

UROLITÍASIS: AVANCES Y ENFOQUE PEDIÁTRICO

Maria Goretti M. G. Penido MD, PhD

Jefa de la Unidad de Nefrología Pediátrica del Centro de Nefrología de la Santa Casa de Belo Horizonte

Profesora Asociada del Departamento de Pediatría

Facultad de Medicina - Universidad Federal de Minas Gerais

Unidad de Nefrología Pediátrica - Hospital de las Clínicas

Directora del Departamento de Nefrología Pediátrica de la Sociedad Brasileña de Nefrología



7o Congreso Argentino de Nefrología Pediátrica

Buenos Aires, 2018



“Sin conflictos de interés”



La agenda de hoy es:

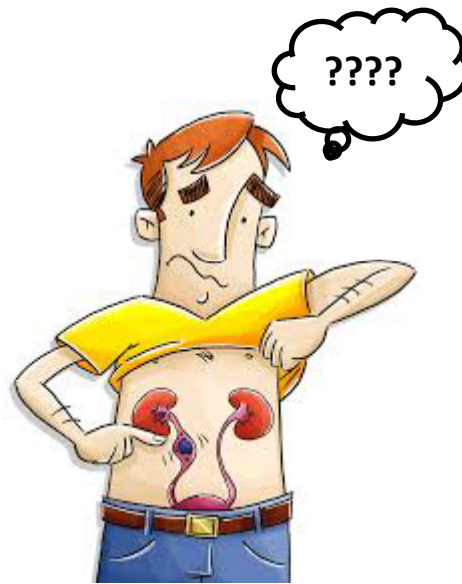
1. Introducción
2. Importancia del problema
3. Tendencias epidemiológicas
4. Factores de riesgo
5. Peculiaridades
6. Presentación clínica
7. Diagnóstico metabólico
6. Complicaciones a largo plazo de la HCa
7. Tratamiento
8. Avances:
 - ✦ Fisiopatogénesis
 - ✦ Tratamiento
 - ✦ Factores de riesgo
9. Recomendaciones





Introducción

La urolitiasis es una enfermedad?



Neoplasias

Enfermedades
Óseas

Enfermedad
Renal
Crónica

Síndrome
Metabólico

Sedentarismo
Estrés
Tabaco
Dislipidemia

MULTIFACTORIAL

**EPIFENOMENO DE
DESORDEN SISTÉMICO
O ANORMALIDADES
METABÓLICAS PRIMARIAS**

Hipertención
arterial

Infección
urinaria

Enfermedades
intestinales

Enfermedades
Endocrinas

Obesidad



**Transtornos
Metabólicos
Primarios**

**Error Inato
del
Metabolismo**

Cistinuria

**Otras causas
secundarias**

**Raquitismo
Hipofosfatémico
con Hiper calciuria**

MULTIFACTORIAL

**EPIFENOMENO DE
DESORDEN SISTÉMICO
O ANORMALIDADES
METABÓLICAS PRIMARIAS**



**Síndrome de
Bartter**

**Acidosis
Tubular
Renal Distal**

**Enfermedad
de Dent**

**Síndrome de
Lowe**

**Hipomagnesemia
Familiar con
Hiper calciuria y
Nefrocalcinosis**

Kidney Int. 2015 December ; 88(6): 1240–1249. doi:10.1038/ki.2015.254.

Do Kidney Stone Formers Have A Kidney Disease?

Anna L. Zisman, M.D.¹, Andrew P. Evan, Ph.D², Fredric L. Coe, M.D.¹, and Elaine M. Worcester, M.D.¹

★ Datos epidemiológicos: fuerte asociación con ERC

Vupputuri S et al. *Ann Epidemiol.* 2004; 14:222–228; Gillen DL et al. *Kidney Int* 2005; 67:685–690
Shoag J et al. *J Urol* 2014; 192:1440–1445; Stankus N et al. *Urol Res.* 2007; 35:83–87
Saucier et al. *Am J Kidney Dis* 2010; 55:61–68; Alexander RT et al. *BMJ.* 2012; 345:e5287
El-Zoghby ZM et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:1409–1415

- ★ Si la enfermedad renal es ↓TFG: HP1 y la cistinuria son manifestaciones renales.
- ★ Si la enfermedad renal es anomalía tisular: los formadores de cálculos tienen enfermedad renal.



Pregunta principal:

¿Cómo utilizar nuestros conocimientos actuales para mejor identificar a los pacientes de riesgo de complicaciones renales?



La importancia del problema

“stone boom” DEL NUEVO MILENIO

**5 A 12% DE LA POBLACIÓN
MUNDIAL!!!**

Asplin JR. Nephrolithiasis: introduction. Semin Nephrol 2008; 28: 97-8

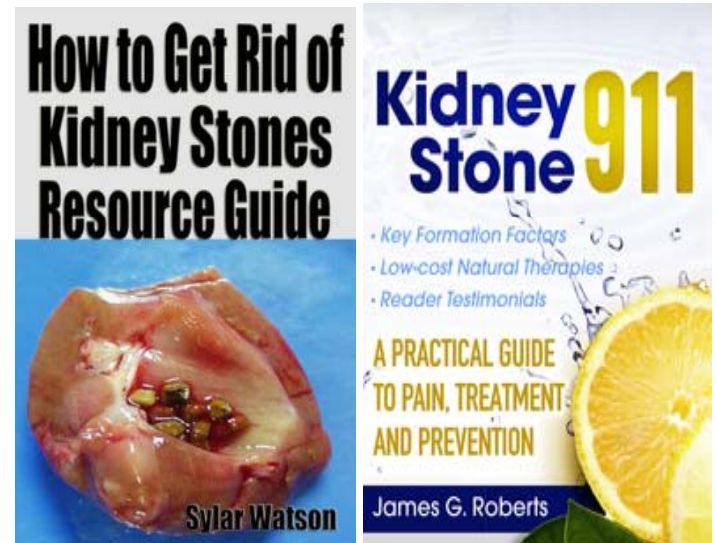
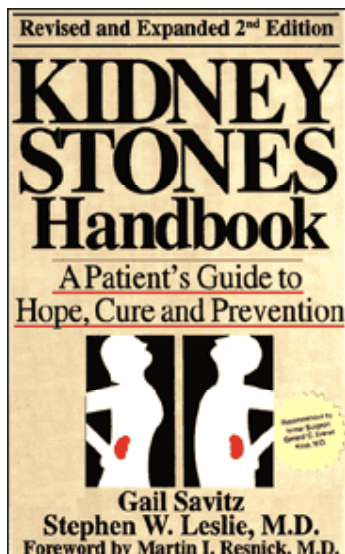
Romero V et al. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence,
and associated risk factors. Rev Urol 2010; 12: e86

Tasian GE et al. Annual Incidence of Nephrolithiasis among Children and Adults in South Carolina
from 1997 to 2012. Clin J Am Soc Nephrol. 2016, 11(3):488-496

LA IMPORTANCIA DEL PROBLEMA

Aumento mundial de la incidencia y prevalencia de la urolitiasis → **“stone boom”**

- ★ Estilo de vida moderno
 - Hábitos alimentarios
 - Hábitos de vida
- ★ Desconocimiento médico sobre la metafilaxis
- ★ Herencia
- ★ Anormalidades metabólicas y las iónicas urinarias
- ★ Otros (anomalías conjenitas e estructurales del trato urinário, ITU, etc)



- Penido et al (2013) Pediatric Primary Urolithiasis: 12-Year Experience at a Midwestern Children's Hospital. J Urol 189:1493-1497
- Dwyer et al (2012) Temporal Trends in Incidence of Kidney Stones Among Children: A 25-Year Population Based Study. J Urol 2012; 188: 247-252
- Sas et al (2010) Incidence of kidney stones in children evaluated in the ER is increasing. J Pediatr 157:132-37
- Yasui et al. Prevalence and epidemiological characteristics of urolithiasis in Japan: national trends between 1965-2005. Urology 71:209-213
- VanDervoort et al (2007) Urolithiasis in pediatric patients: a single center study of incidence, clinical presentation and outcome. J Urol 177:2300-2305
- Edvardsson et al (2005) High incidence of kidney stones in Icelandic children. Pediatr Nephrol 20:940-944



Tendencias epidemiológicas

TENDENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS RECIENTES

•Carolina del Sur, EEUU: el riesgo de cálculos urinarios durante la infancia se duplicó de 1997 a 2012 (Tasian et al. Clin J Am Soc Nephrol 11: 488-496, 2016)

•Carolina del Sur, EEUU: Incidencia de urolitiasis en niños <18 años fue 7,9 / 100.000 en 1996, y aumentó a 18,5 / 100.000 en 2007, mayor en niñas vs niños, y en adolescentes (Sas et al., J Pediatr 157:132-137, 2010)

•Japón: 17,7 / 100.000 en el sexo masculino y 12,4 / 100.000 en el sexo femenino entre 10-19 años (Yasui et al. Urology 71:209–213, 2008)

•Islandia: La incidencia en niños <18 años fue 6,6 / 100.000 (Edvardsson et al. Pediatr Nephrol 20:940–944, 2005)

•EEUU: 1/685 internaciones pediátricas, y más del 50% son <13 años (Bush et al. J Urol 183:1151-1156 ,2010)

•NY: Incidencia aumentó casi cinco veces durante la última década (VanDervoort et al. J Urol 177:2300-2305, 2007)

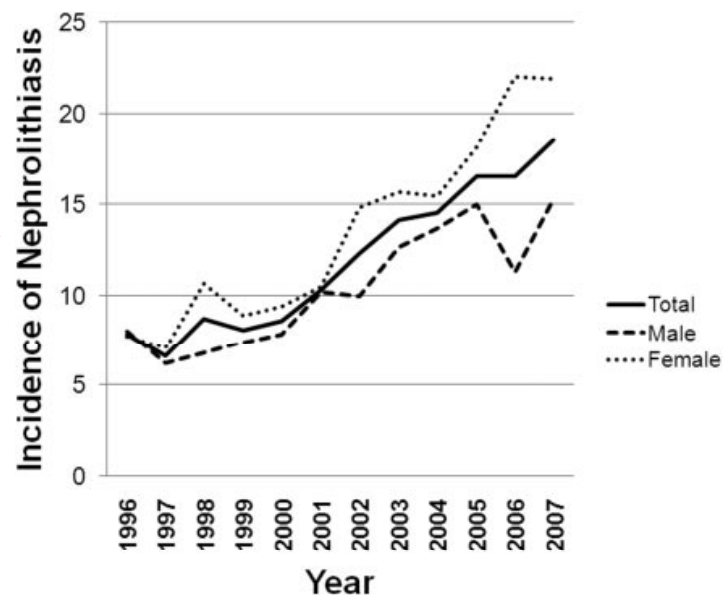


Figure 2. Incidence of nephrolithiasis by sex. In 2007, the incidence of nephrolithiasis for girls was 21.9 versus 15.3 for boys, which reflects a change from the similar incidence (7.7 versus 8.0) observed in 1996. Incidence is expressed as number of unique cases of nephrolithiasis per 100 000 children from each specific demographic.

Sas et al. J Pediatr 157:132-7, 2010



TENDENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS RECIENTES

Journal of Urology

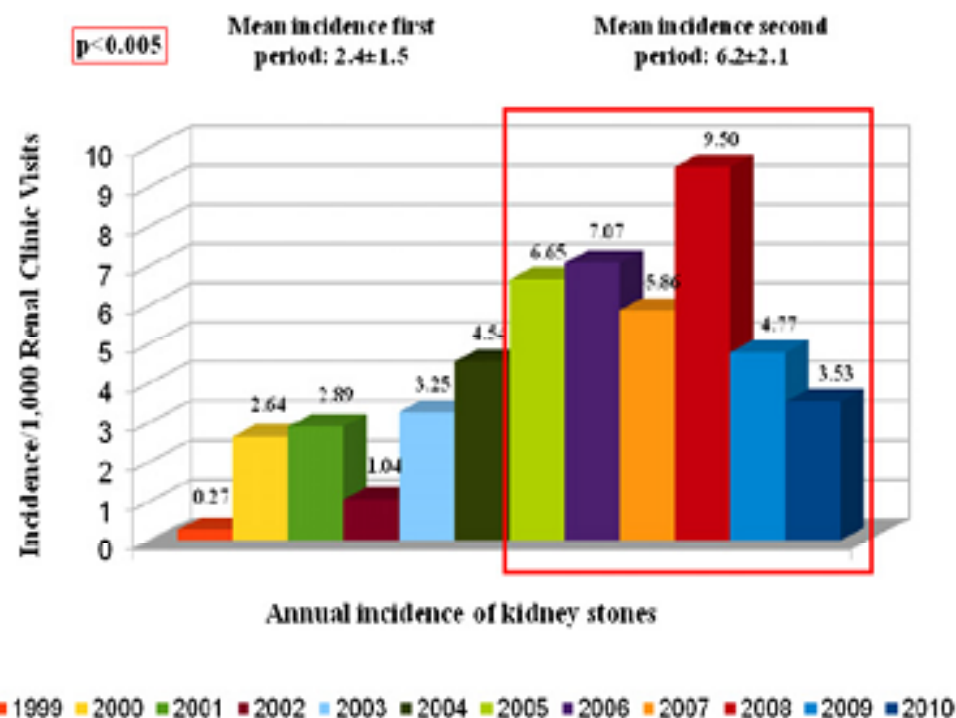
Pediatric Primary Urolithiasis: 12-Year Experience in a Midwestern Children's Hospital

Maria Goretti M. G. Penido,* Tarak Srivastava and Uri S. Alon

THE JOURNAL OF UROLOGY[®]

Vol. 189, 1493-1497, April 2013

Este estudio mostró que la incidencia anual de la urolitiasis primaria en niños y adolescentes se triplicó de $9,7 \pm 6,4$ a $27,3 \pm 8,0$



Annual incidence of primary pediatric urolithiasis per 1,000 renal clinic visits at Children's Mercy Hospital and Clinics, 1999 to 2010.

TENDENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS RECIENTES

Pediatric Nephrology

<https://doi.org/10.1007/s00467-018-3947-x>

ORIGINAL ARTICLE



Incidence of kidney stone disease in Icelandic children and adolescents from 1985 to 2013: results of a nationwide study

Published online: 06 April 2018

Vidar O. Edvardsson^{1,2} • Solborg E. Ingvarsdottir^{1,2} • Runolfur Palsson^{1,3} • Olafur S. Indridason³

Conclusión:

Los autores observaron un aumento significativo de la incidencia de la urolitiasis pediátrica, especialmente en las adolescentes femeninas de 13 a 17 años.



Factores de riesgo y especulación

AUMENTO DE LA INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE LA UROLITIASIS PEDIÁTRICA: ¿POR QUÉ?

Especulaciones:

- ❖ Obesidad: ↑ incidencia de cálculos de ácido úrico debido a ↓ del pH urinario consecuente a resistencia a la insulina → Datos no consistentes para los niños.
- ❖ Mejora de los métodos de diagnóstico de imagen (TC)?
- ❖ Calentamiento global: ?
- ❖ Cambios en los hábitos dietéticos:
 - ❖ ↓ ingesta de líquidos: precipitación de sustancias litogénicas
 - ❖ ↓ ingesta de calcio
 - ❖ ↑ ingesta de proteínas
 - ❖ ↓ ingesta de potasio y citrato (frutas y vegetales)
 - ❖ ↑ ingesta de sodio (probablemente el mayor responsable)

Hernandez JD et al. JAMA Pediatr 69:964-970, 2015
Sas D. CJASN 6:2062-2068, 2011



SOBREPESO / OBESIDAD

Los estudios sugieren que el sobrepeso / obesidad están relacionados con la formación de cálculos: resistencia a la insulina ↓ producción amoniaco tubular ↑ H+ libre → orina ácida → precipitación del ácido úrico → **Datos no consistentes para los niños**

(Sas D (2011) CJASN; 6:2062-2068)

Journal of Urology

Pediatric Primary Urolithiasis: 12-Year Experience in a Midwestern Children's Hospital

Maria Goretti M. G. Penido,* Tarak Srivastava and Uri S. Alon

THE JOURNAL OF UROLOGY

Vol. 189, 1493-1497, April 2013

Our study similarly demonstrated that only 15% of patients were overweight, a value not different from that observed in the normal pediatric population.

**Prevalencia del exceso de peso entre los niños:
US 20 - 25%, Brasil 10 - 15%**

In the current study, although American children were heavier (Table 2), the percentage of those being overweight did not exceed the percentage in the general pediatric school-age population of 17.0% per recent data from the Centers for Disease Control and Prevention.²² Although national data regarding obesity in the Brazilian pediatric population were not fully available, a recent school-based cross-sectional study by Silva et al²³ involving 41 654 students showed that the growth in body weight, height, and BMI in urban areas is increasingly similar to those reported in developed countries. It is thus possible that body weight in stone forming children is a reflection of that in the general population in that location, and it is not by itself a cause for the increase in incidence of urolithiasis in the pediatric population in either country.²³

American and Brazilian Children With Primary Urolithiasis: Similarities and Disparities

Global Pediatric Health
January-December 2014: 1-6
© The Author(s) 2014
DOI: 10.1177/2333794X14561289

**Maria Goretti Moreira Guimarães Penido, MD, PhD¹,
Marcelo de Sousa Tavares, MD, PhD¹,
Milena Maria Moreira Guimarães, MD, PhD¹, Tarak Srivastava, MD²,
and Uri Saggie Alon, MD²**

Table 2. Demographic and 24-Hour Urine Biochemistries in American and Brazilian Children With Urolithiasis³.

	American Children (n = 222)	Brazilian Children (n = 190)	P
Age at diagnosis (years)	11.8 ± 3.8	8.2 ± 3.2	NS
Male	48%	51%	NS
BMI z score	0.36	0.01	.001
Overweight (z score > 2)	15%	2%	.00001
Imaging technique US/CT	73%/27%	98%/2%	.001
Low urine output	63%	49%	.004
Hypercalciuria	47%	69%	.001
High calcium/citrate ratio	54%	41%	.009
Hypocitraturia	10%	9.5%	NS
Hyperuricosuria	6.4%	9.5%	NS
Idiopathic absorptive hyperoxaluria	1.4%	1.6%	NS
Cystinuria	0.5%	1.0%	NS
No abnormality	9.0%	13.0%	NS

Abbreviations: BMI, body mass index; US, ultrasound; CT, computed tomography.

³Quantitative abnormal values are provided in Table 1. In some children more than one abnormality was detected.

Clinical, demographic, and laboratory characteristics of children with nephrolithiasis

Urolithiasis. 2016 Jun; 44(3): 241–246.

David J. Sas¹ · Lauren J. Becton² · Jeffrey Tutman³ · Laura A. Lindsay⁴ · Amy H. Wahlquist⁵

Our data suggest that obesity is not a risk factor for pediatric nephrolithiasis. In fact, our pediatric stone formers have a lower BMI on average than our general pediatric population. While adult nephrolithiasis literature suggests that higher BMI increases risk for nephrolithiasis [17, 18], pediatric studies examining the relationship between higher BMI and risk for kidney stones in children have been mixed [19, 20]. To further complicate matters, the two studies performed to describe urinary stone risk factors related to BMI in children ended up with widely varying (in the case of oxalate excretion, completely opposite) results [21, 22].

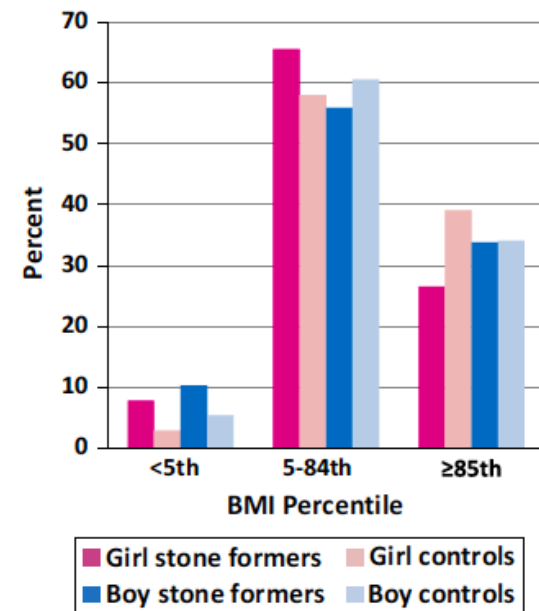


Fig. 3 Percent of girl and boy stone formers and controls who are underweight (<5th percentile BMI), normal (5–84 percentile BMI) and overweight or obese (≥85th percentile BMI). Girl stone formers are less likely to be overweight or obese than boy stone formers

EFFECTO DEL USO DE LA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

¿TC aumentó el diagnóstico de cálculos urinarios en los niños?

✧ TC aumentó el diagnóstico de cálculos urinarios en niños

Dwyer et al (2012) Temporal Trends in Incidence of Kidney Stones Among Children: A 25-Year Population Based Study. J Urol 188: 247

✧ TC no aumentó el diagnóstico de cálculos urinarios en niños

Clayton and Pope (2011) The increasing pediatric stone disease problem. Ther Adv Urol 3: 3



EFEECTO DEL USO DE LA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

Journal of Urology

Pediatric Primary Urolithiasis: 12-Year Experience in a Midwestern Children's Hospital

Maria Goretti M. G. Penido,* Tarak Srivastava and Uri S. Alon

Table 2. Demographic and clinical data of 222 pediatric patients with primary urolithiasis

	No (%)
Gender	
Male	106 (48)
Female	116 (52)
Age at diagnosis (years)	11.8±3.8 (0.24-18.7)
BMI (kg/m ²)	21.7±5.7 (13.2-43.9)
Overweight (BMI Z-score>2)	34 (15)
Imaging technique used	
Ultrasound	161 (73)
Computerized Tomography	61 (27)

EFECTO DEL USO DE LA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

Uso de TC helicoidal para → diagnóstico de imágenes

Editorial

Use of computed tomography (CT) for urolithiasis in pediatric patients

Transl Pediatr 2015;4(1):33-35

Angela Gupta, Miguel Castellan

Division of Pediatric Urology, Children's Urology Associates, Miami Children's Hospital, University of Miami, Miami, FL 33155, USA

Correspondence to: Miguel Castellan, MD. 3200 SW 60 Ct, Suite: 104, Miami, FL 33155, USA. Email: miguel.castell@gmail.com.

Abstract: Numbers of annual CT examinations have been increasing incrementally each year during the last 10-20 years. Use of unenhanced CT has been increasingly used for evaluation of urolithiasis, and concern had been raised about the risks of increased radiation exposure in pediatric patients. Sensitivities and specificity for ureteral stones on conventional CT have been reported up to 98-100%, respectively. Low dose protocols have been developed with the goal of reducing radiation dose with adequate image quality. Although the sensitivity and the specificity of CT is the highest, many can be diagnosed with combination of KUB and ultrasound. CT can be utilized in equivocal cases. Low-dose radiation CT protocols have been reported with high sensitivity and specificity and should be used in pediatric patients when a CT scan is needed.

EFEECTO DE LA TEMPERATURA AMBIENTAL

Urolithiasis (2016) 44:529–537
DOI 10.1007/s00240-016-0896-3

ORIGINAL PAPER

Clinical relevance of seasonal changes in the prevalence of ureterolithiasis in the diagnosis of renal colic

Hiroki Fukuhara¹ · Osamu Ichianagi² · Hiroshi Kakizaki¹ · Sei Naito² · Norihiko Tsuchiya²

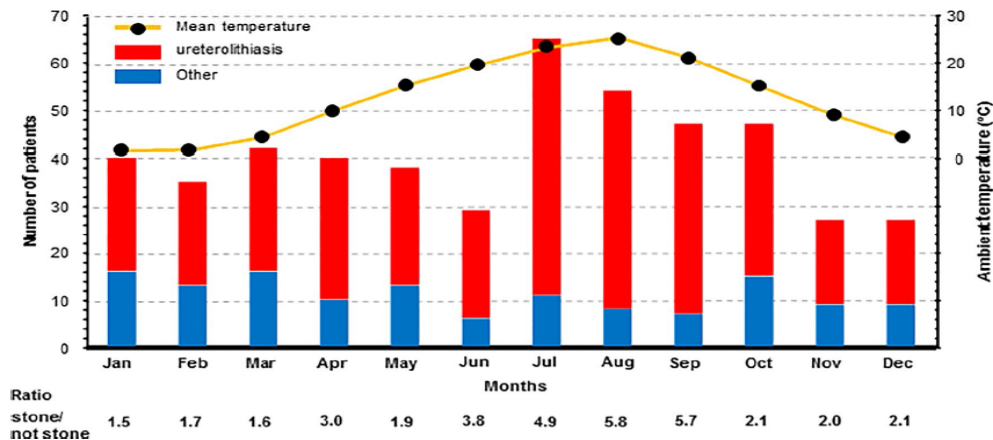


Fig. 1 Number of patients with back, flank, or lower abdominal pain visiting the emergency department per month from 2007 to 2015, and the mean ambient temperature in Sakata, Japan, throughout the year. The incidence of ureteral stones varied in parallel with ambient

temperature and peaked during the hot season. The number of non-ureteral stone patients did not vary in the same manner, but remained relatively constant throughout the year

EFEECTO DE LOS HÁBITOS ALIMENTARIOS: CALCIO

El estudio mostró un riesgo aumentado de cálculos en aquellos que ingieren menos Ca en la dieta. (cohorte con **45.619** hombres, 40-75 años de edad, sin historia de UL, 4 años seguimiento ⇒ 505 casos de cálculos se han documentado)

Incidencia y riesgo relativo de cálculos renales sintomáticos en relación con la ingesta de calcio

	G-1	G-2	G-3	G-4	G-5	Qui p
Cálcio (mg)	< 605	605 - 722	723 - 848	849 - 1049	≥ 1050	
Inc/100.000 personas/año	435	310	279	266	243	
Nº de casos	139	102	93	89	82	
RR/Idade	1,0	0,71	0,64	0,61	0,56	-4,37 < 0,001
RR/multi-variables	1,0	0,74	0,68	0,68	0,66	-2,38 < 0,01

Curhan et al (1993) A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. N Engl J Med 328:833-888

EFECTO DE LOS HÁBITOS ALIMENTARIOS: PROTEÍNA, POTASIO Y LÍQUIDOS

Riesgo relativo de UL sintomática en relación al consumo de proteína animal, potasio e ingestión hídrica

