad de sintomatología y por sus implicaciones a largo plazo.

Para poder hablar de hipercalciuria es imprescindible conocer previamente la valoración de la calciuria. A diferencia de la sangre o el plasma, la orina está sometida de forma fisiológica a una variación continúa en volumen, osmolaridad y concentración de los diferentes solutos en función de la ingesta y del estado de hidratación. Todo esto interviene a la hora de analizar los diferentes parámetros urinarios, en concreto la calciuria, que además depende de numerosos factores intrínsecos y extrínsecos que dificulta la interpretación de los resultados obtenidos.

Para estudiar la calciuria hay que tener en cuenta el tipo y el momento de la recogida de la muestra de la orina y conocer los diferentes parámetros con sus peculiaridades. Lo más apropiado sería disponer de valores de referencia de estos parámetros para cada población y que, unido a la variable incidencia de la patología asociada a la HI, nos permitiera establecer criterios diagnósticos fiables.

EL CALCIO

El calcio es el mineral más abundante en el cuerpo humano. Un adulto por término medio tiene alrededor de 1 kg, 99% de él en el esque-

leto en forma cristales de hidroxapatita. El 1% restante está circulante, el 50% unido a proteínas, fundamentalmente a albúmina, y el otro 50% en forma libre o iónica, responsable de los efectos fisiológicos del calcio. El fluido extracelular contiene alrededor de 22.5 mmol, de los cuales alrededor de 9 mmol están en el suero. Aproximadamente 500 mmol de calcio son intercambiados entre el hueso y el líquido extracelular en un día³.

Alrededor de 25 mmol de calcio entran en el organismo en una dieta normal. Puede ser menor si la dieta es escasa en derivados lácteos. De estos, alrededor del 40% (10 mmol) es absorbido por el intestino. El riñón filtra alrededor de 250 mmol/día, y reabsorbe 245 mmol, lo que da una pérdida total neta de aproximadamente 5 mmol/l.

Muchas son las funciones biológicas del calcio en el organismo humano. Además de su función en la construcción y mantenimiento de huesos y dientes, tiene otras funciones metabólicas. Actúa de cofactor en muchas reacciones enzimáticas. Juega un papel importante en la función de transporte de las membranas celulares, actuando como un estabilizador de la misma e influyendo en la transmisión de iones a través de las membranas. Así, actúa en la liberación de neurotransmisores, siendo

fundamental en la transmisión nerviosa. Por otro lado, el calcio actúa como mediador intracelular cumpliendo una función de segundo mensajero; fundamental en la contracción muscular, regulando entre otras cosas los latidos cardiacos. Por último también está implicado en la regulación de algunas enzimas quinasas que realizan funciones de fosforilación y es imprescindible para la coagulación de la sangre.

La calcemia está estrechamente regulada con unos valores de calcio total entre 2.2-2.6 mmol/L (9 – 10.5 mg/dl), y una calcio ionizado de 1.1-1.4 mmol/l (4.5-5.6 mg/dl).

El nivel de calcio plasmático es mantenido por la interacción de tres procesos dinámicos: reabsorción tubular de calcio a nivel renal, absorción intestinal y remodelación ósea. Las dos hormonas principales que intervienen en la homeostasis del calcio a través de un mecanismo de "feedback" son la paratohormona (PTH) y la 1.25-dihydroxyvitamina D3 (1.25(OH)2D3), de forma que una disminución del Ca^{2+} estimula su producción, y un incremento del mismo inhibe su producción o liberación. La calcitonina también influye en la regulación de la calcemia, aunque en mucha menor medida que las anteriores⁴.

La PTH actúa sobre el intestino, el riñón y el hueso. Actúa a nivel de mucosa intestinal favoreciendo la absorción de calcio a ese nivel, a nivel renal incrementa la reabsorción tubular de calcio, disminuyendo su excreción, y en el hueso activa la función de los osteoclastos aumentando la liberación del calcio óseo. Así, la acción constante de la PTH podría causar finalmente desmineralización ósea. Cuando la PTH permanece elevada durante horas o días, estimula también la producción por parte del túbulo proximal de $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ a partir de su precursor 25-hidroxivitamina D3 ($25(\text{OH})\text{D}_3$). Esta segunda hormona, en su forma activa, aumenta la absorción intestinal de calcio y fósforo, favoreciendo la mineralización ósea. A nivel renal, incrementa la reabsorción renal de calcio a nivel del túbulo distal (figura 1). La tercera hormona implicada, aunque en menor medida, es la calcitonina. Es estimulada por un aumento de los niveles de Ca^{2+} , e inhibida por un descenso del mismo. La calcitonina desciende los niveles de calcio al inhibir la resorción ósea.

El receptor sensor del calcio (CaSR) juega un papel fundamental en la compleja homeostasis del calcio. Pertenece a la familia de los receptores acoplados a proteína G que detecta los niveles extracelulares de calcio. Se expresa fundamentalmente en las células paratiroides y en las

del túbulo renal, aunque también está presente en otros tejidos y células como hígado, tiroides, glándulas suprarrenales, colon, íleon terminal y osteoclastos⁵. Dicho receptor es activado por aumentos en los niveles del calcio iónico, y produce una inhibición de la secreción de PTH y un aumento de la excreción renal de calcio⁶.

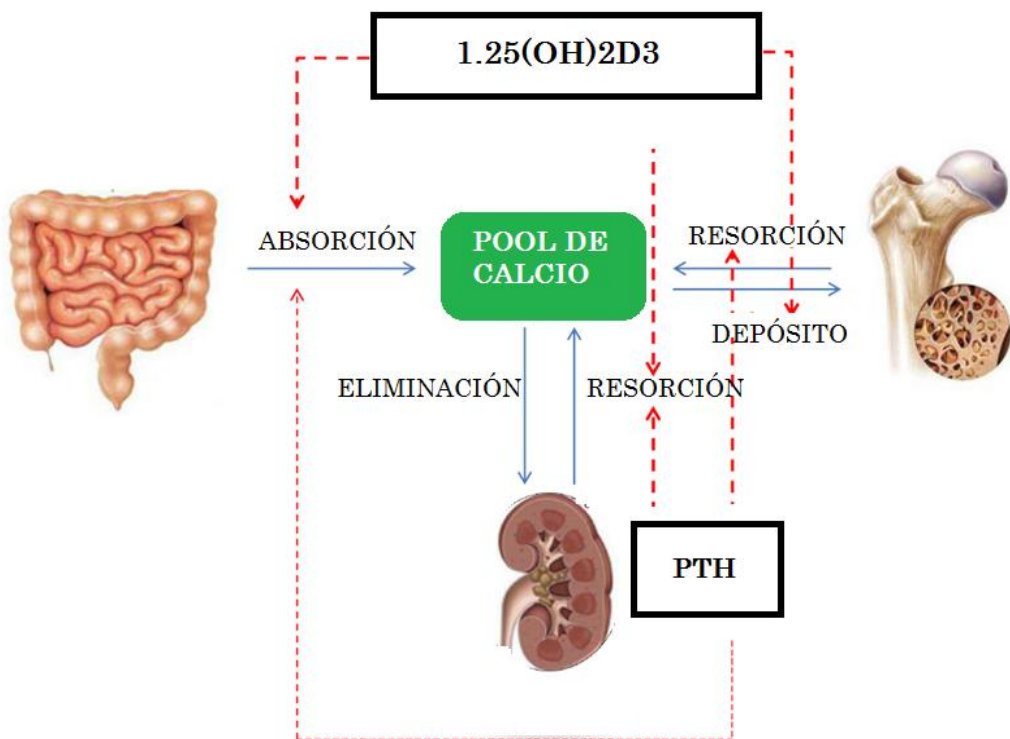


Figura 1: regulación de la homeostasis del calcio.

EXCRECIÓN URINARIA DE CALCIO

La calciuria es la excreción urinaria de calcio. En la homeostasis del calcio intervienen numerosos factores que finalmente condicionarán la cantidad del ion que es eliminada por la orina. El calcio filtrado por el glomérulo es reabsorbido a lo largo de toda la nefrona. El 80-85% se reabsorbe en la nefrona proximal de forma pasiva, y el 15-20% en la distal de forma activa bajo la regulación hormonal de la PTH y la vitamina D. Para valorar la calciuria podemos medir el calcio en orina de 24 horas o emplear índices en orina de micción. En niños esta valoración es más compleja por las limitaciones metodológicas, y por falta en la estandarización en la recogida de la muestra aislada, a lo que se añade las peculiaridades fisiológicas del desarrollo y de la dieta. Por otro lado, existen numerosos factores que influyen en la calciuria, por lo que se dificulta más aún la interpretación de los valores obtenidos.

Muestra de estudio

Orina de 24 horas

Para estudiar la calciuria, clásicamente, se ha cuantificado en orina de 24 horas, considerando una excreción urinaria de calcio normal en niños aquella que no supera los 4 mg/kg/día. Este valor se establece tras el estudio que hicieron Ghazali y Barratt⁷ en 1974 en el Reino Unido. Estos autores analizan la calciuria en 54 niños sanos de 1 a 15 años, obteniendo una media de 2.38 ± 0.66 mg/kg/día, estableciendo en 4 mg/kg/día el límite superior de la normalidad. Cuatro décadas después se sigue respetando este valor de referencia, aunque estudios posteriores sugirieron valores más bajos. Manz y cols.⁸ recogieron muestras de orina de 24 horas de niños sanos alemanes de entre 3 y 18 años y analizaron la calciuria por cada año de edad, obteniendo un rango de entre 1.5 ± 1.1 mg/kg/día a 2.4 ± 1.5 mg/kg/día. En 15 de los 16 grupos estudiados, uno por cada año de edad, los valores obtenidos fueron menores que los reportados por Ghazali y Barratt, y sólo el 8.6% tenían una calciuria mayor a 4 mg/kg/día. Resultados similares fueron obtenidos por De Santo y cols.⁹ en 220 niños italianos, en los que sólo en el 9.1% la excreción urinaria de calcio excedía de los 4 mg/kg/día. Algunos autores ^{han} encontrado valores

medios de calciuria en orina de 24 horas en niños mucho más bajos, de hasta 0.7 mg/kg/día, con un percentil 95 de 2.2 mg/kg/día. Estos valores corresponden a un estudio realizado en niños indios, y justifican las diferencias a la escasa ingesta de lácteos en comparación a otras culturas, que tradicionalmente tienen estos niños (200-400 mg/día)¹⁰.

Tras el análisis de numerosos estudios^{7,8,9,10} centrados en calciuria en orina de 24 horas en niños, se llega a la conclusión, que es difícil alcanzar un consenso en los valores de referencia debido a la variabilidad de los resultados. Probablemente, esto sea debido a las diferencias en las poblaciones analizadas y a la existencia de múltiples factores que influyen en la eliminación del calcio. Por otra parte, una vez establecidos los índices en orina de micción para estudiar la excreción urinaria de los diferentes solutos, la orina de 24 horas cae en desuso, fundamentalmente en niños, por lo que es difícil encontrar referencias recientes sobre calciuria en este tipo de muestra.

Orina de micción aislada

La recogida de orina de 24 horas puede resultar muy aparatosa, y en el caso de los niños que aún no controlan esfínteres de día y de noche, requiere sondaje. Pronto se sugirieron índices de los distintos solutos en relación a la creatinina en orina de micción, para estudiar su excreción de forma más cómoda.

El uso del índice calcio/creatinina (Ca/Cr) en orina, como forma de estudio de excreción urinaria de calcio, fue introducido por Nordin en 1959¹¹. Estudió 71 pacientes adultos, y estableció el rango normal entre 0.02 mg/mg y 0.28 mg/mg en adultos sanos. En 1974, Ghazali y Barratt⁷, realizan el primer estudio sobre excreción de calcio urinario en niños; estableciendo no sólo los valores normales de la calciuria en 24 horas, sino también analizando el índice Ca/Cr en la segunda orina de la mañana en ayunas, así como la correlación entre ambos. Establecieron el límite alto de la normalidad del índice Ca/Cr en 0.25 mg/mg y obtuvieron una buena correlación con la calciuria analizada en orina de 24 horas. Reusz y cols.¹² volvieron a demostrar, años más tarde, una correlación fuerte de ambos parámetros. Sin embargo, la controversia surgió con el estudio realizado por Alconcher y cols.¹³ de más de 200 niños argentinos, que

concluye que la correlación del índice con la calciuria en orina de 24 horas es muy pobre. Es importante reseñar, que en este último trabajo, el índice es medido en la primera orina de la mañana, a diferencia de los otros dos, en los que se recoge la segunda de la mañana, aunque tampoco se puede apuntar a esto como la causa de las diferentes conclusiones. Más recientemente Koyun y cols.¹⁴, concluyen que existe correlación débil entre la calciuria en orina de 24 horas y el índice Ca/Cr en aquellos niños con un índice mayor de 0.21. En este caso, se analizó la segunda orina de la mañana pero no en ayunas.

Desde entonces se han realizado numerosos trabajos que, para conseguir su objetivo, emplean el índice Ca/Cr en orina de micción (valores de referencia, asociación con diferentes signos y síntomas, significado clínico...). El problema es que no está estandarizado el momento en que debe ser recogida la muestra. Revisando la literatura, encontramos que, aunque algunos autores recogen la primera orina de la mañana¹³, la gran mayoría utilizan la segunda, pero algunos lo hacen en ayunas^{15,16} y otros no^{14,17,18,19}. Aquellos que refieren recoger segunda orina de la mañana en ayunas, no especifican si es a dieta absoluta, es decir, sin ni siquiera beber agua. Lo que en principio pudiera parecer una simple peculiaridad,

cobra especial importancia al saber que hay estudios que han demostrado variabilidad significativa de la calciuria en relación a la ingesta anterior a la recogida de la muestra de orina como veremos más adelante.

Por otro lado, aunque es fundamental la estandarización de la recogida de la muestra, se ha demostrado grandes variaciones de hasta un 35 % en la calciuria de un mismo niño de unos días a otros, recogiendo la muestra de orina en el mismo momento del día y en las mismas condiciones²⁰.

El valor de referencia generalmente aceptado es 0.21 mg/mg, pero en niños escolares iraníes se han demostrado valores tan bajos como 0.11 mg/mg²¹ o tan altos como 0.38 mg/mg en niños tailandeses²² o 0.44 mg/mg en niños españoles¹⁶, aunque los estudios son difícilmente comparables porque las condiciones de recogida de la muestra no son iguales, y porque cada uno establece de forma diferente los grupos de edad.

Factores influyentes en la calciuria

Se ha demostrado la influencia de numerosos factores extrínsecos e intrínsecos sobre la excreción urinaria de calcio, que dificultan su valoración (tabla 1).

-
- Género
 - Raza y nivel de desarrollo
 - Edad
 - AF de litiasis
 - Ingesta de lácteos
 - Ingesta de sal
 - Otros factores dietéticos
 - Ingesta de líquidos
-

Tabla 1: factores influyentes en la calciuria.

Género

La gran mayoría de autores que han analizado la calciuria en relación al género en población pediátrica, no han encontrado diferencias significativas ^{7,9,10,17,20,21}. No obstante, Alconcher y cols.¹³ en 1997 demostraron una mayor calciuria en niños (2.34 ± 1.47 mg/kg/día) que en niñas (1.7 ± 1.24 mg/kg/día) en el rango de edad de 6 a 13 años. Dos años más tarde, Manz y cols.²³ estudiaron niños de 3 a 18 años, y sólo en los de 11 años, encontraron una calciuria mayor en niños que en niñas, aunque lo

atribuyeron a una mayor ingesta de lácteos. Por tanto, no parece que el género sea un factor determinante en los niveles de calciuria.

Raza y nivel de desarrollo

La raza es otro factor que influye en la excreción urinaria de calcio en niños. Aunque los primeros estudios que analizaron la raza a la hora de estudiar la calciuria no encontraron diferencias²⁴, pronto surgieron nuevos trabajos que demostraron un menor índice Ca/Cr en afroamericanos que en caucásicos^{25,26,27}. Natalie y cols.¹⁸ realizan un amplio estudio en el que analizan el índice Ca/Cr en orina aislada no en ayunas, de niños de 1 semana a 16 años, durante dos años en la ciudad de Kansas. Los dividen en cuatro grupos según la edad, y a su vez los subdivide según sean afroamericanos o caucásicos. Los afroamericanos presentan calciurias significativamente menores en todos los grupos de edad. Los niños estudiados pertenecen a la misma población, por lo que las características demográficas son similares. Algunos autores propusieron como causa de estas diferencias raciales, la menor ingesta de lácteos y proteínas por parte de los afroamericanos. En cambio, diversos estudios posteriores

han encontrado una ingesta similar de calcio y proteínas en niños blancos y negros^{28,29,30}.

Así pues, parece que existen ciertas diferencias raciales en el metabolismo del calcio, que justifican la menor calciuria en niños de raza negra, que podría explicar su menor incidencias de litiasis^{31,32}.

Comparando los valores de los diferentes estudios, aunque no se hayan realizado exactamente en las mismas condiciones, se puede concluir, que la calciuria es mayor en niños de países desarrollados, aunque es difícil demostrar que sea debido a alguno de los otros muchos factores implicados, como los diferentes hábitos dietéticos.

Edad

La gran mayoría de estudios sobre la calciuria en niños no incluyen a lactantes, probablemente por la dificultad de recoger muestra de orina si aún no controlan esfínteres. Hasta la década de los noventa, con los estudios publicados por Sargent y cols.³³ en 1993 y Matos y cols.¹⁷ en 1997, no se conocieron las diferencias existentes en la excreción urinaria

de calcio según la edad. Demostraron que el índice Ca/Cr en orina de los niños era mayor en lactantes, y que iba descendiendo de forma progresiva, estableciendo los valores de referencia que se utilizan en la actualidad. Estudios más recientes han demostrados las diferencias entre los distintos grupos de edad, fundamentalmente dentro de los lactantes^{20,21}. Se han barajado distintas edades a partir de la cual permanecen los valores estables y similares a los de la edad adulta, algunos autores la establecen a los 6-7 años^{21,33}, otros lo hacen a una edad mayor, a los 13 años¹⁴. Koyun y cols.¹⁴ demuestran unos valores del índice Ca/Cr significativamente mayores en niños de 13-14 años, en comparación con los de 7-12 años, y apuntan a la influencia que sobre la homeostasis del calcio pudieran tener las hormonas sexuales.

Actualmente, los valores de referencia más aceptados del índice Ca/Cr en segunda micción de la mañana en los diferentes grupos de edad son los siguientes, aunque hay que reseñar que se basan en estudios poco recientes, con muestras pequeñas, y que si bien todos analizan la segunda orina de la mañana, algunos lo hacen en ayunas, y otros no^{17,33,34}.

- De 0-6 meses: < 0.80 mg/mg o < 2.30 mmol/mmol
- De 7-12 meses: < 0.60 mg/mg o < 1.70 mmol/mmol
- De 12-24 meses: < 0.50 mg/mg o < 1.40 mmol/mmol
- ≥ 2 años: < 0.21 mg/mg o 0.56 mmol/mmol.

Antecedentes familiares de litiasis

En dos recientes estudios realizados en nuestro país, se ha demostrado que la calciuria en niños con antecedentes familiares es significativamente mayor que en aquellos que no los tienen, apoyando los factores genéticos demostrados como veremos más adelante^{35,36}.

Ingesta de lácteos

Aproximadamente un 6-8% del calcio ingerido en la dieta es eliminado por el riñón. Por lo tanto, sería lógico esperar una correlación directa entre la ingesta de lácteos y la calciuria, ya que ante un incremento de

la absorción intestinal de calcio, por inhibición de la reabsorción en el túbulo proximal, aumenta la eliminación urinaria.

Ya en el primer estudio realizado sobre la calciuria durante la edad pediátrica, se demostró que la excreción de calcio aumentaba de forma significativa durante las dos horas siguientes a la ingesta de leche. No obstante, en niños sanos, el índice Ca/Cr no ascendería por encima de 0.25 mg/mg⁷. Posteriormente, se comprobó nuevamente que en niños con HI, la calciuria, esta vez analizada en orina de 24 horas, aumentaba de forma significativa tras una sobrecarga oral de calcio³⁷.

Para valorar el efecto neto de la ingesta de calcio, Stapleton y cols.²⁴ suprimieron durante cinco días todos los productos lácteos de la dieta de 48 niños sanos, posteriormente les administraron una dosis oral de calcio, analizando la calciuria antes y 4 horas después. Los valores del índice Ca/Cr después de los cinco días sin lácteos no eran inferiores a los analizados en niños sin modificación de su dieta habitual, pero ascendía de forma significativa después de la sobrecarga oral de calcio.

Sweid y cols.¹⁰ demostraron una excreción urinaria de calcio en niños indios muy inferior a lo analizado por la mayoría de los autores, de

0.7 mg/kg/día con un percentil 95 de 2.2 mg/kg/día. Estos resultados, se atribuyeron a la menor ingesta de calcio de los niños indios, de unos 200-400 mg/día, en comparación a otras poblaciones. En el lado opuesto estarían los niños suizos, con una dieta tradicional rica en leche de vaca, en los que se demuestra una calciuria mucho mayor que en otras poblaciones, con un percentil 97 del índice Ca/Cr de 1.5 mg/mg²⁰.

Más recientemente, en un estudio realizado en nuestro país en 184 niños sanos y asintomáticos, se demuestra que en la orina recogida a las dos horas de la ingesta de lácteo, es más probable tener un índice Ca/Cr mayor de 0.20 mg/mg que si no ha habido dicha ingesta³⁵.

Claramente se podría diferenciar dos tipos de influencia de la ingesta de lácteos en la calciuria, por un lado está la ingesta reciente al momento de la recogida de la orina, y por otro la ingesta habitual en situación basal. Nuevamente es difícil llegar a conclusiones generales, ya que la falta de estandarización en la población a estudio y en las condiciones de recogida de la muestra hace imposible comparar los diferentes resultados de las investigaciones realizadas al respecto.

Ingesta de sal

Muchos son los estudios que analizan la excreción urinaria de calcio, junto con la de otros iones, buscando relación entre ellos. Un aumento de la carga de sodio a nivel del túbulo renal, puede condicionar una disminución en la reabsorción tubular de calcio, explicando así la relación entre la calciuria y la natriuria³⁸. Por cada 23 mg de sodio excretado, se excretan 0.8 mg de calcio³⁹. La natriuria va a estar directamente relacionada con la ingesta de sal, y es valorada por diferentes parámetros: mEq/kg/día de sodio en orina de 24 horas y los índices en orina de micción Na/K y Na/Cr. El índice Ca/Na nos relaciona directamente los dos iones en orina.

Un estudio realizado en niños españoles de 4 a 16 años, demostró la correlación que existe entre calciuria y natriuria en orina de 24 horas, especialmente significativa en aquellos con la calciuria más elevada y en niñas¹⁶. Anteriormente se había demostrado en 49 niños con HI, una excreción fraccionada de sodio significativamente superior que en los más de 200 controles³⁷.

Osorio y Alon⁴⁰, investigaron la relación entre la excreción de potasio, sodio y calcio en la orina y demostraron una fuerte correlación entre los índices Ca/Cr y Na/K en niños caucásicos con hipercalciuria. Si se analizan los índices Na/Cr y K/Cr por separado, la relación con Ca/Cr no es tan fuerte. Todos los pacientes que tenían un índice Na/K alto (mayor de 4.5), tenían hipercalciuria, pero no todos los que tenían hipercalciuria tenían el índice Na/K elevado. De hecho, un índice Na/K elevado ha demostrado ser un importante factor de riesgo para desarrollar nefrolitiasis²⁷.

En niños venezolanos se demostró que la incidencias de HI disminuyó de 16.7% a 6.4% después de 15 días de restricción moderada de sodio en la dieta⁴¹. Este hecho sugiere que la elevada incidencia de HI encontrada en niños de dicho país, puede deberse a un elevado contenido de sodio en la alimentación de dicha población⁴².

Sin embargo, revisando la literatura, no queda clara la relación entre calciuria y natriuria. Parece que los niños que tienen calciuria elevada, sí presentan unos valores del índice Na/K altos de forma significativa²², pero en niños sanos, con valores normales del índice Ca/Cr, la relación con la natriuria es muy débil¹⁸.

Por otro lado, un interesante estudio realizado en 30 niños con HI, demostró, que tras la sobrecarga oral de calcio, no sólo se elevaba la calciuria, sino que también lo hacía de forma significativa la excreción urinaria de sodio³⁷. Este hallazgo hace cuestionable la relación entre la excreción de ambos iones, y pone en duda cuál de los dos es el que condiciona al otro. Además, desvincula la natriuresis de la ingesta directa de sodio.

Especial importancia tiene al respecto la investigación realizada por Safarinejad²¹, en la que concluye, tras analizar la orina de casi 1000 niños, que no existe correlación entre la excreción urinaria de sodio y calcio. Demuestra que la excreción urinaria de sodio, analizada con los índices Na/K y Na/Cr, es menor en niños de 1 mes a 7 años, presumiblemente por las características de la dieta. En cambio, en ese mismo grupo de edad y la calciuria es mayor. Así, concluye que la excreción urinaria de sodio no parece ser un factor decisivo en la calciuria.

Otros factores dietéticos

Se han demostrado otros factores dietéticos que influyen en la excreción urinaria de calcio analizada por el índice Ca/Cr. Estudiando la orina de niños de 5 a 12 años a las dos horas de haber merendado, se demostró una menor proporción de niños con el índice mayor de 0.20 mg/mg en aquellos que habían tomado fruta. En cambio, aquellos que habían merendado chocolate o productos ricos en azúcares, tenían un índice Ca/Cr mayor de 0.20 mg/mg en mayor proporción³⁵.

Los alimentos ricos en potasio, especialmente fruta y verduras, son recomendados para control de la HI^{40,43}. Se ha demostrado una menor excreción de potasio en niños con HI en comparación con niños sanos³⁷, con la mayor ingesta de potasio sería esperable el descenso de la calciuria. Sin embargo, al aumentar la calciuria tras sobrecarga oral de calcio en niños con HI, se observa un descenso significativo del gradiente tras-tubular de potasio³⁷. Por lo que no se puede decir si la hipercalciuria es causa o consecuencia de la excreción urinaria de potasio, desvinculándose ésta además de la ingesta.

En general, se puede decir que son escasos los estudios que analizan la influencia de los diferentes hábitos dietéticos sobre la calciuria en niños sanos. Casi todos están orientados a la prevención de la formación de litiasis en niños ya diagnosticados de hipercalciuria, o la recurrencia en aquellos que ya han tenido nefrolitiasis.

Ingesta de líquidos

La ingesta de líquidos está lógicamente relacionada con el volumen de diuresis, y éste a su vez condiciona la sobresaturación de los distintos solutos. Está claramente probado que la ingesta de abundantes líquidos es una de las medidas preventivas más importantes en la formación de litiasis⁴⁴.

Sáez y cols.³⁵ analizaron la excreción de los distintos parámetros considerados factores de riesgo para la formación de litiasis en niños, entre ellos un índice Ca/Cr mayor de 0.20 mg/mg. Observaron que, aquellos niños con un mayor volumen de diuresis, tenían menos factores de riesgo. De tal forma que, a partir de una diuresis de 1.6 ml/kg/h, no encontraban

ningún factores de riesgo, es decir, ningún niño tenía un índice Ca/Cr superior a 0.20 mg/mg.

Si la ingesta de líquido condiciona el valor del índice Ca/Cr, habrá que tenerlo en cuenta a la hora de establecer los valores de referencia en relación a las condiciones de la recogida de la muestra.

Índice calcio/osmolaridad urinaria

Mir y cols.¹⁵ introducen en el año 2005 un nuevo índice para valorar la calciuria en niños; el índice calcio/osmolaridad urinaria (Ca/Osm). Analizan la segunda orina de la mañana en ayunas de 215 niños de 3 a 15 años. Demuestran buena correlación entre el índice Ca/Cr y el Ca/Osm, y de ambos con la calciuria analizada en orina de 24 horas. Establecen como valor de referencia del índice Ca/Osm 0.14 mg/dl/mOsm/kg.

Presentan el nuevo índice como más constante, menos variable, y más cómodo de analizar. El mayor beneficio que otorgan a este índice, es que no se vería influenciado ni por el estado de hidratación, ni por la in-

gesta de sal. El razonamiento teórico en que se apoyan para dicha afirmación es que la osmolaridad se modifica con la ingesta de sal y el estado de hidratación al igual que la calciuria. Si expresamos la calciuria en función de la osmolaridad, la relación permanecería estable independientemente de las condiciones de la recogida de la muestra de orina, ya que ambos parámetros variarían en el mismo sentido. Si se expresa en relación a la creatinina que permanece estable con la ingesta, la relación variará en función del momento en que se recoja la muestra. Es decir, con este nuevo índice, se eliminaría un importante factor de confusión, y facilitaríamos la recogida de las orinas. Estos son los razonamientos teóricos de los autores, pero en su investigación no analizan la influencia que la ingesta de sodio y de agua puede tener sobre el índice Ca/Osm. Para que el índice permaneciera estable, es cierto que tanto numerador como denominador tienen que modificarse en el mismo sentido, pero también en el mismo grado. De hecho, son los mismos autores que introducen el nuevo parámetro, los que reconocen que son necesarios más estudios para establecer los valores de referencia y la estandarización del índice Ca/Osm y para comprobar que tiene menos factores de confusión que el tradicional Ca/Cr¹⁵.

