

# Factores de riesgo metabólico para litiasis urinaria en niños

Martha Medina-Escobedo,\* Salha Villanueva-Jorge,\* Gloria Martín-Soberanis,\*\* Carolina Medina-Escobedo,\*\*\* Elsa León-Soberanis,\* Abraham Arcos Díaz,\* Carla Correa-Rosado,\* Effy Ibarra-Barrera\*\*\*\*

## RESUMEN

**Objetivo:** Conocer los factores de riesgo metabólico para el desarrollo de litiasis urinaria (LU) en niños de Yucatán. **Material y métodos:** Estudio de casos y controles, que incluyó niños con edad  $\leq 15$  años, con y sin LU, confirmado por ultrasonido. Los controles no tuvieron antecedente de LU o alguna otra enfermedad. Se tomaron muestras de sangre y orina; se calcularon los índices de calciuria, uricosuria, fosfaturia y magnesuria. Los métodos empleados para determinar los analitos estudiados son enzimáticos, colorimétricos o UV con el equipo BTS 370 (Biosystems, España) con reactivos de la misma marca. Se formaron cuatro grupos de edad pareados por sexo para el análisis y presentación de los resultados. **Resultados:** Se estudiaron 255 niños, 85 casos y 170 controles. El 56.5% de cada grupo fueron varones. En el grupo I de edad, la excreción de ácido úrico y la concentración de hidrogeniones  $[H^+]$  en orina fue mayor en los casos que en los controles ( $p < 0.05$ ); en los grupos II, III y IV sólo la uricosuria mostró diferencia significativa ( $p < 0.05$ ). El pH urinario promedio en todos los grupos fue 5.5. Al comparar las frecuencias de las alteraciones metabólicas la hipercalcemia, hiperfosfatemia e hiperuricosuria tuvieron diferencias significativas ( $p < 0.05$ ), sin embargo la comparación entre casos y controles por grupos de edad, sólo mostró diferencia en la hiperuricosuria, al ser más frecuente en los casos de los grupos II ( $p = 0.004$ ) y III ( $p = 0.04$ ). **Conclusiones:** La hiperuricosuria es el principal factor de riesgo para el desarrollo de LU, en este estudio.

**Palabras clave:** Litiasis urinaria, factores de riesgo, calciuria, uricosuria, niños.

## ABSTRACT

**Background:** To identify the metabolic risk factors for the development of urinary lithiasis (UL) in children from Yucatan, Mexico. **Methods:** Case-control study, which included children, aged  $\leq 15$  years with and without UL confirmed by ultrasound. Controls did not have any antecedent of either UL or any other disease. Blood and urine samples were collected; indexes for calciuria, uricosuria, phosphaturia, and magnesuria were calculated. Four age- and sex-matched groups were made. **Results:** Two hundred fifty five children were studied (85 cases and 170 controls). In each group, 56.5% were male. According to age, kids were allocated in four groups. For group I, uricosuria and the  $H^+$  urine concentration were greater for cases than for controls ( $p < 0.05$ ); for groups II, III, and IV, only the uricosuria showed a significant difference ( $p < 0.05$ ). The average pH was 5.5 for all groups. When comparing the frequencies of metabolic alterations, hypercalcemia, hyperphosphatemia and hyperuricosuria were different ( $p < 0.05$ ); however, when comparing cases and controls by age group, only shows differences in hyperuricosuria in groups II ( $p = 0.004$ ) and III ( $p = 0.04$ ). **Conclusion:** The hyperuricosuria is the first risk factor for the development of UL in the studied population.

**Key words:** Urolithiasis, risk factors, calciuria, uricosuria, children.

\* Laboratorio de Investigación, Hospital General "Agustín O'Horán", Servicios de Salud de Yucatán, Mérida, Yucatán.

\*\* Hospital General N° 12 "Lic. Benito Juárez", Instituto Mexicano del Seguro Social, Mérida, Yucatán.

\*\*\* Jefatura de División de Investigación en Salud, Unidad Médica de Alta Especialidad, Mérida, Yucatán. Instituto Mexicano del Seguro Social.

\*\*\*\* Hospital General de Valladolid, Servicios de Salud de Yucatán, Valladolid, Yucatán.

### Correspondencia:

Dra. Martha Medina Escobedo

Departamento de Investigación, Hospital General "Dr. Agustín O'Horán", Av. Itzáes por Jacinto Canek, s/n, Col. Centro, 97000, Mérida, Yucatán, México. Fax: 01 999 9283629. E-mail: marthamedinaescobedo@hotmail.com

Recibido: 18-05-2009

Aceptado: 28-08-2009

## INTRODUCCIÓN

La litiasis urinaria (LU) se define como la presencia de uno o más cálculos en las vías urinarias, es de etiología múltiple y contribuyen en su génesis factores hereditarios, ambientales, dietéticos, anatómicos, metabólicos e infecciosos.<sup>1</sup>

La LU es un padecimiento con frecuencia mundial variable, la cual oscila entre 3.6 a 16.9 casos/10,000 habitantes.<sup>2</sup> En Norteamérica se refiere que la frecuencia de urolitiasis en pediatría es baja, en una proporción aproximada de 1:50 y 1:75 con respecto a la observada en estadounidenses adultos y que la incidencia en niños varía entre un caso por 1,000 a un caso por 7,600 ingresos hospitalarios.<sup>3</sup> En el Reino Unido se han reportado de 10 a 12 casos nuevos por año en niños.<sup>4</sup>