	G-1	G-2	G-3	G-4	G-5	Qui p
Proteína animal (g/L)	< 50	51-58	59-66	67-76	> 77	
RR multi-variábles	1,0	0,97	1,41	1,07	1,33	1,99 < 0,05
Potássio g/d	< 2,8	2,9-3,3	3,4-3,6	3,6-4,0	> 4,1	
RR	1,0	0,82	0,74	0,69	0,49	-4,35 < 0,001
Líquidos L/día	< 1,2	1,2-1,6	1,7-2,0	2,1-2,5	> 2,6	
RR	1,0	0,96	0,95	0,89	0,71	-2,95 < 0,001

Curhan et al (1993) A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. N Engl J Med 328:833-888

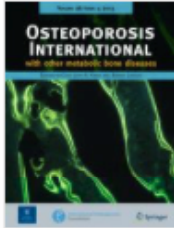
EFFECTO DE LOS HÁBITOS ALIMENTARIOS: PROTEÍNA

Table 2 Bone densitometry parameters in lumbar spine, whole body, and femoral neck in G1 and G2 (*BMC* bone mineral content, *BMCh* BMC corrected for height of the vertebra, *BMCw* BMC corrected for width of the vertebra, *BMD* bone mineral density, *BMDvol* BMD corrected for volume of the vertebra)

Parameters	Median (Min, Max)		<i>p</i> *
	G1	G2	
Lumbar spine			
BMC (g)	13.4 (5.6, 51.2)	16.7 (8.7, 52.8)	<0.01
BMCh (g/cm)	2.0 (1.2, 5.8)	2.3 (1.3, 5.2)	<0.01
BMCw (g/cm)	4.4 (0.5, 12.4)	5.1 (3.0, 12.5)	<0.01
BMD (g/cm ²)	0.66 (0.48, 1.30)	0.75 (0.58, 1.24)	<0.001
BMDvol (g/cm ³)	0.26 (0.05, 0.47)	0.32 (0.22, 0.37)	<0.001
Z score	-0.7 (-2.2, 1.7)	0.0 (-0.9, 1.7)	<0.001
Whole body			
BMC (g)	818.0 (454.0, 1370.0)	918.0 (542.0, 2088.0)	0.20
BMD (g/cm ²)	0.83 (0.67, 1.00)	0.90 (0.70, 1.23)	<0.05
Z score	0.1 (-1.4, 1.7)	0.3 (-0.2, 2.0)	0.10
Femoral neck			
BMD (g/cm ²)	0.70 (0.39, 1.23)	0.78 (0.47, 1.56)	<0.01

* Kruskal Wallis test

EFECTO DE LOS HÁBITOS ALIMENTARIOS: POTASIO



[Osteoporosis International](#)

April 2015, Volume 26, [Issue 4](#), pp 1311–1318 | [Cite as](#)

The effect of supplementation with alkaline potassium salts on bone metabolism: a meta-analysis

- ❖ La suplementación con potasio alcalino (KHCO_3 y KCitr)
→ reducción significativa de la excreción renal de calcio y de la excreción de ácido.
- ❖ Ambas sales redujeron significativamente el marcador de reabsorción ósea NTX y fueron mejor que el KCl .

EFFECTO DE LOS HÁBITOS ALIMENTARIOS: SODIO

1. Recomendaciones: niños > 2 años → < 2,3g / día para población en general y < 1,5g / día para las poblaciones en riesgo (ERC, HAS, diabetes).
2. El 88% consume más de lo recomendado.
3. Elaboración de Directrices para la ingestión de Na es un desafío porque más del 75% de la sal consumida viene de restaurantes y alimentos procesados. Sólo el 5% se agrega durante la preparación del alimento, y el 5% a la mesa.

US Department of Health and Human Services, US Department of Agriculture. Dietary guidelines for Americans, 2010. 7th ed. Washington DC: US Department of Health and Human Services, US Department of Agriculture; 2011. Available at <http://health.gov/dietaryguidelines/2010.asp>. Accessed December 5, 2011.

CDC. Usual sodium intakes compared with dietary guidelines, United States, 2005–2008. MMWR 2011;60:1413–7.





ARTIGO ORIGINAL

Excreção urinária de cálcio, ácido úrico e citrato em crianças e adolescentes saudáveis

Urinary excretion of calcium, uric acid and citrate in healthy children and adolescents

Maria Goretti Moreira Guimarães Penido¹, José Silvério Santos Diniz², Milena Maria Moreira Guimarães³, Rodrigo Barbosa Cardoso⁴, Marcelo Ferraz da Oliveira Santos⁵, Mariana Guimarães Penido⁵

J Pediatr (Rio J) 2002; 78 (2): 153-60:

87 niños y adolescentes sanos del sudeste de Brasil → la ingesta de sodio era mayor que la recomendada por el RDA en todas las edades.

La ingesta de proteínas era mayor que la recomendada por el RDA en todas las edades.

La ingesta de cálcio era menor que la recomendada por el RDA en todas las edades.

Correlación positiva UCa y UNa
r=0,74; p<0,01

Tabela 1 - Valores médios diários para a ingestão de calorias, cálcio, sódio e proteínas na população estudada e os valores recomendados pelo RDA, n = 87

Variável	Faixa etária (anos)	Mínimo	Máximo	Média±D.P.*	RDA†
Calorias (Kcal/24h)	1 a 3	986,6	1.540,2	1.194,9±303,8	1.300
	4 a 6	817,9	1.414,1	1.105,6±228,6	1.800
	7 a 10	1.013,5	2.255,7	1.544,2±439,3	2.000
	11 a 14 - masc.	1.118,7	1.364,3	1.255,5±125,1	2.500
	11 a 14 - fem.	1.170,3	1.534,8	1.318,7±156,9	2.200
	15 a 18 - masc	2.708,2	2.708,2	2.708,2± —	3.000
Cálcio (mg/24h)	1 a 3	269,3	618,1	407,7±185,2	800
	4 a 6	186,4	678,0	426,8±151,1	800
	7 a 10	201,3	640,9	479,6±127,3	800
	11 a 14 - masc.	272,9	303,1	288,5±15,1	1.200
	11 a 14 - fem.	155,4	454,9	305,6±132,1	1.200
	15 a 18 - masc	917,5	917,5	917,5± —	1.200
Sódio (mg/24h)	1 a 3	826,3	2.713,4	1.680,1±956,2	225
	4 a 6	756,4	2.543,3	1.460,3±578,3	300
	7 a 10	798,7	4.816,3	2.178,0±1.012,5	400
	11 a 14 - masc.	1.154,7	1.947,4	1.769,1±198,8	500
	11 a 14 - fem.	1.876,0	2.770,7	2.201,4±392,4	500
	15 a 18 - masc	4.104,1	4.104,1	4.104,1± —	500
Proteína (g/24h)	1 a 3	31,6	60,5	45,7±14,5	16
	4 a 6	35,7	56,4	43,2±7,7	24
	7 a 10	22,7	88,2	57,7±19,6	28
	11 a 14 - masc.	35,9	47,6	41,3±5,9	45
	11 a 14 - fem.	34,6	67,1	46,3±14,8	46
	15 a 18 - masc	114,3	114,3	114,3± —	59

* Desvio-padrão † Recommended dietary allowances
 Na faixa de 15 a 18 anos, apenas um participante respondeu ao inquérito

EFECTO DE LOS HÁBITOS ALIMENTARIOS: SODIO

Effects of a low-salt diet on idiopathic hypercalciuria in calcium-oxalate stone formers: a 3-mo randomized controlled trial¹⁻³

Antonio Nouvenne, Tiziana Meschi, Beatrice Prati, Angela Guerra, Franca Allegri, Giuseppe Vezzoli, Laura Soldati, Giovanni Gambaro, Umberto Maggiore, and Loris Borghi

Am J Clin Nutr 2010;91:565-70.

¹ From the Departments of Clinical Sciences (AN, TM, BP, AG, FA, and LB) and Clinical Medicine, Nephrology, and Prevention Sciences (UM), University of Parma, Parma, Italy; the Nephrology Unit, San Raffaele Hospital, Milan, Italy (GV); the Department of Sciences and Biomedical Technologies, University of Milan, Milan, Italy (LS); and the Division of Nephrology, Columbus-Gemelli Hospital, Catholic University, Rome, Italy (GG).

Results: A total of 210 patients were randomly assigned to receive a control diet ($n = 102$) or a low-sodium diet ($n = 108$); 13 patients (2 on the control diet, 11 on the low-sodium diet) withdrew from the trial. At the follow-up visit, patients on the low-sodium diet had lower urinary sodium (mean \pm SD: 68 ± 43 mmol/d at 3 mo compared with 228 ± 57 mmol/d at baseline; $P < 0.001$). Concomitant with this change, they showed lower urinary calcium (271 ± 86 mg/d at 3 mo compared with 361 ± 129 mg/d on the control diet, $P < 0.001$) and lower oxalate excretion (28 ± 8 mg/d at 3 mo compared with 32 ± 10 mg/d on the control diet, $P = 0.001$). Urinary calcium was within the normal range in 61.9% of the patients on the low-salt diet and in 34.0% of those on the control diet (difference: +27.9%; 95% CI: +14.4%, +41.3%; $P < 0.001$).

Conclusion: A low-salt diet can reduce calcium excretion in hypercalciuric stone formers.






Peculiaridades

¿Hay diferencia entre la urolitiasis pediátrica y adulta?



PRESENTACIÓN CLÍNICA

Presentación Clínica n=360

Signos y síntomas	Total (%)
Dolor abdominal/flanco y hematuria	42
Hematuria	22
Cólico renal clásico	14 
Dolor abdominal aislado	12
Síntomas miccionales y ITU	10



0021-7557/01/77-02/101
Jornal de Pediatria
Copyright © 2001 by Sociedade

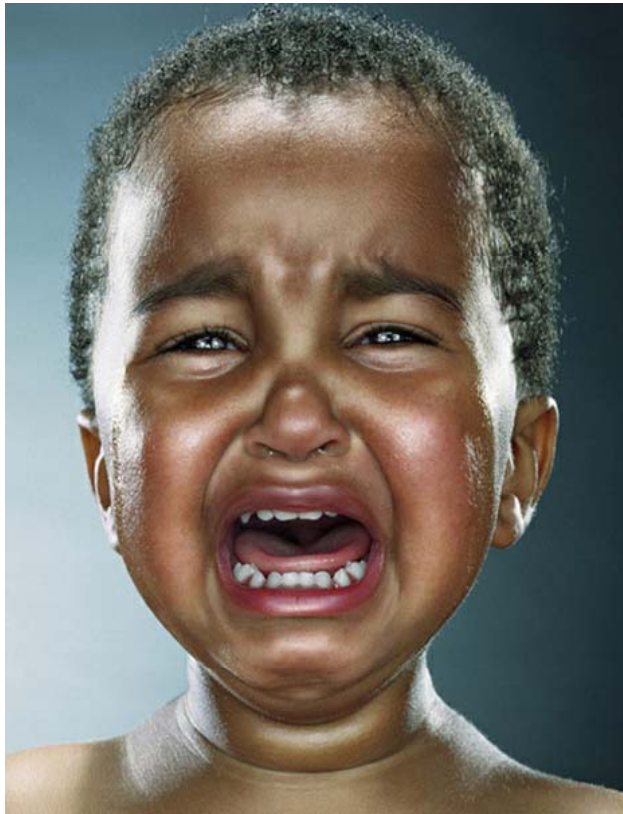
Idiopathic hypercalciuria: presentation of 471 cases
J Pediatr (Rio J) 2001; 77(2):101-104

Maria Goretti M. G. Penido,¹ José Silvério S. Diniz,² Maria Lúcia S. F. Moreira,³
Ana Luiza F. Tupinambá,⁴ Anderson França,⁴ Bruno H. Andrade,⁴ Marcelo F. de O. Souto⁴