En niños desnutridos o con poca masa muscular por distrofias musculares o miopatías congénitas por ejemplo, la creatinina urinaria es menor, y por lo tanto el índice Ca/Cr sobrevalora la calciuria. Richmond y cols.⁴⁵ valoran el índice Ca/Osm en estos pacientes, y demuestran que en aquellos niños de 6 a 17 años, con pérdida de masa muscular (creatinuria menor a 9.5 ± 4.6 mg/Kg/día) el índice en orina de micción aislada (habitualmente la segunda de la mañana sin especificar si en ayunas o no) tiene una buena correlación con la calciuria en orina de 24 horas. Establecen que un índice $\text{Ca/Osm} \geq 0.25$ mg/dl/mOsm/kg tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 93% para diagnosticar hipercalciuria considerada como calciuria mayor de 4 mg/Kg/día.

Corolario

Después de una amplia revisión bibliográfica en relación con el estudio de la calciuria en niños, establecemos la existencia de numerosos factores de confusión que dificultan la comparación de los resultados de los estudios realizados.

Hay controversia en la correlación entre los dos tipos de muestra a analizar, orina de 24 horas y orina de micción aislada. No hay estandari-

zación de las condiciones en las que hay que recoger la orina de micción aislada, primera o segunda orina de la mañana y en ayunas o no. Si se recoge en ayunas, no se especifica si es a dieta absoluta, o si se ha dejado libertad en la ingesta de agua. Hay controversia incluso en la distribución del índice Ca/Cr, ya que algunos autores demuestran que no sigue una distribución normal^{16,20,34}. A la hora de analizar resultados, algunos investigadores consideran normales valores del índice Ca/Cr < 0.21 mg/mg, 0.20 mg/mg ó 0.25 mg/mg, otros establecen el límite alto de la normalidad el percentil 95 de la población estudiada, y otros lo establecen en 4 mg/kg/día analizando la orina de 24 horas.

Los valores de referencia establecidos, generalmente aceptados en la práctica clínica, se basan en estudios con poca muestra de hace más de 30 años. Para mayor complejidad, no sólo se ha demostrado una gran variabilidad entre diferentes poblaciones, sino también a nivel individual en las mismas condiciones de unos días a otros.

Todo esto repercute en el despistaje y diagnóstico de la hipercalcemia, y por lo tanto a la hora de establecer la prevalencia y la asociación con signos y/o síntomas patológicos.

HIPERCALCIURIA IDIOPÁTICA

Concepto

La HI es una anomalía metabólica caracterizada por la excesiva excreción de calcio por la orina, sin asociar hipercalcemia y en ausencia de otras causas conocidas de hipercalciuria, en contexto de dieta normal de calcio, sodio y proteínas⁷.

De forma global y ampliamente aceptada⁴⁶, se considera hipercalciuria en niños mayores de 2 años, independientemente del sexo, una eliminación de calcio superior a 4 mg/Kg/día o a un índice Ca/Cr (mg/mg) en muestra aislada mayor de 0.8 entre 1 y 6 meses, de 0.6 entre 6 y 12 meses, de 0.47 entre 1 y 2 años, y de 0.21 en mayores de 2 años¹¹.

Epidemiología

La prevalencia general real de la HI en niños es desconocida, aunque se supone elevada. Se han publicado cifras muy diversas, con una gran variabilidad geográfica, que oscilan entre un 0.6% en niños japone-

ses y un 38.6% en niños kazakos^{14,16,18,19,47,48,49,50}. Incluso en el mismo país, se ha descrito diferentes tasas de prevalencia^{19,49}.

Estos datos se basan en estudios con diferente metodología a la hora de recoger la muestra y para considerarla patológica. En algunos de ellos se considera hipercalciuria con valores del índice Ca/Cr por encima de 0.20 mg/mg¹⁶, 0.21 mg/mg^{14,18} 0.17 mg/mg⁵⁰, 0.25 mg/mg⁴⁹ o por encima del percentil 95 ó 97 de los valores de referencia para las diferentes poblaciones⁴⁸. En otros estudios tomaron como referencia la excreción en orina de 24 horas, considerando patológico por encima de 4 mg/kg/día. Por otro lado, las muestras analizadas se recogieron en diferentes condiciones, algunas en ayunas⁵⁰, otras no^{14,18,19} en otros casos no se especifica²¹.

Por otra parte, se han demostrado numerosos factores que influyen en la excreción urinaria de calcio, tanto intrínsecos como edad, sexo y raza, como extrínsecos como dieta, composición del agua y horas de luz solar de la zona geográfica en que habites^{14,17,18}. Probablemente la suma de todos estos factores es lo que justifica la gran variabilidad demostrada en la prevalencia según las distintas áreas geográficas analizadas⁵¹.

Más adelante haremos una recopilación de los estudios realizados en España sobre calciuria, analizando los diferentes métodos empleados.

Fisiopatología

La homeostasis del calcio implica un control coordinado del manejo del mineral por el intestino, el riñón y el hueso. La PTH y la 1.25 (OH)₂D₃, son las hormonas que regulan la acción de cada uno de los órganos implicados, a través de la síntesis y la activación de los transportadores del calcio. Por otro lado, el CaR permite que las células de las paratiroides, el túbulo renal, y potencialmente el intestino y el hueso, controlen los niveles locales del calcio, y modifiquen su función en respuesta a las alteraciones detectadas. En la fisiopatología de la HI se ha implicado la regulación anómala de la homeostasis del calcio por estos tres órganos, sin embargo no se conoce con exactitud los mecanismos subyacentes. En función de cuál de los tres órganos implicados sea el máximo responsable de la HI, clásicamente se ha clasificado en tres tipos⁵².

1. Absortiva: por aumento de la absorción intestinal de calcio. Puede ser de forma directa (absortiva tipo I) o mediado por vitamina D3 (absortiva tipo II).
2. Resortiva: por aumento en la resorción ósea.
3. Renal: por disminución de la reabsorción tubular renal de calcio (renal) o fósforo (absortiva tipo III).

Para esta clasificación se empleaban los niveles séricos de fósforo, de PTH y de la calciuria, y su modificación con el ayuno y con la sobrecarga oral de calcio⁵³.

Actualmente esta clasificación ha caído en desuso, ya que el grado de implicación de los distintos mecanismos en la fisiopatología de la HI no es constante a lo largo del tiempo. Se cree que los dos factores fundamentalmente implicados son el absortivo intestinal y el resortivo óseo⁵⁴.

Muchos son los autores^{53,54,55} que en los últimos años han estudiado esclarecer los mecanismos fisiopatológicos de la HI, aunque aún no se ha podido englobar todo lo demostrado, ni explicar los hallazgos objetivos en estos niños.

El primer hito en el desarrollo de la actual hipótesis etiopatogénica de la HI, fue el trabajo realizado por Pacifici y cols. en 1990, en el que demostraron que los monocitos de los pacientes con HI producen una mayor cantidad de citoquinas como la interleucina-1 , el factor de necrosis tumoral (TNF-) y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos⁵⁶. Aunque aún se desconoce la causa de la producción aumentada de estas citoquinas por parte de los monocitos de los pacientes con hipercalciuria, aumentarían la actividad osteoclástica, disminuyendo la densidad mineral ósea. Por otro lado, la interleucina-1 podría además estimular la producción de prostaglandina E2, que aumentaría la producción de calcitriol, incrementando de forma indirecta la resorción ósea y la reabsorción intestinal de calcio⁵⁷. Además, algunos autores han demostrado un incremento de los receptores para el calcitriol en los enterocitos, lo cual podría ocasionar una mayor absorción intestinal de calcio incluso con niveles normales de la hormona⁵³. En un reciente estudio se ha determinado un incremento de la proteína quimiotáctica de los monocitos (MPC-1), en niños afectados de HI con mayor lesión ósea. Esta citoquina actuaría estimulando a los monocitos, aunque su papel directo sobre el metabolismo óseo no está determinado⁵⁵. Así, se podría decir, que tanto el hueso como el intestino, presentan un papel fundamental en la compleja fisiopatología de la HI.

No obstante, el túbulo renal, podría tener también su influencia en el origen o perpetuación de la entidad favoreciendo la calciuria mediante un incremento de la pérdida salina, demostrada en algunos pacientes adultos con HI⁵⁴. Mediadores inflamatorios como la interleucina-1 , y el factor de necrosis tumoral, reducen el transporte epitelial de sodio a través de una producción incrementada de la prostaglandina E2 y de una reducción de la expresión y la función del canal epitelial de sodio y/o de la bomba de Na/K-ATPasa de la membrana basolateral.

De esta forma, se habrían demostrado diferentes implicaciones en la etiopatogenia de la HI de los tres órganos; intestino, hueso y riñón, que habían fundamentado la clasificación clásica de la hipercalciuria (figura 2).

Hay que seguir investigando sobre la compleja regulación de la homeostasis del calcio y sobre los múltiples factores que influyen sobre ella, para llegar a conocer el esquema fisiopatológico de la HI.

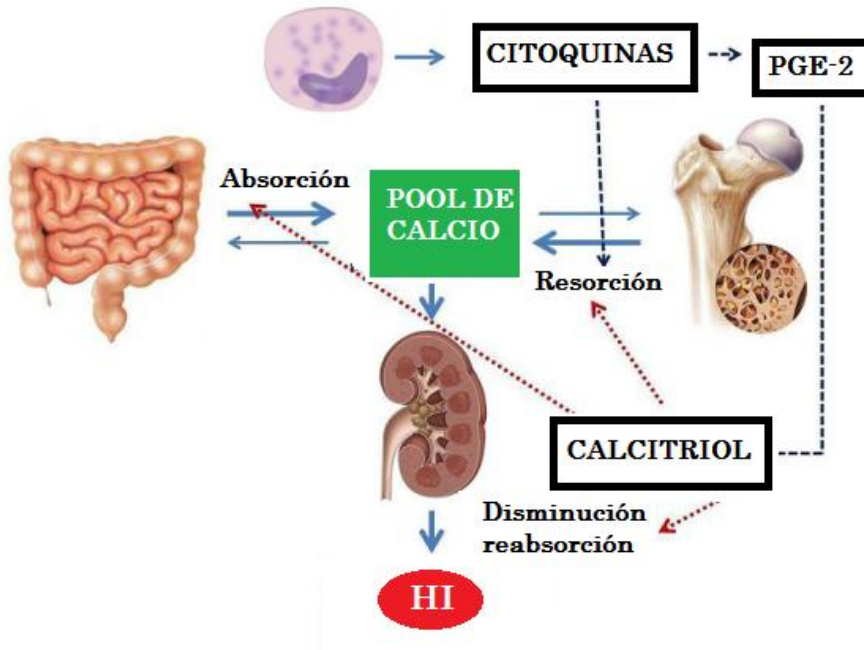


Figura 2: hipótesis sobre la etiopatogenia de la HI.

Etiología genética de la HI

Hasta en un 50 % de los pacientes con litiasis cálcica tienen antecedentes familiares de hipercalciuria o litiasis cálcica idiopática. El tipo de agrupación familiar que presenta orienta en muchos casos hacia una herencia de transmisión autosómica dominante, aunque no se ha podido demostrar un carácter monogénico. Las primeras series familiares de pacientes con HI fueron publicadas por Beilin y Clayton⁵⁸ y poco después por De Luca y Guzzetta⁵⁹. Posteriormente se conocieron series más am-

plias, demostrándose en algunas de ellas sujetos con disminución de la densidad mineral ósea^{60,61}.

El estudio de las nefrocalcinosis hipercalcémicas que forman parte de algunos síndromes de manifestación fundamentalmente en la edad pediátrica (como el síndrome de Batter, la enfermedad de Dent's, el síndrome de Lowe o la hipercalcémica hipomagnesemia familiar) han permitido identificar gran número de transportadores, canales y receptores implicados en la regulación de la reabsorción tubular de calcio disminuyendo el peso de la denominación idiopática. Estos síndromes, tienen carácter monogénico y pueden presentar modelos de herencia, autosómica dominante, recesiva o ligada al cromosoma X. Así, la investigación de estas enfermedades ha resultado fundamental para intentar establecer la base genética de la HI⁶².

Los resultados obtenidos hasta ahora son muy variables, y procedentes de estudios de series pequeñas, difícilmente generalizables.

1. En tres familias con hipercalcemia absorptiva grave, caracterizada por aumento en la reabsorción intestinal de calcio y densidad mineral ósea baja, se han determinado mutaciones en el brazo largo

- del cromosoma 1, en el locus 1q23.3-q24⁶³ donde se localiza el gen que codifica la adenilciclasa⁶⁴. Se han identificado seis alelos diferentes a ese nivel, estando cuatro de ellas asociadas de forma significativas a un mayor riesgo para desarrollar la hipercalciuria absorbiva⁶⁵.
2. Imamura y cols. y Giuffre y cols. describen deleciones en el segmento terminal del brazo largo del cromosoma 4 en tres niños, no relacionados entre sí, con hipercalciuria y cuadro polimorfo^{66,67}.
 3. Se ha demostrado unos niveles de receptor de la vitamina D aumentados en los monocitos circulantes de los pacientes con HI⁶⁸. En una cohorte de familias franco-canadienses se ha demostrado la relación entre los micro satélites D12S339, D12S1663 y D12S368 en el locus 12q12-q14 y la HI⁶⁹. En dicho locus se localiza el gen que codifica el receptor de la vitamina D. Sin embargo, en la secuenciación del ADN del gen no se ha identificado ninguna mutación, por lo que queda por aclarar el papel de dicho polimorfismo.

4. Un polimorfismo en el gen *CASR* responsable del cambio Arg990Gly en el receptor calcio-sensible tubular, podría explicar la variación en la excreción urinaria del calcio hasta en un 12%⁷⁰.
5. En pacientes originales de la isla española de la Gomera, y residentes en Tenerife, se ha identificado una forma de nefrolitiasis autosómica dominante. Algunos de ellos, aunque no todos, presentan hipercalciuria. Parece que la alteración genética de esta entidad se localiza en el loci 9q33.2-q34.2, donde se asientan más de 170 genes, aunque aún no se ha identificado el gen responsable ⁷¹.
6. Recientemente se ha publicado una mutación en el gen que codifica el canal epitelial del calcio (*TRPV5*, S682P) identificada en un modelo de hipercalciuria autosómica dominante en ratones, en el cromosoma 6⁷².

Como se ha comentado previamente el patrón de herencia de la HI, permanece aún sin aclarar. Se plantea la hipótesis de que la HI provenga de un modelo poligénico mixto codominante y se desarrollaría por el efecto final de la intervención de un mosaico de genes susceptibles expresados en múltiples combinaciones diferentes por estímulos externos,

de forma similar a como ocurriría en algunas entidades con la obesidad o la hipertensión arterial^{53,73,74}. Así, la HI se entendería como enfermedad de origen multifactorial, debido a la combinación de factores genéticos y ambientales, ambos de similar importancia. Desde el punto de vista genético, el patrón de herencia poligénica sería el más aceptado, y desde el punto de vista ambiental, los factores fundamentales serían los dietéticos⁷⁵.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de niños con HI están asintomáticos a lo largo de toda la infancia. En aquellos que presentan signos o síntomas clínicos, se centran fundamentalmente en vías urinarias y hueso (tabla 2). Las relacionadas con las vías urinarias pueden ser muy diversas, desde la urolitiasis, que es la más conocida, hasta otras más inespecíficas, como la enuresis, la urgencia miccional o la incontinencia, pasando por otras tan frecuentes como las ITUs. El hueso, el otro órgano diana de la hipercalcemia, tiene la desventaja de pasar desapercibido. La densidad mineral ósea (DMO) disminuida suele pasar inadvertida y puede tener consecuencias

futuras para los niños no definidas hasta el momento. Algunas manifestaciones con las que se presenta la HI varían con la edad. Así, el dolor lumbar es una de las manifestaciones más comunes en adolescentes, pero es muy poco frecuente en menores de 5 años. Sin embargo, otras manifestaciones como la hematuria, aparecen a todas las edades por igual.

Todo esto obliga a los pediatras a tener siempre en mente la HI, para poder diagnosticarla e intervenir sobre ella de manera precoz, evitando complicaciones a largo plazo.

-
- Hematuria
 - Clínica de vías urinarias bajas
 - Infección de tracto urinario
 - Dolor abdominal recurrente
 - Urolitiasis
 - Nefrocalcinosis
 - Desmineralización ósea
-

Tabla 2: manifestaciones clínicas de la HI.

Hematuria

La hematuria macroscópica indolora o la microhematuria mantenida son las formas de presentación clínica más frecuente de la HI.

Roy y cols.⁷⁶ y Kalia y cols.⁷⁷ en 1981 fueron los dos primeros grupos de investigadores que de forma independiente, describieron la asociación de la HI y la hematuria en niños. Posteriormente fueron surgiendo otros estudios que confirmaban la relación entre ambas entidades^{78,79}.

La aparición de hematuria en ausencia de urolitiasis se ha atribuido a la irritación del uroendotelio por parte de micro cristales de calcio^{80,81}. Aunque aún no está claramente establecida la relación causal de estos micro cristales con la hematuria que presentan los niños con HI, parecen que juega un papel fundamental⁸². Apoyan esta hipótesis varios estudios^{83,84} que analizan la presencia de microlitiasis en niños con HI. Las microlitiasis renales, son un hallazgo ecográfico definido por puntos hiperecogénicos a nivel renal, de diámetro inferior a 3 mm, en probable relación con cristales de origen cálcico.

Si se estudian a los niños que presentan estas microlitiasis, hasta en un tercio tienen HI y un 40 % hematuria, otros síntomas, aunque en menor porcentaje, son dolores abdominales y disuria⁸³.

Un estudio español demostró que, aunque inicialmente sólo un 50% de los niños con HI presentaban microlitiasis, hasta en el 85% de los niños las iban a presentar a lo largo del seguimiento en sus controles ecográficos. Objetivaron además que, no era un signo constante, sino que podía aparecer y desaparecer en distintos momentos a lo largo de la evolución, y que no se le podía considerar factor de riesgo para el desarrollo de litiasis⁸⁴.

Macrohematuria

La macrohematuria ha sido fuertemente relacionada con la HI en niños. Un amplio estudio norteamericano, encontró la hipercalciuria como causa más frecuente de macrohematuria asintomática en niños. Investigan a 228 niños con macrohematuria, diagnosticando al 22% de HI, teniendo el 24% de ellos tenían antecedentes de nefrolitiasis⁸⁵. Otro estudio del South Pediatric Nephrology Study Group, analizan a 215 niños

con hematuria macroscópica o microscópica aislada, identificando en 60 de ellos (35%) hipercalciuria⁸⁶. Aquellos niños con hipercalciuria presentaban con mayor frecuencia que los normocalciúricos macrohematuria en lugar de microhematuria, cristales de oxalato cálcico en la orina e historia familiar de nefrolitiasis. El 13% de los niños con hipercalciuria desarrollaron cólicos nefríticos o cálculos renales en el seguimiento de 1 a 4 años, una incidencia significativamente superior a la de los niños con normocalciuria.

Aunque la mayoría de los niños con hipercalciuria que presentan macrohematuria están asintomáticos y sin dolor, algunos pacientes pueden presentar dolor abdominal de forma concomitante al episodio de macrohematuria. Así, en un estudio sudamericano que analiza la sintomatología de 471 niños y adolescentes con HI, objetivan que 146 presentaron macrohematuria asintomática, pero hasta 221 presentaron macrohematuria con dolor abdominal asociado⁸⁷.

Microhematuria

De forma similar a la macrohematuria, la HI está estrechamente relacionada con la microhematuria aislada en niños. En el trabajo norteamericano anteriormente mencionado, investigaron a 342 niños con microhematuria aislada. Después de un amplio estudio, sólo encontraron una posible causa en el 20% de ellos, siendo la HI la causa identificable más frecuente con un 16%⁸⁵. Otro estudio norteamericano similar, encuentra la HI como posible causa de microhematuria asintomática en niños en el 11% de los casos⁷⁸.

Todos los estudios anteriormente mencionados, demuestran la existencia de HI en un porcentaje significativo de niños con macro o microhematuria aislada. Sin embargo la relación causal no se conoce con exactitud ya que la fisiopatología de la hematuria en estos casos es incierta. La existencia de hipercalciuria en estos niños no excluye otras causas de hematuria, sobre todo si asocian otros hallazgos como proteinuria o dismorfias en los hematíes. Aun así, está claramente justificado la búsqueda de hipercalciuria, en aquellos niños que presenten microhematuria o episodio de macrohematuria^{86,88}.

Clínica de vías urinarias bajas

Síntomas miccionales como polaquiuria, incontinencia, disuria o enuresis se han asociado a la presencia de HI sobre todo en niños pequeños.

Polaquiuria, urgencia miccional y disuria

La presencia de polaquiuria, disuria y urgencia miccional de forma aislada o asociada, y a su vez concomitante o no a hematuria, ha sido descrita en diferentes series de niños con HI. Inicialmente Alon en 1990⁸¹, describe una pequeña serie de 13 niños que presentaban poliuria y/o disuria de forma recurrente o permanente asociado a una excreción urinaria aumentada de calcio. Aunque se trata de una muestra pequeña y muy variable (6 asociaban enuresis, 4 dolor abdominal o de espalda, 5 microhematuria, 4 antecedentes personales de ITU, 2 antecedentes familiares de nefrolitiasis y 1 episodios de macrohematuria) lo significativo fue que al reducir los niveles de calciuria con tratamiento mejoraba la sintomatología, volviendo a aparecer al reaparecer la hipercalciuria. Estudios posteriores más amplios no han podido

demostrar esta posible relación de causalidad, aunque se han descrito asociaciones entre estos síntomas y la presencia de HI de entre un 10 y un 30% de las series estudiadas^{89,90}. En una de ellas se demuestra que los síntomas urinarios de poliuria y disuria mejoran a las 8 semanas sin ningún tipo de tratamiento en todos los niños, tanto en los hipercalcémicos como en los normocalcémicos, aunque no se valora la calciuria en ese momento⁹⁰. Aunque se ha demostrado la asociación entre ciertas disfunciones vesicales y la HI, se desconoce la causa de dicha relación, y aunque en un importante número de niños con síntomas de disfunción vesical se demuestra una elevada excreción urinaria de calcio, la mayoría mejoran clínicamente de forma espontánea sin tratar la hipercalcemia, por lo que no se puede establecer una relación causal. Quizá el único significado de la HI en estos niños sea la predisposición a la cristaluria, que pudiera ser la causa de los síntomas por lesión del endotelio vesical.

Incontinencia y enuresis

Los diferentes tipos de incontinencia urinaria en niños, fundamentalmente la enuresis nocturna, también han sido relacionadas con la HI. Esto tiene especial importancia por la alta prevalencia de la

enuresis, y por la afectación que supone en la calidad de vida de los niños afectados.

En este punto, a la falta de estandarización en el diagnóstico de hipercalciuria en niños, con todas las peculiaridades descritas anteriormente, se suma la ambigüedad que a lo largo del tiempo ha sufrido la definición y terminología de la incontinencia urinaria en niños⁹¹.

Uno de los primeros estudios que analiza la relación entre incontinencia e HI, lo llevó a cabo Vachvanichsanong en 1994²². Describió algún tipo de incontinencia urinaria en el 23% de una serie de 124 niños con HI, a los que puso tratamiento dietético para bajar la calciuria, desapareciendo o mejorando la sintomatología en un 68% de ellos. Posteriormente, aunque existe alguna publicación en la que no encuentran relación entre enuresis e HI⁹³, la gran mayoría de investigaciones hechas al respecto sí lo hacen, encontrando que de un 5 a un 9.2% de niños enuréticos presentan HI^{94,95,96}. Destaca el resultado de un trabajo realizado por Marrero y cols. ⁹⁷ en nuestro país, en el que se objetivó HI hasta en el 43.3% de niños con enuresis. Estos estudios sugieren que la enuresis puede ser una forma de manifestación clínica de

la HI en niños. Sin embargo, sin datos de la prevalencia de la HI en la población de estudio, cosa que ocurre en la mayor parte de los trabajos, no se puede confirmar que ésta sea más frecuente en los niños con enuresis que en aquellos no enuréticos. Una investigación recientemente publicada utiliza un grupo control para demostrar una incidencia significativamente mayor de HI en niños con enuresis monosintomática, que en aquellos con control de esfínteres (un 23% frente a un 4%)⁹⁸.

Aceto y cols⁹⁹. realizan un importante estudio multicéntrico en 2003, que va a marcar las nuevas líneas de investigación en relación a la calciuria y la enuresis. Por primera vez se habla de hipercalciuria nocturna, para referirse a la eliminación excesiva de calcio en la orina emitida durante las horas nocturnas. Analizaron en 450 niños enuréticos los niveles plasmáticos nocturnos de hormona antidiurética (ADH), la poliuria nocturna y la calciuria nocturna. La extracción se realizaba a las 4 de la madrugada, y la orina de 24 horas se dividía en diurna (de 8:00 a 20:00) y nocturna (de 20:00 a 8:00). El 39,7% de los niños tenían hipercalciuria nocturna, y de ellos, el 81.5% presentaban niveles nocturnos bajos de ADH. Los niños con poliuria nocturna presentaban con mayor frecuencia hipercalciuria nocturna. Todos los que no tenían

poliuria nocturna, tenían niveles normales de ADH. Concluyen así, que la hipercalciuria nocturna juega un papel importante en la enuresis nocturna, ya que está significativamente asociada con niveles nocturnos bajos de ADH y con poliuria nocturna. Civilibal y cols.⁹⁸ confirman esta asociación en un estudio publicado en el 2014, demostrando una calciuria nocturna significativamente superior en los niños que mojaban la cama respecto al grupo control. Dichas diferencias no eran significativas al analizar la orina emitida durante el día, ni siquiera la de 24 horas. Ambos grupos de trabajo, sugieren apoyados en sus resultados, una nueva clasificación de la enuresis en función de los niveles de calciuria durante la noche.

Por otro lado, Valenti y cols.¹⁰⁰ demostraron en el 2000 una correlación entre la enuresis nocturna y la excreción urinaria de acuaporina-2 (AQP2), que condiciona la tasa de reabsorción de agua. Finalmente, estos mismos autores dos años después, demostraron que el nivel de calciuria modulaba la eliminación de AQP2¹⁰¹. Así se cerraba el círculo de las asociaciones anteriormente demostradas entre hipercalciuria nocturna, enuresis, niveles bajos de ADH nocturnos y excreción de AQP2. Esto suponía un hito de suma importancia para

nuevos planteamientos de tratamientos de la enuresis.

La primera medida farmacológica empleada en el tratamiento de la enuresis, es la desmopresina (DDAVP), medicamento sintético con efecto similar a la ADH. Una forma de clasificar a los niños con enuresis es en función de la respuesta al tratamiento con DDAVP, de forma que quedarían tipificados en sensibles o resistentes a la DDAVP.

Recientemente se han conocido los resultados de diferentes estudios sobre la posible influencia que la hipercalciuria pudiera tener sobre la respuesta al tratamiento con DDAVP de la enuresis. Sin embargo, mientras uno de ellos demuestra que la asociación con la hipercalciuria no condiciona la respuesta al fármaco, que puede llegar a ser de hasta un 90%¹⁰², otro encuentra una influencia negativa de la asociación en la respuesta a la DDAVP¹⁰³. Llama la atención que además los dos estudios se realizan en el mismo país, con muestras de tamaño similar y con la misma dosis de DDAVP intranasal.

Procino y Cols. han realizado numerosas investigaciones sobre la AQP2, que han permitido conocer en gran medida su funcionamiento. Las acuoporinas juegan un papel fundamental en la regulación de la

homeostasis del agua por parte del riñón, que condicionan la capacidad de concentrar la orina y por lo tanto el volumen de la diuresis. La activación del CaR en las membranas apicales de las células de los conductos colectores principales por concentraciones lumbales altas de calcio, reduciría la AQP2 y consecuentemente la tasa de reabsorción de agua. Esto apoya la hipótesis de que la interacción CaR-AQP2 representa una defensa renal interna para minimizar los efectos de la hipercalcemia sobre la precipitación y formación de urolitiasis cálcica durante las fases de anti diuresis. Este mecanismo puede explicar la menor capacidad de concentración de orina observado en pacientes con hipercalcemia, justificando así una mayor tendencia a la enuresis^{104,105,106}.

La etiopatogenia de la enuresis ha sido y sigue siendo objeto de numerosas investigaciones, y consecuentemente su relación con la HI entraña gran interés. Después de una amplia revisión de la bibliografía, se llega a la conclusión que, aunque se ha avanzado mucho, aún no están esclarecidos todos los factores que interaccionan en esta asociación.

Infección del tracto urinario

La relación entre HI e ITU ha sido demostrada en numerosos trabajos^{92,107,108,10}. Se ha buscado la relación en los dos sentidos, estudiando la calciuria en niños con ITU, encontrando HI hasta en un 44%¹⁰⁹, y estudiando niños ya diagnosticados de HI, que presentan ITU en su evolución hasta en un 40%⁹². Stojanovic y cols.¹⁰⁹ realizaron un estudio prospectivo de 75 niños con ITU y 30 niños en el grupo de control. No sólo demostraron que la HI era más frecuente en los casos que en los controles, 21% frente al 7%, sino que además objetivaron que esa diferencia era mayor si las ITU eran recurrentes, llegando a encontrar HI hasta en un 44% de estos niños. Sin embargo es importante saber los criterios diagnósticos para ITU que han empleado, ya que muchos síntomas sugerentes de infección como disuria y urgencia miccional podrían justificarse simplemente por la hipercalciuria. Por otro lado, es importante también conocer que la HI se ha asociado a malformaciones del tracto urinario como el reflujo vesicouretral y estenosis pielouretral que son el principal factor de riesgo para ITU durante la infancia¹¹⁰.