Así como la LU es poco frecuente en algunas áreas geográficas, en países como Turquía y Tailandia es un problema endémico.<sup>5</sup>

En México, se refiere entre 12 y 17 casos nuevos al año, según la unidad hospitalaria de referencia.<sup>6,7</sup> En Yucatán, la urolitiasis es frecuente en población pediátrica, ocupa el segundo lugar entre los motivos de consulta por enfermedad en pediatría y se observa un promedio de 27 casos nuevos por año,<sup>8</sup> lo que equivale a un caso nuevo por cada 85 ingresos al área de pediatría.

Con respecto al cuadro clínico del paciente con LU, puede referirse dolor abdominal, disuria, tenesmo vesical, retención urinaria, infección de vías urinarias recurrentes, así como la presencia de hematuria macroscópica;<sup>9</sup> otros casos pueden tener presentación atípica (se describe un 50% sin dolor), hiporexia, falta de crecimiento y desarrollo, reducción en la media de peso y talla y detección fortuita en algunos casos.<sup>10</sup>

Por otra parte, entre las alteraciones metabólicas que se relacionan con la formación de cálculos en el sistema urinario, se refieren la hipercalcemia, anomalías en el metabolismo del ácido úrico, la hipocitraturia, la hiperoxaluria y la ingesta de sodio.<sup>11-13</sup>

La hipercalcemia idiopática, se asocia a litiasis por calcio y se considera la causa más común tanto en niños como en adultos; se define como hipercalcemia una excreción de calcio mayor de 4 mg/kg/día o una relación Ca:Cr mayor de 0.21 mg/mg, en una muestra reciente de orina.<sup>9</sup>

Las anomalías en el metabolismo del ácido úrico también están asociadas con urolitiasis por ácido úrico y oxalato de calcio, siendo dependientes de la formación de cálculos múltiples factores de riesgo

identificables, los cuales afectan la solubilidad del ácido úrico y oxalato de calcio.<sup>10,12</sup>

La excreción de ácido úrico en niños se ha valorado mediante la comparación de la concentración de ácido úrico en la orina con la concentración de creatinina en la misma. La excreción fraccional de ácido úrico en recién nacidos de término es de  $1.69 \pm 0.84$  mg/dL de filtración glomerular (FG), en los niños de 3-14 años de  $0.34 \pm 0.11$  mg/dL FG y en adultos de  $0.40 \pm 0.09$  mg/dL FG.<sup>13</sup>

La hipocitraturia se describe entre las alteraciones metabólicas de niños con LU, tiene una frecuencia variable de acuerdo a la población de referencia, 43% de los niños con LU del Noreste de la India y el 46% de los niños con LU de Turquía.<sup>14</sup>

El citrato es un potente inhibidor de la urolitiasis debido a que forma complejos solubles con el calcio e inhibe la precipitación y crecimiento de los cristales de fosfato y oxalato de calcio.<sup>15</sup>

La hiperoxaluria es otra alteración metabólica asociada con LU, la Asociación Canadiense de Urología la refiere hasta en el 21% de los niños con LU; favorece la precipitación y la formación de los cálculos de oxalato de calcio, por lo que debe ser estudiada en todo paciente con este diagnóstico.<sup>16</sup>

Otro factor que se ha visto relacionado con la formación de cálculos urinarios es la ingesta de sodio; Martin<sup>17</sup> y Mizushima<sup>18</sup> observaron una correlación positiva entre el calcio y sodio urinario de pacientes formadores de cálculos de calcio, sugiriendo que la ingesta elevada de sodio puede ser un factor predisponente para el desarrollo de la enfermedad, por lo que se recomienda restricción moderada de sodio para evitar la presentación de la enfermedad.<sup>19</sup> Una manera de determinar la cantidad de sodio excretado es mediante el empleo de la fracción excretada de sodio, índice que refleja el porcentaje de sodio excretado con respecto al sodio filtrado. En sujetos con una dieta "normal" estándar el valor es igual al 1%.<sup>9</sup>

En México son pocos los estudios efectuados en niños con litiasis urinaria, García<sup>7</sup> y cols. no refieren alteraciones metabólicas en una serie de 170 casos y Villegas<sup>6</sup> y cols. sólo las mencionan en 5 de 90 casos con litiasis urinaria; en Yucatán, observaciones no publicadas sugieren que la uricosuria tiene un papel importante en la presentación de la enfermedad, lo anterior motivó la realización de este estudio, el cual tiene como objetivo determinar las causas metabólicas de la litiasis urinaria en niños, comparando los hallazgos con los de aquéllos sin litiasis urinaria.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El proyecto fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital General "Dr. Agustín O´Horán" de los Servicios de Salud de Yucatán, con el número CIE-035-1-03. Mediante un diseño de casos y controles, durante un período de cuatro años; se registraron de manera no probabilística consecutiva todos los menores de 15 años del Servicio de Nefrología Pediátrica, con diagnóstico de litiasis urinaria, se estudiaron como casos aquellos pacientes con cuadro clínico sugestivo y ultrasonografía positiva para cálculos a cualquier nivel del sistema urinario. No se incluyeron pacientes con insuficiencia renal u otros padecimientos crónicos, con antecedente de ingesta prolongada de medicamentos o vitaminas, con uropatías obstructivas de otra índole, malformaciones urinarias, vejiga neurogénica, con defectos congénitos, con antecedente de enfermedad renal previa (glomerulopatías), o antecedente de fracturas e inmovilización prolongada.