ORIGINAL ARTICLE

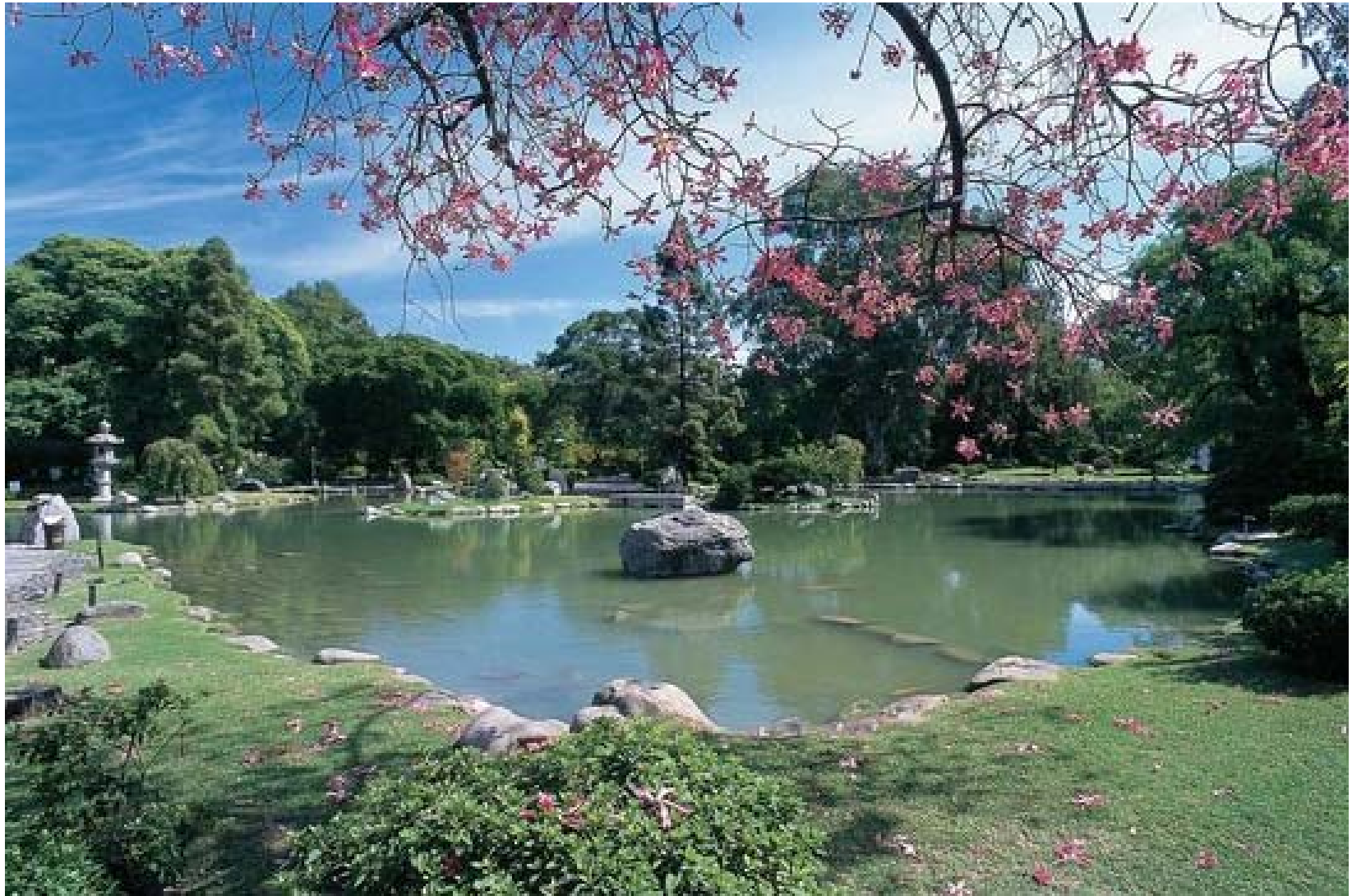
PRESENTACIÓN CLÍNICA

Presentación Aguda
Colico renal



Presentación Crónica
Prevención





Enfoque al paciente agudo

ENFOQUE CLÍNICO DE LA PRESENTACIÓN AGUDA

Alivio del dolor:

★ Drogas antiespasmódicas y/o analgésicas:

1. **Diclofenaco sódico inyectable (si la función renal es normal)**

IM o VO: 2 a 3 mg/kg/día de 12/12h

Presentaciones:

Cápsulas de 100mg

Ampollas de 75mg / 3ml

Supositorios de 50mg

Comprimidos recubiertos de 50mg

Comprimido retard 100mg



**AINEs debe interrumpirse 3 días antes de la intervención urológica →
minimizar el riesgo de sangrado**



ENFOQUE CLÍNICO DE LA PRESENTACIÓN AGUDA

Alivio del dolor:

★ Drogas antiespasmódicas y / o analgésicas:

2. Morfina y / o análogos

VO: 0,2 a 0,5 mg / kg, 1 a 6 veces al día

Inyectable - Neonatos: 0,05 a 0,2 mg / kg / dosis, cada 2 a 4 horas o continuo de 0,01 a 0,04 mg / kg / hora. Niños - dosis inicial: 0,05 mg / kg; mantenimiento: 0,1 a 0,2 mg / kg / dosis, cada 2 y 4 horas; dosis máxima: 15 mg / dosis; infusión continua: 0,025 a 0,1 mg / kg / h

Presentaciones:

- ✧ Comprimidos de 10 y 30 mg
- ✧ Solución oral 10 mg / ml
- ✧ Cápsulas de 30, 60 y 100 mg
- ✧ Ampollas de 0,1 mg / ml y 0,2 mg / ml



ENFOQUE CLÍNICO DE LA PRESENTACIÓN AGUDA

Control de los vómitos:

★ Control de los vómitos:

1. Clorhidrato de ondansetrona SL

- ✧ 6m a 2a : 0,2 a 0,4mg/kg/dosis
- ✧ > 30kg: 4mg/dosis 8/8h

✧ Clorhidrato de ondansetrona IV/IM

- ✧ 5mg/m² SC

Presentaciones:

Comprimidos: 8mg

Ampollas: 4 y 8 mg

2. Dimenidrinato

VO: Solución oral 0,5 ml / kg, de 6/6 ó 8/8 h; Gotas – niños > 2 años: 1,25 mg / kg (1 gota / kg) cada 6 a 8 h; Comprimidos recubiertos – niños > 6 a 12 años: 25 a 50 (1/2 a 1 comprimido), de 6/6 a 8/8 h

Inyectable: niños > 2 años: 1,25 mg / kg, de 6/6 h

Presentaciones:

Solución oral: 12,5 mg / 5ml

Comprimidos 50 y 100 mg

Gotas 25 mg / ml

Ampollas 50 mg (IM) y Ampollas 30 mg / 10 ml (IV)



ENFOQUE CLÍNICO DE LA PRESENTACIÓN AGUDA

Seguimiento:

- ❖ Hidratación*
- ❖ Acompañamiento clínico
- ❖ Acompañamiento de laboratorio
- ❖ Exámenes de imagen periódicos



Observación de la eliminación del cálculo!!!

Advertencia:

- ★ 60 a 70% de los cálculos serán eliminados espontáneamente (<5mm)
- ★ Tamaño y características de su superficie limitan su paso

ENFOQUE CLÍNICO DE LA PRESENTACIÓN AGUDA



REVIEW ARTICLE

Vol. 41 (6): 1049-1057, November . December, 2015

doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0048

The use of alpha-1 adrenergic blockers in children with distal ureterolithiasis: a systematic review and meta-analysis

F.P. Glina ¹, P.M.V. Castro ¹, G.G.R. Monteiro ¹, G.C. Del Guerra ¹, S. Glina ², M. Mazzurana ^{1,3}, W.M. Bernardo ^{1,4}

- ❖ Tamsulosina aumentó la incidencia de expulsión de cálculos ureterales menores de 5 mm.
- ❖ Se necesitan más estudios con muestras mayores para obtener mas definición sobre la expulsión de cálculos mayores de 5 mm y sobre los episodios de dolor.



ENFOQUE CLÍNICO DE LA PRESENTACIÓN AGUDA

of THE JOURNAL
UROLOGY®



Official Journal of the
American
Urological
Association

Is Tamsulosin Effective after Shock Wave Lithotripsy for Pediatric Renal Stones? A Randomized, Controlled Study
Shahat A., Elderwy A., Safwat A.S., Abdelkawi I.F., Reda A., Abdelsalam Y., Sayed M., Hammouda H.
(2016) *The Journal of urology*, 195 (4), pp. 1284-1288.

"Estudio aleatorizado, controlado y prospectivo con 120 niños con cálculo único en la pelvis sometido a LECO concluyó que la tamsulosina no aumentó el descenso de los cálculos después de LECO"



Effect of Tamsulosin on Stone Passage for Ureteral Stones: A Systematic Review and Meta-analysis

Ralph C. Wang, MD, MAS*; Rebecca Smith-Bindman, MD; Evans Whitaker, MD, MLIS; Jersey Neilson, BS; Isabel Elaine Allen, PhD; Marshall L. Stoller, MD; Jahan Fahimi, MD, MPH
 Ann Emerg Med. 2016:1-9

La tamsulosina mejora significativamente el pasaje de cálculos en pacientes con cálculos más grandes, mientras que el efecto de la tamsulosina disminuye en aquellos con cálculos más pequeños.

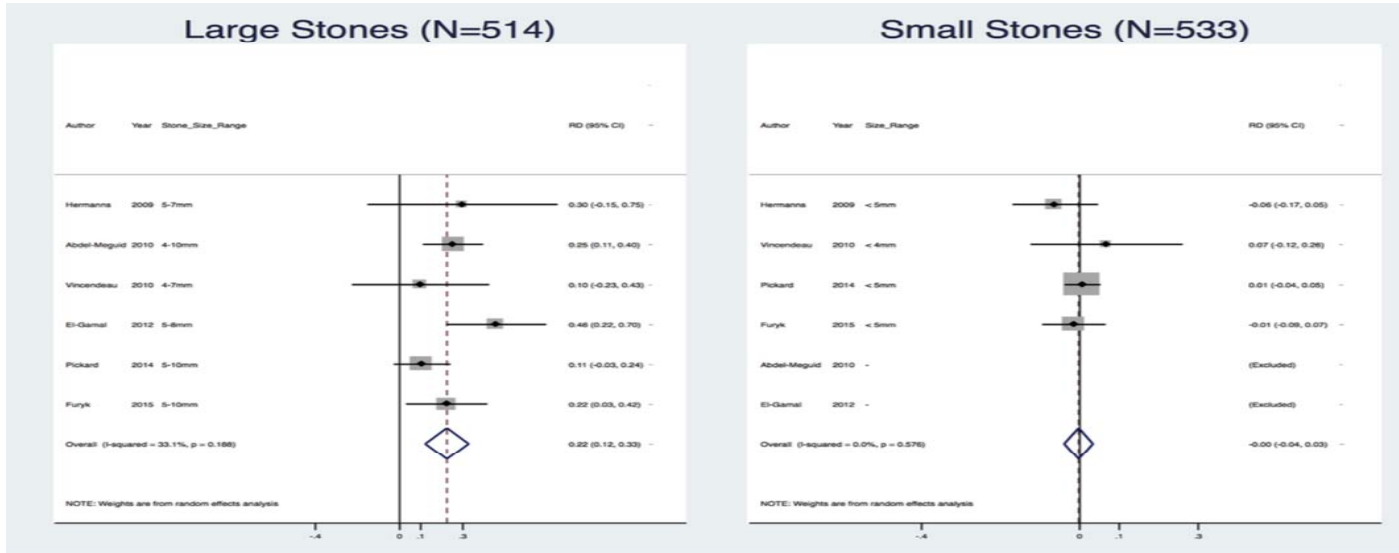


Figure 2. Forest plot: effect of tamsulosin in large versus small distal ureteral stones.

ENFOQUE CLÍNICO DE LA PRESENTACIÓN AGUDA

Criterios para internación:

- ✧ Infección urinaria
- ✧ Obstrucción urinaria
- ✧ Riñón solitario
- ✧ Dolor intratable
- ✧ Náuseas y vómitos = **deshidratación**

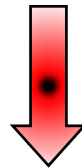


Pronóstico del cálculo



ENFOQUE CLÍNICO DE LA PRESENTACIÓN AGUDA

Cuidado con el cálculo infectado obstructivo!!!



PIELONEFRITIS OBSTRUCTIVA

- ✧ No se asocia necesariamente al cólico renal
- ✧ Dolor en los flancos, fiebre, oligoanuria, postración
- ✧ US con dilatación del sistema colector renal
- ✧ Emergencia con una alta tasa de mortalidad (> 50%)

ENFOQUE CLÍNICO DE LA PRESENTACIÓN AGUDA

¿Qué sucederá con el cálculo?

eliminación



reposo



fase crónica ~ 30 días

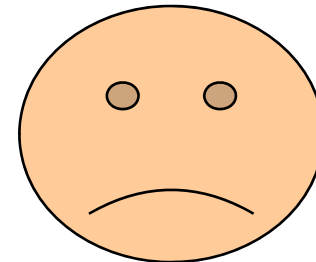


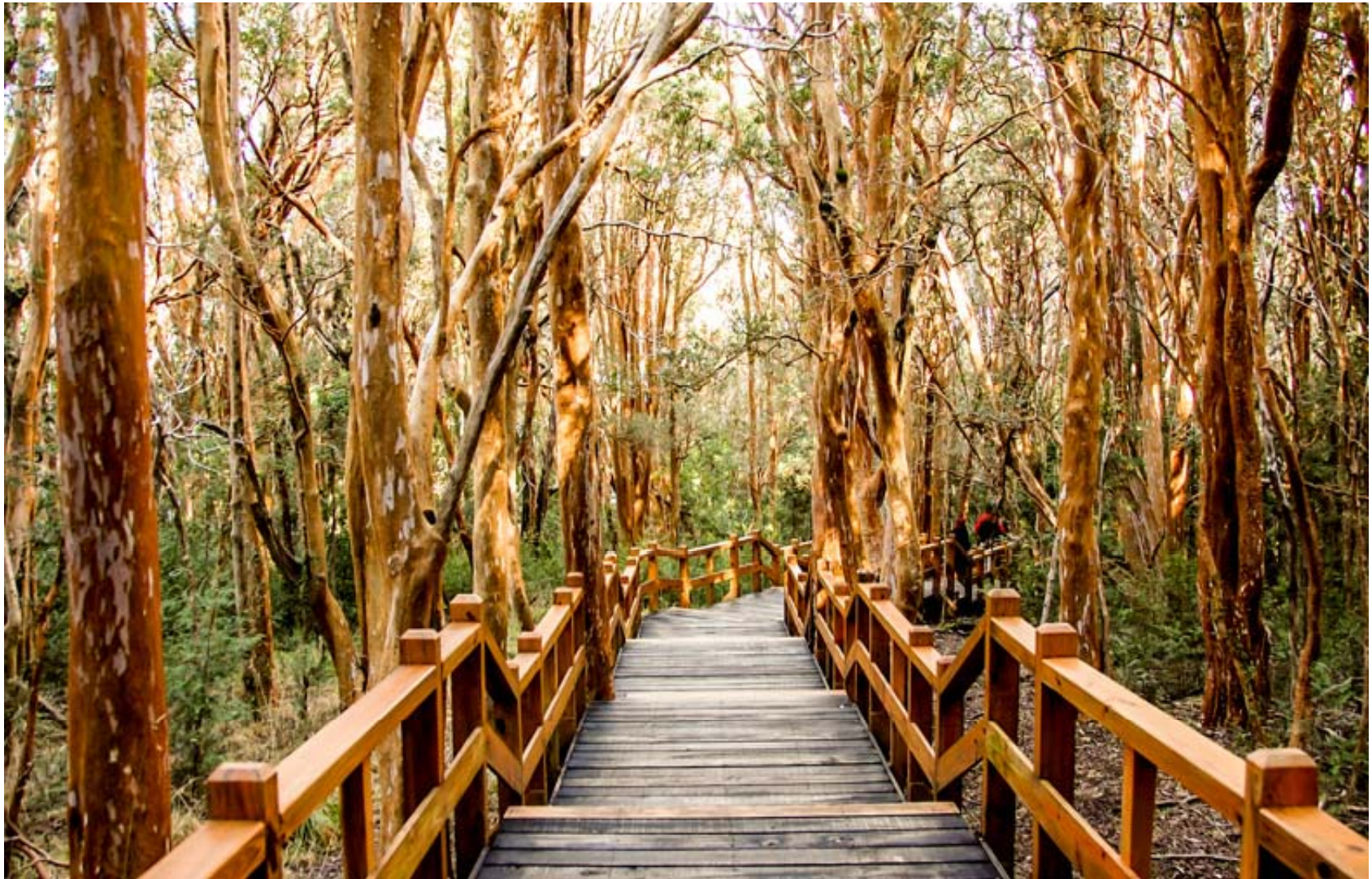
ESTUDIO METABÓLICO

*no eliminación del cálculo



consulta con Urología





Enfoque del paciente crónico

ENFOQUE DEL PACIENTE CRÓNICO

¿Por qué investigar?