En un estudio recientemente publicado, estudian a 224 niños con ITU, y encuentran HI en un 16,7%, pero no pueden demostrar asociación

ni con las recurrencias, ni con la presencia de reflujo vesicouretral ni con el desarrollo de cicatrices renal. Así los autores concluyen que la HI debe ser considerada factor de riesgo para el desarrollo de ITU, y que debe ser investigada en niños con infección, sobre todo en los que tengan antecedentes familiares de nefrolitiasis¹¹¹.

La hipercalciuria podría facilitar las infecciones urinarias a partir de la formación de microlitiasis y micro cristales en los que quedarían adheridas las bacterias eludiendo los mecanismos de defensa urinarios⁸⁰. Por otro lado, esos micro cristales lesionarían la integridad del uroendotelio haciéndole más susceptible a la invasión bacteriana al dañar los mecanismos innatos de defensa. Además, los cristales de oxalato cálcico pueden estimular la síntesis de osteopontina por parte de las células renales, que es un conocido mediador inflamatorio. La osteopontina induciría una cascada inflamatoria en las células tubulares que disminuiría la respuesta inmunitaria a la invasión bacteriana¹¹². Por otra parte, la osteopontina es una de las moléculas que parecen que facilitarían la formación de cristales de oxalato cálcico cerrando así un círculo vicioso¹¹³.

Una vez establecida la relación, el siguiente paso sería comprobar

si con la normalización de la calciuria controlaríamos las ITUs. Existen varios estudios al respecto. Uno de ellos realizado en Venezuela analiza la evolución de 59 niños con HI y antecedentes de dos o más episodios de ITU. Se les inicia tratamiento dietético con dieta sosa, sin abusar de lácteos ni de proteínas y alta ingesta de líquidos. Si con esto no se normaliza la calciuria se les pauta citrato potásico o hidroclorotiazida. No se les pautó ningún tratamiento antibiótico profiláctico. Con esto, se consiguió normalizar la calciuria en el 95% de los casos, y no volvieron a tener ITU¹⁰⁷. Por el contrario, un reciente ensayo clínico realizado en 100 niñas con ITUs de repetición e HI, ha encontrado la misma tasa de recurrencia de ITU (66%) en el grupo de niñas tratadas con hidroclorotiazida que en el grupo de niñas que sólo recibieron recomendaciones generales para la prevención. Sus autores concluyen que hay que esclarecer más la relación que existe entre las dos entidades para eliminar posibles factores de confusión que seguramente estén interviniendo en la respuesta clínica a los tratamientos establecidos¹¹⁴.

Aunque el control de la HI pueda tener un efecto importante sobre la recurrencia de ITU en niños, la relación causal entre las dos entidades es incierta, ya que existe disociación entre la respuesta clínica y la

excreción urinaria de calcio⁹². Muchos son los factores de riesgo identificados para las ITU en niños, y probablemente el tratamiento de los pacientes con recurrencias tenga que abarcar varios, y la HI sería uno de ellos.

Dolor abdominal recurrente

La presencia de dolor abdominal en niños con HI se ha asociado a la presencia de litiasis o microlitiasis renal, aunque también ha sido descrita en pacientes sin formación de piedras, tal vez secundaria a la cristaluria y a la lesión del urotelio. Así, en un estudio realizado de 124 niños con HI, el 64% había tenido dolores abdominales recurrentes, pero sólo en el 12% de estos se identificaron nefrolitiasis⁹². De forma similar, en una serie de 180 niños con HI o hiperuricosuria y dolor abdominal en su presentación, sólo un 52% presentaban litiasis o microlitiasis asociadas detectadas ecográficamente, un 50% presentaban concomitantemente hematuria o disuria. Los autores observaron además que la localización del dolor por parte de los niños variaba con la edad, siendo más centrado en los más pequeños, y de forma progresiva con la

edad, lo localizaban en los flancos¹¹⁵. En un trabajo español, se describe dolor abdominal en el 52% de niños con HI, y nuevamente aparecen dos patrones clínicamente diferentes, de localización difusa en los más pequeños, y de localización en flancos en los más mayores, estos últimos asociaban con más frecuencia litiasis y hematuria, y respondían bien al control bioquímico de la enfermedad¹¹⁶. La respuesta clínica al control de la calciuria también ha sido demostrada, describiéndose hasta un 87% de desaparición de síntomas o mejoría significativa tras la adopción de medidas dietéticas o farmacológicas, si eran necesarias, de la hipercalciuria⁹². En un ensayo clínico realizado por Yousefi y cols.¹¹⁷ evalúan la eficacia del tratamiento farmacológico asociado a las medidas dietéticas. Asignan de forma aleatoria a 100 niñas con dolor abdominal recurrente e HI en dos grupos, a ambos se les pone dieta sosa y alta ingesta de líquidos y al grupo experimental además, se les pauta tratamiento con hidroclorotiazida (1mg/Kg/día). A los tres meses, el 6% de las niñas del grupo estaban asintomáticas frente al 74% del grupo que recibía tratamiento farmacológico. La media de episodios de dolor en las niñas del grupo experimental fue de 0.3 frente a 12.3 del grupo control. En el ensayo, además de la eficacia del tratamiento, se comprueba su seguridad, ya que no se registran efectos secundarios significativos.

Nuevamente, la asociación de la HI con un signo clínico tan frecuente como es el dolor abdominal, precisa de nuevos y más amplios estudios para esclarecer los mecanismos fisiopatológicos implicados.

Urolitiasis

La urolitiasis no es la forma más frecuente de presentación de la HI, pero la HI sí es la alteración metabólica más frecuentemente encontrada tanto en niños como en adultos con litiasis. La urolitiasis se asocia a una anormalidad metabólica identificable en aproximadamente un 40-50% de los niños. Estas anomalías incluyen: hipercalciuria, hiperoxaluria, hipocitraturia, hiperuricosuria y cistinuria, siendo la hipercalciuria la más frecuente estando presente en un 30% a 50% según las series^{118,119,120,121,122}. En los países occidentales, los cálculos contienen oxalato cálcico hasta en un 40 a 65%¹²³.

Es más fácil determinar la incidencia de HI en niños con litiasis, que al revés, ya que no se sabe la incidencia real de la HI. En un estudio epidemiológico se determinó que los niños con HI tenían riesgo de desarrollar urolitiasis 12 veces mayor que los niños con calciuria

normal¹¹⁶. Hay amplias series infantiles con tasas muy bajas de litiasis, aunque la mayoría determinan una prevalencia entre el 13% y el 20% de los niños con HI sintomática⁸⁴.

La asociación de HI con antecedentes familiares de litiasis llega a ser en algunas series cercana al 60-70%^{84,124}. Pero los antecedentes familiares pierden importancia dentro del subgrupo de niños con HI, ya que no se han demostrado diferencias en la incidencia de litiasis en estos pacientes en función de la presencia o no de antecedentes familiares¹²⁵.

Todo esto cobra mayor importancia al descubrir el hecho de que, aunque la incidencia de litiasis en niños varía de unas regiones geográficas a otras, en todas ellas se está evidenciando un aumento progresivo^{126,127}.

La fisiopatología del proceso de formación de una urolitiasis es complejo. El inicio y el crecimiento de los cálculos urinarios requiere la sobresaturación de ciertos iones en la orina. El volumen total de orina, la concentración de iones litogénicos, la concentración de inhibidores y promotores de la cristalización y el pH urinario, son los condicionantes prioritarios de la solubilidad de la orina y de la probabilidad de

sobresaturación del ión produciendo cristalización. Así, en el caso de la urolitiasis asociada a la HI, el primer paso es la sobresaturación de la orina por calcio y la formación de cristales cálcicos. Las placas de Randall son depósitos de fosfato de calcio en forma de apatita, a nivel intersticial medular y papilar, que se forman en la membrana basal del asa de Henle y consiguen penetrar en el intersticio y el espacio subepitelial. Estas placas se forman como consecuencia de una alta concentración de calcio en la orina y un volumen y pH urinarios bajos¹²⁸. La integridad del urotelio papilar se puede perder, quedando alguna placa expuesta, pero ciertas proteínas urinarias con afinidad por los cristales de apatita, la cubrirían formando una capa protectora. Cuando la sobresaturación de la orina es capaz de superar el efecto moderador de estas proteínas se produce la cristalización, y los nuevos cristales de oxalato cálcico se agregarían sobre la matriz original, causando el desarrollo de una piedra¹²⁹. Una primera fase clínica en la formación de litiasis renal puede ser la presencia de microlitiasis en los cálices renales, que pueden estar presentes hasta en un 20-50% de los niños con HI. Pueden ir con clínica asociada de hematuria o dolor abdominal, y pueden ser eliminadas de forma asintomática o evolucionar a hacia un cálculo de mayor tamaño^{84,124}.

En relación a la fisiopatología de la urolitiasis en niños con HI, se han publicado recientemente tres interesantes estudios que intentan esclarecer los factores implicados en el proceso.

Uno de ellos ha sido realizado en nuestro país por Sáez y cols.³⁵ y consiste en un extenso estudio de 184 niños sanos de 5 a 12 años. Analizan una orina aislada, dos horas después de la comida, y una muestra proveniente de una recogida nocturna de orina de 12 horas. Se consideró que la orina presentaba riesgo incrementado de cristalización para las sales de calcio si tenía calcio mayor de 27 mg/dL o calcio/citrato mayor de 0.33 o oxalato superior a 40 mg/L o tres o más de las siguientes alteraciones: calcio mayor de 17 mg/dL, oxalato mayor 30 mg/L, fosfato superior a 100 mg/dL, ácido úrico mayor de 60 mg/dL, citrato menor 230 mg/L y pH inferior a 5.5 o superior a 6.2. Se demostró la existencia de riesgo de cristalización en el 15% de las muestras de orina aislada y en el 54% de las de orina nocturna de 12 horas. La presencia de una anormalidad metabólica en la orina no se correlacionó directamente con la existencia de riesgo de cristalización, aunque en el grupo de niños con riesgo de cristalización había una mayor proporción de sujetos con alguna anomalía metabólica. El volumen urinario nocturno bajo resultó

ser el factor más determinante para establecer el riesgo de cristalización, curiosamente por delante de los antecedentes familiares de litiasis o la presencia de alteraciones metabólicas. Cabe destacar que los niños con antecedentes familiares de litiasis presentaban calciurias y cocientes calcio/citrato más elevados que aquellos que no tenían antecedentes, sobre todo en las orinas nocturnas de 12 horas, demostrando que probablemente estas sean las dos alteraciones metabólicas más implicadas en la génesis de la litiasis cálcica infantil.

Otro de los trabajos¹²⁵ que aporta datos importantes sobre el desarrollo de urolitiasis en niños con HI, es un amplio estudio multicéntrico norteamericano que intentó determinar los factores que determinaban la aparición de litiasis cálcica en niños. Para ello analizaron las orinas de niños con litiasis cálcicas, las de sus hermanos no formadores de piedras y la de controles sanos no relacionados ajustados por sexo y edad. Sólo se encontraron diferencias significativas en la calciuria: los formadores de cálculos y sus hermanos excretaron más calcio que sus homólogos controles, y la excreción de calcio fue mayor en los pacientes con litiasis respecto a sus hermanos y más aún en el subgrupo que padecían litiasis recurrentes. Los índices de

supersaturación de oxalato y fosfato cálcico fueron igualmente superiores en los niños con litiasis, y de forma decreciente en sus hermanos y controles. No encontraron diferencias significativas en los valores urinarios de citrato, oxalato, fósforo, volumen o pH urinarios.

Por último, De Foor y cols.¹³⁰ intentan determinar qué factores son los principalmente implicados en la recurrencia de litiasis cálcicas en niños. Para ello analizan de forma retrospectiva los estudios metabólicos realizados a 88 niños con litiasis única y a 51 con litiasis recurrentes. Los resultados mostraron que el 73% de los pacientes con litiasis recurrente tenía una calciuria elevada, comparado con el 57% de los que tenían litiasis única. Al comparar los niveles de citrato encontraron algo similar, que los niños con litiasis recurrente tenían en mayor porcentaje hipocitraturia que los que tenían litiasis única, 30% frente al 13%. El resto de los parámetros analizados no fueron significativamente diferentes en ambos grupos, tenían niveles de oxalato, sodio, índice de sobresaturación de oxalato cálcico y volumen urinarios similares. Los análisis multivariantes confirmaron el efecto independiente de la hipercalciuria y la hipocitraturia como factores determinantes para la recurrencia de litiasis cálcica en niños.

Queda claro que en la etiopatogenia de las urolitiasis en niños, la HI, entre otros condicionantes, juega un papel fundamental. Es el balance final del complejo entramado de factores favorecedores e inhibidores de la cristalización, lo que determinará en última instancia la formación de litiasis. Muchos de estos factores se van a ver a su vez influenciados por los hábitos dietéticos, de suma importancia en la génesis de las piedras, y que jugará un papel fundamental en la prevención^{131,132}.

Nefrocalcinosis

Aunque mucho menos frecuente, la nefrocalcinosis ha sido también descrita en pacientes con HI. Ya en 1998, Eggert y cols.¹³³ publicaron tres hermanos con HI y nefrocalcinosis. El caso índice fue una niña en la que se identificó HI y nefrocalcinosis en el estudio realizado por disuria y microhematuria. El estudio de sus familiares reveló HI y nefrocalcinosis en sus dos hermanos de 14 y 16 años, ambos asintomáticos.

Posteriormente, en un amplio estudio retrospectivo alemán en el que se analizan 152 niños con nefrocalcinosis, se identificó HI en el 34%, siendo la alteración metabólica que con mayor frecuencia se encontró¹³⁴.

Es lógico pensar que a mayor eliminación de calcio por orina, mayor es la probabilidad de que éste se deposite en el parénquima renal. Esta asociación implica especial importancia, ya que la nefrocalcinosis conlleva riesgo para desarrollar enfermedad renal crónica.

Desmineralización ósea

La disminución en la DMO ha sido relacionada con la HI tanto en niños como en adultos¹³⁵.

Ya en 1992, Perrone y cols.¹³⁶ presentan una serie de 20 niños con HI, de los que el 20% tenían una disminución de la DMO a nivel de columna lumbar al diagnóstico. Estudios posteriores han confirmado esta asociación, con una prevalencia que varía según las series de 30 al 47%^{137,138}. Se ha demostrado una correlación inversa entre la excreción de calcio en orina de 24 horas y la DMO a nivel de columna lumbar en

niños con HI que presentaban hematuria o dolor abdominal¹³⁹. La persistencia de la HI parece ser un factor que magnifica la asociación con la desmineralización ósea, ya que se han demostrado valores de DMO más bajos a nivel lumbar y fémur en aquellos niños con hipercalciuria sostenida, que en aquellos con una hipercalciuria intermitente más controlada^{140,141}. Además, García Nieto describió una correlación inversa entre la edad de los pacientes con HI y su DMO vertebral, lo que corrobora la idea de que la pérdida de hueso podría estar influenciada por la persistencia en el tiempo de calciuria elevada¹⁴². Por otro lado, un reciente estudio realizado en niños sanos, correlaciona inversamente la calciuria, que estaba en rangos normales, con la DMO, estando influenciado únicamente por la carga ácida dietética¹⁴³.

Una cuestión importante, es si esta desmineralización es persistente, o puede ser reversible con el tratamiento de la hipercalciuria o con el crecimiento. A este respecto se han publicado recientemente dos interesantes estudios. En uno de ellos se realiza un seguimiento a 80 niños con HI y baja DMO que precisaron tratamiento con citrato potásico aislado o combinado con tiazidas por periodos de al menos un año. El tiempo medio de seguimiento fue de 6 años. Se demostró una mejoría significati-

va de la DMO de más de una desviación estandar después del tratamiento. Así, los autores aconsejan un buen control farmacológico de la calciuria en estos niños, para conseguir recuperar calcificación ósea¹⁴⁴.

Por otro lado, de forma casi simultánea, García Nieto y cols.¹⁴⁵ publican los datos del seguimiento de 54 niños con HI y DMO disminuida, divididos en dos grupos, uno de ellos recibieron tratamiento con tiazidas y otro no. Paradójicamente, al final del periodo de seguimiento la DMO había mejorado de forma espontánea en el 72% del grupo control y en el 54% de los tratados con tiazidas. Buscando posibles causas de estos resultados, encontraron que los pacientes que habían mejorado su Z-score habían aumentado también su índice de masa corporal, por lo tanto, parece que este factor de crecimiento corporal sería más determinante que el tratamiento farmacológico de la HI para la recuperación ósea. Queda claro la necesidad de ensayos clínicos controlados para determinar la mejor manera de mejorar la DMO de los niños con HI y evitar serias complicaciones que pudieran aparecer con el paso de los años.

Se han identificado otros factores que pudieran intervenir en la desmineralización ósea de los niños con HI. Nuevamente García Nieto realiza una interesante investigación, en la que analiza la DMO de 40

niñas con HI y de sus madres también con HI, que estaban asintomáticas. El Z-score de la DMO a nivel de columna lumbar fue significativamente más bajo en las niñas y sus madres con HI que en los controles. Pero el Z-score de las niñas cuyas madres tenían disminución en la DMO, fue significativamente inferior del de aquellas cuyas madres tenían una DMO normal¹⁴⁶. Una asociación similar se demostró en un estudio norteamericano que analiza la DMO de 21 niños con HI y sus madres premenopáusicas. Se detectó HI en el 24% de las madres. Se detectó disminución en la DMO en el 38% y el 33% de los niños y de las madres respectivamente. Los niños cuyas madres presentaban desmineralización ósea, tenían unos valores de DMO significativamente inferiores, comparados con aquellos cuyas madres tenían una DMO normal¹⁴⁷. Los resultados de ambos estudios apoyan la influencia de factores genéticos a la hora de desarrollar desmineralización por parte de los niños con HI. Hasta el momento no se han identificado ningún gen específico responsable.

La hipocitraturia también ha sido analizada como factor de riesgo de menor DMO en niños con HI. En un estudio llevado a cabo por Penido y cols.¹⁴⁸, dividieron a 88 niños con HI en dos grupos, los que tenían asociado hipocitraturia y los que no, y los compararon con niños sanos. Aun-

que no había diferencias en las edades, el grupo de niños que asociaban HI e hipocitraturia, tenían el peso, la talla, la edad ósea y el índice de masa corporal significativamente más bajo. La DMO también fue significativamente más baja en este grupo comparado con los que tenía HI sin hipocitraturia y los controles. Estos resultados sugieren por lo tanto, que los niños con HI que asocian hipocitraturia presentan un riesgo aún mayor de desmineralización ósea. No sólo la asociación con la hipocitraturia parece que aumenta el riesgo de osteopenia, también se ha observado que la asociación de HI con urolitiasis presentan un riesgo mayor de desmineralización ósea¹⁴⁹. Por otro lado, García Nieto y cols.¹⁵⁰ han postulado la hipótesis de que los quistes renales simples son un estado de prelitiasis en niños, ya que hasta el 63.6% asocian hipercalciuria y/o hipocitraturia, y ese porcentaje sube a 86.3% si se suman los antecedentes familiares de litiasis renales.

El potencial efecto de algunas hormonas y citoquinas en la homeostasis del hueso, ha llevado a analizar su producción por parte de pacientes con HI en busca de esclarecer la fisiopatología que les lleva a la disminución en la DMO. En adultos con HI se ha descrito unos niveles elevados de calcitriol y de sus receptores activos en monocitos y órganos

diana. Esto justificaría un aumento en la resorción ósea y una disminución en la síntesis de colágeno en los huesos¹⁵¹. Por otro lado se demostró la producción de la interleuquina 1 alfa se correlaciona inversamente de forma significativa con la DMO en pacientes con nefrolitiasis con y sin hipercalciuria^{56,152}, Otras citoquinas con capacidad resorptiva ósea como la interleuquina 6 y al factor de necrosis tumoral alfa, se han visto incrementadas en pacientes con HI¹⁵¹ sugiriendo el papel que pudieran tener estas sustancias en la resorción ósea de los pacientes con HI.

La prostaglandina E2 es un potente estimulador de la resorción ósea que también puede inhibir la síntesis osteoblástica de colágeno. La prostaglandina E2 puede aumentar por un estímulo inflamatorio de las citoquinas, pero también aumenta por una carga ácida nutricional, como una dieta acidogénica rica en proteínas animales¹⁵³. Se ha demostrado una mayor excreción urinaria de prostaglandina E2 en niños con HI, que pudiera estar relacionada con la dieta. Sin embargo, aunque se correlacionó de forma significativa la excreción de prostaglandina E2 con la calciuria, no lo hizo con la DMO¹³⁸.

Recientemente Gomes y cols¹⁵⁴. han llegado a la conclusión, que la pérdida de masa ósea en adultos con HI, se produce a nivel local media-

da por citoquinas que provocan aumento de la resorción y una menor mineralización ósea.

Respecto a la relación de la HI con la baja DMO, en un modelo animal análogo a humanos con HI, se describió que el alendronato, un bifosfonato, era eficaz en el descenso de la excreción urinaria de calcio y en la supersaturación cálcica¹⁵⁵. Estos resultados sugieren un papel importante del hueso en la etiopatogenia de la HI.

La mayor acumulación de masa ósea ocurre durante la infancia y la adolescencia, llegando a su máximo en la segunda década de la vida^{156,157}. Sin embargo, alteraciones en la adquisición de masa ósea producida durante la infancia, puede que no tenga ningún tipo de repercusión en la edad adulta, ya que existe un sistema de homeostasis que permite recuperarse después de la situación que lo perturbara. Pero un factor persistente que perturbe la normal adquisición de masa ósea, sí compromete la situación final en la edad adulta¹⁵⁸. La continua pérdida de calcio por la orina durante la infancia y adolescencia intervendría en la normal formación de masa ósea, suponiendo un factor de riesgo para tener una disminución en la DMO y padecer fracturas a lo largo de la vida^{159,160}. Aún no hay datos del papel que la HI pudiera tener en las fracturas a lo

largo de la vida. Son necesarios estudios orientados a determinar la contribución que la HI pueda tener en el riesgo de fracturas¹⁴⁴.

En resumen, la fisiopatología de la desmineralización ósea en niños con HI no se conoce con claridad y depende un complejo entramado de factores genéticos, metabólicos y nutricionales¹⁶¹. En ella podría estar implicada una mayor resorción ósea, una disminución en su formación, o ambos procesos. No se han encontrado marcadores que orienten hacia un déficit en la formación de hueso, mientras que se ha detectado en sangre y orina, un aumento de diversas sustancias que indican un aumento de la actividad osteoclástica. Además, los niños con HI mantienen un crecimiento lineal correcto correspondiente a su edad. Todo esto apunta a que el principal mecanismo implicado en la desmineralización ósea sea un aumento de la resorción o de la remodelación ósea¹⁶².

Tratamiento

Antes de conocer los diferentes tratamientos disponibles para la HI hay que recapacitar sobre los objetivos de dicho tratamiento. Hay que recordar que es una anomalía metabólica que predispone a la formación

de litiasis, que rara vez se producen durante la infancia, y que puede tener un efecto deletéreo sobre la DMO. La mayoría de los niños que presentan HI estarán asintomáticos durante toda su vida, por lo que no debe considerarse una enfermedad activa.

Por lo tanto, el tratamiento se basa en medidas preventivas del desarrollo de litiasis fundamentalmente a través de recomendaciones dietéticas, y en caso de clínica urológica, litiasis o DMO baja, establecer tratamiento farmacológico si el dietético no es suficiente (tabla 3). El objetivo final en estos niños va a ser el control de la sintomatología, no el de normalizar la calciuria.

El control de la calciuria no debe ser un objetivo universal en estos niños ya que ésta oscilará a lo largo de los años, en función de determinadas circunstancias, y en la mayoría de los casos no se acompañará de signos clínicos.

Recomendaciones dietéticas

- Ingesta abundante de líquidos
- Restricción de sal
- Dieta rica en fruta y verdura
- Restricción de la ingesta proteica
- Ingesta adecuada de lácteos
- Ingesta adecuada de hidratos de carbono
- Evitar el sobrepeso

Tratamiento farmacológico

- Citrato potásico
 - Tiazidas
 - Bifosfonatos
-

Tabla 3: tratamiento de la HI.

Recomendaciones dietéticas

Los hábitos dietéticos tienen especial importancia en la patogenia de las urolitiasis y las recomendaciones sobre los hábitos nutricionales son el primer escalón a la hora de intentar controlar la HI¹³¹. Sin embargo, en una reciente revisión publicada en The Cochrane Library sobre las recomendaciones dietéticas para la prevención de complicaciones de la HI, señalan que no hay estudios controlados aleatorizados en población infantil. La mayoría de los estudios que existen sobre estas medidas dietéticas son observacionales con escaso rigor metodológico incluso en población adulta¹⁶³.

No obstante, la mayoría de los autores recomiendan ciertos hábitos dietéticos como primer paso en el control de la HI. Para conseguir un mayor éxito, se aconseja introducir las medidas generales de forma gradual¹⁶⁴.

Ingesta abundante de líquidos

El agua presenta una importante capacidad para diluir los diferentes metabolitos litogénicos disminuyendo así el riesgo de cristalización. Por otro lado, de forma indirecta, al incrementar el flujo urinario, au-

mentaría la capacidad de arrastre previniendo de esta forma la agregación de cristales ya formados y la formación de cálculos mayores³⁵. Por tanto es lógico pensar que una ingesta elevada de agua tendría un efecto beneficioso importante en la prevención de las complicaciones de la HI. En un metaanálisis sobre prevención secundaria de nefrolitiasis en adultos, concluyen que una elevada ingesta de agua descende un 60% el riesgo de recurrencias, el líquido más eficaz era el agua, por lo que recomiendan una ingesta superior a los dos litros de agua al día¹⁶⁵. En niños se recomienda una ingesta de aproximadamente 30 mL/Kg/día, sin exceder los dos litros, para conseguir unos flujos urinarios alrededor de 1.5-2 ml/Kg/h, aunque se ha demostrado que es una medida difícilmente seguida por los niños¹⁶⁶.

Restricción de sal

La ingesta de sal condiciona directamente la cantidad de sodio que llega al túbulo renal. Un aumento de la carga de sodio a ese nivel, puede condicionar una disminución en la reabsorción tubular de calcio, explicando así la relación entre la calciuria y la natriuria anteriormente men-

cionada³⁸. En pacientes con antecedentes de litiasis cálcicas, se ha demostrado que una disminución en la ingesta de sodio se acompaña de una disminución en la calciuria y en la oxaluria, así como un aumento en la citraturia^{167,168}. Estos tres factores son considerados de riesgo para la cristalización urinaria. Así, la restricción de sal en la dieta, es una de las primeras medidas dietéticas recomendadas para control de la HI, aconsejando una ingesta de sodio en torno a 2.0-2.4 g/día⁵³.

Dieta rica en frutas y verduras

Las frutas y verduras son las principales fuentes de potasio de la dieta. La ingesta de potasio aumenta la absorción tubular renal de fósforo, que a su vez inhibe la producción de $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$, que disminuye la absorción intestinal de calcio y consecuentemente su excreción urinaria^{40,43}. Otro efecto beneficioso de las dietas ricas en potasio es que reducen la excreción neta de ácido, estimulando la citraturia¹⁶⁹. Por otra parte, algunos de estos alimentos son igualmente ricos en citrato y favorecen así la citraturia de forma directa. Así, se ha comprobado que dietas ricas en fruta y verduras aumentan la citraturia y disminuyen la saturación

de oxalato cálcico y ácido úrico¹³². Las recomendaciones en cuanto a la ingesta de potasio son de 3 a 3.5 gramos al día. Una forma común de evaluar la proporción adecuada de ingesta de sodio y potasio es la de monitorizar el índice Na/K urinarios que deben estar por debajo de 2,5¹²³.

Se recomienda por tanto el consumo de cinco a seis raciones de fruta y/o verdura al día, ya que es la equivalencia con los gramos de potasio recomendados.

Restricción de ingesta proteica

La ingesta elevada de proteínas de origen animal se acompaña de incremento en la carga ácida que provoca calciuria elevada, incrementos de marcadores de remodelación ósea y aumento de ácido úrico y oxalato en orina favoreciendo la formación de cálculos¹⁷⁰. En adultos se ha comprobado que una dieta pobre en proteínas reduce el número de recurrencias de litiasis^{163,168,171}. En niños, que están en pleno crecimiento, no se recomienda una ingesta pobre en proteínas de origen animal, sino que es necesario que sea ajustada a las necesidades propias de la edad. El problema es que un reciente estudio demuestra que la ingesta proteica por

parte de niños europeos y norteamericanos actualmente es de tres a cinco veces superior a lo recomendado¹⁷², por lo que en realidad, aunque no hay que recomendar una dieta pobre en proteínas, sí que hay que recomendar la disminución en la ingesta para alcanzar las cantidades adecuadas para cada rango de edad. Los requerimiento proteicos en niños van desde 1.12 g/Kg/día a los seis meses de edad, hasta 0.74 g/Kg/día a los 10 años, posteriormente descienden lentamente de forma progresiva hasta los valores de la edad adulta válidos desde la adolescencia¹⁷³.