Los controles se captaron de los acompañantes a la Consulta Externa de Pediatría del hospital sede y de los módulos del Servicio Médico del Ayuntamiento de la ciudad de Mérida en Yucatán; se incluyeron aquéllos sin antecedentes personales de litiasis urinaria, sin enfermedad previa crónica o aguda reciente, urea sérica < 40 mg/dL y creatinina sérica < 1.0 mg/dL. Se eliminaron los niños con reporte de anomalías en el estudio de ultrasonido, o hallazgo de alguna alteración en el examen de orina (hematuria, proteinuria o datos sugestivos de infección urinaria –leucocituria más nitritos positivos con o sin hematuria–) al momento de la selección. En todos se obtuvo el consentimiento informado firmado y la somatometría previo a la etapa de laboratorio. Los estudios de laboratorio se efectuaron en el Departamento de Metabolismo Mineral del Laboratorio de Investigación del Hospital sede del proyecto.

### Indicaciones para el paciente

A todo paciente incluido en el estudio, se le tomó una muestra de sangre en ayuno para la determinación de creatinina, sodio, potasio, calcio, fósforo, magnesio y ácido úrico, y una muestra reciente de orina (la primera orina completa, de la mañana del día en que se extrajo la sangre) para la determinación de pH, creatinina, sodio, potasio, calcio, fósforo, magnesio, y ácido úrico urinarios; se dieron instrucciones precisas para la colección de las muestras.

### Procedimiento

Las determinaciones de creatinina se efectuaron con la técnica de picrato alcalino de Jaffé, el calcio con la de arsenato III, el fósforo con la de fosfomolibdato-UV, el ácido úrico con la técnica de uricasa y el magnesio con el método colorimétrico de calmagita; todos se procesaron en un equipo automatizado BTS 370 (Biosystems, España) con reactivos de la misma marca; sodio y potasio se determinaron en un equipo Nova 1 de ion selectivo, con reactivos marca Biomedical; el pH urinario se midió en un potenciómetro Corning pHmeter 430.

### Control de calidad interno y externo

Se emplearon "sueros" y "orinas control" de Bio-Rad para el Control de Calidad Interno del Laboratorio; así mismo, se participa en el Programa de Evaluación Externa de Calidad con la Asociación Mexicana de Bioquímica Clínica.

### Cálculos con los resultados en orina reciente

Se calculó la concentración urinaria de hidrogeniones mediante la fórmula:

$$[H^+] = (-pH) \text{ antilog } X (1 \times 10^6 \mu\text{mol/L})$$

También los índices urinarios calcio:creatinina (Ca:Cr), fósforo:creatinina (P:Cr) y magnesio: creatinina (Mg:Cr). La fracción excretada de sodio (FENa) se calculó mediante la fórmula:

$$FENa = \frac{NaU/NaS}{CrU/CrS} \times 100$$

Donde NaU = sodio urinario, NaS = sodio sérico, CrU = creatinina urinaria, CrS = creatinina sérica.

La excreción fraccional de ácido úrico (EFAcU) se calculó mediante la fórmula:

$$EFAcU = \frac{AcUU \times CrS}{CrU}$$

Donde AcUU = ácido úrico urinario, CrS = creatinina sérica y CrU = creatinina urinaria.

### Análisis estadístico

Debido a que la concentración sérica y la excreción de los analitos estudiados varía dependiendo de la

edad se efectuó pareamiento por edad y sexo, así mismo, se formaron cuatro grupos según la edad de los niños: a) Grupo I niños con edad  $\leq 36$  meses, b) Grupo II niños desde 37 a 72 meses, c) Grupo III niños con 73 a 120 meses y d) Grupo IV niños con edad desde 121 a 180 meses, para determinar la presencia de alteraciones metabólicas.

Los resultados se concentraron en una base de datos informática del programa SPSS versión 11.5 para Windows; se empleó estadística descriptiva, la prueba de t para comparación de medias de muestras independientes y  $\chi^2$ , esta última para contrastar las frecuencias de las alteraciones metabólicas entre casos y controles. Para determinar la presencia de alteraciones metabólicas se consideraron los resultados de laboratorio, aplicando los valores de referencia publicados por Matos, Baldree, Gordillo y Pérez.<sup>20-23</sup> Aquellas variables con valor de p igual o menor de 0.1 fueron incluidas finalmente en un modelo de regresión logística, del cual se obtuvo el valor de p y el cálculo de la razón de momios (RM), con intervalos de confianza del 95%, para los factores analizados. El nivel de significancia en esta fase se fijó en 0.05.

## RESULTADOS

En el período de estudio, se reclutaron 147 casos, sin embargo sólo se incluyeron aquéllos en quienes además del cuadro clínico, se pudo comprobar litiasis por extracción quirúrgica o expulsión del cálculo. Para

hacer comparables los grupos, se estratificó a los casos con los controles de acuerdo al sexo y la edad, considerando dos controles por cada caso; al final, se captó un total de 255 niños, 85 casos y 170 controles.