**Niños, adolescentes y adultos jóvenes
son metabólicamente
activos!**

Recurrencia

“221 los niños en Mayo Clinic desarrollaron uno o más cálculos en seguimiento medio de 59 meses”

Milliner and Murphy (1993) Urolithiasis in pediatric patients. Mayo Clin Proc 68:241

“Canadá: tasa de recurrencia en niños igual a los adultos”

Schwarz and Dwyer (2006) Pediatric kidney stones: long-term outcomes. Urology 67:812

“Riesgo de recurrencia es alto, 50% presenta recidiva sintomática en 3 años después del primer episodio”

Tasian GE, Kabarriti AE, Kalmus A, Furth SL (2017) Kidney Stone Recurrence among Children and Adolescents, J Urol 197(1): 246–252

ENFOQUE DEL PACIENTE CRÓNICO

Diagnóstico metabólico – Protocolo completo

1. Dos muestras de orina de 24h para: volumen, calcio, ácido úrico, citrato, fosfato, oxalato, magnesio, creatinina, cistina cualitativa, sodio y potasio
2. Dos muestras de orina de segunda micción matinal con ayuno para los valores de las relaciones: calcio / creatinina, ácido úrico / creatinina, citrato / creatinina; y el pH urinario
3. Sedimentoscopia urinaria, gram de gota y urocultura
4. Una muestra de sangre para: calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, bicarbonato, ácido úrico, magnesio, sodio, cloro, potasio, urea, creatinina y hemograma
5. Ultrasonografía de las vías urinarias
6. ¿Radiografía simples de abdomen?
7. ¿TC helicoidal?
8. Análisis del cálculo *



ENFOQUE DEL PACIENTE CRÓNICO

Diagnóstico metabólico – **Protocolo simplificado**

Journal of Urology

Pediatric Primary Urolithiasis: 12-Year Experience in a Midwestern Children's Hospital

Maria Goretti M. G. Penido,* Tarak Srivastava and Uri S. Alon

THE JOURNAL OF UROLOGY

Vol. 189, 1493-1497, April 2013

Cost analysis showed that it would require studying 74 patients at a cost of \$3,500 to identify 1 patient with oxaluria and 222 at a cost of \$42,000 to detect 1 with cystinuria.





Diagnóstico metabólico

ENFOQUE DEL PACIENTE CRÓNICO → diagnóstico metabólico

Calcio: valores de anormalidad

Orina 24h	$\geq 4,0$ mg/kg		$\geq 0,10$ mmol/kg	
Muestra única corregida / RFG	$> 0,10$			
Muestra única: calcio / creatinina	Edad	(mg/mg)	Edad	mmol/mmol
	0-6 meses	$> 0,80$	0-6 meses	$> 2,24$
	6-12 meses	$> 0,60$	6-12 meses	$> 1,68$
	1-2 años	$> 0,40$	1-2 años	$> 1,12$
	2-18 años	$> 0,21$	2-18 años	$> 0,56$

Simkin et al., 1979
 Stapleton et al., 1990, 1994
 Perrone et al., 1991, 1995
 Penido et al., 1996; 2002
 Gillespie & Stapleton, 2004
 Koyun M, 2007



ENFOQUE DEL PACIENTE CRÓNICO → diagnóstico metabólico

Otros elementos: valores de anormalidad

	Orina 24h	Muestra única relacionada con la creatinina		Muestra única corregida por el RFG
Creatinina	2 a 3 años: 6 a 22mg/kg > 3 años: 12 a 30mg/kg			
→ Citrato	≤ 400 mg/g creatinina	≤ 0,28 (mmol/L/mmol/L)		< 0,18 (mg/L/mg/L)
→ Na/K	≥ 3,5	≥ 3,5		
→ Volumen	≤ 1,0 ml/kg/h			
Ácido úrico	> 815 mg/1,73m ² SC	> 0,65		> 0,56 mg > 0,03 mmol
Cistina	> 60 mg/1,73 m ² SC	> 0,02 (mg/mg) > 0,01 (mmol/mmol)		
Magnesio	< 88 mg/1,73 m ² SC			
Fosfato	> 600mg	Ideal: TP/RFG de 2,8 a 4,4 mg/dL		
Oxalato	> 50 mg/1,73m ² SC > 0,49 mmol/1,73m ² SC	Edad	(mg/mg)	
		0-6 m	> 0,30	
		7 m – 4a	> 0,15	
		> 4a	> 0,10	

$$\text{TP/RFG} = \frac{P_p - P_u \times Cr_p}{Cr_u}$$

ANORMALIDADES METABÓLICAS MÁS FRECUENTES

- ★ Anormalidades metabólicas en niños y adolescentes varían de 33% a 93%

Battino (2002) J Urol 168: 2568

Edvardsson et al (2005) Pediatr Nephrol 20: 940

Sas al (2010) J Pediatr 157: 132

Thomas BG (2010) Curr Opin Urol 20: 159

Sepahi et al (2010) Saudi J Kidney Dis Transpl 21: 181

Safaei Asl and Maleknejad (2011) IJKD 5: 309

Penido & Alon (2013) J Urol 189:1493

- ★ Hipercalciuria es la más común, seguida por la hipocitraturia
- ★ Atención al bajo volumen urinario
- ★ Hiperoxaluria y cistinuria son raras
- ★ Raramente hay hiperuricosuria aislada



American and Brazilian Children With Primary Urolithiasis: Similarities and Disparities

Global Pediatric Health
January-December 2014: 1-6
© The Author(s) 2014
DOI: 10.1177/2333794X14561289
gph.sagepub.com



Maria Goretti Moreira Guimarães Penido, MD, PhD¹,
Marcelo de Sousa Tavares, MD, PhD¹,
Milena Maria Moreira Guimarães, MD, PhD¹, Tarak Srivastava, MD²,
and Uri Saggie Alon, MD²



Hipercalciuria y sus riesgos

HIPERCALCIURIA Y SUS RIESGOS

¿Hay riesgos para los niños y adolescentes con
Hipercalciuria Idiopática?



Online Submissions: <http://www.wjgnet.com/esps/wjnephrol@wjgnet.com>
doi:10.5527/wjn.v1.i2.54

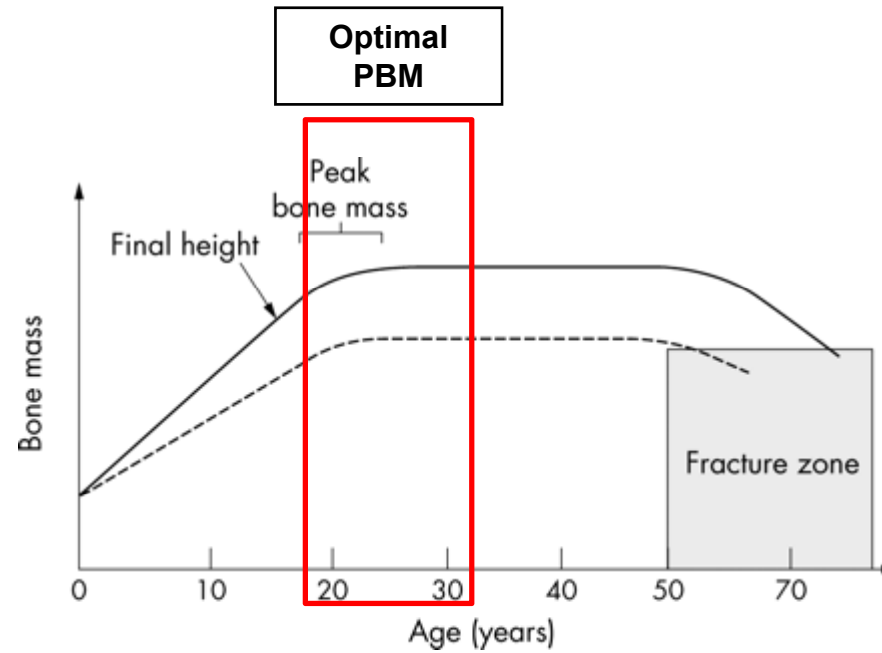
World J Nephrol 2012 April 6; 1(2): 54-62
ISSN 2220-6124 (online)
© 2012 Baishideng. All rights reserved.

REVIEW

Bone disease in pediatric idiopathic hypercalciuria

Maria Goretti Moreira Guimarães Penido, Marcelo de Sousa Tavares

PEAK BONE MASS



Davies et al. 2005



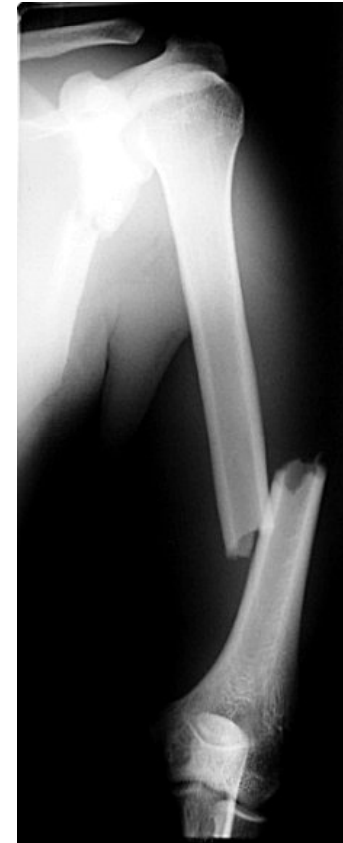
PEAK BONE MASS

“Bone mass acquired during childhood and adolescence is a major determinant of adult bone health”

Fässler & Bonjour (1995) Osteoporosis as a pediatric problem.
Pediatr Clin North Am 42:811-824

“Any continuous and persistent interference may be a determining factor for low bone mass density with increased risk of osteopenia, osteoporosis and fractures in adulthood”

Carrascosa A, Gussynie M, Yeste D, Del Rio L, Audi L (1995) Bone mass acquisition during infancy, childhood and adolescence. Acta Paediatr [Suppl] 411:18-23



MEDIDA DE LA MASA ÓSEA

2013 Pediatric Position Development Conference

2013 Pediatric Position Development Conference: Executive Summary and Reflections

Catherine M. Gordon,^{*1} Mary B. Leonard,² and Babette S. Zemel²

Journal of Clinical Densitometry: Assessment & Management of Musculoskeletal Health, vol. 17, no. 2, 219–224, 2014

What are the Most Appropriate and Reproducible Sites for Densitometry in Children?

ISCD Official Position

- DXA is the preferred method for assessing BMC and areal BMD.

Grade: Good-B-W-Necessary

- The posterior-anterior (PA) spine and total body less head (TBLH), are the most accurate and reproducible skeletal sites for performing BMC and areal BMD measurements.

Grade: Good-B-W-Necessary

- Soft tissue measures in conjunction with whole body scans may be helpful in evaluating patients with chronic conditions associated with malnutrition, such as anorexia nervosa, inflammatory bowel disease, cystic fibrosis, or with both muscle and skeletal deficits, such as idiopathic juvenile osteoporosis.

Grade: Fair-B-W-Necessary

- The hip (including total hip and proximal femur) is not a reliable site for measurement in growing children due to significant variability in skeletal development and lack of reproducible regions of interest.