Ingesta adecuada de calcio

Inicialmente se consideró que la ingesta de productos lácteos se correlacionaba con una mayor calciuria y por lo tanto con un mayor riesgo de desarrollo de litiasis, fundamentalmente en niños con HI. Así pues, se recomendaba una ingesta restringida. Sin embargo pronto se demostró que una ingesta adecuada de productos lácteos podía disminuir la calciuria, ya que aumenta la presencia de calcio a nivel intestinal, que se unirá al oxalato, reduciendo así su absorción y su excreción urinaria¹⁷⁴. Un aporte adecuado de calcio, además evita un balance negativo que pudiera

favorecer el descenso en la DMO⁵³. Las recomendaciones actuales son las de tomar una cantidad adecuada de calcio evitando su exceso, que aumentaría el riesgo de litiasis, y evitando la restricción, que disminuiría la DMO¹⁶⁵.

Ingesta adecuada de hidratos de carbono

Aunque menos estudiado, la ingesta de hidratos de carbono, también se ha relacionado con el riesgo de desarrollar complicaciones en la HI. Existe evidencia de que el consumo de carbohidratos aumenta la excreción urinaria de calcio, ya que disminuyen la absorción tubular de calcio y aumentan la intestinal^{175,176,177}. Además de aumentar la calciuria, también se ha descrito un incremento en la excreción urinaria de oxalato tras la sobrecarga oral de glucosa, que sería otro factor favorecedor de la cristalización urinaria¹⁷⁸. Por tanto, se recomienda no abusar de carbohidratos para la prevención de litiasis.

Evitar el sobrepeso

Recientes estudios han descrito un aumento de la incidencia y recurrencia de urolitiasis en niños obesos^{179,180}. La obesidad incrementa la excreción urinaria de calcio, de ácido úrico, de sodio y de oxalato. Si además asocia hiperinsulinismo por una resistencia a la insulina, se favorece más aún la formación de cálculos de contenido cálcico¹⁸¹. Por tanto, a la numerosa lista de motivos para evitar el sobrepeso durante la infancia, habría que añadir la prevención de HI y sus complicaciones.

Es difícil individualizar el efecto neto que cada recomendación dietética tiene en cuanto al descenso de la calciuria y del riesgo de urolitiasis, ya que los estudios suelen analizar el efecto del conjunto de medidas y no de cada una de ellas por separado. Por otro lado, es difícil monitorizar estas medidas dietéticas con el agravante que el efecto tiene que ser valorado muy a largo plazo por la baja incidencia de urolitiasis.

Lo demostrado con evidencia significativa en adultos, es el descenso de recurrencias de litiasis con dietas pobres en proteínas animales y en sal y adecuadas en calcio¹⁶³.

Lo que queda claro es la importancia de los hábitos dietéticos desde la primera infancia, no sólo en esta parcela, sino en el global de la salud de nuestros niños. Así pues, la prevención primaria es fundamental, y bastaría con una serie de estrategias orientadas fundamentalmente a fomentar determinados hábitos dietéticos saludables como el incremento en la ingesta de fruta y verdura, en la mayor ingesta de líquidos, en evitar el sobrepeso y en llevar una dieta rica y equilibrada^{44,182}. Tanto los pediatras de atención primaria como los de especialidades, en este caso especialmente los nefrólogos y los endocrinos pediátricos, debemos concienciarnos y transmitir la importancia de estos hábitos.

Tratamiento farmacológico

El uso de fármacos en la HI debería restringirse a aquellos niños con clínica urológica persistente, litiasis o baja DMO⁵³. Los agentes más utilizados son el citrato potásico y las tiazidas, aunque sólo estas últimas han demostrado su eficacia con ensayos clínicos de calidad metodológica contrastada¹⁸³.

Citrato potásico

Si la hipercalciuria no se controla después de 4 ó 6 semanas con tratamiento dietético, se recomienda iniciar tratamiento con citrato potásico a 1-1,5 mEq/kg/día^{166,184}. El citrato potásico tiene un doble efecto en la HI, por un lado disminuye la calciuria y por otro aumenta la citraturia. Es pues especialmente beneficioso en aquellos casos a los que la HI se asocia a hipocitraturia. El citrato retarda la cristalización de las sales de calcio porque se unen a él, reduciendo la concentración del calcio iónico y porque inhibe la cristalización del oxalato cálcico^{185,186}. Es importante evitar la excesiva alcalinización de la orina que favorecería la formación de cálculos de fosfato cálcico¹⁸⁷. El tratamiento con citrato potásico a dosis entre 1 y 1.5 mEq/kg/día repartido a lo largo del día ha demostrado ser eficaz en la reducción de la calciuria y sus manifestaciones clínicas¹⁸⁸. El tratamiento se considera seguro, presentando generalmente pequeños efectos secundarios gastrointestinales.

Tiazidas

Si no se consigue controlar los síntomas con el citrato potásico, y la calciuria sigue elevada, se recomienda iniciar tratamiento con tiazidas¹⁸⁹.

El efecto de las tiazidas consiste en disminuir la calciuria, clásicamente se ha explicado por una contracción del espacio extracelular que provocaría un estímulo para la absorción activa de sodio y pasiva de calcio en el túbulo proximal, pero se ha comprobado que estimula de forma directa el transporte trascelular de calcio en el túbulo distal inhibiendo el cotransportador Na-Cl^{190,191,192}. Las tiazidas tendrían además un efecto positivo sobre la DMO, ya que estimulan de forma directa la diferenciación de los osteoblastos y la formación mineral ósea¹⁹³. Las tiazidas empleadas son la clorotiazida a 15-25 mg/kg/día y la hidroclorotiazida a 1,5-2,5 mg/Kg/día. Aquellos niños que precisen tratamiento durante tiempo prolongado, pueden presentar hiperglucemia, hiperlipemia e hipopotasemia, por lo que deben ser controlados. Para la hipopotasemia se recomienda su asociación con un diurético ahorrador de potasio o con citrato potásico⁵³.

En adultos hay evidencias de que el tratamiento con tiazidas en pacientes con HI y cálculos recurrentes, reducen el número de recurrencias y disminuye la tasa de litiasis^{194,195,196,197}. No hay ensayos clínicos que confirmen este efecto en niños¹⁸³, pero sí hay dos recientes que valoran la eficacia del tratamiento en el control de síntomas urológicos. Con-

cluyen que las tiazidas reducen los episodios de dolor abdominal asociado a la HI, pero no disminuyen el número de infecciones urinarias^{114,117}.

Respecto a la desmineralización ósea, existen dos estudios observacionales sobre niños con HI y baja DMO con resultados contradictorios^{144,145}.

Bifosfonatos

En caso de HI asociada a osteopenia severa, se ha estudiado el efecto antirresortivo de los bifosfonatos, cuya utilidad ha sido probada en un modelo animal y en adultos, y se ha demostrado un descenso de la excreción urinaria de calcio y los marcadores de resorción ósea¹⁵⁵. En niños han sido analizados en otras patologías pediátricas encontrando similar resultados, y con efectos secundarios menores¹⁹⁸. Un reciente estudio ha observado, en un pequeño grupo de 7 niños con HI persistente y DMO baja, un efecto beneficioso sobre la calciuria y el hueso tras tratamiento con alendronato¹⁹⁹. Son necesarios estudios más extensos y mejor estructurados para poder establecer la eficacia y las indicaciones de estos fármacos en niños con HI.

Tanto la indicación de tiazidas como la de bifosfonatos en niños con HI para la recuperación de la masa ósea, debe ser individualizado, ya que existen otros factores como la hormona de crecimiento, los esteroides sexuales y el incremento del índice de masa corporal que juegan un papel importante en la DMO¹⁴⁵.

Estudios españoles

Uno de los primeros estudios realizados en nuestro país sobre la excreción urinaria de calcio en niños sanos, fue publicado en 1988 por Ubalde y cols.²⁰⁰. Aunque probablemente se trate de la primera publicación sobre la calciuria en niños españoles, y que data de más de más de dos décadas, es el único estudio multicéntrico realizado a nivel nacional. Fue llevado a cabo con el objetivo de aportar valores de referencia de calciuria propios de niños españoles sanos, que pudieran ser tomados como punto de partida a la hora de enjuiciar situaciones hipercalcémicas. En él participaron siete centros infantiles integrados en la Sección de Nefrología Pediátrica de la Asociación Española de Pediatría del momento: H.I. San Juan De Dios, Barcelona; H.I. Ciudad Sanitaria de Cruces, Bilbao;

C.I. Cuidad Sanitaria de La Paz, Madrid; Departamiento de Pediatría del Hospital General de Asturias, Oviedo; H.I. Santa Cruz de Tenerife; H.I. Ciudad Sanitaria La Fe, Valencia; H.I. Ciudad Sanitaria Miguel Servet, Zaragoza. Se recogió orina de 24 horas y primera y segunda orinas de la mañana, sin especificar si en ayunas o no, de 300 niños sanos. Concluyen que el cociente Ca/Cr de micción aislada tiene un indudable valor para el despistaje, aunque presenta variaciones a lo largo del día. Establecen valores de referencia en niños de dos a quince años superiores a los recomendado clásicamente por otros autores, y recomiendan el uso de la segunda orina de la mañana. La muestra de micciones aisladas, primera y segunda de la mañana, fue de 106 y 114 niños respectivamente. No se especifica el lugar de origen de los niños, y si había o no diferencias entre ellos según procedencia. Para la primera orina de la mañana establecen el valor de referencia en 0.348 mg/mg y para la segunda en 0.262 mg/mg.

Un año después, en 1989, Vargas y cols.²⁰¹ publican otro estudio similar realizado en Madrid, con orinas aisladas, sin especificar cuándo y en qué condiciones se recoge, de 170 niños de 1 a 14 años seguidos en el hospital 12 de Octubre. En este caso, se sitúa el percentil 97 en 0.25 mg/mg.

Cinco años después, ve la luz un estudio realizado en 359 niños del País Vasco con edades comprendidas entre los 3 y los 14 años²⁰². Analizan el índice Ca/Cr en la segunda micción de la mañana sin concretar si en ayunas o no. Establecen el p90 en 0.21 mg/mg y el p 97 en 0.29 mg/mg en varones y en 0.28 mg/mg en mujeres.

En 1999, Carbonell y cols.¹⁶ publican un trabajo realizado entre 1993 y 1995 con el objetivo de determinar el valor de regencia de la calciuria en una población española sana. Analizaron la segunda orina de la mañana en ayunas de 130 niños de entre 4 y 16 años que acudieron al Hospital Niño Jesús de Madrid, procedentes de Madrid y de Castilla la Mancha. Dividieron a los niños en tres grupos de edad, y hallaron un p95 para el índice Ca/Cre de 0.281 mg/mg en los niños de 4 a 7 años (n: 34), de 0.440 mg/mg en los de 7 a 10 años (n: 36) y de 0.177 mg/mg en los de 10 a 16 años (n: 60).

Ya en el 2000, Melián, junto con García Nieto y Sosa¹⁹, publicaron un estudio destinado a conocer la prevalencia de hipercalciuria en niños de la isla de La Gomera, isla del archipiélago canario con hasta un 30% de endogamia. Como grupo control se analizó a 80 niños que acudían a un colegio de Santa Cruz de Tenerife de entre 4 y 17 años recogidos

la segunda orina de la mañana tras el desayuno. El p95 del índice Ca/Cre fue de 0.19 mg/mg, estableciendo una prevalencia de 3.8%. En cambio, en La Gomera, establecieron una prevalencia media del 16%, que llegaba hasta el 28.4% en el Valle Gran Rey, una de las distintas poblaciones estudiadas dentro de la isla. El p95 del índice en la segunda orina de la mañana tras el desayuno, osciló de 0.22 mg/mg a 0.38 mg/mg según las diferentes poblaciones de la isla estudiadas.

Ese mismo año, se publicó un amplio trabajo realizado sobre más de 1200 niños catalanes de entre 6 a 14 años, a los que se le analizó una muestra matinal de orina, estableciendo el p95 del índice Ca/Cre en 0.23 mg/mg²⁰³.

El último estudio publicado sobre la excreción urinaria de calcio en población española sana es del 2014, de Sáez-Torres y cols.³⁶. Valoran la excreción de diferentes solutos, y entre ellos está el calcio. Analizan la orina de 184 niños de entre 5 a 12 años. Es una micción aislada, recogida por la tarde dos horas después de la merienda. Muestran los resultado del valor del índice Ca/Cre en función de si existen antecedentes familiares de litiasis o no, así, el p95 para los que tenían dichos antecedentes fue de 0.39 mg/mg y de 0.25 mg/mg para aquellos que no los tenían. Dentro

de los niños que no tenían antecedentes familiares de litiasis, hacen cuatro subgrupo según la edad, y en esta ocasión informan del p 97.5, de forma que, para niños de 5 a 6 años (n:41) sería de 0.29 mg/mg, de 7 a 8 años (n:61) de 0.23 mg/mg, de 9 a 10 años (n:55) de 0.19 mg/mg, y de 11 a 12 años (n:27) de 0.19 mg/mg.

En el año 2014 se han actualizado los protocolos de nefrología de la Sociedad Española de Pediatría a cargo de la Asociación Española de Nefrología Pediátrica. En concreto, el capítulo 11: Litiasis renal e hipercalcemia idiopática, ha sido actualizado por la Dra. M.D. Rodrigo Jiménez y por la Dra. C. Vicente Calderón, de los hospitales Universitario Son Espases (Palma de Mallorca) y Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia) respectivamente¹⁸⁹. En el primer punto del protocolo; definición, hablan del índice Ca/Cre, al que se "recurre con frecuencia" para evitar la molestia de la recogida de orina de 24 horas y el cerciorarse de la correcta recogida de esta mediante la eliminación de creatinina. Para referirse al tipo de muestra hablan de "por lo general en la segunda orina de la mañana en ayunas". Establecen el límite de normalidad en los mayores de dos años en 0.21 mg/mg ó 0.59 mmol/mmol.

EXCRECIÓN URINARIA DE CALCIO EN NIÑOS SANOS

Estudio	Lugar	n	Muestra	Punto de corte
Ubalde 1988	Multicéntrico	300 niños	1ª orina 2ª orina	p95:0.34 p95:0.26
Vargas 1989	Madrid	170 niños	Micción aislada	p97:0.25
Areses 1994	San Sebastián	359 niños	2ª orina	p90:0.21 p97:0.28-0.29
Carbonell 1999	Madrid, Catilla la Mancha	130 niños	2ª orina en ayunas	p95:0.17-0.44
Rosales 2000	Cataluña	1259 niños	Muestra matinal	p95:0.23
Melián 2000	Santa Cruz de Tenerife	80 niños	2ª orina tras el desayuno	p95:0.19
Melián 2000	La Gomera	557 niños	2ª orina tras el desayuno	p95:0.22-0.38
Sáez-Torres 2014	Mallorca	184 niños	Muestra vespertina	p97.5:0.19- 0.29

Tabla 4: estudios españoles que analizan el índice Ca/Cr.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

1. La excreción urinaria de calcio de los niños de Salamanca será diferente de la de otras poblaciones con distintas características.
2. El índice Ca/Osm en orina de micción puede ser válido como parámetro para estudiar la calciuria.
3. Las diferencias en las condiciones de la recogida de la muestra en la que analizar la calciuria puede afectar a la hora de interpretarla.
4. Las manifestaciones clínicas de la HI son más frecuentes en aquellos niños que presenten niveles más elevados de calciuria
5. Existe un nivel de excreción urinaria de calcio a partir del cual las manifestaciones clínicas asociadas a la hipercalciuria se verían aumentadas de forma significativa.
6. Los niveles de calcio en orina son más elevados en aquellos niños que presenten antecedentes familiares de nefrolitiasis.

7. Las peculiaridades en la dieta a título individual, fundamentalmente en relación a la ingesta de fruta, verdura, sal y lácteos influyen en la calciuria.

OBJETIVOS

1. Estudiar la calciuria mediante los índices Ca/Cr y Ca/Osm en orina de micción aislada, y establecer valores de referencia de nuestra población.
2. Analizar el índice Ca/Osm como parámetro válido para estudiar la calciuria estudiando su correlación con el índice Ca/Cr.
3. Valorar los posibles factores que intervienen en la determinación de los índices Ca/Cr y Ca/Osm en relación al momento de la recogida de la muestra.
4. Analizar los antecedentes familiares de nefrolitiasis y ver su relación con la eliminación de calcio por orina en los niños.
5. Estudiar las posibles manifestaciones clínicas asociadas a la HI.
6. Evaluar la relación entre la calciuria y el índice Na/K.
7. Estudiar la relación entre el índice Na/K y la ingesta de habitual de fruta y/o verduras.

8. Valorar la relación de la calciuria con distintos factores dietéticos: ingesta de lácteos, fruta y verdura.
9. Estudiar la relación entre la calciuria y diferentes variables clínicas.
10. Establecer el punto de corte de los índices Ca/Cr y Ca/osm en nuestra población, a partir del cual considerarlo patológico.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

El rigor científico de una investigación y la validez de sus observaciones y resultados, dependen fundamentalmente de su diseño. La calidad del estudio depende de sus características, resultado de su estructura y proceso. Entre las características de calidad destaca la selección de una muestra adecuada a través de un proceso que garantice la aleatorización, y un buen control de los sesgos que pudieran ocurrir en cualquiera de las fases del estudio.

Para conseguir los objetivos propuestos, se diseña un estudio de prevalencia de tipo observacional y transversal. La investigación se llevó a cabo por un solo equipo de trabajo, en diferentes centros de educación de la ciudad de Salamanca.

POBLACIÓN DIANA Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA

La población diana de este estudio son los niños de la provincia de Salamanca, con sus peculiaridades geográficas, de ambo sexos, escolares preadolescentes, que por edad debieran tener un control de esfínter com-

pleto. Así, la población de estudio queda definida por niños y niñas de 6 a 12 años, que cursan los seis cursos de primaria del sistema educativo español en los Centros de Educación Primaria de la provincia de Salamanca.

Sujetos incluidos

Edad: de 6 a 12 años.

Género: niños y niñas.

Nivel de estudio que cursan:

1º de primaria

2º de primaria

3º de primaria

4º de primaria

5º de primaria

6º de primaria

Sujetos excluidos del estudio

Se excluiría a niños con patología renal, endocrina, ósea o intestinal crónica conocida. Se excluirían además a todos aquellos niños que reciban de forma crónica, o en el momento de la recogida de la muestra de orina, algún fármaco que intervenga en la calciuria.

Fuente de datos

Para realizar el cálculo del tamaño de la muestra, se utilizó el número de niños escolarizados en primaria en la provincia de Salamanca. Estos datos fueron proporcionados por la Dirección Provincial de Educación de Salamanca de la Junta de Castilla y León.

Tamaño de muestra

La muestra poblacional deberá ser representativa de la población diana. Según la Dirección Provincial de Educación de Salamanca de la Junta de Castilla y León , en el momento de la recogida de muestras (año 2014) había y matriculados en primaria 125.174 niños en Castilla y León,

de los que 17.100 son en la provincia de Salamanca. De ellos, 8943 son niños y 8157 niñas.

El tamaño de la muestra se calculó para un nivel de confianza del 95%, con una precisión del 4% y una prevalencia esperada del 30%. El tamaño obtenido es de: 490 niños.

En la mayoría de los Centros de Educación Primaria de Salamanca, hay dos grupos por cada curso. En cada aula hay una media de 25 alumnos. Analizando los alumnos de dos centros, tendríamos acceso a un total de 600 niños, pudiendo asumir así una pérdida de hasta el 20%.

Selección de los centros de educación

Se estudiaron a todos los niños de primaria de dos Centros de Educación Primaria de Salamanca: Colegio Santísima Trinidad y Colegio María Auxiliadora de Salamanca. Las condiciones geográficas, horas de luz solar, composición del agua, son similares en toda la provincia, por lo que la localización de los colegios no resulta significativa. El resto de las características extrínsecas de los niños analizados, no se consideraron

influenciadas ni por las clases sociales a las que pertenezcan, ni por ser de ambiente rural o urbano. Así pues, se decidió llevar a cabo el trabajo en dos colegios del centro de Salamanca, fundamentalmente por el requisito de analizar las muestras de orina de forma precoz, por la cercanía al laboratorio donde se realizaban. Por otro lado, ambos colegios son centros grandes, que recogen a alumnos de diferentes barrios y condiciones sociales, por lo que consideramos la muestra seleccionada representativa de los niños escolares de la provincia de Salamanca, nuestra población diana.

VARIABLES

Se recogieron de cada niño sujeto a estudio, información de los diferentes factores intrínsecos y extrínsecos que influyen en la calciuria que vamos a analizar. Por otro lado, del análisis de la muestra de orina obtenida de cada niño, se extrajeron las diferentes variables urinarias. Las variables numéricas se expresan con un máximo de cinco cifras independientemente del número de decimales.

Factores intrínsecos

1. Datos epidemiológicos: edad y sexo.
2. Antecedentes personales: antecedentes de infecciones de orina, litiasis renal, nefrocalcinosis o cólico nefrítico y fracturas óseas.
3. Manifestaciones de vías urinarias bajas: presencia de enuresis, urgencia miccional, incontinencia o escapes, macrohematuria o dolores abdominales recurrentes.
4. Antecedentes familiares: cólicos nefríticos o litiasis renales en familiares de primer y segundo grado.

Factores extrínsecos

1. Ingesta de lácteos habitual.
2. Ingesta de fruta y/o verdura habitual.
3. Ingesta de cualquier tipo en las 4 horas previas a la recogida de la muestra de orina.

4. Ingesta de lácteos en la 4 horas previas a la recogida de orina.
5. Número de micciones previas a la recogida de la muestra.

Variables urinarias

1. Índice calcio/creatinina en orina expresado en mg/mg.
2. Índice calcio/osmolaridad en orina expresado en mg/dl/mOsm/kg.
3. Índice calcio/sodio en orina expresado en mmol/mmol.
4. Índice calcio/potasio en orina expresado en mmol/mmol/.
5. Índice sodio/potasio en orina en mmol/mmol.
6. Sodio expresado en mmol/L.
7. Presencia de microhematuria y/o proteinuria en el sistemático y sedimento.

INSTRUMENTO DE MEDIDA

La información de las características epidemiológicas de los niños, sus posibles manifestaciones clínicas de vías urinarias y sus antecedentes personales y familiares, se obtuvo mediante un cuestionario realizado por el equipo de trabajo destinado a tal fin. Consta de 14 preguntas tipo test de respuesta única, 11 de las cuales son de respuesta "sí/no", pudiendo en 4 de ellas al responder "sí" concretar la respuesta afirmativa. Las 3 preguntas restantes, también son de respuesta única, pero con 3 ó 4 opciones (anexo1).

Para saber las condiciones individuales del momento de la recogida de la muestra de orina, se realizó una pequeña encuesta muy sencilla de 5 preguntas sobre la ingesta anterior y el número de veces que habían orinado, que rellenaron los niños justo antes de la recogida de la muestra (anexo 2).

Para las variables urinarias, se analizaron las muestras de orina en el laboratorio del Complejo Hospitalario Universitario de Salamanca. Se realizó sistemático, creatinina, osmolaridad e iones en orina y sedi-

mento si procedía, y a partir de estos datos se obtuvieron los diferentes parámetros objeto de estudio.

Material utilizado

1. Recogida de orina en contenedor de recogida de orina LAMBRA-TEST, traspasándolo posteriormente a tubo VACUETTE, sin aditivos.
2. Análisis de las bioquímicas de las orinas mediante el analizador ROCHE COBAS 8000, mediante los siguientes métodos:
 - a. Calcio: o-cresolphthalein complexote
 - b. Creatinina: alkaline picrate-kinetic rate blanked, IFCC-IDMS satandardized.
 - c. Potasio: ISE indirect.
 - d. Sodio: ISE indirect.
3. Análisis del sistemático de orina: AUTION MAX AX-4031 (Menarini Diagnostics)

4. Análisis del sedimento de orina: SEDI MAX (Menarini Diagnostics)
5. Medición de osmolaridad de las orinas por OSMÓMETRO (Menarini Diagnostic).
6. Recogida de datos en base de datos: Programa informático Filemaker Pro 7.0
7. Análisis de datos mediante el paquete estadístico IBM-SPSS statistics 21.

PROCEDIMIENTO

En primer lugar se informó al director de cada centro educativo de la trascendencia del estudio y del trabajo de campo a realizar con los alumnos (anexo 3). Se solicitó su autorización para contactar con los tutores de las clases sobre las que íbamos a realizar las investigaciones, y a través de ellos poder llegar a los niños y sus familias. Como se trata de menores de edad, se hizo llegar a los padres una carta explicativa del estudio y solicitando su autorización (anexo 4). Junto con esta carta infor-

mativa y solicitando su colaboración, se entregó el cuestionario de 14 preguntas sobre antecedentes personales y familiares del niño, y sobre la ingesta habitual de lácteos y de fruta y/o verdura del niño (anexo 1).

Una vez recogidas las autorizaciones, y sabiendo qué niños iban a participar, se programan los días en los que fuimos a los colegios a recoger las muestras de orina. Antes de que los niños salieran al baño, se pasó por las clases para entregarles el cuestionario de 5 preguntas que ellos tenían que rellenar (anexo 2), y se les explicó que recogieran el chorro medio de la micción. La muestra se recogió en bote estéril de orina, y se transportó en tubos de ensayo en nevera hasta el laboratorio, donde se procesó en las primeras cuatro horas.

ANÁLISIS

La información proporcionada por la variables se introdujo en una base de datos y mediante el programa estadístico IBM-SPSS statistics 21 se realizó el siguiente análisis estadístico, tomando como nivel de significación estadística un p valor menor de 0.05.

- Para saber si las diferentes variables estudiadas seguían una distribución normal se realizó el test de Kolmogorov-Smirnov.
- Análisis descriptivo de todas las variables recogidas: Para la descripción de las variables continuas se utilizó la media, la desviación típica y un intervalo de confianza del 95%, y en el caso de no seguir distribución normal se utilizó la mediana y el rango intercuartílico. Las variables categóricas se describieron mediante frecuencias absolutas, relativas e intervalo de confianza del 95%.
- Análisis Univariante con comparación de proporciones o de medias, dependiendo de si las variables eran cualitativas o cuantitativas; mediante el uso de la t de Student o mediante el Análisis de la Varianza (ANOVA) se compararon las medias si las variables seguían distribución normal y mediante la U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis si no la seguían. La comparación de proporciones se realizó mediante el test chi-cuadrado o el test de Fisher.
- La relación entre las variables cuantitativas se calculó mediante el coeficiente de correlación de Pearson o de Spearman dependiendo de si las variables seguían o no distribución normal.

- Para evaluar la asociación entre las variables se realizó un análisis de regresión logística determinando los Odd Ratio.

ASPECTOS ÉTICOS

A los directores de los diferentes centros de educación primaria se les informó de la trascendencia e interés del estudio (anexo 3). Ellos lo transmitieron al claustro de maestros y profesores que decidieron en consenso participar. Por otro lado, la información le fue transmitida a todos los padres de los alumnos de primaria, explicándoles además, el proceder de la investigación. Tuvieron que firmar expresamente un consentimiento informado, sin el cual no se analizó la orina de ningún niño.

Para manejar la información de la manera anónima y confidencial, se asignó inicialmente a cada niño un código, que se empleó igualmente para identificar su muestra de orina y los dos cuestionarios, el relleno por los padres y el relleno por ellos mismos.

El estudio cumplía con los principios éticos de la Declaración de Helsinki y fue declarado APTO por el comité de ética del Complejo Asistencial de Salamanca.

VALOR CIENTÍFICO

Corroborar el interés del estudio, así como su adecuado diseño y proceso, la concesión en el 2014 de una ayuda a la investigación clínica y epidemiológica de la Fundación de Pediatría Ernesto Sánchez Villares, dependiente de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla y León.

FICHA TÉCNICA

Diseño y objetivos del estudio

Estudio transversal de tipo de muestra para conocer los valores de referencia de los diferentes parámetros que analizan la calciuria y así establecer la prevalencia de hipercalciuria idiopática de nuestra población, así como los diferentes factores que intervienen y/o se asocian.

Población diana y de estudio

La población diana son los niños escolares de la provincia de Salamanca, de la que se seleccionó una muestra representativa formada por niños que escolarizados en los cursos de primaria de Centros de Educación Primaria de Salamanca.

Selección de la muestra

Según la Dirección Provincial de Educación de Salamanca de la Junta de Castilla y León actualmente hay matriculados en primaria 125.174 niños en Castilla y León, de los que 17.100 son en la provincia de Salamanca. El tamaño de la muestra se calculó para un error del 4%, con una prevalencia esperada del 30%. El tamaño obtenido es de: 490 niños.

Aspectos éticos

Se solicitó el consentimiento informado a los centros de educación a los padres de los niños.

El proyecto fue aprobado por el comité de ética del Complejo Asistencial de Salamanca.

Valor científico

Fue concedida una ayuda a la investigación clínica y epidemiológica por parte de la Fundación de Pediatría Ernesto Sánchez Villares, dependiente de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla y León.