Se analizaron edad, peso y talla en los diferentes grupos de edad, comparando casos y controles para verificar homogeneidad en la conformación de los grupos; sólo el grupo I mostró diferencia en la talla ( $p = 0.046$ ), por lo demás, no se observó diferencia entre estos parámetros,  $p > 0.05$ , (*Cuadros I a IV*); la agrupación por edad permitió establecer la frecuencia de las alteraciones metabólicas, dado que el punto de corte en la excreción de los analitos estudiados para definir la presencia o ausencia de alteraciones en éstos, varía de acuerdo a la edad.

En los mismos cuadros se muestra la media y desviación estándar de cada una de las variables de estudio, de acuerdo a cada grupo de edad y según presencia o ausencia de LU. En el *cuadro I* puede verse que los parámetros con diferencia significativa fueron la excreción de potasio y la concentración de hidrogeniones en orina, siendo mayor en los niños con LU y la media de uricosuria se observó por arriba del valor máximo aceptado como normal. En los *cuadros II y IV*, los parámetros con diferencia significativa fueron concentración sérica de potasio, la uricosuria y la media de la calciuria en los dos grupos (con y sin LU) es mayor a lo aceptado como límite máximo normal; el *cuadro III* muestra diferencias significativas en las concentraciones séricas de fósforo y urinarias de ácido úrico.

**Cuadro I.** Características de los pacientes y resultados de las determinaciones séricas y urinarias en niños del Grupo I (edad  $\leq 36$  meses).

Parámetro	Casos (n = 10)	Controles (n = 20)	p*
Edad (meses)	27 $\pm$ 9	28 $\pm$ 9	0.782
Peso (kg)	11.290 $\pm$ 1.800	12.999 $\pm$ 3.160	0.128
Talla (cm)	82 $\pm$ 6	91 $\pm$ 12	0.046
Sodio sérico (mEq/L)	143 $\pm$ 3	144 $\pm$ 3	0.341
Potasio sérico (mEq/L)	4.4 $\pm$ 0.4	4.6 $\pm$ 0.4	0.403
Calcio sérico (mg/dL)	9.7 $\pm$ 0.7	9.9 $\pm$ 0.8	0.636
Fósforo sérico (mg/dL)	5.4 $\pm$ 0.7	5.1 $\pm$ 0.9	0.378
Magnesio sérico (mg/dL)	2.0 $\pm$ 0.4	2.2 $\pm$ 0.4	0.458
Ácido úrico sérico (mg/dL)	3.4 $\pm$ 1.1	3.3 $\pm$ 0.9	0.737
Sodio urinario (mEq/L)	129 $\pm$ 71	90 $\pm$ 68	0.161
Potasio urinario (mEq/L)	47 $\pm$ 30	31 $\pm$ 25	0.015
Ca:Cr	0.32 $\pm$ 0.26	0.31 $\pm$ 0.22	0.934
Mg:Cr	0.14 $\pm$ 0.06	0.20 $\pm$ 0.10	0.098
P:Cr	0.95 $\pm$ 0.58	1.16 $\pm$ 0.72	0.456
EFAcU	0.59 $\pm$ 0.21	0.45 $\pm$ 0.18	0.089
FENa	0.72 $\pm$ 0.40	0.54 $\pm$ 0.44	0.301
[H <sup>+</sup> ] $\mu$ mol/L	6.62 $\pm$ 4.2	2.22 $\pm$ 2.21	0.001

\*Prueba de t Student para comparación de medias de muestras independientes; EFAcU = Excreción fraccional de ácido úrico; FENa = Fracción excretada de sodio.

En el *cuadro V* se muestra la frecuencia de alteraciones metabólicas en suero y orina, por grupo de acuerdo a la presencia o ausencia de LU. La frecuencia de hipercalcemia ( $p = 0.011$ , RM = 6.38, IC95%: 1.13–46.83), hiperfosfatemia ( $p = 0.003$ , RM indeterminado) e hiperuricosuria ( $p < 0.001$ , RM = 17.76, IC95%: 8.83–36.21) mostraron diferencia entre los casos y los controles. El análisis de las frecuencias de las alteraciones metabólicas por grupo de edad y

según la presencia o ausencia de LU, sólo mostró diferencia significativa en la frecuencia de hiperuricosuria en los niños de los grupos II y III de edad ( $p = 0.004$  y  $0.04$ , en forma respectiva).

Se analizó la frecuencia de las alteraciones metabólicas en casos y controles por grupo de edad, presencia o ausencia de LU y la presencia de una alteración metabólica, dos o más alteraciones metabólicas y ausencia de alteraciones metabólicas. Al comparar la

**Cuadro II.** Características de los pacientes y resultados de las determinaciones séricas y urinarias en niños del Grupo II (edad entre 37 y 72 meses).