Grade: Fair-B-W-Necessary

MEDIDA DE LA MASA ÓSEA

2013 Pediatric Position Development Conference

2013 Pediatric Position Development Conference: Executive Summary and Reflections

*Catherine M. Gordon,^{*1} Mary B. Leonard,² and Babette S. Zemel²*

Journal of Clinical Densitometry: Assessment & Management of Musculoskeletal Health, vol. 17, no. 2, 219–224, 2014

- The term “osteopenia” should not appear in pediatric DXA reports
Grade: Good-A-W-Necessary
- The term “osteoporosis” should not appear in pediatric DXA reports without knowledge of clinically significant fracture history.
Grade: Good-A-W-Necessary
- “Low bone mineral content or bone mineral density for chronologic age” is the preferred term when BMC or areal BMD Z-score are less than or equal to -2.0 .
Grade: Fair-C-W-Necessary

Table 1 Published studies of bone mineral density in children with IH (ND not determined, NS not significant, DEXA dual energy X-ray absorptiometry)

Authors	Number of patients	(Male/female)	Mean age (range) in years	Height (Z-score)	BMD (Z-score)			Control BMD (Z-score)		
					Lumbar spine	Femoral neck	Total body	Lumbar spine	Femoral neck	Total body
Perrone et al. (1992) [4]	20	?	?	?	↓ 4/20	ND	ND	Not available, abstract only		
Perrone et al. (1995) [5]	46	?	?	?	↓ 8/46 ($P<0.034$) ^a	↓ 8/46 ($P<0.034$) ^a	No difference	Within patient group comparison		
Garcia-Nieto et al. (1997) [6]	73	34/39	8.1±3.7 (3–18)	? ^b	-0.7±0.9 ($P<0.001$) ^c	ND	ND	0.3±0.7 ($n=57$)	ND	ND
					-1.7±0.5 ($n=22$ with Z-score <-1) ($P<0.001$)			-0.2±0.6 ($n=47$)	ND	ND
Freundlich et al. (2002) [8]	21	14/7	9.6±4.0 8.0±3.5	NI ^d	-0.1±1.3 -1.8±0.6	-0.3±1.4 -1.7±0.4	ND	Values obtained from <i>Lunar News</i> , October, 1993		
			($n=8$ with Z-score <-1)							
Garcia-Nieto et al. (2003) [9]	40	0/40	9.5±3.0 (4–17)	?	-0.8±0.8 ($P<0.001$) ^c	ND	ND	0.3±0.9 ($n=19$)	ND	ND
Penido et al. (2003) [10]	88	50/38	9.4 (2–18)	NI ^d	-0.7 ($P<0.001$) ^e	0.7 ($P<0.01$) ^e	0.1 (NS)	0.0 (-0.9, 1.7) ^f	0.8 (0.5, 1.6)	0.3 (-0.2, 2.0)
Skalova et al. (2005) [11]	15	9/6	12±4	-0.5 ^f	-1.4±1.0 ($P<0.001$) ^g	ND	ND	Normal pediatric population BMD supplied by the DEXA software package manufacturer		

^a For continuously hypercalciuric children vs children with rare hypercalciuria

^b Short stature observed in two children; no values given

^c Compared with age- and gender-matched control population

^d Normal age-adjusted height (range 10–90th percentile, median 50th percentile)

^e Range

^f Compared with controls, $P<0.08$

^g Compared with bone densitometer manufacturer's normative database

Pediatr Nephrol (2010) 25:395–401

DOI 10.1007/s00467-009-1338-z

REVIEW

Bone disease and hypercalciuria in children

Joseph E. Zerwekh



Original article

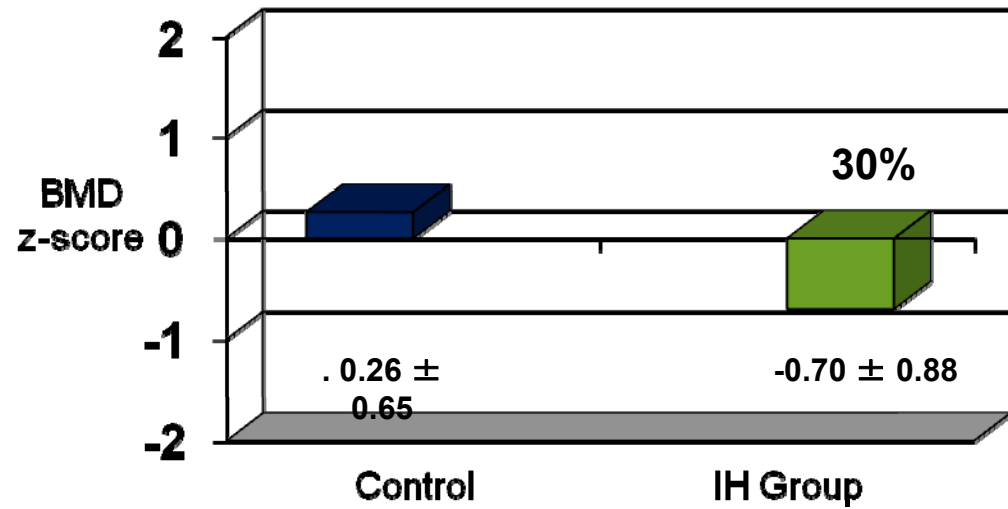
Bone mineral density in pediatric patients with idiopathic hypercalciuria

Victor García-Nieto, Cleofé Ferrández, Margarita Monge, Marta de Sequera, and M. Dolores Rodrigo

n=73
edad $8.0 \pm 3,6$ yr

22/73 (30%) de los pacientes con HI tenían Z-score de la DMO de la columna lumbar < -1 (-1.72 ± 0.51)

Lumbar spine BMD z score in children with IH



$p < 0.001$

Adaptado de Garcia-Nieto et al. Pediatr Nephrol 11:578-583, 1997



Score Z de la DMO de la columna lumbar en niños hipercalciuricos con y sin litiasis

HI+Litiasis (n=49) Mediana (Min-max)	HI (n=39) Mediana (Min-max)	p
-0,75 (-1,9/-1,7)	-0,50 (-2,2/-1,4)	0,20



Correlación entre la DMOVol (columna lumbar) y el telopéptido N

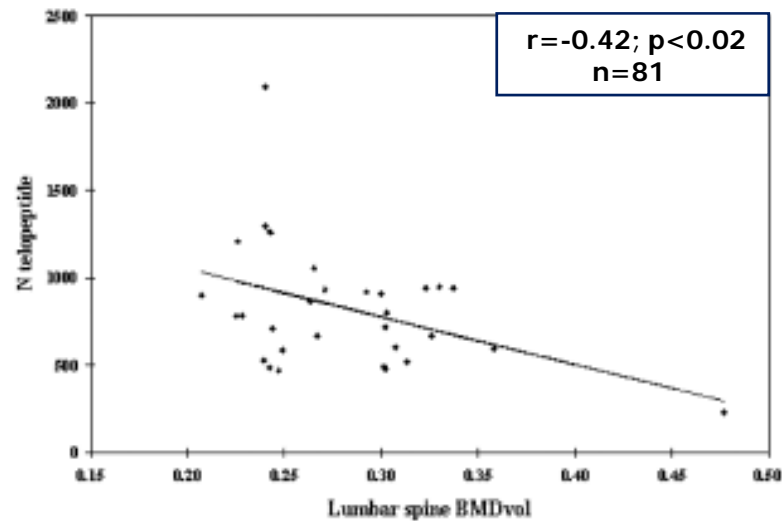


Fig. 2 Correlation between N telopeptide and BMDvol (lumbar spine)

Pediatr Nephrol (2003) 18:133–139
DOI 10.1007/s00467-002-1036-6

ORIGINAL ARTICLE

Maria-Goretti Moreira Guimarães Penido
Eleonora Moreira Lima
Viviane Santuari Parizotto Marino
Ana-Luiza Fialho Tupinambá · Anderson França
Marcelo Ferraz Oliveira Souto

Bone alterations in children with idiopathic hypercalciuria at the time of diagnosis



Score Z de la DMO de la columna lumbar en niños hipercalciuricos con y sin litiasis

HI+Litiasis n=37) Media \pm SD	HI (n=61) Media \pm SD	p
-1,5 \pm 1,9	-0,6 \pm 1,6	0,018



FRACTURAS Y HIPERCALCIURIA

Fracturas → Baja densidad ósea → Hiper calciuria idiopática?

TABLE 5 Subgroup Analysis Based on Renal Calcium Excretion

	Control		Case		P
	No Hypercalcuria	Hypercalcuria	No Hypercalcuria	Hypercalcuria	
Renal calcium excretion, mean ± SD, g/d	2.3 ± 1.2	5.9 ± 1.9	1.9 ± 1.1	5.1 ± 1.4	
Serum calcium level, mean ± SD, mg/dL	9.6 ± 0.2	9.7 ± 0.3	9.5 ± 0.3	9.7 ± 0.2	.1 ^a
25-Hydroxy-vitamin D level, mean ± SD, ng/mL	34.0 ± 14.6	48.8 ± 18.7 ^b	32.9 ± 14.1	38.2 ± 10.0	.007 ^a
1,25-Dihydroxy-vitamin D level, mean ± SD, pg/mL	60.5 ± 21.8	56.5 ± 22.9	53.6 ± 14.3	57.1 ± 12.7	.4 ^a
PTH level, mean ± SD, pg/mL	33 ± 16	18 ± 7 ^b	35 ± 19	25 ± 8	.009 ^a
Dietary calcium intake, median (10th–90th percentile), mg per 4200 kJ	450 (320–630)	500 (280–670)	450 (290–720)	510 (410–630)	.8 ^c
Dietary sodium intake, median (10th–90th percentile), g per 4200 kJ	1.4 (1.1–1.9)	1.4 (1.2–1.7)	1.4 (1.0–1.9)	1.7 (1.4–2.0)	.1 ^c
Dietary protein intake, median (10th–90th percentile), g per 4200 kJ	37 (30–49)	38 (31–49)	38 (27–52)	38 (34–44)	.9 ^c
Lumbar spine BMD z score, mean ± SD	0.1 ± 0.9	0.5 ± 1.3	−0.1 ± 1.2	−0.7 ± 0.7 ^b	.04 ^a
Whole-body BMD z score, mean ± SD	0.0 ± 0.8	0.3 ± 1.0	−0.2 ± 1.0	−1.0 ± 0.6 ^b	.003 ^a

^a By analysis of variance.

^b Significantly different by Holm's pairwise comparison.

^c By Kruskal-Wallis test.

Casos: 13/66 (20%) → hiper calciuria
 Controles: 13/57 (23%) → hiper calciuria

Olney et al. Pediatrics 121(5):890-897, 2008



Tratamiento

ENFOQUE TERAPÉUTICO GENERAL

★ Alta ingestión de líquidos: ~ 30 a 40 ml/ kg/día → mitad agua pura

Diuresis:

- ◇ > 750ml para lactantes
- ◇ > 1000ml para < 5 años
- ◇ > 1500ml de 5 a 10 años
- ◇ > 2000ml > 10 años

Milliner DS. Urolithiasis. In: Pediatric Nephrology, 5th ed, Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (Eds), Ippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2004. p.1091.

★ Recomendaciones dietéticas:

- ◇ Frutas y vegetales: ~ 3 unidades de frutas al día
- ◇ Dieta normoproteica, normosódica, normocálcica y normocalórica

Meschi et al (2004) The effect of fruits and vegetables on urinary stone risk factors. *Kidney Int* 66:2402



ENFOQUE TERAPÉUTICO → **Hipercalciuria**

Recomendaciones dietéticas:

- ❖ Restricción de sal
- ❖ Adecuada ingesta de proteínas y carbohidratos
- ❖ Adecuada ingesta de calcio
- ❖ Restricción de fitatos y fosfatos
- ❖ Evitar bebidas con alto contenido de ácido fosfórico ("cola")
- ❖ Evitar las bebidas alcohólicas y la cafeína

Simkin et al., 1979
Stapleton et al., 1990, 1994
Perrone et al., 1991, 1995
Penido et al., 1993, 1996
Gillespie & Stapleton, 2004



★ Tiazidas → si hay reducción de la DMO y/o fracturas, si la calciuria y los síntomas no mejoran.

Naseri & Sadeghi.(2011) Role of high-dose hydrochlorothiazide in idiopathic hypercalciuric urolithiasis of childhood.

Iran J Kidney Dis 5:162-168

Choi et al. Low-dose thiazide diuretics in children with idiopathic renal hypercalciuria. Acta Paediatr. 2011;100:71-74

Srivastava & Schwaderer. Curr Opin Pediatr 21:214–219, 2009

Tiazidas: 0,5 to 1,0 mg/kg/día



Terapia anticalciurica → ¿hay evidencias?