RESULTADOS

DATOS GENERALES

Se repartieron consentimientos informados a los padres de 611 niños, 307 pertenecían al Colegio Santísima Trinidad y 304 al Colegio María Auxiliadora.

Un total de 512 (83.8%) familias aceptaron participar en el estudio y firmaron el consentimiento. Las muestras se recogieron durante los meses de Marzo y Abril del 2014. De los 512 que accedieron a participar, se recogió muestra de orina a 502 niños. Los 10 niños restantes no acudieron al colegio por diferentes motivos el día programado para la recogida de la muestra. De los 502 niños, quedaron excluidos 6 por cumplir alguno de los criterios de exclusión; padecer enfermedades o estar en tratamiento con fármacos que pudieran influir en la calciuria: 4 de ellos eran celíacos, uno diabético y uno estaba en tratamiento con metformina. Así, el número total de participantes en el estudio fue de 496 niños (figura 3). De ellos 246 eran niños (49.5%) y 250 niñas (50.4%).

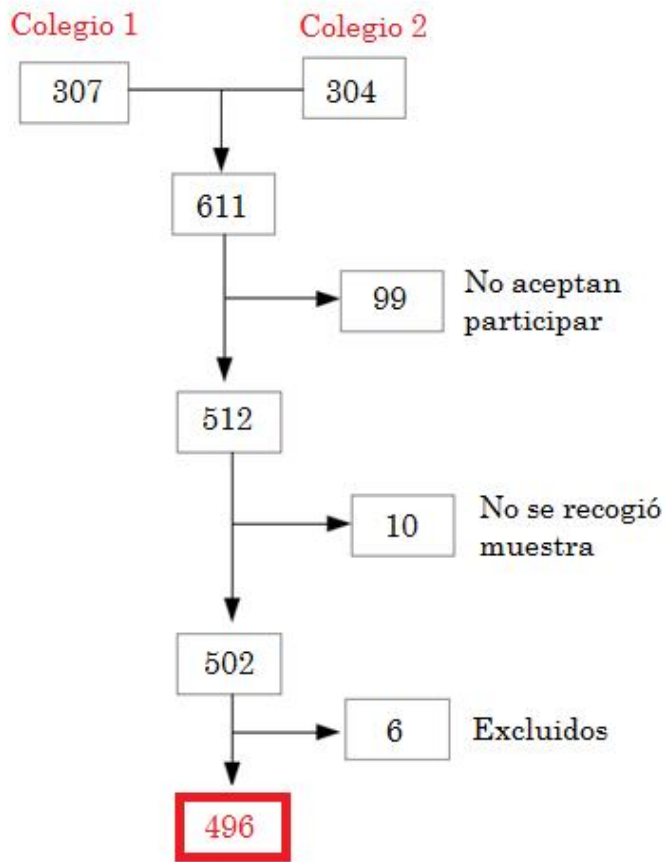


Figura 3: obtención de la muestra definitiva.

VARIABLES DEMOGRÁFICAS

El rango de edad de los niños estudiados fue de 12.33 a 6.42 años, con una media de 9.35 ± 1.71 años; siendo la edad media de las niñas 9.33 ± 1.69 y la de los niños de 9.37 ± 1.74 .

Se clasificaron a los niños en tres grupos de edad:

- Grupo 1: de 6 a 8 años constituido por 168 niños (33.9%).
- Grupo 2: de 8 a 10 años, constituido por 167 niños (33.7%).
- Grupo 3: de 10 a 12 años, constituido por 161 niños (32.4%).

La distribución por género de los diferentes grupos de edad se muestra en la tabla 5.

	6-8 años	8-10 años	10-12 años
Niño	49.3%	48.2%	50.8%
	67	81	98
Niña	50.7%	51.8%	49.2%
	68	87	95

Tabla 5: distribución de la muestra por edad y género.

CLÍNICA Y ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES

En cuanto a los antecedente familiares (AF), el 40.4% (197) de los niños tenían AF de litiasis o cólicos nefríticos, de los cuales el 34.7% el antecedente familiar eran sus padres, (el 17.9% el padre y el 16.8% la madre), el 56.4% eran los abuelos, y el 8.9% los tíos.

El 90.5% no refieren haber tenido infecciones de orina, 47 niños (9.5%) sí. Ningún niño tenía antecedentes personales (AP) de litiasis o cólico nefrítico. Cuatro niños (0.8%) referían haber tenido alguna vez hematuria. El 6.9% (34) de la muestra padecían dolores abdominales frecuentes.

Respecto al control de esfínteres, el 94% de los niños no presentaba ninguna alteración, 12 niños (2.4%) seguían mojando la cama, 14 niños (2.8%) tenían escapes de orina mojando la ropa interior durante el día y 16 niños (3.2%) referían urgencia miccional. Tres niños presentaban las tres alteraciones en el control de esfínteres, 5 asociaban urgencia miccional y escapes diurnos y 1 asociaba enuresis y urgencia miccional.

El 92% (439) nunca se había roto un hueso, el 6.3% (30) una vez, y 8 niños (1.7%) más de una vez.

En la tabla 6 quedan resumidas los antecedentes y la clínica de nuestros niños.

	Sí	No
AF de litiasis	40.4%	59.6%
	Padres 14.6%	
	Abuelos 22.3%	
	Tíos 3.5%	
AP de litiasis	0%	100%
ITU	90.5%	9.5%
Macrohematuria	0.8%	99.2%
Abdominalgia recurrente	6.9%	93.1%
Alteración en el control de esfínteres	6.5%	93.5%
	a) Enuresis	2.4%
	b) Escapes diurnos	2.8%
	c) Urgencia miccional	3.2%
	a) +b) +c)	0.6%
	b) +c)	1%
	a) +c)	0.2%
Fracturas óseas	8.2%	91.8%
	Una vez	6.4%
	Más de una vez	1.8%

Tabla 6: clínica, AF y AP.

Analizando estos AF y AP por sexos, encontramos que existen diferencias significativas, en las ITUs y en la enuresis. Las ITUs son más frecuentes en niñas, de todos los que habían tenido alguna, el 66% eran niñas, frente a un 34% de niños ($p=0.025$). La enuresis es más frecuente en niños, de todos los enuréticos, un 83.3% eran niños frente a un 16.7% de niñas ($p=0.018$) (figura 4).

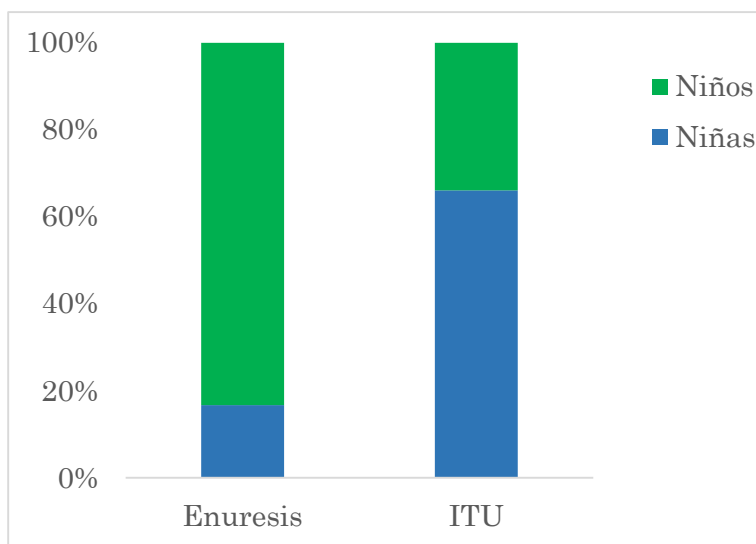


Figura 4: distribución por género de la enuresis ($p=0.018$) y AP de ITU ($p=0.025$).

Para analizar posibles diferencias de signos clínicos según los grupos de edad definidos anteriormente no se encontraron diferencias signi-

ficativas respecto a la urgencia miccional, la abdominalgia recurrente, la macrohematuria, los escapes diurnos y las infecciones de orina ($p>0.05$). En la enuresis sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación a la edad ($p<0,001$). De los niños enuréticos, un 83.3% eran menores de 8 años, el 16.7% tenían entre 8 y 10 años, y no hubo ningún enurético mayor de 10 años.

Respecto a los antecedentes personales, únicamente se demostraron diferencias estadísticamente significativas en las fracturas óseas. Habían tenido alguna fractura el 7.9% de los menores de 8 años, el 26.3% de los niños entre 8 y 10 años, y el 65.8% de los mayores de 10 años ($p<0.001$).

HÁBITOS DIETÉTICOS

En la valoración de la ingesta de producto lácteos, el 84.3% de la muestra (402) consumía productos lácteos dos o tres veces al día, el 9.6% (46) consume cuatro o más lácteos diarios, y el 6.1% (29) los consumía una vez o menos al día. En relación a la ingesta de fruta y verdura, el hábito de consumirlas una vez al día estaba en el 36.8% (176), el 30.2%

(144) las consume todos los días más de un vez, y el 27.5% (131) de dos a tres veces por semana y el 5.5% (26) consumen fruta o verdura una vez a la semana o menos. En la tabla 7 quedan resumidas los hábitos dietéticos de nuestros pacientes.

Productos lácteos	≤1 / día	6.1%
	2 ó 3 / día	84.3%
	≥4 / día	9.6%
Frutas y/o verdura	≤1 / semana	5.4%
	2 ó 3 / semana	27.5%
	1 / día	36.9%
	>1 / día	30.2%

Tabla 7: hábitos dietéticos de la muestra.

Comparando cada uno de estos hábitos dietéticos en relación al sexo y a los grupos de edad, no se pudieron demostrar diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$).

MOMENTO DE RECOGIDA DE LA MUESTRA

La orina recogida fue en ayunas en dos niños, el resto había comido algo a lo largo de la mañana, el 98.2% (484) había desayunado, el 87.8% (432) había desayunado algún tipo de producto lácteo, el 31.6% (126) había tomado algo después del desayuno, en el recreo y el 12.3% (49) había tomado en el recreo producto lácteo antes de la recogida de orina. El 7.4% de los niños no había tomado ningún tipo de producto lácteo antes de la recogida de la orina, ni en el desayuno, ni en el recreo (tabla 8).

El 66.3% (329) de los niños refería haber realizado una micción una vez antes de la recogida de la orina, el 21.7% (108) lo habían hecho dos veces, el 3.5% (17) tres, un niño (0.2%) lo había hecho 4 veces, y 41 (8.3%) no lo había hecho ninguna. Es decir, en el 66.3% la muestra analizada fue la segunda de la mañana, en el 25.4% fue la tercera, cuarta o quinta, y en el 8.3% fue la primera de la mañana (tabla 8).

Orina recogida	Ingesta reciente
1 ^a orina 8.3%	97.5% no en ayunas
2 ^a orina 66.3%	92.6% producto lácteo
3 ^a orina 21.7%	
4 ^a orina 3.5%	
5 ^a orina 0.2%	

Tabla 8: muestra de orina recogida.

ANÁLISIS DE ORINA

Sistemático y sedimento

En todas las muestras se realizó sistemático, y si éste presentaba alguna alteración, se realizaba sedimento. El 93.7% (465) de las muestras tenía proteinuria negativa, el resto (31 niños, el 6.3%) presentaba proteinuria leve poco significativa. Un niño tenía dos cruces de cuerpos

cetónicos sin glucosuria. El 100% de los niños tuvo nitritos negativos, y el 93.6% también la leucocituria. Una cruz de leucocitos tuvieron 28 niños (5.6%), 2 niños (0.4%) dos cruces. El 91.9% de los sedimentos no fueron realizados por no proceder tras la realización del sistemático. En los que se hizo el sedimento, en el 73.6% (28) se objetivaron leucocitos, de 26 a 200 células por microlitro, el 55.2% (21) presentaba bacterias de escasas a abundantes, el 52.6% (20) presentaba células epiteliales o de transición de escasas a moderadas, y el 21% (8) presentaban cristales amorfos.

En el 99.6% de las muestras analizadas no se objetivó hematuria, 2 niños (0.4% del total) tenían una cruz de hemoglobina, presentando sus sedimentos 16 y 17 hematíes por microlitro.

Los pH fueron de 5.0 a 8.0, con una mediana de 6.5 [5.5-7.0], la osmolaridad medida fue de 105 a 1364, con una mediana de 875 [677-1012] y la densidad fue de 1004 a 1035 con una mediana de 1020 [1016-1023].

Iones en orina

Se analizaron el sodio, el potasio, el cloro y el calcio en orina. Todos excepto el potasio no siguieron una distribución normal. Las medidas de posición central y de dispersión de cada uno de ellos fueron:

- Sodio: mediana 162.50 mmol/L [119.25-198.75].
- Cloro: mediana 198.00 mmol/L [143.00-240.00].
- Calcio: 8.36 mg/dL [4.39-13.51].
- Potasio: 84.85 ± 30.58 mmol/L.

Índices Ca/Cr y Ca/Osm

Ni el índice Ca/Cr ni el Ca/Osm siguieron una distribución normal tal y como se observa en las figuras 5 y 6.

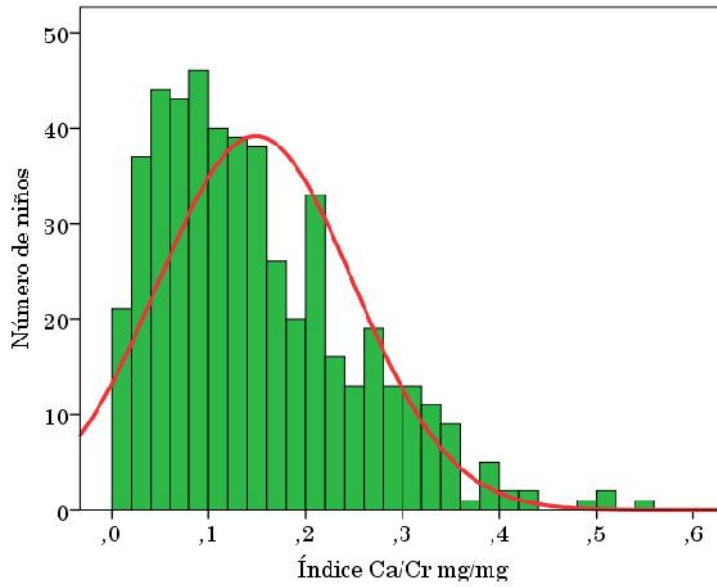


Figura 5: distribución del índice Ca/Cr.

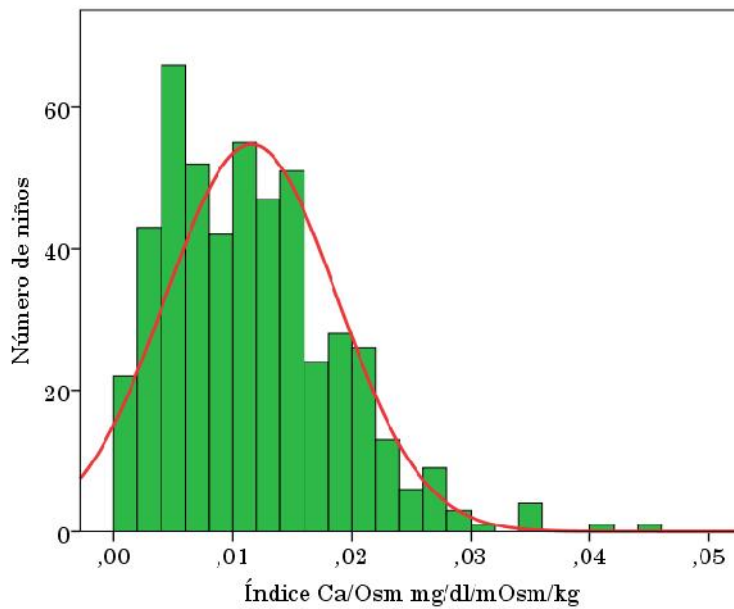


Figura 6: distribución del índice Ca/Osm.

Se demostró una correlación positiva entre ambas variables, con una r de 0.914 y una r^2 de 0.786 ($p < 0.001$) (figura 7).

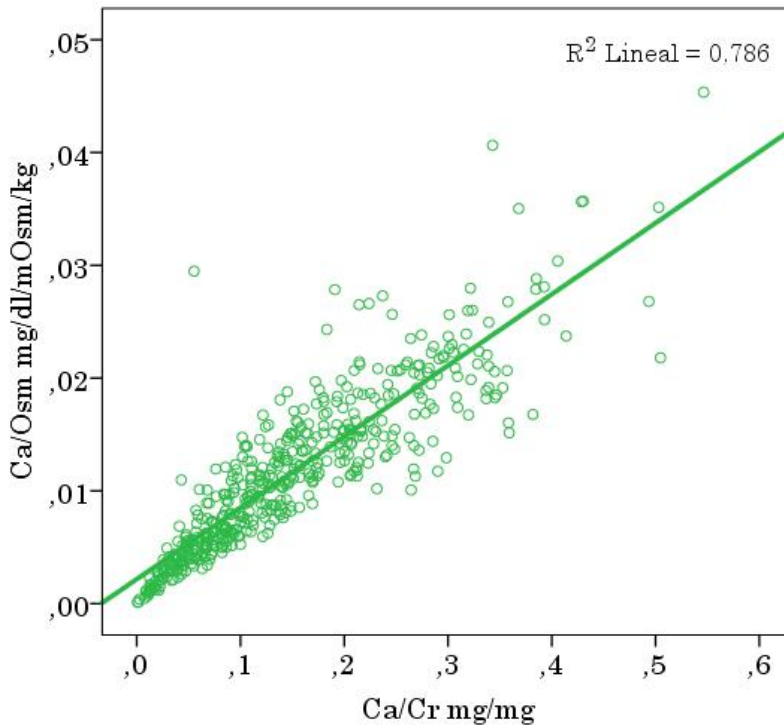


Figura 7: correlación entre el índice Ca/Cr y el Ca/Osm ($p < 0.001$).

El índice Ca/Cr osciló de 0.00 a 0.98, con una mediana y unos cuartiles 0,13 [0.07-0.21]. El Ca/Osm osciló de 0.000 a 0.181 con una mediana y unos cuartiles de 0.011 [0.006-0.015].

Los percentiles de ambos índices se muestran en la tabla 9.

Ca/Cr		Ca/Osm
0.01	p2.5	0.001
0.04	p10	0.003
0.07	p25	0.006
0.13	p50	0.011
0.21	p75	0.015
0.30	p90	0.021
0.34	p95	0.025
0.38	p97.5	0.028

***Tabla 9:** percentiles de los índices Ca/Cr y Ca/Osm.*

A continuación se estudió la posible relación del índice Ca/Cr y Ca/Osm con las diferentes variables intrínsecas y extrínsecas recogidas.

En relación a la edad y al género, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$), para ninguno de los dos índices como se muestra en la figura 8.

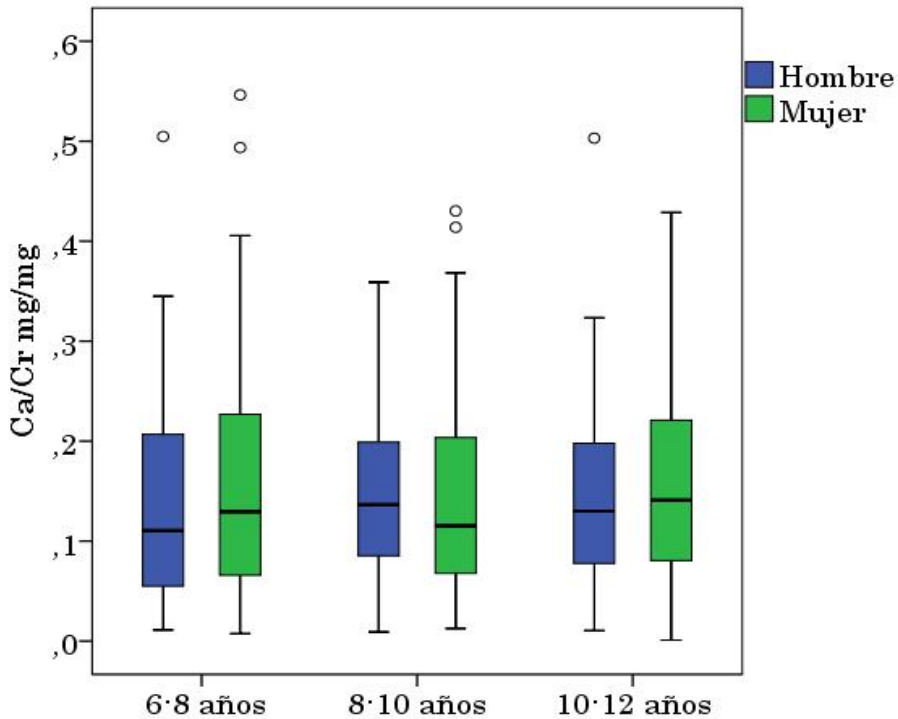


Figura 8: comparación del índice Ca/Cr en relación al género y a la edad ($p>0.05$).

En cuanto a los AF de litiasis, no se han encontrado diferencias en los valores medianos ni del índice Ca/Cr ni del Ca/Osm ($p>0,05$). Como se

aprecia en la figura 9 los valores de ambos índices son similares en aquellos niños con AF de litiasis a aquellos sin dichos antecedentes.

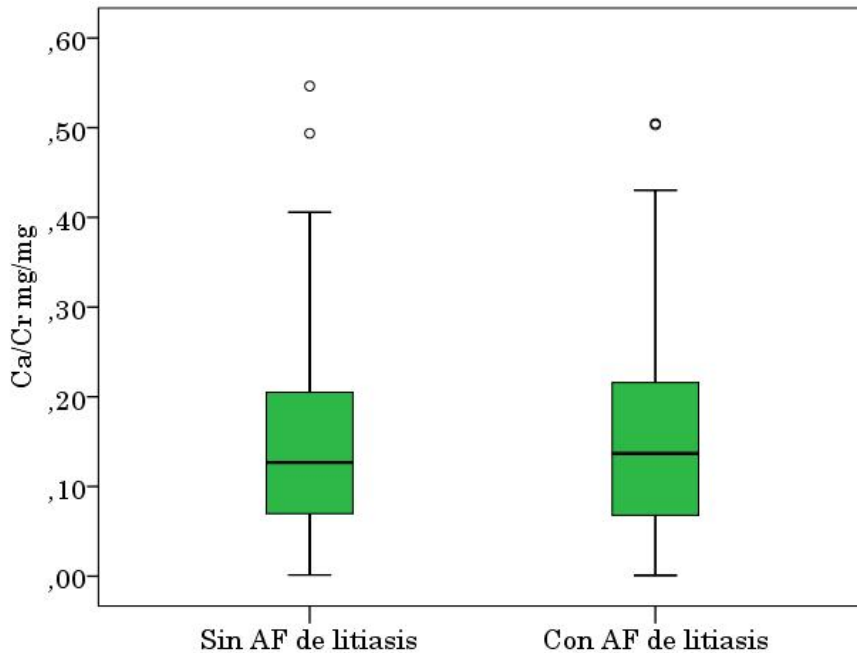


Figura 9: comparación del índice Ca/Cr en relación a los AF de litiasis ($p>0.05$). AF: antecedentes familiares.

En lo referente a los hábitos dietéticos, no se encontraron diferencias en los valores de los índices Ca/Cr y Ca/Osm en relación a la mayor o menor ingesta de lácteos y de fruta y/o verdura ($p>0,05$).

Centrándonos en el momento de la recogida de la muestra, el índice Ca/Osm mostró diferencias significativas entre los niños que no ha-

bían desayunado y los que lo habían hecho ($p=0.026$). Diferencias que no se pudieron encontrar en el índice Ca/Cr ($p>0,05$) (tabla 10).

En aquellos niños que habían desayunado algún tipo de producto lácteo, el índice Ca/Osm fue significativamente mayor ($p=0.029$), que en aquellos que no lo habían hecho, sin embargo, dichas diferencias no se demostraron en los valores del índice Ca/Cr ($p>0,05$), aunque obtuvimos un valor de 0.06 (tabla 11).

	Desayuno	n	Mediana	Q ₃	Q ₁	P valor
Ca/Cr mg/mg	No	7	0.08	0.14	0.02	$p>0,05$
	Sí	484	0.13	0.21	0.07	
Ca/Osm mg/dl/mOsm/kg	No	7	0.006	0.010	0.002	0.026
	Sí	484	0.011	0.016	0.006	

Tabla 10: análisis de los índices Ca/Cr y Ca/Osm en relación a haber desayunado.

	Desayuno con lácteo	n	Mediana	Q ₃	Q ₁	P valor
Ca/Cr mg/mg	No	59	0.098	0.212	0.047	p>0,05
	Sí	432	0.132	0.211	0.072	
Ca/Osm mg/dl/mOsm/kg	No	59	0.007	0.014	0.004	0.029
	Sí	432	0.011	0.016	0.006	

Tabla 11: análisis de los índices Ca/Cr y Ca/Osm en relación a haber desayunado algún producto lácteo.

Al analizar los valores de los índices en relación a si los niños habían tomado algo en el recreo, o si habían tomado algún tipo de lácteo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$). De la misma forma, los índices no variaron de forma significativa en función del lugar que ocupaba la orina recogida en el transcurso de la mañana ($p>0,05$) (figura 10).

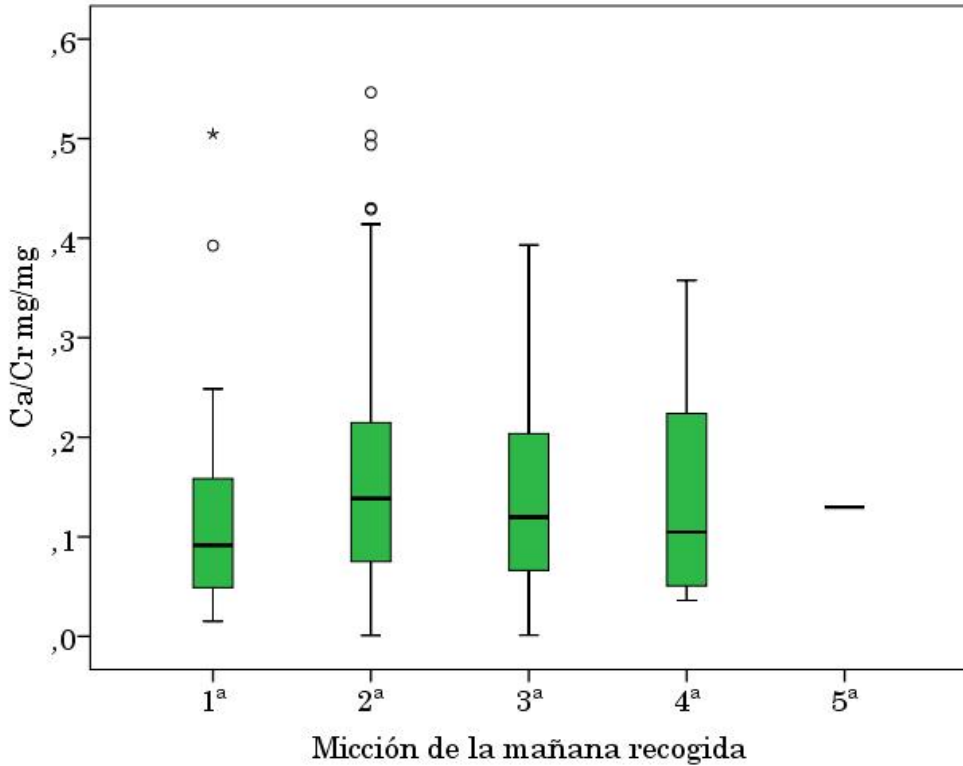


Figura 10: comparación del índice Ca/Cr en relación a la micción de la mañana recogida ($p>0.05$).

Respecto a las variables clínicas analizadas; no se encontraron diferencias en los valores medianos, ni de la variable Ca/Cr ni de la variable Ca/Osm, según antecedentes personales de ITU (figura 11), urgencia miccional, escapes diurnos de orina, abdominalgia recurrente, macrohematuria o fracturas óseas ($p>0.05$).

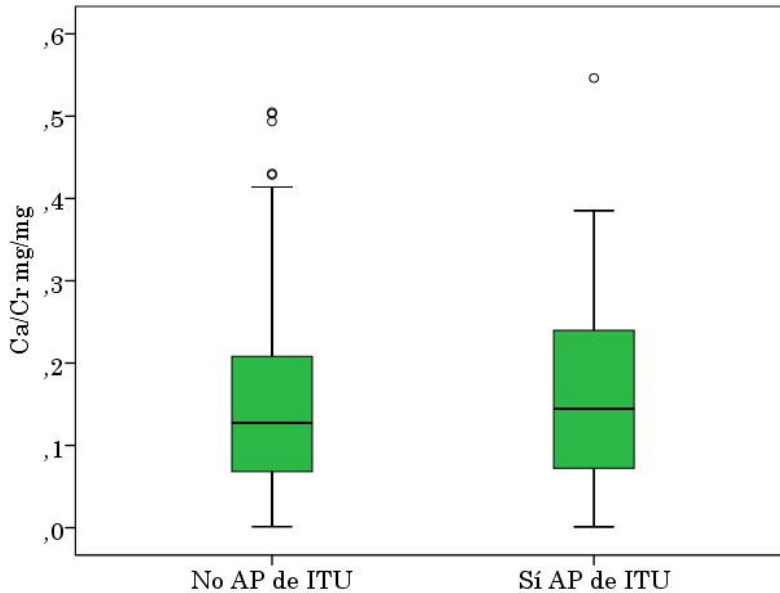


Figura 11: comparación del índice Ca/Cr en relación al AP de ITU ($p>0.05$). AP: antecedentes personales, ITU: infección del tracto urinario.