Parámetro	Casos (n = 31)	Controles (n = 62)	$p^*$
Edad (meses)	60 ± 15	60 ± 8	0.911
Peso (kg)	19.300 ± 9.800	18.600 ± 2.650	0.620
Talla (cm)	104 ± 13	105 ± 10	0.682
Sodio sérico (mEq/L)	145 ± 9	144 ± 3	0.607
Potasio sérico (mEq/L)	4.5 ± 0.4	4.8 ± 0.4	0.024
Calcio sérico (mg/dL)	10.0 ± 0.7	9.7 ± 0.7	0.054
Fósforo sérico (mg/dL)	4.9 ± 1.3	4.7 ± 0.7	0.280
Magnesio sérico (mg/dL)	2.1 ± 0.5	1.9 ± 0.4	0.134
Ácido úrico sérico (mg/dL)	3.4 ± 0.9	3.6 ± 1.2	0.579
Sodio urinario (mEq/L)	111 ± 59	113 ± 56	0.831
Potasio urinario (mEq/L)	26 ± 23	22 ± 16	0.356
Ca:Cr	0.33 ± 0.20	0.34 ± 0.38	0.826
Mg:Cr	0.19 ± 0.12	0.25 ± 0.35	0.383
P:Cr	1.22 ± 0.83	1.22 ± 1.13	0.997
EFAcU	0.66 ± 0.40	0.46 ± 0.40	0.026
FENa	1.03 ± 0.79	1.04 ± 1.22	0.961
[H <sup>+</sup> ] μmol/L	2.10 ± 2.57	2.80 ± 3.09	0.301

\*Prueba de t Student para comparación de medias de muestras independientes; EFAcU = Excreción fraccional de ácido úrico; FENa = Fracción excretada de sodio.

**Cuadro III.** Características de los pacientes y resultados de las determinaciones séricas y urinarias en niños del Grupo III (edad desde 73 a 120 meses).

Parámetro	Casos (n = 30)	Controles (n = 60)	$p^*$
Edad (meses)	98 ± 14	95 ± 15	0.357
Peso (kg)	27.800 ± 8.088	27.500 ± 8.834	0.903
Talla (cm)	121 ± 11	121 ± 12	0.991
Sodio sérico (mEq/L)	145 ± 3	145 ± 3	0.216
Potasio sérico (mEq/L)	4.5 ± 0.3	4.6 ± 0.4	0.169
Calcio sérico (mg/dL)	9.9 ± 0.8	9.8 ± 0.7	0.479
Fósforo sérico (mg/dL)	5.2 ± 1.1	4.5 ± 0.8	0.002
Magnesio sérico (mg/dL)	2.3 ± 1.42	2.0 ± 0.3	0.127
Ácido úrico sérico (mg/dL)	3.6 ± 1.0	3.4 ± 1.1	0.534
Sodio urinario (mEq/L)	129 ± 59	111 ± 63	0.202
Potasio urinario (mEq/L)	22 ± 16	18 ± 12	0.169
Ca:Cr	0.28 ± 0.17	0.24 ± 0.15	0.258
Mg:Cr	0.16 ± 0.08	0.15 ± 0.09	0.834
P:Cr	0.69 ± 0.37	0.79 ± 0.41	0.289
EFAcU	0.50 ± 0.23	0.36 ± 0.18	0.003
FENa	0.88 ± 0.52	0.90 ± 1.14	0.940
[H <sup>+</sup> ] μmol/L	2.56 ± 4.64	2.53 ± 3.03	0.962

\*Prueba de t Student para comparación de medias de muestras independientes; EFAcU = Excreción fraccional de ácido úrico; FENa = Fracción excretada de sodio.

frecuencia de estas alteraciones (sola o asociada) del total de casos (67%) entre las del total de controles (41.8%) se observó diferencia significativa,  $p = 0.0001$ ,  $RM = 2.84$ ,  $IC95\%: 1.59-5.09$  (Cuadro VI).

## DISCUSIÓN

La litiasis urinaria en niños, aunque se ha referido "rara" por algunos autores, es un problema frecuente de consulta médica en algunas poblaciones.<sup>3,5</sup> En Yucatán, la LU ocupa el segundo lugar como causa de consulta por problema de vías urinarias en niños, suele asociarse a infección urinaria, y algunos casos se han complicado con insuficiencia renal,<sup>8,24</sup> lo cual obliga a determinar las causas metabólicas de la misma para tomar las medidas pertinentes y así evitar las recurrencias y/o prevenir la aparición de la misma.

Los estudios sobre las causas metabólicas de la litiasis en niños, refieren a la hipercalcemia (57%), hiperoxaluria (9%), hipocitratemia (8.4%) e hiperuricosuria (2%) como las alteraciones más comunes observadas en la orina.<sup>5,10</sup>

Una de las limitantes de este estudio fue el no medir la citraturia y la oxaluria en los niños estudiados debido a que no se contaba en ese momento con los recursos de laboratorio para su determinación.

En este trabajo no se observaron diferencias significativas en los parámetros estudiados en suero, de los niños del grupo I; en los grupos II y IV fue más alto el potasio sérico en los controles, sin rebasar los límites de normalidad referidos en la literatura;<sup>22</sup> estos valores no se relacionaron con la excreción de potasio en la orina, de manera que resulta cuestionable su significancia clínica.<sup>25</sup> En el grupo III, la media de

**Cuadro IV.** Características de los pacientes y resultados de las determinaciones séricas y urinarias en niños del Grupo IV (de 121 hasta 180 meses).