Pediatr Nephrol (2012) 27:123–130
DOI 10.1007/s00467-011-1952-4

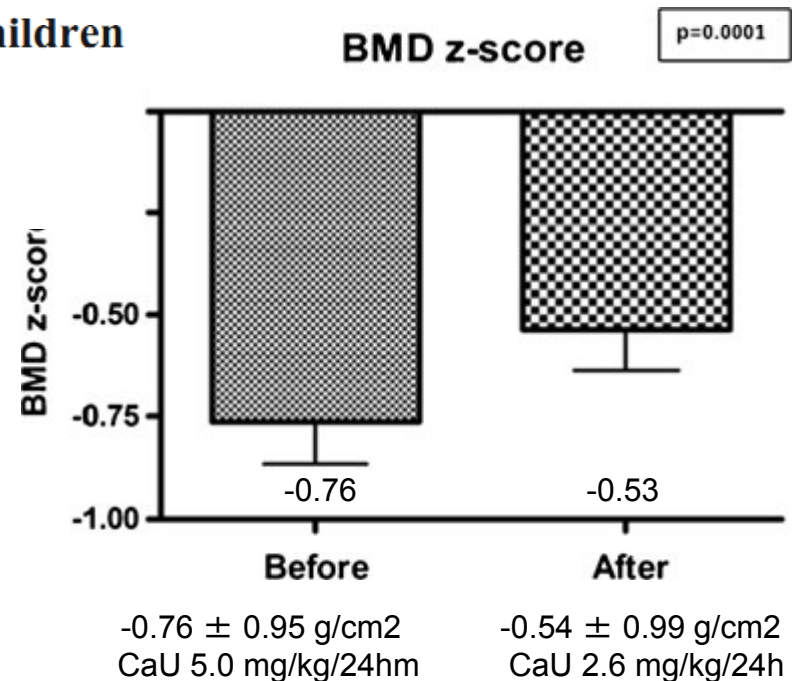
ORIGINAL ARTICLE

Longitudinal study of bone mineral density in children with idiopathic hypercalciuria

Maria Goretti Moreira Guimarães Penido • Marcelo de Sousa Tavares •
Mariana Campos Linhares • Ana Carolina Silva Barbosa • Maarmed Cunha

- n = 80 niños
- Edad en la DMO inicial $10,2 \pm 3$ años
- Rx: Kcitrato o Kcitrato + tiazida en caso de hipercalciuria persistente, síntomas y baja DMO
- Rx por $2,3 \pm 1,4$ años
- Baja DMO = -20
- Seguimiento de tiempo medio = 6,0 años

Efecto del tratamiento en la DMO de la columna lumbar en HI

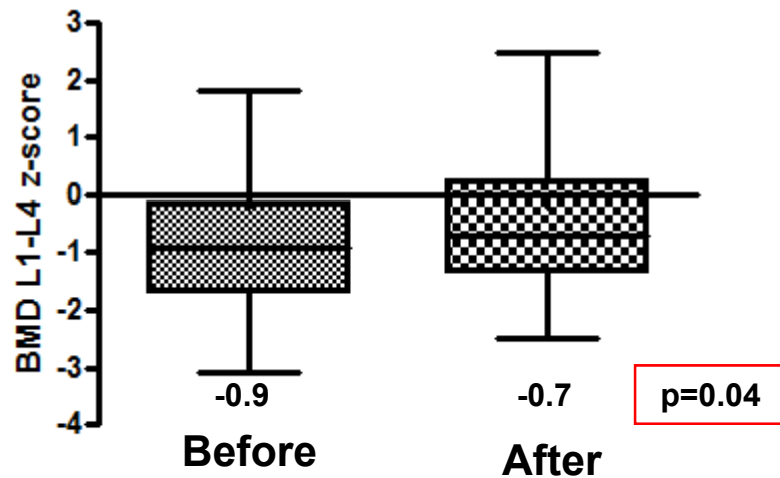


Penido et al. Pediatr Nephrol 27:123-130, 2012

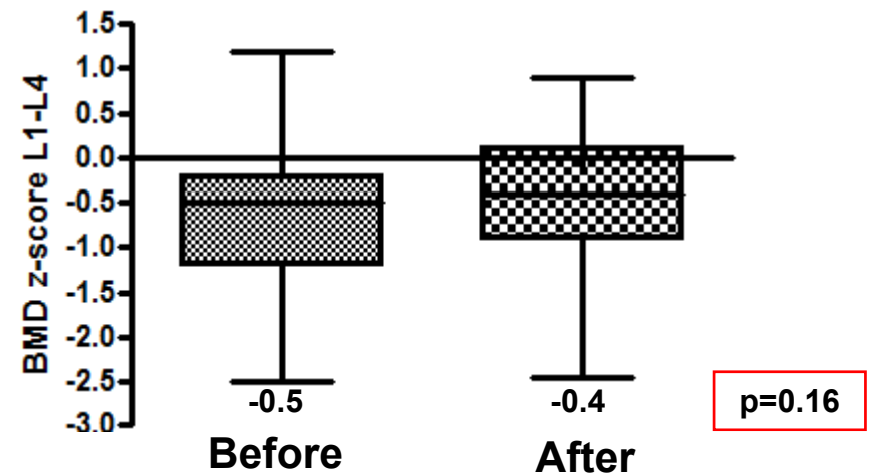


¿El tratamiento con tiazida mejora la densidad mineral ósea en niños con hipercalciuria idiopática?

L1 – L4 BMD z score in children on Kcitrate + thiazide



L1 – L4 BMD z score in children on Kcitrate alone



- 91 HI niños
- Edad $1,5 \pm 3,5$ años,
- Seguimiento medio de tiempo 6,0 años (4,5-8,3)

Pediatr Nephrol (2012) 27:1417–1418
DOI 10.1007/s00467-012-2159-z

LETTER TO THE EDITORS

Does thiazide treatment improve bone mineral density in hypercalciuric children?

Maria Goretti Moreira Guimarães Penido ·
Marcelo de Sousa Tavares

Dietary modifications alone do not improve bone mineral density in children with idiopathic hypercalciuria

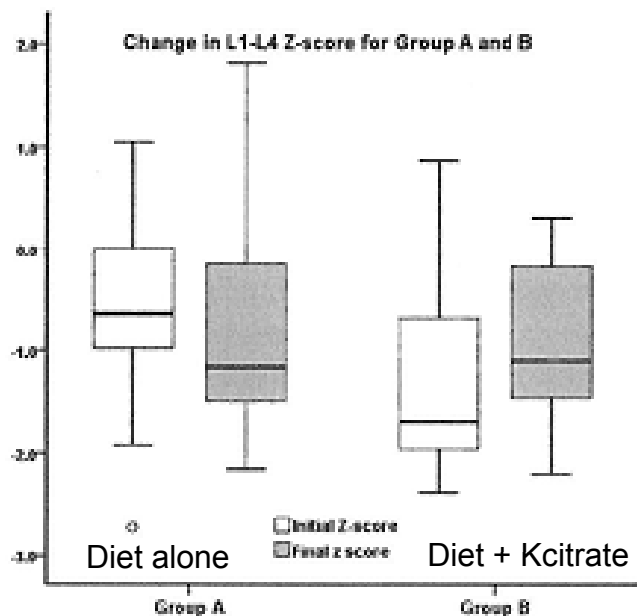


Figure 1. Box-plot distribution of L₁ – L₄ BMD Z-score for Group A and Group B. The mean L₁ – L₄ BMD Z-score decreased by 0.37 in Group A (Diet alone) in contrast to an increase by 0.42 in Group B (Diet + Citrate therapy).

Retrospective study

Group A = 19 children; diet alone

Group B = 7 children; diet + Kcitrates

L₁ – L₄ BMD z score:

✓ Group A = -0.11 ± 0.41

✓ Group B = 0.19 ± 0.38

75% Group A decreased L₁ – L₄ BMD

29% Group B decreased L₁ – L₄ BMD

Conclusion:

“Dietary recommendations alone is not adequate as the bone mineral density of children with hypercalciuria will decrease over time, potentially increasing the risk for osteoporosis as an adult.”

Schwaderer et al. Clin Nephrol 76:341-347, 2011



ENFOQUE TERAPÉUTICO → **Hipocitraturia**

- ✉ Kcitrato oral 1,0 a 3,0 mEq/kg/día (o más si es necesario)
*mantener el pH urinario entre 6,5 e 7,0 (medir con cinta Labistick)
- ★ Dieta rica en ácido cítrico y potasio (frutas, especialmente cítricas)



Trinchieri et al., 1992
Penido et al., 2001, 2002
Caudarella et al., 2003
Gillespie & Stapleton, 2004



¿El citrato tiene un papel en la patogénesis de la enfermedad ósea metabólica de la HI?

Maria-Goretti Moreira Guimarães Penido ·
Eleonora Moreira Lima ·
Marcelo Ferraz Oliveira Souto ·
Viviane Santuari Parizotto Marino ·
Ana-Luiza Fialho Tupinambá · Anderson França

Hypocitraturia: a risk factor for reduced bone mineral density in idiopathic hypercalciuria?

Table 3 Bone densitometry—lumbar spine and femoral neck

Parameter	Median (minimum:maximum)		
	Group 1	Group 2	Group 3
Lumbar spine			
BMC (g)	12.6 (5.6:24.9) ^{ab}	15.9 (7.4:51.2)	16.7 (8.10:52.8)
BMCw (g/cm)	1.9 (1.2:3.1) ^{ab}	2.3 (1.5:5.1)	2.4 (1.4:5.2)
BMCh (g/cm)	4.2 (0.5:7.7) ^{ab}	4.9 (2.5:12.4)	5.2 (3.1:12.5)
BMD (g/cm ²)	0.65 (0.48:0.96) ^{ab}	0.69 (0.50:1.30) ^c	0.75 (0.58:1.24)
BMDvol (g/cm ³)	0.26 (0.06:0.38) ^{b,d}	0.28 (0.21:0.48) ^c	0.32 (0.23:0.38)
Z score	-0.8 (-1.9 to -1.4) ^b	-0.7 (-2.2 to -1.7) ^c	0.0 (-0.9 to 1.7)
Femoral neck			
BMD (g/cm ²)	0.67 (0.39:1.02) ^a	0.77 (0.50:1.23)	0.78 (0.47:1.56)

^a $P < 0.05$ (group 1 vs group 2)
^b $P < 0.05$ (group 1 vs group 3)
^c $P < 0.05$ (group 2 vs group 3)
^d $P = 0.055$ (group 1 vs group 2)

G1: HI + Hipocitraturia (n = 44)
G2: HI - Hipocitraturia (n = 44)
G3: Controles (n = 29)





Avances

AVANCES EN LA FISIOPATOGENESIS: EQUILIBRIO DE CALCIO

New Insights into the Pathogenesis of Idiopathic Hypercalciuria

Semin Nephrol. 2008 March ; 28(2): 120–132.

Elaine M. Worcester, M.D. and Fredric L. Coe, M.D.

Nephrology Section, Department of Medicine, University of Chicago, Chicago, IL

HI es un espectro continuo de la excreción urinaria de calcio, y su hiperexcreción es uno de los extremos.

Evidence for increased postprandial distal nephron calcium delivery in hypercalciuric stone-forming patients

Elaine M. Worcester,¹ Fredric L. Coe,¹ Andrew P. Evan,² Kristin J. Bergsland,¹ Joan H. Parks,¹ Lynn R. Willis,² Daniel L. Clark,² and Daniel L. Gillen³

¹Department of Medicine, University of Chicago School of Medicine, Chicago, Illinois; ²Department of Anatomy and Cell Biology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana; and ³Department of Statistics, University of California, Irv

Am J Physiol Renal Physiol 295: F1286–F1294, 2008.

- ✧ Pacientes HI formadores de cálculos de Ca, con dieta hiper y normocalcémica, presentan reabsorción tubular proximal de Ca ↓ comparados a los controles → excretan más Ca → ofertan más Ca al túbulo distal → hipercalciuria.
- ✧ ↑ Ca disponible en el asa de Henle → calcificación medular y formación de la placa de apatita (Placa de Randall).

AVANCES EN LA FISIOPATOGENESIS: BALANCE DE CALCIO

Evidence for altered renal tubule function in idiopathic calcium stone formers
Urol Res. 2010 August ; 38(4): 263–269.

Elaine M. Worcester, MD and Fredric L. Coe, MD
Nephrology Section, Department of Medicine, University of Chicago, Chicago, IL

Los pacientes con HI tienen otro sitio tubular alterado para la reabsorción de Ca
→ **la porción ascendente gruesa de la asa de Henle.**

“Studies in the genetic hypercalciuric stone-forming rat demonstrated alterations in both proximal tubule and thick ascending limb calcium reabsorption, with more calcium delivery to distal tubule.”

Bushinsky DA et al. Genetic hypercalciuric stone-forming rats. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:403–418

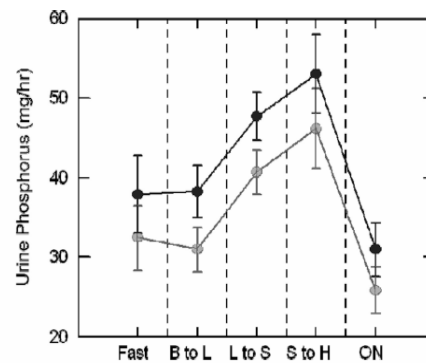
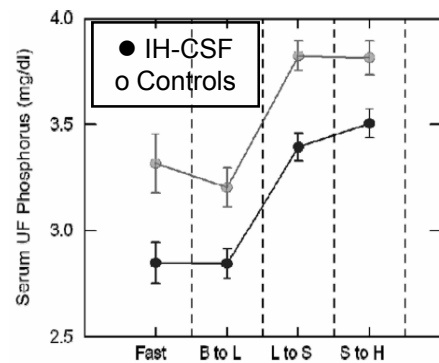


AVANCES EN LA FISIOPATOGENESIS: ALTERACIONES EN EL TRANSPORTE DE FOSFATO EN EL TÚBULO PRÓXIMAL

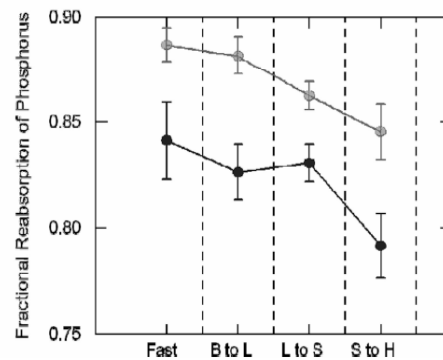
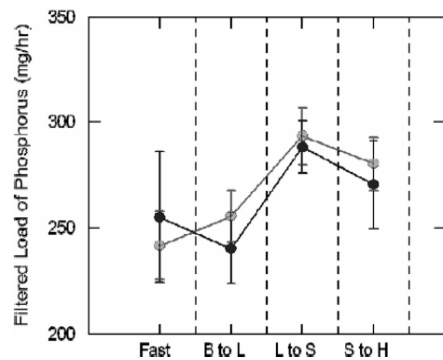
Evidence for altered renal tubule function in idiopathic calcium stone formers *Urol Res.* 2010 August ; 38(4): 263–269.