En relación a la enuresis se demostró que el índice Ca/Cr era significativamente más bajo en los niños enuréticos que en los no enuréticos ($p=0,023$) (tabla 12). Dicha diferencia no se demuestra al dividir a los niños en los diferentes grupos de edad ($p>0.05$). No se pudo demostrar diferencias del índice Ca/Osm en relación a la enuresis ($p>0,05$).

En el análisis multivariante se obtuvieron unos resultados concordantes con el univariante respecto a los índices Ca/Cr y Ca/Osm con las diferentes variables estudiadas.

	Enuresis	n	Mediana	Q ₃	Q ₁	P valor
Ca/Cr	No	484	0.13	0.21	0.07	0.023
	Sí	12	0.06	0.13	0.05	

Tabla 12: análisis del índice Ca/Cr en relación a la enuresis.

Significación clínica de diferentes puntos de corte

En función del valor de los índice Ca/Cr y Ca/Osm, se crearon diferentes grupos teniendo en cuenta distintos puntos de corte que correspondían a los percentiles 75, 90, 95, 97 y 99, y se compararon la existencia de las variables clínicas entre los grupos creados. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación a tener antecedente de ITU fijando el punto de corte en el p95 del índice Ca/Cr (0.34) y en el p97 del Ca/Osm (0.027). El 12.8% de los niños que tenían un índice $\text{Ca/Cr} \geq 0.34$ había tenido algún episodio de ITU, frente al 4% que tenían un índice

Ca/Cr <0.34 ($p=0.016$) (figura 12). Por otro lado, el 10.6% de los niños que tenía un índice Ca/Osm ≥ 0.027 tenía el antecedente de ITU frente al 2.9% de aquellos con un Ca/Osm<0.027 ($p=0.007$) (figura 13). Para el resto de variables clínicas no se pudieron encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos creados emplando el resto de los puntos de corte.

Un 4.4% (24) de los niños tenían un índice Ca/Cr ≥ 0.34 , y un 23.2% (115) lo tenían mayor o igual a 0.21. La distribución por edades de ambos grupos de niños se muestra en la tabla 13 y figura 14.

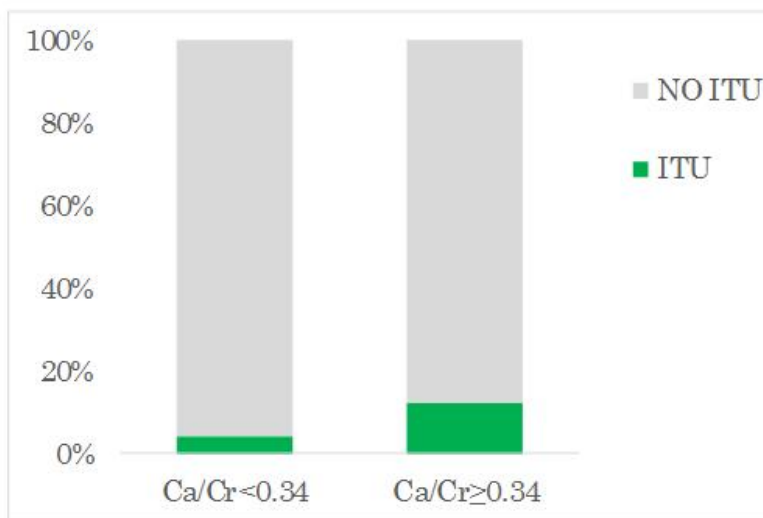


Figura 12: comparación del antecedente de haber tenido ITU en relación al percentil 95 (0.34) del índice Ca/Cr ($p=0.016$).

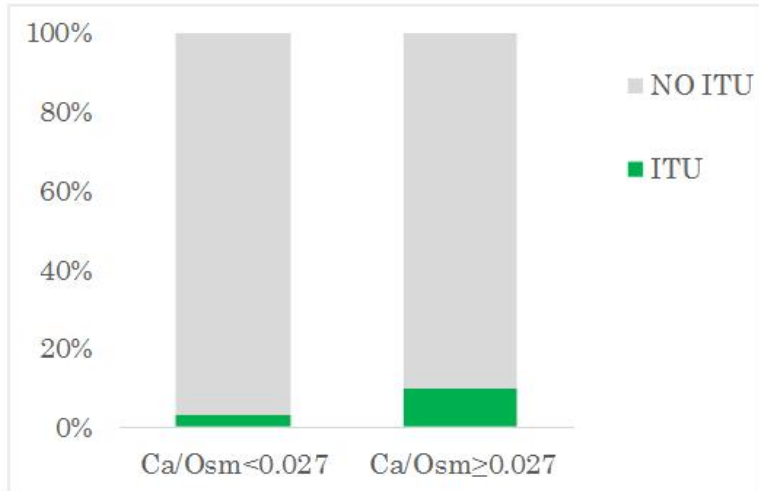


Figura 13: comparación del antecedente de haber tenido ITU en relación al percentil 97 (0.027) del índice Ca/Osm ($p=0.007$).

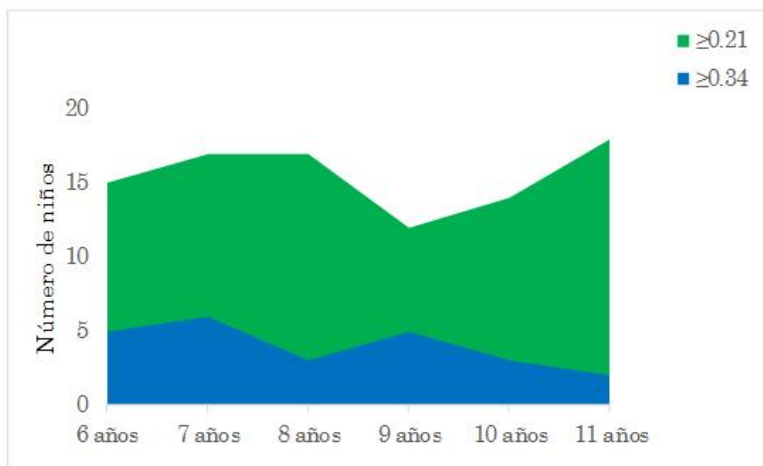


Figura 14: distribución por edad de los niños con índice $Ca/Cr \geq 0.21$ mg/mg y ≥ 0.34 .

	Ca/Cr	
	≥ 0.21 mg/mg	≥ 0.34 mg/mg
Edad (n)	% (n)	% (n)
6 años (83)	18.1% (15)	6.0% (5)
7 años (91)	21.0% (17)	7.4% (6)
8 años (91)	18.7% (17)	3.2% (3)
9 años (79)	15.2% (12)	6.3% (5)
10 años (79)	17.7% (14)	3.8% (3)
11 años (82)	22.0% (18)	2.4% (2)
Total	23.2% (115)	4.4% (24)

Tabla 13: distribución por edad de los niños con índice Ca/Cr ≥ 0.21 mg/mg y ≥ 0.34 mg/mg.

Índice Na/K

El índice Na/K no seguía una distribución normal. No se hallaron diferencias entre niños y niñas ($p>0,05$), pero sí en relación a la edad. Se demostraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo 1 de edad (de 6 a 8 años) y el 2 (de 8 a 10 años) ($p=0,011$) y entre el 1 y el 3 (de 8 a 10 años) ($p=0,002$) (tabla 14).

		n	Mediana	Q ₃	Q ₁	P valor
Género	Niño	246	1.926	2.406	1.483	p>0,05
	Niña	250	1.948	2.717	1.377	
Edad	6-8 años	134	1.737	2.272	1.215	0.001
	8-10 años	168	1.997	2.623	1.544	
	10-12 años	193	2.044	2.687	1.556	

Tabla 14: análisis del índice Na/K en relación al género y la edad.

Se demostró una correlación positiva entre los índice Na/K y los empleados para analizar la calciuria, Ca/Cr y Ca/Osm. Para el índice Ca/Cr con una r de 0.234, una r² de 0.022 con un p valor de <0.001, y para el Ca/Osm con una r de 0.144, una r² de 0.013 y un p valor de 0.001. Analizando la correlación sólo en aquellos niños con un valor del índice Ca/Cr considerado patológico (Ca/Cr \geq 0.21mg/mg) se halló igualmente la correlación con una r de 0.259, un r² de 0.036 y un p valor de 0.003.

No se han podido demostrar diferencias estadísticamente significativas entre el índice Na/K y el potasio urinario en relación a la ingesta habitual de fruta y/o verdura (p>0.05). En cambio, sí se halló significación en las diferencias encontradas en los valores de este índice en relación a la ingesta habitual de lácteos (p<0.001). Aquellos niños que ingerían 4 ó más lácteos al día tenían un índice Na/K significativamente menor que aquellos que tomaban 1 ó menos (p=0.005), de igual forma, aquellos que tomaban 2 ó 3 lácteos al día presentaban un índice Na/K significativamente menor que los que tomaban uno o menos (p=0.036). Al comparar los dos grupos restantes, los que tomaban 4 ó más lácteos al día con los que tomaban 2 ó 3, no se demostraron diferencias estadísticamente significativas (p>0,05).

DISCUSIÓN

PARTICIPACIÓN

El 83.7% de las familias con las que se contactó a través de los colegios, respondieron afirmativamente a la autorización para participar en el estudio y rellenaron el cuestionario. La información transmitida a las familias exponía adecuadamente el interés del trabajo, pero consideramos que la inocuidad de la intervención es un factor muy importante a la hora de conseguir participación en los estudios con niños. Siempre que se lleven a cabo medidas no agresivas y que sirvan para obtener información de la salud del niños es fácil obtener el consentimiento de los padres. Por otro lado, una vez recogidas las autorizaciones había que recoger la muestra, se acudió en más de una ocasión a los colegios en un intento de minimizar las pérdidas por absentismo escolar o por falta de colaboración en los niños lo que supuso que sólo se perdieran 10 niños en los que teniendo el consentimiento paterno, no se pudo recoger la orina. Como se había calculado un 20% de pérdida, continuamos con un tamaño muestral suficiente de manera que el estudio continuaba siendo válido.

CLÍNICA Y ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES

El 9.5% de nuestros niños habían tenido en alguna ocasión infección del tracto urinario, lo que supone una prevalencia similar a la publicada por otros autores²⁰⁴. Por otro lado, en relación al sexo, encontramos que son significativamente más frecuentes en niñas que en niños, característica descrita en la literatura desde hace años^{204,205}.

En relación al control de esfínteres, presentaban enuresis el 2.4%, y enuresis monosintomática el 1.8%, que teniendo en cuenta el grupo de edad, supone una prevalencia semejante a la descrita^{206,207,208,209}. Lógicamente, al tratarse de un proceso con una tasa de resolución espontánea del 15% anual, no sorprende que la incidencia demostrada en nuestros niños, baja descendiendo de forma significativa en los diferentes grupos de edad sucesivos como en otros trabajos²¹⁰. Sí llama la atención, que no haya ningún enurético mayor de 10 años, cuando se estima una prevalencia del 1% en mayores de 15 años²¹¹. La enuresis, al contrario que las infecciones de orina, fue significativamente más frecuente en niños que en niñas, dato también reflejado en la literatura^{211,212}.

Los escapes diurnos estaban presentes en el 2.8% de nuestros niños, igualmente prevalencia similar a la publicada por otros autores^{213,214}.

En relación a las disfunciones vesicales, hay que tener en cuenta que se han analizado para intentar establecer relación con los niveles de calciuria y no tanto para establecer prevalencia. Para dicho fin, el método de recogida de información hubiera sido distinto de manera que las preguntas referidas a los padres deberían de haber sido más cerradas y concretas, ya que las disfunciones vesicales en niños es un tema muy amplio sometido a actualizaciones periódicas^{91,215}.

HÁBITOS DIETÉTICOS

Actualmente, para niños escolares, se recomienda de cuatro a cinco raciones de fruta y/o verdura al día^{216,217}. Sorprende que sólo el 30.2% de los niños estudiados refieran que toman fruta y/o verdura más de una vez al día, estando el resto muy por debajo de las recomendaciones. Incluso, 26 niños, referían ingerir dichos alimentos una vez por semana o menos, lo que es claramente deficiente.

Respecto a la ingesta de calcio, se recomienda en niños escolares de 800 a 1300 mg de calcio al día, lo que equivale a 4-5 raciones de productos lácteos al día^{218,219}. En nuestra muestra, tan sólo el 9.6% (48) consumen cuatro o más lácteos diarios, estando más del 90% de los niños con ingesta deficitaria en calcio. Consideramos que estos resultados tienen el sesgo de la dificultad de contabilizar con exactitud la cantidad de calcio ingerido, ya que no sólo los productos lácteos como tal lo contienen.

Llama la atención, que a pesar de la insistencia en la importancia de los hábitos dietéticos desde la infancia, de la existencia de recomendaciones para los comedores escolares y de la importante labor que se realiza desde los centros de atención primaria, en algo tan básico como la ingesta de productos lácteos y de fruta y verdura, se objetive un déficit tan importante.

SISTEMÁTICO Y SEDIMENTO

Tan sólo el 0.2% de los niños estudiados presentaron microhematuria en el sistemático de orina. Esta prevalencia es significativamente inferior a lo demostrado por otros autores en estudios realizados en mues-

tras de similares características a la nuestra y con las mismas condiciones en la recogida de la orina, estimada en un 3-4%^{220,221,222}.

Sin embargo, en lo referente a la proteinuria se demostró una prevalencia superior a la detectada por otros autores en condiciones similares, 2.6% frente a 0.03%²²¹.

ÍNDICE Na/K

Con el índice Na/K se valora si la ingesta de sodio y potasio se realiza en las proporciones adecuadas, siendo aconsejable que esté por debajo de 2.5¹²³. En la práctica habitual se emplea para comprobar si se siguen las recomendaciones dietéticas en la prevención de complicaciones de la HI, ya que se ha demostrado que tener un índice Na/K elevado es un factor de riesgo importante para el desarrollo de nefrolitiasis²⁷. Sin embargo, nosotros no hemos podido demostrar diferencias significativas del índice Na/K en relación a la mayor o menor ingesta de fruta y/o verdura. En cambio hemos hallado diferencias del índice en función de la ingesta de productos lácteos habitual. Los niños que tomaban 4 o más lácteos al día, y los que tomaban 2 ó 3, presentaban un índice Na/K signi-

ficativamente menor que aquellos que sólo tomaban 1 o menos. Rodríguez-Soriano comprobó, que tras la sobrecarga oral de calcio en niños con HI, no sólo aumentaba la calciuria, sino también el índice Na/K³⁷. La relación hallada por él en principio es contraria a la nuestra, aunque hay que tener en cuenta que la ingesta habitual de productos lácteos no se puede comparar con una sobrecarga oral de calcio en un momento puntual, y que no es lo mismo estudiar a niños sanos, que a niños con HI, en los que seguro interviene algún mecanismo fisiopatológico que condiciona la excreción de ambos de los diferentes iones. Por otro lado, en relación a los diferentes grupos de edad, hemos demostrado valores significativamente mayores del índice Na/K en los dos grupos de mayor edad en comparación al de menor edad. Diferencias similares fueron encontradas por Safarinejad y cols.²¹ en niños sanos, y las atribuyeron a las distintas características de la dieta en cada grupo de edad.

ÍNDICES Ca/Cr Y Ca/Osm

Factores relacionados

En relación al género, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los dos índices, al igual que la mayoría de los autores^{7,9,10,17,20,21}.

En el rango de edad de los niños que hemos estudiado, la mayor parte de los trabajos, no han demostrado diferencias en los valores del índice Ca/Cr^{17,33,34} al igual que nosotros.

El grupo de Sáez-Torres ha demostrado en dos estudios recientes realizados en nuestro país^{35,36} una calciuria, valorada con el índice Ca/Cr en orina de micción, significativamente mayor en niños con antecedentes familiares de litiasis que en aquellos que no tenían estos antecedentes. En nuestro caso, no se han podido demostrar diferencias estadísticamente significativas en el índice Ca/Cr en relación a los antecedentes familiares de litiasis, aunque los valores son levemente superiores en aquellos niños con antecedentes familiares de litiasis, sobretodo si nos fijamos en el percentil 97.5 de cada grupo de edad (0.19-0.29). Los dos estudios de Sáez-Torres han sido realizados en Mallorca. Su condición de isla favore-

ce la endogamia, y hace posible que ciertos factores genéticos ya ampliamente relacionados tanto con la calciuria como con la nefrolitiasis^{53,70,71,72,73,74,75}, interfieran en la asociación demostrada entre ambas en esta población, no reproducible en niños peninsulares. Por otro lado, habría que analizar la calciuria de los progenitores para valorar el componente genético, y no sólo los antecedentes de litiasis, ya que en muchos casos la hipercalciuria es asintomática y la formación de cálculos es un fenómeno complejo que surge al existir un desbalance entre diversos factores promotores e inhibidores de la génesis cristalina y que pudiera estar favorecido por factores ambientales característico.

Safarinejad y cols.²¹, estudiaron 1000 niños sanos y no encontraron correlación entre la calciuria y la natriuria analizadas con el índice Ca/Cr y Na/K respectivamente. Sin embargo, Osorio y Alon⁴⁰ en niños con hipercalciuria, sí demostraron relación entre ambos índices. Nuevamente nos encontramos en la bibliografía con divergencia de resultados según se analice a niños sanos o con hipercalciuria, en probable relación a mecanismos fisiopatológicos que aún desconocemos que condicionan la situación patológica. En nuestro caso, al analizar la correlación entre los índice Ca/Cr y Na/K, hallamos correlación positiva tanto en el total de la

muestra, como en aquellos con valores del índice $\text{Ca/Cr} \geq 0.21$ mg/mg. A la hora de interpretar los resultados sobre población sana, y teniendo en cuenta que estamos analizando iones en orina influenciados por la ingesta, es probable que las diferencias socio-culturales puedan justificar nuestros hallazgos con los de Safarinejad en población iraní.

En lo referente a los hábitos dietéticos, no encontramos diferencias en los valores del índice Ca/Cr en relación a la mayor o menor ingesta de lácteos y de frutas y/o verdura de forma habitual. Ciertas publicaciones^{10,20}, han apoyado la hipótesis de la influencia del consumo habitual de productos lácteos pudiera tener sobre la calciuria, en contra de los resultados por nosotros obtenidos. En cambio, Stapleton y cols.²⁴ demostraron que el valor del índice Ca/Cr no variaba significativamente tras la eliminación durante cinco días de productos lácteos en la dieta.

La fruta y la verdura son alimentos ricos en potasio, y se recomiendan en la prevención de la nefrolitiasis en niños ya diagnosticados de HI⁴⁰. Se ha comprobado que dietas ricas en estos productos aumentan la citraturia y disminuyen la saturación de oxalato cálcico y ácido úrico¹³². En cambio, es difícil encontrar estudios que analicen la influencia de estos hábitos dietéticos sobre la calciuria de niños sanos. Nuestros re-

sultados no demuestran relación alguna entre el mayor o menor consumo de fruta y/o verdura y los niveles de calciuria. Esto no implica contradicción con las recomendaciones a los niños con HI para prevenir las complicaciones. Que niños con dietas ricas en estos productos tengan valores de calciuria similares a aquellos que los consumen menos, no significa que estos hábitos dietéticos no puedan tener efecto protector para la nefrolitiasis en niños con HI.

Es importante diferenciar la ingesta habitual de determinados productos de la ingesta reciente, previa a la recogida de la muestra. Así, en nuestro trabajo no sólo hemos recogido los hábitos dietéticos, sino que hemos intentado establecer de la forma más concreta posible, las condiciones de la recogida de la muestra de orina preguntando por lo qué se había ingerido anteriormente y por el número de micciones realizadas. Hay que tener en cuenta que esta información se ha extraído de un cuestionario básico entregado a los niños, siempre subsidiario de sesgo. Se pidió información sobre si habían desayunado, si habían ingerido algún tipo de producto lácteo, si habían tomado algo en el recreo, si habían tomado en el recreo producto lácteo, y el número de veces que habían orinado esa mañana. El 92.6% de los niños habían ingerido algún tipo de

producto lácteo esa mañana y en el 66.3% se analizó la segunda orina de la mañana en ayunas. No se pudieron demostrar diferencias estadísticamente significativas en el índice Ca/Cr en función de ninguna de estas variables. En relación a éstas, sólo hay trabajos que analizan la influencia del consumo reciente de calcio con los valores de calciuria. Uno de ellos analiza la calciuria en orina de 24 horas³⁷ y dos^{24,35}, el índice Ca/Cr en orina de micción, tras una ingesta oral de calcio. Los tres encuentran un aumento en la calciuria posterior a la ingesta de calcio. El más reciente de estos trabajos³⁵ ha sido realizado en nuestro país sobre 184 niños sanos. Relaciona la ingesta previa a la recogida de la muestra de orina de determinados alimentos como chocolate, productos ricos en sal, en azúcar y productos lácteos con una mayor probabilidad de tener unos valores del índice Ca/Cr superiores a 0.20. No demuestran estas diferencias desde el punto de vista estadístico y no realizan un estudio multivariante para analizar la independencia del consumo de lácteo sobre los valores del índice.

Los resultados a los que hemos llegado en nuestro trabajo en relación a las condiciones de recogida de muestra, pueden marcar un ítem importante a la hora de diseñar nuevas investigaciones sobre la calciuria

en niños, y a la hora de interpretar resultados de anteriores estudios. En la introducción se ha hecho especial incapié en la falta de estandarización a la hora de la recogida de la muestra, y de cómo esto hacía difícil la comparación de resultados, ya que se suponían numerosos factores determinantes no controlados. Si nuestros resultados fueran reproducibles, ya no sería tan importante saber si la orina analizada ha sido la primera o la segunda de la mañana, si ha sido en ayunas, o si se ha ingerido recientemente producto lácteo. Esto nos abre un abanico de posibilidades para trabajar con estudios ya realizados, a la vez que facilitaría significativamente el diseño de investigaciones futuras.

Para valorar la calciuria hemos empleado, además del índice Ca/Cr, el índice Ca/Osm introducido por Mir y cols.¹⁵ en el año 2005. Al igual que ellos hemos demostrado una fuerte correlación entre éste índice y el Ca/Cr, por lo que sería un parámetro igual de válido para estudiar la calciuria en niños. Hemos analizado las mismas variables que para el índice Ca/Cr para valorar las posibles diferencias entre ambos y buscar los beneficios y/o inconvenientes de cada uno de ellos.

Al igual que el índice Ca/Cr, el Ca/Osm no presenta diferencias ni por sexo ni por edad en el rango de edades estudiadas (de 6 a 12 años).

Tampoco en relación a antecedentes familiares de litiasis ni a la ingesta habitual de lácteos, fruta y/o verdura.

Cuando analizamos la ingesta anterior a la recogida de la orina sí aparecen diferencias. Mientras el índice Ca/Cr no muestra diferencias en relación al haber desayunado o al haber ingerido lácteo como hemos visto anteriormente, el índice Ca/Osm es significativamente mayor en aquellos niños que han desayunado, y significativamente mayor en aquellos niños que habiendo desayunado han ingerido producto lácteo. En cambio, en relación a si han tomado algo en el recreo, si ha sido un lácteo, y el lugar que ocupa la orina recogida, no hay diferencias al igual que ocurre con el índice Ca/Cr.

Los autores que introducen este parámetro, otorgan en principio al índice Ca/Osm, la ventaja de tener menos factores de confusión que el tradicional Ca/Cr, aunque asumen la necesidad de realizar más estudios¹⁵. Por otro lado, el precio de reactivo para una determinación de creatinina en orina en el laboratorio es de aproximadamente 0.038 euros, mientras que de una osmolaridad medida es de 2.2 euros, lo que hace al índice Ca/Osm es 50 veces más caro que el Ca/Cr. A la vista de nuestros resultados, no sólo no podemos decir que el índice Ca/Osm tenga ventajas

sobre el Ca/Cr, sino que más bien son inconvenientes lo que hemos encontrado desde el punto de vista económico y en forma de un mayor número de factores de confusión. Probablemente, la gran ventaja del Ca/Osm sea el poder valorar la calciuria en niños desnutridos o con poca masa muscular, en los que la creatinina en orina es menor, sobrevalorando la calciuria estudiada por el índice Ca/Cr⁴⁵.

Significación clínica

Se analizaron 8 variables clínicas que han sido relacionadas de forma significativa con la hipercalciuria por diferentes autores: episodios de macrohematuria^{85,86,87} abdominalgia recurrente^{92,115,116,117} fracturas óseas como forma de significación clínica de disminución de DMO^{137,138,144,159,160}, litiasis^{118,119,120,121,122} ITU^{92,107,108,109} enuresis^{94,95,96,97} incontinencia⁹² y urgencia miccional^{89,90}.

En nuestro trabajo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en el índice Ca/Cr ni en el Ca/Osm en relación con episodios de macrohematuria, ITU, fracturas óseas, urgencia miccional, incontinencia y abdominalgia recurrente. Al no haber ningún niño con antece-

dente de litiasis no se han podido analizar las diferencias en relación a esta variable. El Ca/Osm tampoco mostró diferencias en relación a la enuresis, pero sí el índice Ca/Cr. Lo que llama mucho la atención, es que es significativamente inferior en aquellos niños enuréticos, al contrario de lo ampliamente publicado en la literatura^{94,95,96,97}. Estas diferencias no se demuestran al dividir a los niños en los diferentes grupos de edad, lo que manifiesta ndiferencias poco importantes. Por todo esto, unido a que no encontramos justificación fisiopatológica, consideramos que estos resultados son debidos al azar.

Valores de los índices

A la hora de analizar un parámetro en la población sana, y conocer sus valores de referencia, lo fundamental es establecer el punto de corte a partir del cual lo vamos a considerar patológico. Esto se puede realizar de diferentes maneras. Por un lado podemos considerar los valores extremos como patológicos, en cuyo caso, si se trata de una variable cuantitativa podremos hablar del límite alto de la normalidad refiriéndonos a los percentiles 90, 95, 97.5 o incluso 99. Por otro lado, teniendo en cuenta el va-

lor absoluto a partir del cual aparece la significación clínica, ya que el hecho de que los valores extremos sean los menos frecuentes, no es siempre sinónimo de patología. Además, este concepto no se vería influido por las diferentes prevalencias que en cada población pudiera haber de las distintas condiciones patológicas.

Índice Ca/Cr

En la mayoría de las publicaciones en las que se analiza el valor del índice Ca/Cr se habla de percentiles, considerando la mayor parte de las veces el p95 el punto de corte para considerarlo patológico. En este caso, en nuestro trabajo hemos llegado a un p95 de 0.34. Si lo comparamos con lo obtenido por otros autores en estudios realizados en nuestro país resumidos en la tabla 4, y en rangos de edad similares a los analizados por nosotros, vemos que nuestro p95 (0.34) es superior al obtenido por Melián en Santa Cruz de Tenerife¹⁹ (0.19), Areses²⁰² (p90: 0.21-p97: 0.29), Rosales²⁰³ (0.23), Sáez-Torres³⁶ en niños sin antecedentes familiares de litiasis (0.25), Ubalde²⁰⁰ en segunda orina de la mañana (0.26) y Vargas²⁰¹ (p97: 0.18). Por otro lado, nuestro p95 es similar al obtenido

por Melián en La Gomera¹⁹ (0.22-0.38), Ubalde²⁰⁰ en primera orina de la mañana (0.35) y Sáez-Torres³⁶ en niños con antecedentes familiares de litiasis (0.39). Por último, nuestro p95 sólo es inferior al encontrado por Carbonell (0.44)¹⁶. En resumen podríamos decir que es un valor superior a la mayoría del obtenido en otros trabajos y que es similar al obtenido en población aparentemente con alta prevalencia de hipercalciuria, bien por proceder de una zona muy endogámica como La Gomera, o por tener antecedentes familiares de litiasis. Ahora bien, si nos fijamos en la zona geográfica en la que se realizan las diferentes investigaciones, nos llama la atención, que la mayoría son zonas costeras, incluso islas (La Gomera, Santa Cruz de Tenerife, Mallorca, San Sebastián). En cambio, los estudios que presentan unos valores más similares a los obtenidos por nosotros, incluso superiores, son el realizado por Carbonell y cols. en Madrid y Castilla La Mancha y el multicéntrico realizado por Ubalde que recoge población de Madrid, Barcelona, Oviedo, Valencia, Zaragoza y Santa Cruz de Tenerife, poblaciones más cercanas a la nuestra desde el punto de vista geográfico. No disponemos de estudios anteriores al nuestro sobre población de Castilla y León con el que podamos comparar. Una hipótesis para explicar estas diferencias halladas en las distintas zonas geográficas españolas, sería la influencia que pudiera tener sobre la calciuria las

peculiaridades climatológicas en relación a las horas de luz solar, humedad, presión atmosférica o incluso características concretas del agua consumida. Habría que realizar estudios más amplios y multicéntricos, teniendo en cuenta la procedencia o no de zona costera de los niños incluidos para analizar esta hipótesis. De cualquier forma, llama la atención que se lleve intentando establecer valores de referencia para niños españoles desde 1988 y que sigan siendo los clásicos precedentes de estudios más antiguos y de otros países los recomendados en la práctica habitual como así consta en nuestros protocolos recientemente actualizados¹⁸⁹.