Parámetro	Casos (n = 14)	Controles (n = 28)	$p^*$
Edad (meses)	150 ± 14	140 ± 14	0.060
Peso (kg)	43.285 ± 9.814	38.057 ± 10.071	0.118
Talla (cm)	140 ± 8	139 ± 10	0.950
Sodio sérico (mEq/L)	145 ± 3	144 ± 1	0.579
Potasio sérico (mEq/L)	4.2 ± 0.2	4.6 ± 0.3	< 0.001
Calcio sérico (mg/dL)	9.9 ± 0.8	9.8 ± 0.5	0.650
Fósforo sérico (mg/dL)	4.2 ± 0.9	4.7 ± 0.8	0.106
Magnesio sérico (mg/dL)	2.3 ± 0.5	3.9 ± 1.3	0.347
Ácido úrico sérico (mg/dL)	4.4 ± 1.4	3.9 ± 1.3	0.243
Sodio urinario (mEq/L)	119 ± 87	112 ± 56	0.757
Potasio urinario (mEq/L)	17 ± 16	17 ± 9	0.929
Ca:Cr	0.41 ± 0.54	0.22 ± 0.08	0.071
Mg:Cr	0.23 ± 0.38	0.12 ± 0.03	0.108
P:Cr	0.63 ± 0.27	0.71 ± 0.23	0.326
EFAcU	0.44 ± 0.13	0.34 ± 0.13	0.023
FENa	0.64 ± 0.29	0.60 ± 0.26	0.628
[H <sup>+</sup> ] μmol/L	1.73 ± 2.54	2.86 ± 2.23	0.162

\*Prueba de t Student para comparación de medias de muestras independientes; EFAcU= Excreción fraccional de ácido úrico; FENa = Fracción excretada de sodio.

**Cuadro V.** Frecuencia y porcentaje de alteraciones metabólicas en los sujetos estudiados con y sin litiasis urinaria.

Alteración metabólica	Con litiasis n = 85	Sin litiasis n = 170	$p$
Hipercalcemia	6 (7.1%)	2 (1.1%)	0.011 <sup>a</sup>
Hiperfosfatemia	5 (5.9%)	0 (0)	0.003 <sup>b</sup>
Hiperuricemia	2 (2.4%)	8 (4.6%)	0.361
Hipercalcemia	38 (22.9%)	56 (23.6%)	0.066
Hipomagnesiuria	16 (9.6%)	26 (11.0%)	0.473
Hiperfosfatemia	12 (7.2%)	29 (12.2%)	0.546
Hiperuricosuria	70 (42.2%)	41 (17.3%)	< 0.001 <sup>c</sup>
Hipernatriuria	29 (34.1%)	41 (23.6%)	0.202

<sup>a</sup>RM = 6.38, IC 95%: 1.13 - 46.83; <sup>b</sup>RM = indeterminado; <sup>c</sup>RM = 17.76, IC 95%: 8.83-36.21).

**Cuadro VI.** Frecuencia de alteraciones metabólicas según presencia o ausencia de LU, por grupo de edad y número de alteraciones metabólicas observadas en los sujetos de estudio.

Alteración metabólica	≤ 36 meses		37 a 72 meses		73 a 120 meses		121 a 180 meses		Total*	
	Con LU n = 10	Sin LU n = 20	Con LU n = 31	Sin LU n = 62	Con LU n = 30	Sin LU n = 60	Con LU n = 14	Sin LU n = 28	Con LU n = 85	Sin LU n = 170
Única	5 (50%)	4 (20%)	18 (58%)	18 (29%)	9 (30%)	16 (27%)	6 (43%)	10 (36%)	38 (45%)	48 (28%)
Más de una	1 (10%)	2 (10%)	4 (13%)	10 (16%)	11 (37%)	8 (13%)	3 (21%)	3 (11%)	19 (22%)	23 (14%)
Sin alteraciones	4 (40%)	14 (70%)	9 (29%)	34 (55%)	10 (33%)	36 (60%)	5 (36%)	15 (53%)	28 (33%)	99 (58%)

\* El análisis estadístico muestra diferencia significativa al comparar el total de las frecuencias de las alteraciones metabólicas entre los casos y los controles.  $p = 0.0001$ ,  $RM = 2.84$ ,  $IC95\%: 1.59-5.09$ .

fósforo sérico presentó diferencia significativa entre casos y controles ( $p < 0.05$ ), al igual que la frecuencia de hiperfosfatemia al analizarla de manera global; esta significancia se pierde al efectuar el análisis por grupo de edad. Respecto de la fosfatemia, no se observó diferencia al comparar casos y controles.

Analizando los parámetros urinarios, aunque la calciuria no mostró diferencia significativa, el comparar los casos y controles de los cuatro grupos, en los grupos de edad II, III y IV la media de la calciuria estuvo por arriba del valor máximo aceptado como normal (0.20 mg/mg);<sup>26</sup> ésta podría ser un factor predisponente para la presentación de la enfermedad en la población de estudio, ya que se describe hasta en el 57% de los pacientes pediátricos con LU.<sup>5</sup>

La excreción de ácido úrico en el grupo I, no mostró diferencia significativa al comparar los niños con LU contra los niños sin LU; sin embargo, la media de la uricosuria en los casos, es mayor a lo reportado en niños sanos (0.56 mg/dL FG).<sup>21</sup> En el grupo II, la uricosuria de los casos fue mayor a la observada en el grupo I, y al igual que en los grupos III y IV, ésta difirió de la observada en los controles ( $p < 0.05$ ).