Elaine M. Worcester, MD and Fredric L. Coe, MD
Nephrology Section, Department of Medicine, University of Chicago, Chicago, IL

La tasa de reabsorción de fosfato (TmP) fue significativamente más baja en los formadores de cálculos de Ca y no cambió con el ayuno o la dieta.



Los niveles de fosfato sérico fueron significativamente más bajos en estos pacientes comparados a los controles.



Los formadores de cálculos de Ca parecen tener cambios en el manejo tubular del fosfato → fósforo sérico con valores menores que los controles → Fosfatoninas: FGF23.

AVANCES EN LA FISIOPATOGENESIS: ALTERACIONES EN EL TRANSPORTE DE FOSFATO EN EL TÚBULO PRÓXIMAL

Conclusión: la reversión de la hipercalciuria puede afectar directa o indirectamente el metabolismo del fosfato y del FGF23, quizás a través de la retención de calcio en el hueso o cambios en el metabolismo de $1,25(\text{OH})_2 \text{ Vit D}$.

AVANCES EN LA FISIOPATOGENESIS: FORMACIÓN DE LOS CÁLCULOS DE **OxCa** vs PCa

Pathophysiology-Based Treatment of Idiopathic Calcium Kidney Stones

Clin J Am Soc Nephrol 6: 2083–2092, 2011

Fredric L. Coe,* Andrew Evan,[†] and Elaine Worcester*

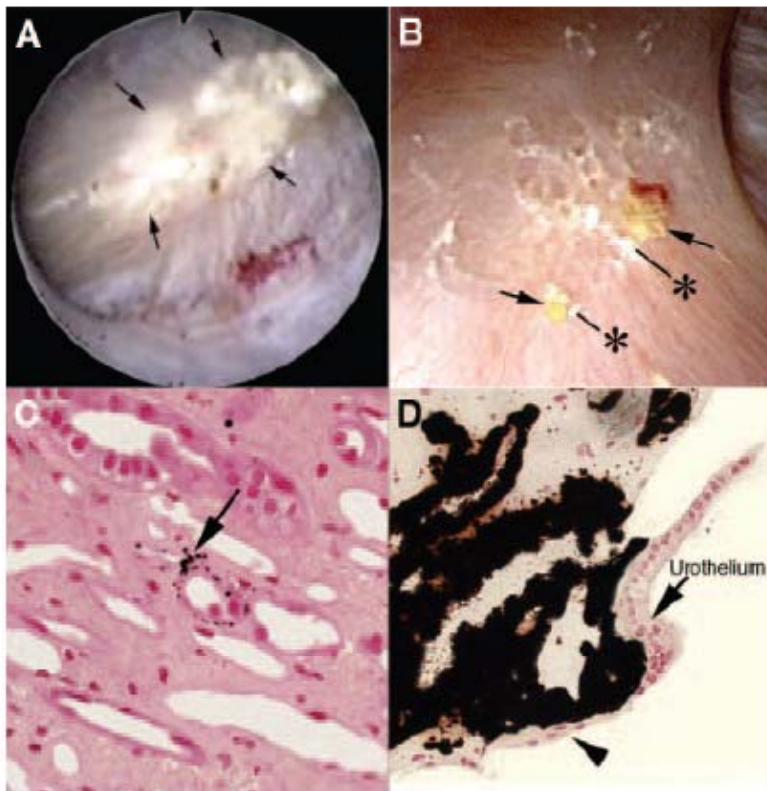


Figure 1. | Endoscopic and histologic characteristics of interstitial plaque in idiopathic calcium oxalate stone-formers (ICSFs). (A) Example of a papilla from an ICSF that was video recorded at the time of the mapping protocol. The papillary tip is covered by multiple sites of an irregular white material (arrows) termed “interstitial” or “Randall’s plaque” that is seen through the urothelial covering. These regions of plaque are sites for stone attachment. (B) Two small stones (asterisks) of approximately 0.5 mm are seen associated with a region of interstitial plaque (arrows). Histologic examination of papillary biopsies taken adjacent to sites of interstitial plaque shows that crystalline material (arrow in C) initially accumulates in the basement membranes of the thin loops of Henle. With time, these small sites of deposits appear to accumulate in the interstitial space as dense islands of mineral proceeding to the basal surface of the urothelial covering of a renal papilla (arrowhead in D). Adapted from references 2,8.

AVANCES EN LA FISIOPATOGENESIS: FORMACIÓN DE LOS CÁLCULOS DE **OxCa** vs PCa

Pathophysiology-Based Treatment of Idiopathic Calcium Kidney Stones

Clin J Am Soc Nephrol 6: 2083–2092, 2011

Fredric L. Coe, Andrew Evan,[†] and Elaine Worcester**

Formación de cálculos de OxCa (FCOxCa) \neq formación de cálculos de PCa (FCPCa)

Cálculo de OxCa = crecimiento de la placa de apatita (Placa de Randall - PR).

✧ Correlación positiva entre la extensión de la PR y la calciuria y correlación negativa con el volumen urinario.

✧ La extensión de la PR predice el número de recurrencia de cálculos.

Formadores de Cálculo de OxCa:

✧ Considerada como una enfermedad específica ya bien definida y que cumple los criterios para ser considerada como una **enfermedad del metabolismo mineral óseo**.

✧ En este proceso, no hay ninguna injuria tisular o actividad inflamatoria.

AVANCES EN LA FISIOPATOGENESIS: FORMACIÓN DE LOS CÁLCULOS DE $OxCa$ vs PCa

Nefropatía túbulo intersticial papilar focal → Nefropatía del Fosfato



Diapositiva cedida por la Dra. Agnes Fogo

AVANCES EN LA FISIOPATOGENESIS: FORMACIÓN DE LOS CÁLCULOS DE OxCa vs PCa

Pathophysiology-Based Treatment of Idiopathic Calcium Kidney Stones

Clin J Am Soc Nephrol 6: 2083–2092, 2011

Fredric L. Coe, Andrew Evan,[†] and Elaine Worcester**

Formación de cálculos de OxCa (FCOxCa) \neq formación de cálculos de PCa (FCPCa)

Cálculos de PCa = depósitos de cristales de apatita o brushita en los conductos colectores medulares internos y están asociados con cicatrices intersticiales.

✧ Las papilas presentan áreas de cicatrización y los conductos de Bellini (DB) se dilatan con cristales conectados a ellos, que pueden proyectarse hacia el espacio urinario.

✧ Las células epiteliales están ausentes y una fibrosis intersticial rodea el DB afectado → **Nefropatía Túbulo Intersticial Papilar Focal** → **Nefropatía del Fosfato**.

Especulación:

✧ SS PCa debido \uparrow pH urinario?

✧ El sitio de reabsorción anormal de Ca en los FCPCa parece ser la porción gruesa del asa de Henle donde un posible defecto de reabsorción de bicarbonato estaría presente → elevando el pH urinario.

AVANCES EN EL TRATAMIENTO: LAS TIAZÍIDAS

Role of proximal tubule in the hypocalciuric response to thiazide of patients with idiopathic hypercalciuria

Am J Physiol Renal Physiol 305: F592–F599, 2013.

Kristin J. Bergsland, Elaine M. Worcester, and Fredric L. Coe

Department of Medicine, Nephrology Section, University of Chicago, Chicago, Illinois

Administración crónica de Tz:

4 hombres con HI, usando 3 comidas/día controladas

Clortalidona una dosis/día 4 a 7m (fueron evaluados antes y después del tratamiento)

Resultados:

Hubo ↓ de la calciuria (total y FE)

↓ de la SS de PCa*, más no de OxCa

Tz ↓ el pH urinario*

Conclusiones:

Tz podría ↓ la formación de cálculos de Ca y la progresión de la PR → debido a la ↓ del pH urinario y ↓ de la oferta de Ca al túbulo distal.

AVANCES EN LOS FACTORES DE RIESGO: SOBREPESO / OBESIDAD

Patogénesis conocida:

Resistencia a la insulina → ↓ producción amoníaco tubular → ↑ H⁺ libre
→ orina ácida → precipitación ácido úrico.

Patogénesis propuesta:

Obesos, diabéticos y formadores de cálculo de ácido úrico → mayor producción de ácido orgánico por metabolismo aeróbico intestinal, → diferencias en la microflora intestinal.

**Epidemiology and Clinical Pathophysiology of Uric Acid Kidney
Stones**

J Nephrol. 2014 June ; 27(3): 241–245

Khashayar Sakhaee, M.D.

AVANCES EN LOS FACTORES DE RIESGO: SOBREPESO / OBESIDAD

Does obesity or hyperuricemia influence lithogenic risk profile in children with urolithiasis?

Pediatr Nephrol (2015) 30:797–803

Elżbieta Kuroczycka-Saniutycz • Tadeusz Porowski •
Piotr T. Protas • Marta Pszczółkowska •
Halina Porowska • Jan K. Kirejczyk • Anna Wasilewska

Table 1 Anthropometric, clinical and metabolic characteristics of the patient group (patients with urolithiasis) and reference group

Demographic, clinical and metabolic variables	Reference group (n = 517)	Urolithiasis group (n = 478)	p
Age (years)	14.59 (10.64–16.60)	14.79 (11.14–16.74)	NS
Gender, n (female/male)	298/ 219	273/ 205	NS ^a
BMI (kg/ m ²)	19.49 (17.01–22.02)	19.36 (16.87–22.04)	NS
BMI Z-score	0.08 (–0.56–0.79)	0.03 (–0.65–0.83)	NS
Urine volume (mL/kg/24 h)	19.70 (13.90–27.19)	21.26 (14.81–29.17)	<0.05
Creatinine (mg/dL)	0.595 (0.47–0.71)	0.60 (0.48–0.73)	NS
Uric acid (mg/dL)	4.52 (3.83–5.47)	4.53 (3.89–5.32)	NS
Urea (mg/dL)	25 (21–29)	25 (21–30)	NS
Cholesterol (mg/dL)	151.5 (137–170)	161 (138–186)	<0.01
BRI (L ⁻¹)	0.30 (0.12–0.80)	0.96 (0.14–3.76)	<0.01
Urine pH	6.36 (6.03–6.70)	6.33 (6.03–6.60)	NS
GFR (mL/min/1.73 m ²)	125.07 (110.49–143.52)	123.60 (102.21–144.23)	NS
Oxalate/cr. (mmol/g cr.)	0.28 (0.19–0.37)	0.46 (0.23–0.69)	<0.01
Citrate/cr. (mg/g cr.)	585.10 (482.18–810)	461.13 (277.64–702.18)	<0.01
Ca/cr. (mmol/g cr.)	2.87 (2.16–3.65)	3.53 (2.07–5.86)	<0.01
P/cr. (mmol/g cr.)	20.36 (16.73–25.45)	19.61 (15.47–26)	NS
Mg/cr. (mmol/g cr.)	3.47 (2.98–4.11)	3.32 (2.59–4.37)	NS
Uric acid/cr.	0.43 (0.36–0.53)	0.44 (0.36–0.57)	NS
Ca/citrate	0.18 (0.13–0.24)	0.32 (0.17–0.59)	<0.01

Data are presented as the median with the interquartile range [IQR; Q1 (lower quartile) and Q3 (upper quartile)] in parenthesis, unless otherwise indicated
BMI, Body mass index; GFR, glomerular filtration rate; BRI, Bonn Risk Index; cr., creatinine; Mg, magnesium; P, phosphorus; NS, not significant ^aThe chi-square statistic was used

- ★ La obesidad / sobrepeso no tuvo influencia directa sobre el riesgo litogénico.
- ★ La hiperuricemia podría estar asociada a la reducción de la TFG que podría influir en la excreción de promotores de la cristalización.



Recomendaciones

RECOMENDACIONES DE LOS EXPERTOS

Recomendaciones:

1. Niños y adolescentes → estudio metabólico
2. Ingestión alta de líquidos → Agua
3. Recomendaciones dietéticas según los cambios metabólicos (Niños: de acuerdo con la RDA para Na, Ca, las calorías, las proteínas)
4. FCOxCa con HI sintomática: dosis adecuadas de tiazidas (bisfosfonatos aún no recomendados)
5. Hipocitraturia: citrato de potasio (cuidado en el control para la formación de cálculos de PCa)
6. Hiperoxaluria enterica: dieta pobre en oxalato y rica en calcio
7. Hiperuricosuria: dieta específica y citrato de potasio si necesario
8. Cistinuria: desafío - alcalinización urinaria, alta ingestión hídrica, dieta y medicamentos si necesario (Tiopronin; d-penicilamina)
9. Estruvita: remoción quirúrgica
10. Terapia clínica de expulsión: Tamsulosim



Muchas gracias!



Muchas gracias!