Centrándonos pues en el valor de referencia empleado en la práctica habitual para definir hipercalciuria, 0.21, nos encontramos que corresponde a nuestro percentil 75.

El 23.18% de nuestros niños analizados (115) presentaban un índice Ca/Cr mayor a 0.21, lo que hablaría de un prevalencia superior al 20%, superior incluso al de algunas poblaciones con alta tasa de prevalencia de nuestro país, como es el caso de La Gomera¹⁹. ¿Realmente presenta la población infantil de Salamanca una prevalencia tan elevada de hipercalciuria?, ¿o es que nuestros niños sanos presentan unos niveles de

Ca/Cr superiores y estamos empleando un valor de referencia no válido para ellos lo que nos lleva a sobrediagnosticar la hipercalcemia?

Todo esto nos hace reflexionar sobre lo que se ha dicho anteriormente sobre la manera de determinar el valor patológico de un parámetro. Por otro lado, para complicar más este entramado, no hay que olvidar que la HI es fundamentalmente asintomática. Objetivamente pensamos que, a la hora de determinar el valor de referencia a partir del cual consideraríamos patológico el índice Ca/Cr, no nos tendríamos que fijar ni en el p95 ni en el p90 de nuestra población ni de otras, con lo que ya quedaría establecida la prevalencia, sino que deberíamos fijarlo en el punto en el que apareciera significación clínica. En nuestro estudio hemos analizado 8 variables clínicas relacionadas: macrohematuria, abdominalgia recurrente, urgencia miccional, incontinencia, enuresis, fracturas óseas, ITU y litiasis. Sólo hemos podido demostrar estadísticamente significado clínico del percentil 95 (0.34) con el antecedente personal de haber o no tenido alguna ITU, es decir aquellos niños que tenían un índice Ca/Cr igual o superior a 0.34 habían tenido significativamente más ITUs que aquellos que presentaban valores inferiores del índice. Con el resto de percentiles iguales o superiores al p75, que coincidía con el 0.21 em-

pleado en la práctica clínica, no se han podido establecer relación significativa con ninguna de las variables clínicas analizadas. Este hecho apoya aún más la no adecuación del valor de referencia empleado en la labor asistencial en nuestra población. Como sólo hemos podido demostrar cierta significación clínica del percentil 95, es el que proponemos como valor de referencia para nuestra población. Queda clara la limitación de este trabajo a este respecto, serían necesarios estudios más amplios y sobre todo prospectivos a largo plazo dada la gran variabilidad de manifestaciones clínicas con las que se ha relacionado la HI.

Una vez establecido el que sería nuestro valor de referencia, estudiaríamos nuestra prevalencia. Un total de 24 niños tenían el índice $\text{Ca/Cr} \geq 0.34$, de ellos 6 eran niños y 18 niñas. Esta diferencia entre géneros fue estadísticamente significativa ($p=0.020$), aunque hemos demostrado que el índice Ca/Cr no varía de forma significativa con el género, la condición patológica, la hipercalciuria parece que sí está más presente de forma significativa en niñas que en niños, situación que no aparece reflejada en la bibliografía revisada. La prevalencia estimada sería de 4.8%. Sin embargo, a la hora de sacar conclusiones epidemiológicas, no podemos olvidar que para diagnosticar HI tenemos que estudiar otras causas

de hipercalciuria, ampliando el estudio que nos obligaría a descartar entre otras cosas hipercalcemia. En los cuestionarios entregados a los padres se les interrogaba sobre patología padecida por sus hijos que pudieran influir en el metabolismo fosfo-cálcico, y de hecho fueron excluidos del estudio niños por este motivo, pero puede que alguno padezca alguna patología que esté aún sin diagnosticar. En un segundo tiempo habría que estudiar a esos 24 niños con niveles elevados del índice Ca/Cr y comprobar en cuántos de ellos se trata efectivamente de HI y no de hipercalciuria secundaria.

De nuestra muestra de 496 niños, utilizando el punto de corte de 0.21, habríamos hablado de hipercalciuria en 115, utilizando el 0.34 recomendado tras nuestros resultados, serían 24, 91 niños menos. Estaríamos hablando de hasta un 18.3% de sobrediagnóstico (tabla 13) (figura 14). En una patología que no se trata mientras permanezca asintomático, podríamos pensar que esta situación en principio no tendría gran repercusión, sin embargo el índice Ca/Cr se solicita cuando nos encontramos ante una situación clínica que pudiera estar favorecida por una hipercalciuria, a la que erróneamente podríamos atorgar relación de causalidad. Por otra parte, una vez reconocida, sí que se suelen aconsejar ciertas re-

comendaciones y realizar un seguimiento, lo que significaría un gasto económico y temporal innecesario, a la vez que podría suponer tanto al niño como a la familia preocupaciones gratuitas.

Índice Ca/Osm

Como hemos demostrado que el índice Ca/Osm se correlaciona con el Ca/Cr, inicialmente tomaríamos igualmente como referencia el p95: 0,25 mg/dl/mOsm/kg. Este valor coincide con el establecido por Richmond y cols⁴⁵, pero es significativamente superior al establecido por Mir y cols.¹⁵. Ahora bien, a la hora de analizar la significación clínica con este percentil no hemos hallado relación con ninguna de las patologías por las que hemos preguntado, en cambio, con el p97 sí hay diferencias estadísticamente significativas en la relación a la ITU. Aquellos niños que presentaban un índice Ca/Osm por encima de 0.027, tenían de forma significativa más antecedentes personales de ITU. De esta forma nos quedaríamos con el p97 (0.027) como valor de referencia del índice Ca/Osm. Como hemos comentado anteriormente, este índice tiene ventajas fundamentalmente en niños con escasa masa muscular o desnutridos, por lo que

sería necesario realizar estudios más amplios teniendo en cuenta a este grupo de niños.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Los valores de referencia del índice Ca/Cr hallados en nuestra población, son superiores a la mayoría de los estudios españoles.
2. El índice Ca/Osm tiene una buena correlación con el índice Ca/Cr.
3. El índice Ca/Cr no parece variar de forma significativa en función de la micción analizada ni de la ingesta reciente, incluido productos lácteos.
4. El índice Ca/Osm no aporta ventajas significativas sobre el índice Ca/Cr para valorar la calciuria al estar más influido que éste por la ingesta previa y ser más caro.
5. En nuestra población no hemos encontrado que aquellos niños con antecedentes familiares de litiasis tengan una calciuria más elevada.
6. Los índices Ca/Cr y Ca/Osm no dependen de la mayor o menor ingesta habitual de fruta y/o verdura.
7. Los índices Ca/Cr y Ca/Osm no dependen de la mayor o menor ingesta habitual de productos lácteos.

8. Los índices Ca/Cr y Ca/Osm se relacionan con el índice Na/K, no dependiendo este último de la ingesta habitual de fruta y/o verdura.
9. Proponemos considerar hipercalciuria en nuestra población a partir de un índice Ca/Cr mayor o igual a 0.34 mg/mg, ya que es el valor a partir del cual aparece la significación clínica.
10. El valor del índice Ca/Osm a partir del cual aparece significación clínica en nuestra población es de 0.027 mg/dl/mOsm/kg.
11. La hipercalciuria idiopática en nuestra población podría ser más frecuente en niñas que en niños.
12. Son precisos estudios a largo plazo para analizar la significación clínica de aquellos niños no considerados hipercalciúricos por nuestro punto de corte.

ANEXOS

ANEXO 1

Cuestionario entregado a los padres

NOMBRE DEL NIÑO: _____

Fecha de nacimiento y clase a la que va: _____

1.-¿Existen antecedentes familiares de litiasis, cólicos renales o "piedras en el riñón"?

Sí, relación con el niño (padre, madre, abuelos...) _____

No

2.- ¿Ha tenido su hijo/a alguna vez una infección de orina?

Sí

No

3.- ¿Ha tenido su hijo/a alguna vez un cólico renal o piedra en el riñón?

Sí

No

4.- ¿Su hijo/a se sigue haciendo pis por las noches?

Sí

No

5.- ¿Su hijo/a ha hecho alguna vez orinas con sangre?

Sí

No

6.- ¿Tiene su hijo/a dolores de barriga de forma frecuente?

Sí

No

7.- ¿De forma habitual su hijo/a moja la ropa interior por escapes de pis?

Sí

No

8.- Cuando su hijo/a quiere hacer pis, ¿si no lo hace rápidamente se le escapa?

Sí

No

9.-Su hijo/a toma fruta y/o verdura:

Todos los días más de una vez.

Todos los días una vez

De 2 a 3 veces por semana

Una vez a la semana o menos

10.- Su hijo/a toma lácteos (vaso de leche, yogurt, porción de queso o "petit"):

Cuatro o más al día

Dos o tres al día

Uno o menos al día

11.- ¿Se ha roto algún hueso su hijo/a?

Sí, una vez

Sí, más de una vez

No, nunca.

12.-¿Su hijo/a padece alguna enfermedad de riñón, intestinal o de hueso?

Sí: _____

No

13.- ¿Su hijo/a toma de forma crónica algún tratamiento?

Sí: _____

No

14.- ¿Su hijo está tomando actualmente algún fármaco?

Sí: _____

No

ANEXO 2

Cuestionario entregado a los niños

EXCRECIÓN URINARIA DE CALCIO EN NIÑOS SANOS

NOMBRE DEL NIÑO: _____

Fecha de nacimiento y clase a la que va: _____

1.- ¿Has desayunado?

Sí
No

2.- ¿Has tomado leche o yogurt o "petit" para desayunar?

Sí
No

3.- ¿Has comido algo en el recreo?

Sí
No

4.- ¿Has comido yogurt, "petit", yogurt líquido, quesito o queso en el recreo?

Sí
No

5.- ¿Cuántas veces has hecho pis esta mañana?

0
1
2
3

ANEXO 3

Carta informativa a los directores de los centros educativos

ESTIMADO DIRECTOR:

El Servicio de Pediatría del Hospital Clínico de Salamanca, está realizando un programa de detección de **hipercalciuria** en niños de Salamanca.

La hipercalciuria, excesiva eliminación de calcio por la orina, es la alteración metabólica más frecuente en niños, afectando hasta un 30% de los niños en algunas poblaciones.

La hipercalciuria puede producir en los niños: infecciones de orina, enuresis (hacerse pis en la cama), urgencia miccional (no dar tiempo a llegar al baño una vez que se sienten las ganas de orinar), escapes de orina, escozor al orinar...

Por otro lado, se ha demostrado que a largo plazo puede producir "piedras" en el riñón y cólicos nefríticos, así como descenso en la mineralización del hueso, provocando fracturas y problemas óseos a lo largo de la vida.

El problema es que la hipercalciuria suele pasar **desapercibida**, y si no se busca expresamente no se diagnostica.

El grupo de investigación del Servicio de Pediatría del Hospital Clínico de Salamanca encabezado por el Dr. Pablo Prieto y Dra. Carla Criado, solicita la autorización del equipo directivo para contactar con los tutores y alumnos de primaria, que serían los objetos de estudio.

El programa contempla la autorización de los padres, a los que también se les pedirían que rellenaran un pequeño cuestionario sobre los antecedentes de sus hijos/as.

A los niños solamente se les recogería una muestra de orina.

Por supuesto todos los datos que obtengamos serán tratados de forma completamente anónima y confidencial.

Si los padres lo requieren, se les informarán de las posibles alteraciones detectadas en las orinas de sus hijos/as.

Les agradecemos de antemano su ayuda y esperamos que los beneficios superen a las molestias que podamos ocasionar.

Muy atentamente.

Carla Criado Muriel.

Nefrología infantil.

Servicio de Pediatría del Hospital Clínico de Salamanca.

ANEXO 4

Carta informativa entregada a los padres

Estimada familia:

El Servicio de Pediatría del Hospital Clínico de Salamanca, está realizando un programa de detección de **hipercalciuria** en niños de Salamanca. La hipercalciuria, excesiva eliminación de calcio por la orina, es la alteración metabólica más frecuente en niños, afectando hasta un 30% de los niños en algunas poblaciones.

La hipercalciuria puede producir en los niños: infecciones de orina, enuresis (hacerse pis en la cama), urgencia miccional (no dar tiempo a llegar al baño una vez que se sienten las ganas de orinar), escapes de orina, escozor al orinar...

Por otro lado, se ha demostrado que a largo plazo puede producir "piedras" en el riñón y cólicos nefríticos, así como descenso en la mineralización del hueso, provocando fracturas y problemas óseos a lo largo de la vida.

El problema es que la hipercalciuria suele pasar **desapercibida**, y si no se busca expresamente no se diagnostica.

El colegio de su hijo/a ha sido elegido para formar parte del programa de detección de hipercalciuria.

Desde el Servicio de Pediatría del Hospital Clínico de Salamanca, solicitamos su conformidad para estudiar a su hijo/a. Solamente recogeremos una muestra de orina, y le preguntaremos por lo que ha comido antes. Por otra parte, adjuntamos para que ustedes nos rellenen, un pequeño cuestionario sobre antecedentes de su hijo/a. Por supuesto todos los datos que obtengamos serán tratados de forma completamente anónima y confidencial.

NOMBRE DEL NIÑO:

SÍ doy la conformidad para que analicen la orina de mi hijo/a.

NO doy la conformidad para que analicen la orina de mi hijo/a.

Quiero ser informado de las posibles alteraciones detectadas.

Firma del padre/madre/tutor:

Firma del investigador:

C. Criado Muriel. Nefrología infantil.

Servicio de Pediatría

INDICE DE FIGURAS Y TABLAS

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: regulación de la homeostasis del calcio.

Figura 2: hipótesis sobre la etiopatogenia de la HI.

Figura 3: obtención de la muestra definitiva.

Figura 4: distribución por género de la enuresis y AP de ITU.

Figura 5: distribución del índice Ca/Cr.

Figura 6: distribución del índice Ca/Osm.

Figura 7: correlación entre el índice Ca/Cr y el Ca/Osm.

Figura 8: distribución del índice Ca/Cr en relación al género y a la edad.

Figura 9: comparación del índice Ca/Cr en relación a los AF de litiasis.

Figura 10: comparación del índice Ca/Cr en relación a la micción de la mañana recogida.

Figura 11: comparación del índice Ca/Cr en relación al AP de ITU.

Figura 12: comparación del antecedente de haber tenido ITU en relación al percentil 95 (0.34) del índice Ca/Cr.

Figura 13: comparación del antecedente de haber tenido ITU en relación al percentil 97 (0.027) del índice Ca/Osm.

Figura 14: distribución por edad de los niños con índice Ca/Cr ≥ 0.21 mg/mg y ≥ 0.34 mg/mg.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: factores influyentes en la calciuria.

Tabla 2: manifestaciones clínicas de la HI.

Tabla 3: tratamiento de la HI.

Tabla 4: estudios españoles que analizan el índice Ca/Cr.

Tabla 5: distribución de la muestra por edad y género.

Tabla 6: clínica y antecedentes familiares y personales.

Tabla 7: hábitos dietéticos de la muestra.

Tabla 8: muestra de orina recogida.

Tabla 9: percentiles de los índices Ca/Cr y Ca/Osm.

Tabla 10: análisis de los índices Ca/Cr y Ca/Osm en relación a haber desayunado.

Tabla 11: análisis de los índices Ca/Cr y Ca/Osm en relación a haber desayunado algún producto lácteo.

Tabla 12: análisis del índice Ca/Cr en relación a la enuresis.

Tabla 13: distribución por edad de los niños con índice Ca/Cr ≥ 0.21 mg/mg y ≥ 0.34 mg/mg.

Tabla 14: análisis del índice Na/K en relación al género y la edad.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Albright F, Henneman P, Benedict PH, Forbes AP Idiopathic hypercalciuria: a preliminary report. Proc R Soc Med 1953; 46:1077-1081.
- 2.-Gür Güven A, Koyun M, Emre Baysal Y, Akman S, Alimoglu E, Akbas H et al. Urolithiasis in the first year of live. Pediatric Nephrol 2010; 25:129-134.
- 3.-Marshall WJ. En: Clinical Chemistry. (7aed.).London: Mosby; 2012.p.63-75.
- 4.-Davies JH, Shaw NJ. Investigation and management of hypercalcemia in children. Arch Dis Child 2012; 97:533-538.
- 5.-Pérez-Castrillón JL, Sanz A, Silva J, Justo I, Velasco E, Dueñas A. Calcium-sensing receptor gene A986S polymorphism and bone mass in hypertensive women. Arch Med Res 2006; 37:607-611.
- 6.-Shakhssalim N, Kazemi B, Basiri A, Houshmand M, Pakmanesh H, Golestan B et al. Association between calcium-sensing receptor gene polymorphisms and recurrent calcium kidney stone disease: a comprehensive gene analysis. Scand J Urol Nephrol 2010; 44:406-412.
- 7.-Ghazali S, Barratt TM. Urinary excretion of calcium and magnesium in children. Archives of Disease in Childhood 1974; 49:97-101.
- 8.-Manz F, Kehrt R, Lausen B, Merkel A. Urinary calcium excretion in healthy children and adolescents. Pediatr Nephrol 1999; 13:894-899.
- 9.-De Santo NG, Di Iorio B, Capasso G, Paduano C, Stamler R, Langman CB et al. Population based data on urinary excretion of calcium, magnesium, oxalate, phosphate and uric acid in children from Cim-tilite (southern Italy). Pediatr Nephrol 1992; 6:149-157.

- 10.-Sweid HA, Bagga A, Vaswani M, Vasudev V, Ahuja RK, Srivastava RN. Urinary excretion of minerals, oxalate, and uric acid in north Indian children. *Pediatr Nephrol* 1997; 11:189-192.
- 11.-Nordin BE. Assessment of calcium excretion from the urinary calcium/creatinine ratio. *Lancet* 1959; 2: 368-371.
- 12.-Reusz GS, Dobos M, Byrd D, Sallay P, Miltényi M, Tulassay T. Urinary calcium and oxalate excretion in children. *Pediatr Nephrol* 1995; 9:39-44.
- 13.-Alconcher LF, Castro C, Quintana D, Abt N, Moran L, Gonzalez L et al. Urinary calcium excretion in healthy school children. *Pediatr Nephrol* 1997; 11:186-188.
- 14.-Koyun M, Gür Güven A, Filiz S, Akman S, Akbas H, Emre Baysal Y et al. Screening for hypercalciuria in schoolchildren: what should be the criteria for diagnosis?. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1297-1301.
- 15.-Mir S, Serdaroglu E. Quantification of hypercalciuria with the urine calcium osmolality ratio in children. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:1562-1565.
- 16.-Carbonell JM, Vázquez Martul M, Baeza J, Vila S, Arnáiz P, Ecija JL. Excreción urinaria de calcio y sodio en niños normales. *Nefrología* 1999; 19:223-230.
- 17.-Matos V, van Melle G, Boulat O, Markert M, Bachmann C, Guignard JP. Urinary phosphate/creatinine, calcium/creatinine, and magnesium/creatinine ratios in a healthy pediatric population. *J Pediatr* 1997; 131:252-257.

- 18.-Natalie P, So Alexies V, Osorio Stephen D, Simon Uri S. Normal urinary calcium/creatinine ratios in African-American and Caucasian children. *Alon Pediatr Nephrol* 2001; 16:133-139.
- 19.-Melián JS, García Nieto V, Sosa AM. Herencia y prevalencia de hiper calciuria en la población infantil de la isla de la Gomera. *Nefrologia* 2000; 20:510-516.
- 20.-Esbjörner E, Jones IL. Urinary calcium excretion in Swedish children. *Acta Paediatr* 1995; 84:156-159.
- 21.-Safarinejad MR. Urinary mineral excretion in healthy Iranian children. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:140-144.
- 22.-Vachvanichsanong P, Lebel L, Moore ES. Urinary calcium excretion in healthy Thai children. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:847-850.
- 23.-Manz F, Kehrt R, Lausen B, Merkel A. Urinary calcium excretion in healthy children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 1999; 13:894-899.
- 24.-Stapleton FB, Noe HN, Jerkins G, Roy S 3rd. Urinary excretion of calcium following an oral calcium loading test in healthy children. *Pediatrics* 1982; 69:594-597.
- 25.-Chen YH, Lee AJ, Chen CH, Chesney RW, Stapleton FB, Roy S 3rd. Urinary mineral excretion among normal Taiwanese children. *Pediatr Nephrol* 1994; 8:36-39.
- 26.-Vezzoli G, Soldati L, Gambaro G. Update on primary hypercalciuria from a genetic perspective. *J Urol* 2008; 179:1676-1682.
- 27.-Cirillo M, Laurenzi M, Panarelli W, Stamler J. Urinary sodium to potassium ratio and urinary stone disease. The Gubbio Population Study Research Group. *Kidney Int* 1994; 46:1133-1139.

- 28.-Abrams SA, O'brien KO, Liang LK, Stuff JE. Differences in calcium absorption and kinetics between black and white girls aged 5-16 years. *J Bone Miner Res* 1995; 10:829-833.
- 29.-Bell NH, Yergey AL, Vieira NE, Oexmann MJ, Shary JR. Demonstration of a difference in urinary calcium, not calcium absorption, in black and white adolescents. *J Bone Miner Res* 1993; 8:1111-1115.
- 30.-O'Brien KO, Abrams SA, Stuff JE, Liang LK, Welch TR. Variables related to urinary calcium excretion in young girls. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23:8-12.
- 31.-Mente A, Honey RJ, McLaughlin JR, Bull SB, Logan AG. Ethnic differences in relative risk of idiopathic calcium nephrolithiasis in North America. *J Urol* 2007; 178:1992-1997.
- 32.-Rodger AL. Race, Ethnicity and urolithiasis: a critical review. *Urolithiasis* 2013; 41:99-103.
- 33.-Sargent JD, Stukel TA, Kresel J, Klein RZ. Normal values for random urinary calcium to creatinine ratios in infancy. *J Pediatr* 1993; 123:393-397.
- 34.-Butani L, Kalia A. Idiopathic hypercalciuria in children: how valid are the existing diagnostic criteria? *Pediatr Nephrol* 2004; 19:577-582.
- 35.-Sáez-Torres C, Grases F, Rodrigo D, García-Raja AM, Gómez C, Frontera G. Risk Factors for urinary stones in healthy schoolchildren with and without a family history of nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2013; 28:639-645.
- 36.-Sáez-Torres C, Rodrigo D, Grases F, García-Raja AM, Gómez C, Lumbreras J, Frontera G. Urinary excretion of calcium, magnesium,

- phosphate, citrate, oxalate, and uric acid by healthy schoolchildren using a 12-h collection protocol. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 1201-1208.
- 37.-Rodríguez-Soriano J, Ubetagoyena M, Vallo A. Renal potassium excretion is reduced in children with idiopathic hypercalciuria. *Miner Electrolyte Metab* 1991; 17:357-361.
- 38.-Cirillo M, Ciacci C, Laurénzi M, Mellone M, Mazzacca G, De Santos NG. Salt intake, urinary sodium, and hypercalciuria. *Miner Electrolyte Metab* 1997; 23:265-268.
- 39.-López-Luzardo M. Hipercalciuria idiopática. En: García Nieto V, Santos F, Rodríguez Iturbe B editors. *Nefrología Pediátrica*. (2aed.). Madrid: Aula Médica; 2006.p.939-947.
- 40.-Osorio AV, Alon US. The relationship between urinary calcium, sodium, and potassium excretion and the role of potassium in treating idiopathic hypercalciuria. *Pediatrics* 1997; 100:675-581.
- 41.-López M, Arteaga B, Agrela AM, Solórzano Y, Cordero J, Ariza M et al. Excreción urinaria de calcio en el niño venezolano. Estudio multicéntrico. Resultados. *Arch Latinoamericanos de Nefrología Ped* 2002; 2:183-186.
- 42.-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.
- 43.-Sebastian A, Hernandez RE, Portale AA, Colman J, Tatsuno J, Morris RC. Dietary potassium influences kidney maintenance of serum phosphorus concentration. *JrKidney Int* 1990; 37:1341-1349.

- 44.-Lotan Y, Buendia Jiménez I, Lenoir-Wijnkoop I, Daudon M, Molinier L, Tack I et al. Primary prevention of nephrolithiasis is cost-effective for a national healthcare system. *BJU Int* 2012; 110:1060-1067.
- 45.-Richmond W, Colgan G, Simon S, Stuart-Hilgenfeld M, Wilson N, Alon US. Random urine calcium/osmolality in the assessment of calciuria in children with decreased muscle mass. *Clin Nephrol* 2005; 64:264-270.
- 46.-González-Lamuño. Hipercalciuria. *Pediatr Integral* 2013; 17:422-432.
- 47.-Selimoğlu MA, Alp H, Bitlisli H, Orbak Z, Energin M, Karakelleoğlu C. Turk Urinary calcium excretion of children living in the east region of Turkey. *J Pediatr* 1998; 40:399-404.
- 48.-Berçem G, Cevit O, Toksoy HB, İçagasioglu D, Gültekin A, Tanzer F. Asymptomatic hypercalciuria: prevalence and metabolic characteristics. *Indian J Pediatr* 2001; 68:315-318.
- 49.-Kaneko K1, Chiba M, Hashizume M, Kunii O, Sasaki S, Shimoda T et al. Extremely high prevalence of hypercalciuria in children living in the Aral Sea region. *Acta Paediatr* 2002; 91:1116-1120.
- 50.-Kaneko K1, Tsuchiya K, Kawamura R, Ohtomo Y, Shimizu T, Yamashiro Y et al. Low prevalence of hypercalciuria in Japanese children. *Nephro* 2002; 91:439-443.
- 51.-Worcester EM, Coe FL. New insight into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. *Semin Nephrol* 2008; 28:120-132.
- 52.-Moe OW, Bonny O. Genetic hypercalciuria. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 729-745.
- 53.-Srivastava T, Alon U. Pathophysiology of hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1659-1673.

-
- 54.-García Nieto V, Luis Yanes MI. Litiasis renal. En: Lorenzo V, López-Gómez JM editors. Nefrología al día. Madrid: Grupo Editorial Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología; 2011.p.133-147.
- 55.-Santos AC Jr, Lima EM, Penido MG, Silveira KD, Teixeira MM, Oliveira EA et al. Plasma and urinary levels of cytokines in patients with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 2012; 27:941-948.
- 56.-Pacifci R, Rothstein M, Rifas L, Lau KH, Baylink DJ, Avioli LV et al. Increased monocyte interleukin-1 activity and decreased vertebral bone density in patients with fasting idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:138-145.
- 57.-Weisinger JR. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria: the role of bone. *Kidney Int* 1996; 49:1507-1518.
- 58.-Beilin LJ, Clayton BE. Idiopathic hypercalciuria in a child. *Arch Dis Child* 1964; 39:409-414.
- 59.-De Luca R, Guzzetta F. L'ipercalciuria idiopática infantile. Osservazione in quattro fratelli. *La Pediatria* 1965; 73:613-641.
- 60.-Buckalew VM Jr, Purvis MIL, Schulmam MG, Herndon CN, Rudman D. Hereditary renal tubular acidosis. Report of 64 member kindred with variable clinical expression including idiopathic hypercalciuria. *Medicine* 1974; 53:229-254.
- 61.-Sperling O, Weinberger A, Oliver Y, Liberman VA, De Vries A. Hypouricemia, hypercalciuria and decreased bone density: a hereditary syndrome. *Ann Intern Med* 1974; 80:482-487.
- 62.-Stechman MJ, Loh NY, Thakker RV. Genetic causes of hypercalciuric nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:2321-2332.
-

- 63.-Reed BY, Heller HJ, Gitomer WL, Pak CY. Mapping a gene defect in absorptive hypercalciuria to chromosome 1q23.3-q24. *J Clin Endocrinol Med* 1999; 300:337-340.
- 64.-Geng W, Wang Z, Zhang J, Reed BY, Pak CY, Moe OW. Cloning and characterization of human soluble adenylyl cyclase. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005; 288:1305-1316.
- 65.-Reed BY, Gitomer WL, Heller HJ, Hsu MC, Lemke M, Padalino P et al. Identification and characterization of a gene with base substitutions associated with the absorptive hypercalciuria phenotype and low spinal bone density. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1476-1485.
- 66.-Imamura K, Tonoki H, Wakui K, Fukushima Y, Sasaki S, Yausda K et al. 4q33-qter deletion and absorptive hypercalciuria: report of two unrelated girls. *Am J Med Genet* 1998; 78:52-54.
- 67.-Giuffre M, La Placa S, Carta M, Cataliotti A, Marino M, Piccione M et al. Hypercalciuria and kidney calcifications in terminal 4q deletion syndrome: further evidence for a putative gene on 4q. *Am J Med Genet A* 2004; 126: 186-190.
- 68.-Favus MJ, Karnauskas AJ, Parks JH, Coe FL. Peripheral blood monocyte vitamin D receptor levels are elevated in patients with idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4937-4943.
- 69.-Scott P, Ouimet D, Valiquette L, Guay G, Proulx Y, Trouve ML et al. Suggestive evidence for a susceptibility gene near the vitamin D receptor locus in idiopathic calcium stone formation. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:1007-1013.
- 70.-Vezzoli G, Tanini A, Ferrucci L, Soldati L, Bianchin C, Franceschelli F et al. Influence of calcium-sensing receptor gene on urinary calcium

- excretion in stone-forming patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2517-2523.
- 71.-Wolf MT, Zalewski I, Martín FC, Ruf R, Muller D, Hennies HC et al. Mapping a new suggestive gene locus for autosomal dominant nephrolithiasis to chromosome 9q33.2-q34.2 by total genome search for linkage. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:909-914.
- 72.-Loh NY, Bentley L, Dimke H, Verkaart S, Tammaro P, Gorvin CM et al. Autosomal Dominant Hypercalciuria in a Mouse Model Due to a Mutation of the Epithelial Calcium Channel, TRPV5. *PLoS One* 2013; 8:55412-55413.
- 73.-Gambaro G, Vezzoli G, Casari G, Rampoldi L, D'Angelo A, Borghi L. Genetics of hypercalciuria and calcium nephrolithiasis: from the rare monogenic to the common polygenic forms. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:963-986.
- 74.-Loredo-Osti JC, Roslin NM, Tessier J, Fujiwara TM, Morgan K, Bonnardeaux A. Segregation of urine calcium excretion in families ascertained for nephrolithiasis: evidence for a major gene. *Kidney Int* 2005; 68:966-971.
- 75.-Moe OW. Kidney Stones: Pathophysiology and medical Management. *Lancet* 2006; 367:333-334.
- 76.-Roy S 3rd, Stapleton FB, Noe HN, Jerkins G. Hematuria preceding renal calculus formation in children with hypercalciuria. *J Pediatr* 1981; 99:712-715.
- 77.-Kalia A, Travis LB, Brouhard BH. The association of idiopathic hypercalciuria and asymptomatic gross hematuria in children. *J Pediatr* 1981; 99:716-719.
-

- 78.-Feld LG, Meyers KE, Kaplan BS, Stapleton FB. Limited evaluation of microscopic hematuria in pediatrics. *Pediatrics* 1998; 102:42-47.
- 79.-Stapleton FB, Roy S 3rd, Noe HN, Jerkins G. Hypercalciuria in children with hematuria. *N Engl J Med* 1984; 310:1345-1348.
- 80.-Heiliczer JD, Canonigo BB, Bishof NA, Moore ES. Noncalculi urinary tract disorders secondary to idiopathic hypercalciuria in children. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34:711-718.
- 81.-Alon U, Warady BA, Hellerstein S. Hypercalciuria in the frequency-dysuria syndrome of childhood. *J Pediatr* 1990; 116:103-105.
- 82.-Lau KK. Clinical manifestations of pediatric idiopathic hypercalciuria. *Front Biosci* 2009; 1:52-59.
- 83.-La Manna A, Polito C, Cioce F, De Maria G, Capacchione A, Rocco CE et al. Calyceal microlithiasis in children: report on 196 cases. *Pediatr Nephrol* 1998; 12:214-217.
- 84.-Escribano J, Balaguer A, Martin R, Feliu A, Espax R. Childhood idiopathic hypercalciuria--clinical significance of renal calyceal microlithiasis and risk of calcium nephrolithiasis. *Scand J Urol Nephrol* 2004; 38:422-426.
- 85.-Bergstein J, Leiser J, Andreoli S. The clinical significance of asymptomatic gross and microscopic hematuria in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159:353-355.
- 86.-Stapleton FB. Idiopathic hypercalciuria: association with isolated hematuria and risk for urolithiasis in children. The Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Kidney Int* 1990; 37:807-811.