Si se analizan las frecuencias de las alteraciones metabólicas en función de la ausencia o presencia de LU (Cuadro V), la hipercalcemia, hiperfosfatemia e hiperuricosuria muestran diferencias significativas; sin embargo, cabe hacer notar la frecuencia de hipercalciuria en ambos grupos, aunque no haya diferencia estadística.

En este sentido, se refiere que el ácido úrico es el centro de nucleación de todos los cálculos urinarios<sup>27</sup> y que a partir de éste se depositan otros compuestos (oxalato, fosfatos, etc.) que aumentan el tamaño de los litos; este dato, aunado al hallazgo de hiperuricosuria en los casos de todos los grupos de edad, sugieren que la hiperuricosuria es el punto de partida para el desarrollo de la litiasis urinaria en los niños incluidos en el estudio, a lo cual se añaden otros factores metabólicos de riesgo, predisponentes.

No se debe pasar por alto la frecuencia de alteraciones metabólicas, única o en combinación, que aunque se observa con mayor frecuencia en los casos, involucra a más del 40% de los controles, lo que sugiere la posibilidad de otro factor de riesgo no estudiado (hipocitraturia e hiperoxaluria) que estuviera influyendo en la presentación de la enfermedad. Observaciones en adultos con LU, de Yucatán, muestran que el 61.5% tiene hipocitraturia,<sup>28</sup> lo que obliga a estudiar en un futuro, la citraturia en los niños de esta población.

También se ha mencionado al pH urinario bajo como un factor predisponente,<sup>29</sup> pero únicamente en el grupo I se observó diferencia estadísticamente significativa en la concentración de hidrogeniones en la orina, al comparar los casos con los controles; sin embargo, si se observa el pH urinario medio de la población estudiada, tiende a ser ácido ( $pH = 5.5$ ), lo que aunado a la uricosuria, aumenta la probabilidad del desarrollo de urolitiasis.

Existe diferencia en la incidencia de cálculos que contienen ácido úrico con variaciones que van del 5 al 30%;<sup>12</sup> un estudio efectuado en cálculos urinarios de 40 niños de Yucatán, atendidos en el Hospital General O'Horán muestra, mediante análisis fisicoquímico, que el 88% de los cálculos contiene ácido úrico, y el análisis con espectroscopia infrarroja de esos mismos cálculos muestra que el 85% contiene ácido úrico;<sup>30</sup> aunado a ello, se describe hiperuricosuria en recién nacidos sanos de esta misma población, alimentados con leche materna en forma exclusiva,<sup>31</sup> lo que sustenta la hipótesis sobre la hiperuricosuria como alteración primaria para la formación de los cálculos urinarios.

En los últimos dos años se ha registrado un promedio de 66 casos nuevos/año de LU en niños (Medina M, observación personal), por lo que es necesario continuar con estudios para determinar otros factores predisponentes y establecer estrategias de prevención más específicas; en la actualidad se continúa tra-

bajando en el estudio de los factores de riesgo metabólico, incluyendo oxalatos y citratos en pacientes pediátricos con y sin litiasis urinaria.

En resumen, de acuerdo a los resultados de este estudio y considerando sus limitaciones, la uricosuria es la alteración metabólica más evidente, que junto con el pH urinario ácido y la calciuria, son los factores predisponentes para litiasis en los casos estudiados; por su parte los niños sin litiasis urinaria podrían considerarse sujetos en riesgo de padecer la enfermedad, por lo tanto es conveniente continuar el desarrollo de otros estudios que incluyan la determinación de citratos y oxalatos en orina de la población pediátrica, del estado de Yucatán.

### AGRADECIMIENTOS

El proyecto fue financiado por la Fundación Mexicana para la Salud Capítulo Peninsular A.C.

### REFERENCIAS

1. Areses-Trapote R, Urbieta-Garagorri M, Ubetagoyena-Arrieta M, Mingo-Monge T, Urruebarrena-Lizarraga D. Evaluación de la enfermedad renal litiásica. Estudio metabólico. *Anales de Pediatría*. 2004; 61: 418-27.
2. Scott R. Epidemiology of stone disease. *Br J Urol*. 1985; 57: 491-7.
3. Polinsky M, Kaiser B, Baluarte J. Urolitiasis en la infancia. *Clin Pediatr Nort Am*. 1987; 3: 731-58.
4. Langman C, Moore E. Pediatric urolithiasis. In: Chester E (editor). *Pediatric Kidney Disease*. 2ª Boston, USA: Little Brown; 1992: 2005-14.
5. Erbagci A, Binnur A, Yilmaz M, Yagci F, Tarakcioglu M, Yurtseven C, et al. Pediatric urolithiasis. Evaluation of risk factors in 95 children. *Scand J Urol Nephrol*. 2003; 37: 129-33.
6. Villegas J, Villatoro C, Moussali L. Litiasis urinaria en niños. *Rev Mex Ped*. 1980; 48: 489-97.
7. García C, Arnalde J, Romero F, García R, Sandoval R, Correa C. Litiasis urinaria en pediatría. *Bol Med Hosp Infant*. 1973; 30: 681-712.
8. Medina-Escobedo M, Medina-Escobedo C, Martín-Soberanis G. Frecuencia de las enfermedades del sistema urinario en niños atendidos en un Hospital General en Yucatán, México. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2004; 61: 482-88.
9. Gordillo P. Nefrolitiasis e hipercalcemia. En: Gordillo P editor). *Nefrología Pediátrica*. México: Mosby-Doyma; 1996: 312-19.
10. Coward R, Peters C, Duffy P, Corry D, Kellett M, Choong S, et al. Epidemiology of paediatric renal stone disease in the UK. *Arch Dis Child*. 2003; 88: 962-5.
11. Milosevic D, Batinic D, Konjevoda P, Blau N, Stambuk N, Nizic L, et al. Analysis of calcium, oxalate, and citrate interaction in idiopathic calcium urolithiasis in children. *J Chem Inf Comput Sci*. 2003; 4: 1844-7.
12. Moe O, Abate N, Sakhaee K. Pathophysiology of uric acid nephrolithiasis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2002; 31: 895-914.
13. La Manna A, Polito C, Marte A. Hyperuricosuria in children: clinical presentation and natural history. *Pediatrics*. 2001; 16: 398-411.
14. Ratan S, Bhatnagar V, Mitra D, Basu N, Malhotra L. Citrate excretion in idiopathic nephrolithiasis. *Indian Pediatrics*. 2002; 39: 819-25.
15. Álvarez MV, Traba ML, Rapado A. Metabolismo del ácido cítrico. Su interés en la clínica. *Rev Clin Esp*. 1992; 191: 343.
16. Kit LC, Filler G, Pike J, Leonard M. Pediatric Urolithiasis: experience at a tertiary care pediatric hospital. *Can Urol Assoc J*. 2008; 2: 381-6.
17. Martín LA, Cuppari L, Cunha MA, Schor N, Heiberg IP. Potassium and sodium intake and excretion in calcium stone forming patients. *J Rev Nutr*. 1998; 8: 127-31.
18. Mizushima S, Tsuchida K, Yamori Y. Preventive nutritional factors in epidemiology: interaction between sodium and calcium. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1999; 26: 573-5.
19. Sakhaee K, Harvey JA, Padalino PK, Whitson P, Pak CY. The potential role of salt abuse on the risk for kidney stone formation. *J Urol*. 1993; 150 (2 Pt1): 310-2.
20. 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 Ped*. 1997; 131: 252-8.
21. Baldree LA, Stapleton B. Metabolismo del ácido úrico en niños. *Clin Pediatr Nort Am*. 1990; 2: 409-39.
22. Gordillo PG, Mota HF, Velázquez JL. *Valores normales en plasma, sangre o suero*. Apéndice VI. En: Gordillo PG, Mota HF, Velázquez JL (eds). *Diagnóstico y terapéutica de trastornos renales y electrolíticos en niños*. México: Ed. Med Bol Hosp Infant Mex; 1975: 521-4.
23. Pérez J. Alteraciones del magnesio y del fósforo. Hiperfosfatemia. Capítulo 73. Disponible en: <http://departamentos.unican.es/med&psiq/MI/Capitulo%2073.pdf>. Consultado: 22 noviembre 2008.
24. Medina-Escobedo M, León-Burgos V, Duarte A, Villanueva-Jorge S. Insuficiencia renal secundaria a litiasis urinaria en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2006; 63: 395-401.
25. Osorio A, Alon U. The relationship between urinary calcium, sodium and potassium excretion and the role of potassium in treating idiopathic hipercalcemia. *Pediatrics*. 1997; 100: 675-81.
26. Gillespie R, Stapleton F. Litiasis renal en niños. *Ped Rev (español)*. 2004; 25: 348-58.
27. Fleish H. Mechanisms of stone formation: role of promoters and inhibitors, En: Danielson B, editor: *Proceedings of the symposium on urolithiasis*. Sweden: Wellcome; 1979: 53-66.
28. Medina-Escobedo M, González-Herrera L, Villanueva-Jorge S, Gala-Trujano E, Salazar-Canul M, Martín-Soberanis G. Association of polymorphisms Ala62Thr in ZNF365 gene and Taq I and Fok I in VDR gene with metabolic alterations in adults with urolithiasis from Yucatan, Mexico. *Eur J Hum Gen*. (Abstract P06.304) 2008; 16 (Suppl 2): 358.
29. Murayama T, Sakai N, Yamada T, Tacaño T. Role of the diurnal variation of urinary pH and urinary calcium in urolithiasis. A study in out patients. *Int J Urol*. 2001; 8: 525-32.
30. Ceballos K. *Análisis físicoquímico y de espectroscopia infrarroja del cálculo renal en pacientes pediátricos con litiasis del Hospital General O'Horán*. Tesis. Universidad Autónoma de Yucatán. Mérida, Yucatán, México. 2001.
31. Medina-Escobedo M, Villanueva-Jorge S, Salazar-Canul M, Medina-Escobedo C, Prado-Cuellar A. Evaluación de factores de riesgo litogénico en neonatos sanos. *Bioquímica*. 2008; 33: 103-8.