- 87.-Penido MG, Diniz JS, Moreira ML, Tupinambá AL, França A, Andrade BH, Souto MF. Idiopathic hypercalciuria: presentation of 471 cases. *J Pediatr* 2001; 77:101-104.
- 88.-Perrone HC, Ajzen H, Toporovski J, Schor N. Metabolic disturbance as a cause of recurrent hematuria in children. *Kidney Int* 1991; 39:707-710.
- 89.-Parekh DJ, Pope JC IV, Adams MC, Brock JW 3rd. The role of hypercalciuria in a subgroup of dysfunctional voiding syndromes of childhood. *J Urol* 2000; 164:1008-1010.
- 90.-Brock JW 3rd. The frequency and frequency dysuria syndromes of childhood: hypercalciuria as a possible etiology. *Urology* 1994; 44:411-412.
- 91.-Austin PF, Bauer SB, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebeke P et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: update report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol* 2014; 191:1863-1865.
- 92.-Vachvanichsanong P, Malagon M, Moore ES. Urinary incontinence due to idiopathic hypercalciuria in children. *J Urol* 1994; 152:1226-1228.
- 93.-Nevéus T, Hansell P, Stenberg A. Vasopressin and hypercalciuria in enuresis: a reappraisal. *BJU Int* 2002; 90:725-729.
- 94.-Pace G, Aceto G, Cormio L, Traficante A, Tempesta A, Lospalluti ML et al. Nocturnal enuresis can be caused by absorptive hypercalciuria. *Scand J Urol Nephrol* 1999; 33:111-114.
-

- 95.-Azhir A, Nasser F, Fazel A, Adibi A, Frajadegan Z, Divband AH. Etiology and pathology of enuresis among primary school children in Isfahan, Iran. *Saudi Med J* 2007; 28:1706-1710.
- 96.-Nikibakhsh A, Poostindooz H, Mahmoodzadeh H, Karamyyar M, Ghareaghaji RR, Sepehrvand N. Is there any correlation between hypercalciuria and nocturnal enuresis?. *Indian J Nephrol* 2012; 22:88-93.
- 97.-Marrero CL, García V, Luis MI. Estudio de la morfología y la función renal en niños diagnosticados de enuresis nocturna. Su relación con la sensibilidad o la resistencia a la desmopresina. *An Pediatr* 2005; 63:475-479.
- 98.-Civilibal M, Selcuk Duru N, Eleveli M, Civilibal N. Hypercalciuria in children with monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Pediatr Urol* 2014; 10:1145-1148.
- 99.-Aceto G, Penza R, Coccioli MS, Palumbo F, Cresta L, Cimador M et al. Enuresis subtypes based on nocturnal hypercalciuria: a multicenter study. *J Urol* 2003; 170:1670-1673.
- 100.-Valenti G, Laera A, Pace G, Aceto G, Lospalluti ML, Penza R et al. Urinary aquaporin 2 and calciuria correlate with the severity of enuresis in children. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:1873-1881.
- 101.-Valenti G, Laera A, Gouraud S, Pace G, Aceto G, Penza R et al. Low-calcium diet in hypercalciuric enuretic children restores AQP2 excretion and improves clinical symptoms. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283:895-903.

- 102.-Valavi E, Ahmadzadeh A, Hooman N, Aminzadeh M. Clinical correlation between hypercalciuria and nocturnal enuresis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011; 22:976-981.
- 103.-Mohammadjafari H, Kosaryan M, Karami H, Dabaghzadeh A. Response of Enuretic Children with and without Hypercalciuria to Nasal Desmopressin. *Iran. J Pediatr* 2009; 19:5-10.
- 104.-Procino G, Mastrofrancesco L, Mira A, Tamma G, Carmosino M, Emma F et al. Aquaporin 2 and apical calcium-sensing receptor: new players in polyuric disorders associated with hypercalciuria. *Semin Nephrol* 2008; 28:297-305.
- 105.-Procino G, Mastrofrancesco L, Tamma G, Lasorsa DR, Ranieri M, Stringini G et al. Calcium-sensing receptor and aquaporin 2 interplay in hypercalciuria-associated renal concentrating defect in humans. An in vivo and in vitro study. *PLoS One* 2012; 7:33145-3357.
- 106.-Tamma G, Procino G, Svelto M, Valenti G. Cell culture models and animal models for studying the patho-physiological role of renal aquaporins. *Cell Mol Life Sci* 2012; 69:1931-1946.
- 107.-López MM, Castillo LA, Chávez JB, Ramones C. Hypercalciuria and recurrent urinary tract infection in Venezuelan children. *Pediatr Nephrol* 1999; 13:433-437.
- 108.-Biyikli NK, Alpay H, Guran T. Hypercalciuria and recurrent urinary tract infections: incidence and symptoms in children over 5 years of age. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:1435-1438.
- 109.-Stojanović VD, Milosević BO, Djapić MB, Bubalo JD. Idiopathic hypercalciuria associated with urinary tract infection in children. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1291-1295.
-

- 110.-Escribano J, Balaguer A. Litiasis renal e hipercalciuria asociada a anomalías morfológicas renales. En: García Nieto V, Santos F, Rodríguez Iturbe B, editors. *Nefrología Pediátrica*. (2aed.). Madrid: Aula Médica; 2006.p.987-993.
- 111.-Nacaroglu HT, Demircin G, Bülbül M, Erdogan O, Akyüz SG, Caltik A. The association between urinary tract infection and idiopathic hypercalciuria in children. *Ren Fail* 2013; 35:327-332.
- 112.-Khan SR. Role of renal epithelial cells in the initiation of calcium oxalate stones. *Nephron Exp Nephrol* 2004; 98:55-60.
- 113.-Verkoelen CF, Verhulst A. Proposed mechanisms in renal tubular crystal retention. *Kidney Int* 2007; 72:13-18.
- 114.-Yousefi P, Firouzifar M, Cyrus A. Does hydrochlorothiazide prevent recurrent urinary tract infection in children with idiopathic hypercalciuria?. *J Pediatr Urol* 2013; 9:775-778.
- 115.-Polito C, Cioce F, Signoriello G, La Manna A. Central/diffuse abdominal perception of urological pain in children. *Acta Paediatr* 2006; 95:82-85.
- 116.-Escribano J, Vicente M, Feliu A, Balaguer A, Colomer L, Castejón E. Manifestaciones clínicas, evolución y riesgo de urolitiasis de la hipercalciuria idiopática en la infancia. *An Esp Pediatr* 1997; 46:161-166.
- 117.-Yousefi P, Cyrus A, Dorreh F, Gazerani N, Sedigh HR. Effect of hydrochlorothiazide on reducing recurrent abdominal pain in girls with idiopathic hypercalciuria. *J Res Med Sci* 2011; 16 Suppl 1:S433-436.
- 118.-Ozokutan BH, Küçükaydin M, Gündüz Z, Kabaklioğlu M, Okur H, Turan C. Urolithiasis in childhood. *Pediatr Surg Int* 2000; 16:60-63.

- 119.-Milliner DS, Murphy ME. Urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:241-248.
- 120.-Stapleton FB, McKay CP, Noe NH. Urolithiasis in children: the role of hypercalciuria. *Pediatr Ann* 1987; 16:980-992.
- 121.-Penido MG, Srivastava T, Alon US. Pediatric primary urolithiasis: 12-year experience at a Midwestern Children's Hospital. *J Urol* 2013; 189:1493-1497.
- 122.-Elmacı AM, Ece A, Akın F. Pediatric urolithiasis: metabolic risk factors and follow-up results in a Turkish region with endemic stone disease. *Urolithiasis* 2014; 42:421-426.
- 123.-Copelovitch L. Urolithiasis in children: medical approach. *Pediatr Clin North Am* 2012; 59:881-896.
- 124.-Polito C, La Manna A, Nappi B, Villani J, Di Toro R. Idiopathic hypercalciuria and hyperuricosuria: family prevalence of nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:1102-1104.
- 125.-Bergsland KJ, Coe FL, White MD, Erhard MJ, DeFoor WR, Mahan JD et al. Urine risk factors in children with calcium kidney stones and their siblings. *Kidney Int* 2012; 81:1140-1148.
- 126.-Hesse A. Reliable data from diverse regions of the world exist to show that there has been a steady increase in the prevalence of urolithiasis. *World J Urol* 2005; 23:302-303.
- 127.-Tasian GE, Copelovitch L. Evaluation and Medical Management of Kidney Stones in Children. *J Urol* 2014; 192:1329-1336.
- 128.-Kuo RL, Lingeman JE, Evan AP, Paterson RF, Parks JH, Bledsoe SB et al. Urine calcium and volume predict coverage of renal papilla by Randall's plaque. *Kidney Int* 2003; 64:2150-2154.

- 129.-Evan AP, Coe FL, Lingeman JE, Shao Y, Sommer AJ, Bledsoe SB et al. Mechanism of formation of human calcium oxalate renal stones on Randall's plaque. *Anat Rec* 2007; 290:1315-1323.
- 130.-DeFoor WR, Jackson E, Minevich E, Caillat A, Reddy P, Sheldon C, Asplin J. The risk of recurrent urolithiasis in children is dependent on urinary calcium and citrate. *Urology* 2010; 76:242-255.
- 131.-López M, Hoppe B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:49-59.
- 132.-Meschi T, Maggiore U, Fiaccadori E, Schianchi T, Bosi S, Adorni G et al. The effect of fruits and vegetables on urinary stone risk factors. *Kidney Int* 2004; 66:2402-2410.
- 133.-Eggert P, Müller D, Schröter T. Nephrocalcinosis in three siblings with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 1998; 12:144-146.
- 134.-Rönnefarth G, Misselwitz J. Nephrocalcinosis in children: a retrospective survey. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:1016-1021.
- 135.-Misael da Silva AM, dos Reis LM, Pereira RC, Futata E, Branco-Martins CT, Noronha IL et al. Bone involvement in idiopathic hypercalciuria. *Clin Nephrol* 2002; 57:183-191.
- 136.-Perrone HC, Lewin S, Langman CB, Toporovski J, Marone M, Schor N. Bone effects of the treatment of children with absorptive hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: C121.
- 137.-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; 18:133-139.

- 138.-García Nieto V, Ferrández C, Monge M, de Sequera M, Rodrigo MD. Bone mineral density in pediatric patients with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 1997; 11:578-583.
- 139.-Skalova S, Palicka V, Kutilek S. Bone mineral density and urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity in paediatric patients with idiopathic hypercalciuria. *Nephrology* 2005; 10:99-102.
- 140.-Perrone HC, Marone MMS, Bianco AC, Toporovski J, Malvestiti LF, Schor N. Bone mineral density in hypercalciuric children: a 5 year follow-up. *Pediatr Nephrol* 1995; 9:C121.
- 141.-Hernández A, Escribano J, Salvado O, Pagone F. Osteopenia en niños con hipercalciuria idiopática persistente. *Nefrologia* 2007; 27:C60.
- 142.-García Nieto V, Navarro JF, Ferrández C. Bone loss in children with idiopathic hypercalciuria. *Nephron* 1998; 78:341-342.
- 143.-Shi L, Libuda L, Schönau E, Frassetto L, Remer T. Long term higher urinary calcium excretion within the normal physiologic range predicts impaired bone status of the proximal radius in healthy children with higher potential renal acid load. *Bone* 2012; 50:1026-1031.
- 144.-Moreira Guimarães Penido MG, de Sousa Tavares M, Campos Linhares M, Silva Barbosa AC, Cunha M. Longitudinal study of bone mineral density in children with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 2012; 27:123-130.
- 145.-García Nieto V, Monge-Zamorano M, González-García M, Luis-Yanes MI. Effect of thiazides on bone mineral density in children with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 2012; 27:261-268.

- 146.-García Nieto V, Navarro JF, Monge M, García-Rodríguez VE. Bone mineral density in girls and their mothers with idiopathic hypercalciuria. *Nephron Clin Pract* 2003; 94:89-93.
- 147.-Freundlich M, Alonzo E, Bellorin-Font E, Weisinger JR. Reduced bone mass in children with idiopathic hypercalciuria and in their asymptomatic mothers. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1396-1401.
- 148.-Penido MG, Lima EM, Souto MF, Marino VS, Tupinambá AL, França A. Hypocitraturia: a risk factor for reduced bone mineral density in idiopathic hypercalciuria?. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:74-78.
- 149.-Schwaderer AL, Cronin R, Mahan JD, Bates CM. Low bone density in children with hypercalciuria and/or nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:2209-2214.
- 150.-García Nieto V, Dublan K, Luis MI. ¿Los quistes renales simples son otra forma de manifestación de prelitiasis en la infancia? *Nefrología* 2010; 30:337-341.
- 151.-Sakhaee K, Maalouf NM, Kumar R, Pasch A, Moe OW. Nephrolithiasis-associated bone disease: pathogenesis and treatment options. *Kidney Int* 2011; 79:393-403.
- 152.-Weisinger JR, Alonzo E, Bellorín-Font E, Blasini AM, Rodriguez MA, Paz-Martínez V et al. Possible role of cytokines on the bone mineral loss in idiopathic hypercalciuria. *Kidney Int* 1996; 49:244-250.
- 153.-Krieger NS, Frick KK, LaPlante Strutz K, Michalenka A, Bushinsky DA. Regulation of COX-2 mediates acid-induced bone calcium efflux in vitro. *J Bone Miner Res* 2007; 22:907-917.

- 154.-Gomes SA, dos Reis LM, Noronha IL, Jorgetti V, Heilberg IP. RANKL is a mediator of bone resorption in idiopathic hypercalciuria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1446-1452.
- 155.-Bushinsky DA, Neumann KJ, Asplin J, Krieger NS. Alendronate decreases urine calcium and supersaturation in genetic hypercalciuric rats. *Kidney Int* 1999; 55:234-243.
- 156.-Baroncelli GI, Bertelloni S, Sodini F, Saggese G. Osteoporosis in children and adolescents: etiology and management. *Paediatr Drugs* 2005; 7:295-323.
- 157.-Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S. Osteoporosis in children and adolescents: diagnosis, risk factors, and prevention. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14:833-859.
- 158.-Gafni RI, Baron J. Childhood bone mass acquisition and peak bone mass may not be important determinants of bone mass in late adulthood. *Pediatrics* 2007; 119 Suppl 2:S131-136.
- 159.-Clark EM, Tobias JH, Ness AR. Association between bone density and fractures in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2006; 117:291-297.
- 160.-Loro ML, Sayre J, Roe TF, Goran MI, Kaufman FR, Gilsanz V. Early identification of children predisposed to low peak bone mass and osteoporosis later in life. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3908-3918.
- 161.-Zerwekh JE. Bone disease and idiopathic hypercalciuria. *Semin Nephrol* 2008; 28:133-142.
- 162.-Zerwekh JE. Bone disease and hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:395-401.
-

- 163.-Escribano J, Balguer A, Roqué M, Feliu A, Ferre N. Dietary interventions for preventing complications in idiopathic hypercalciuria. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2:CD006022.
- 164.-Alon US. Medical treatment of pediatric urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:2129-2135.
- 165.-Fink HA, Akornor JW, Garimella PS, MacDonald R, Cutting A, Rutks IR et al. Diet, fluid, or supplements for secondary prevention of nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol* 2009; 56:72-80.
- 166.-Alon US, Zimmerman H, Alon M. Evaluation and treatment of pediatric idiopathic urolithiasis-revisited. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:516-520.
- 167.-Nouvenne A, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Prati B, Borghi L. Dietary treatment of nephrolithiasis. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2008; 5:135-141.
- 168.-Borghi L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggiore U et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 2002; 346:77-84.
- 169.-Lemann J Jr. Relationship between urinary calcium and net acid excretion as determined by dietary protein and potassium: a review. *Nephron* 1999; 81:18-25.
- 170.-Rizvi SA, Naqvi SA, Hussain Z, Hashmi A, Hussain M, Zafar MN et al. Pediatric urolithiasis: developing nation perspectives. *J Urol* 2002; 168:1522-1525.
- 171.-Hiatt RA, Ettinger B, Caan B, Quesenberry CP Jr, Duncan D, Citron JT. Randomized controlled trial of a low animal protein, high fi-

-
- ber diet in the prevention of recurrent calcium oxalate kidney stones. *Am J Epidemiol* 1996; 144:25-33.
- 172.-Prentice A, Branca F, Decsi T, Michaelsen KF, Fletcher RJ, Guesry P et al. Energy and nutrient dietary reference values for children in Europe: methodological approaches and current nutritional recommendations. *Br J Nutr* 2004; 92 Suppl 2:S83-146.
- 173.-Garlick PJ. Protein requirements of infants and children. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2006; 58:39-47.
- 174.-Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993; 328:833-838.
- 175.-Barilla DE, Townsend J, Pak CY. An exaggerated augmentation of renal calcium excretion after oral glucose ingestion in patients with renal hypercalciuria. *Invest Urol* 1978; 15:486-488.
- 176.-Wood RJ, Gerhardt A, Rosenberg IH. Effects of glucose and glucose polymers on calcium absorption in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 1987; 46:699-701.
- 177.-Nguyen NU, Dumoulin G, Wolf JP, Berthelay S. Urinary calcium and oxalate excretion during oral fructose or glucose load in man. *Horm Metab Res* 1989; 21:96-99.
- 178.-Schwille PO, Hanisch E, Scholz D. Postprandial hyperoxaluria and intestinal oxalate absorption in idiopathic renal stone disease. *J Urol* 1984; 132:650-655.
- 179.-Lee SC, Kim YJ, Kim TH, Yun SJ, Lee NK, Kim WJ. Impact of obesity in patients with urolithiasis and its prognostic usefulness in stone recurrence. *J Urol* 2008; 179:570-574.
-

- 180.-Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* 2005; 293:455-462.
- 181.-Kerstetter J, Caballero B, O'Brien K, Wurtman R, Allen L. Mineral homeostasis in obesity: effects of euglycemic hyperinsulinemia. *Metabolism* 1991; 40:707-713.
- 182.-Stapleton FB. Childhood stones. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31:1001-1015.
- 183.-Escribano J, Balaguer A, Pagone F, Feliu A, Roqué i Figuls M. Pharmacological interventions for preventing complications in idiopathic hypercalciuria. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1:CD004754.
- 184.-Alon U, Berenbom A. Idiopathic hypercalciuria of childhood: 4-11 years outcome. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:1011-1015.
- 185.-Ettinger B, Pak C, Thomas C. Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol* 1997; 158:2069-2073.
- 186.-Srivastava T, Winston MJ, Auron A, Alon US. Urine calcium/citrate ratio in children with hypercalciuric stones. *Pediatr Res* 2009; 66:85-90.
- 187.-Parks JH, Worcester EM, Coe FL, Evan AP, Lingeman JE. Clinical implications of abundant calcium phosphate in routinely analyzed stones. *Kidney Int* 2004; 66:777-785.
- 188.-Liern M, Bohorquez M, Vallejo G. Treatment of idiopathic hypercalciuria and its impact on associated diseases. *Arch Argent Pediatr* 2013 ; 111:110-114.

-
- 189.-Rodrigo Jiménez MD, Vicente Calderón C. Litiasis renal e hipercalcúria idiopática. *Protoc diagn ter pediatr* 2014; 1:155-170.
- 190.-Costanzo LS, Windhager EE, Ellison DH. Calcium and sodium transport by the distal convoluted tubule of the rat. 1978. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:1562-1580.
- 191.-Jang HR, Kim S, Heo NJ, Lee JH, Kim HS, Nielsen S et al. Effects of thiazide on the expression of TRPV5, calbindin-D28K, and sodium transporters in hypercalciuric rats. *J Korean Med Sci* 2009; 24 Suppl :S161-169.
- 192.-Jiang Y, Ferguson WB, Peng JB. WNK4 enhances TRPV5-mediated calcium transport: potential role in hypercalciuria of familial hyperkalemic hypertension caused by gene mutation of WNK4. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292:545-554.
- 193.-Dvorak MM, De Jossineau C, Carter DH, Pisitkun T, Knepper MA, Gamba G et al. Thiazide diuretics directly induce osteoblast differentiation and mineralized nodule formation by interacting with a sodium chloride co-transporter in bone. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2509-2516.
- 194.-Ala-Opas M, Elomaa I, Porkka L, Alfthan O. Unprocessed bran and intermittent thiazide therapy in prevention of recurrent urinary calcium stones. *Scand J Urol Nephrol* 1987; 21: 311-314.
- 195.-Borghi L, Meschi T, Guerra A, Novarini A. Randomized prospective study of a nonthiazide diuretic, indapamide, in preventing calcium stone recurrences. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22 Suppl 6: S78-S86.
-

- 196.-Fernandez-Rodriguez A, Arrabal-Martin M, Garcia-Ruiz MJ, Arrabal-Polo MA, Pichardo-Pichardo S, Zuluaga-Gomez A. Papel de las tiazidas en la profilaxis de la litiasis cálcica recidivante. *Actas Urol Esp* 2006; 30: 305-309.
- 197.-Ohkawa M, Tokunaga S, Nakashima T, Orito M, Hisazumi H. Thiazide treatment for calcium urolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria. *Br J Urol* 1992; 69: 571-576.
- 198.-Barrios E, Hernández González MJ, Rodrigo Jiménez MD, Armas Suárez S, Claverie-Martín F, García Nieto V. Effectiveness of treatment with bisphosphonates in childhood osteoporosis. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1588.
- 199.-Freundlich M, Alon US. Bisphosphonates in children with hypercalciuria and reduced bone mineral density. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:2215-2220.
- 200.-Ubalde E, García de Jalón A, Abad A, Loris C. Excreción urinaria de calcio en niños sanos. Estudio colaborativo multicéntrico. *Nefrología* 1988; 8:224-230.
- 201.-Vargas C, Sánchez JA, Muley R, Coca C, Gómez P, Martínez.A. Excreción urinaria de calcio (II) en una población infantil. *Química Clínica* 1989; 8:315-318.
- 202.-Areses R, Emparanza J, Arriola M, Urbieta MA. Estudio Haurtxo. Valores de referencia de la calcemia y de la calciuria en nuestra población infantil normal. *Calcio en la infancia. Nefrología* 1994; 5: 584-590.
- 203.-Rosales S, Prieto J, Gelabert JM, Treserras R, Gatell A, Rajmil L et al. Excreción urinaria de calcio en la población pediátrica: valores de

- referencia y factores de riesgo de hipercalciuria. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2000; 2:47-56.
- 204.-Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:302-308.
- 205.-Mårild S, Jodal U. Incidence rate of first-time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age. *Acta Paediatr* 1998; 87:549-552.
- 206.-Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Factors related to the age of attainment of nocturnal bladder control: an 8-year longitudinal study. *Pediatrics* 1986; 78:884-890.
- 207.-Bakker E, van Sprundel M, van der Auwera JC, van Gool JD, Wyndaele JJ, Scand J. Voiding habits and wetting in a population of 4,332 Belgian schoolchildren aged between 10 and 14 years. *Urol Nephrol* 2002; 36:354-362.
- 208.-Howe AC, Walker CE. Behavioral management of toilet training, enuresis, and encopresis. *Pediatr Clin North Am* 1992; 39:413-432.
- 209.-Hansakunachai T, Ruangdaraganon N, Udomsubpayakul U, Som-buntham T, Kotchabhakdi N. Epidemiology of enuresis among school-age children in Thailand. *J Dev Behav Pediatr* 2005; 26:356-360.
- 210.-Rodríguez do Forno A, Ariceta G. Resultados de una estrategia terapéutica frente a la enuresis nocturna monosintomática. *An Pediatr* 2001; 54:38-43.
- 211.-Hjalmas K. Pathophysiology and impact of nocturnal enuresis. *Acta Paediatr* 1997; 86: 919-922.
-

- 212.-Marugán JM, Lapeña S, Rodríguez LM, Palau MT, Torres MC, Me-
nau G et al. Análisis epidemiológico de la secuencia de control vesical
y prevalencia de la enuresis nocturna en niños de la provincia de
León. *An Esp Pediatr* 1996; 44:561-567.
- 213.-Robson WL, Leung AK. An approach to daytime wetting in children.
Adv Pediatr 2006; 53:323-365.
- 214.-Robson WL. Diurnal enuresis. *Pediatr Rev* 1997; 18:407-412.
- 215.-Nevéus T, von Gontard A, Hoebeke P, Hjälmås K, Bauer S, Bower
W et al. The standardization of terminology of lower urinary tract
function in children and adolescents: report from the Standardisation
Committee of the International Children's Continence Society. *J
Urol* 2006; 176:314-324.
- 216.-Peña Quintana L, Madruga Acerete D, Calvo Romero C. Alimenta-
ción del preescolar, escolar y adolescente. Situaciones especiales: die-
tas vegetarianas y deporte. *An Pediatr* 2001; 54:484-496.
- 217.-Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Dalmau Serra J, Gil Hernán-
dez A, Lama More R, Martín Mateos M de A et al. El comedor esco-
lar: situación actual y guía de recomendaciones. *An Pediatr* 2008;
69:72-88.
- 218.-Martínez Suárez V, Moreno Villares JM, Dalmau Serra J. Reco-
mendaciones de ingesta de calcio y vitamina D: posicionamiento del
Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. *An Pe-
diatr* 2012; 77:57.e1-8.
- 219.-Alonso Franch M, Redondo Del Rio MP, Suarez Cortina L. Nutrición
infantil y salud ósea. *An Pediatr* 2010; 72:80.e1-80.e11.

- 220.-Iitaka K, Igarashi S, Sakai T. Hypocomplementaemia and membranoproliferative glomerulonephritis in school urinary screening in Japan. *Pediatr Nephrol* 1994; 8:420-422.
- 221.-Dodge WF, West EF, Smith EH. Proteinuria and hematuria in schoolchildren: epidemiology and early natural history. *J Pediatr* 1976; 88:327-347.
- 222.-Vehaskari VM, Rapola J, Koskimies O, Savilathi E, Vilska J, Hallman N. Microscopic hematuria in school children: epidemiology and clinicopathologic evaluation. *J Pediatr* 1979; 95:676-684.

