

Hipercalciuria idiopática en niños con infección del tracto urinario

Idiopathic hypercalciuria in children with urinary tract infection

Dr. Alejandro Balestracci^a, Dra. Luciana Meni Battaglia^a, Dr. Ismael Toledo^a,
Dra. Sandra Mariel Martín^a y Dra. Raquel Eva Wainsztein^a

RESUMEN

Introducción. La hipercalciuria idiopática (HI) predispone al desarrollo de infección del tracto urinario (ITU); sin embargo, hay escasa información local sobre dicha asociación. Nuestros objetivos fueron estimar la prevalencia de HI en niños con ITU y evaluar si esta difería según la presencia o no de reflujo vesicoureteral (RVU). Complementariamente, analizamos la asociación entre HI y la ingesta de sal.

Población y métodos. Determinamos la calciuria a pacientes menores de 18 años con ITU estudiada (ecografía y cistouretrografía miccional) y ausencia de causas secundarias de hipercalciuria. Consideramos HI al cociente calcio/creatinina > 0,8; 0,6; 0,5 y 0,2 en niños de 0-6 meses, 7-12 meses, 12-24 meses y en los mayores de 2 años, respectivamente; e ingesta elevada de sodio, al cociente sodio/potasio urinario $\geq 2,5$.

Resultados. En 136 pacientes (87 niñas, mediana de edad 3 años), la prevalencia de HI fue de 20%. Los pacientes con (n= 54) y sin (n= 82) RVU fueron similares en género, peso, talla, edad al diagnóstico y al momento del estudio, características clínicas (hematuria, nefrolitiasis, dolor cólico y recurrencia de ITU), antecedentes familiares de nefrolitiasis y en la prevalencia de HI (26% vs. 16%, $p= 0,24$). Los niños hipercalciúricos presentaron ingesta elevada de sodio más frecuentemente que los normocalciúricos (76% vs. 46%, $p= 0,007$).

Conclusiones. La prevalencia de HI en niños con ITU fue alta (20%) y no difirió entre los pacientes con y sin RVU. Sería recomendable la búsqueda de HI en los niños con ITU, independientemente de la presencia o no de RVU.

Palabras clave: hipercalciuria idiopática, infección del tracto urinario, reflujo vesicoureteral, niños.

consecuentemente, su morbilidad asociada.² Entre estos, se destacan factores anatomofuncionales, como el reflujo vesicoureteral (RVU) y la disfunción vesical, y factores metabólicos, principalmente la hipercalciuria idiopática (HI).^{2,3} La HI es un trastorno común en niños (3-10%)⁴⁻⁶ que predispone al desarrollo de ITU debido a que la sobresaturación de la orina con microcristales de oxalato de calcio puede producir daño en la mucosa del tracto urinario.⁷ De acuerdo con esto, distintos estudios han demostrado un aumento de prevalencia de HI en pacientes con ITU,^{6,8-13} sin embargo, algunos autores no pudieron confirmar dicha asociación.⁷

El principal determinante de la excreción urinaria de calcio es la concomitante eliminación de sodio, que a su vez depende de la ingesta de sal.¹⁴ Además, otros factores extrínsecos (ingesta proteica, contenido mineral del agua) e intrínsecos (etnia) afectan la excreción de calcio;¹⁵ hecho que se refleja en la gran variabilidad geográfica que existe en la prevalencia de HI tanto en niños sanos como con ITU.^{6,8-13} Debido a la ausencia, según nuestro conocimiento, de datos locales sobre la prevalencia de HI en niños con ITU, realizamos este estudio con dos objetivos principales: 1) estimar la prevalencia de HI en pacientes atendidos por ITU en un hospital pediátrico; y 2) evaluar si dicha prevalencia difiere según la presencia o no de RVU. Complementariamente, estudiamos la asociación entre HI y la ingesta de sal.

a. Unidad de Nefrología. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:
Dr. Alejandro Balestracci: abalestracci@yahoo.com.ar

Financiación: Beca de Investigación correspondiente al año 2013 del Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 12-3-2014
Aceptado: 7-5-2014

INTRODUCCIÓN

La infección del tracto urinario (ITU) presenta una prevalencia durante la niñez de entre el 2 y el 8%.¹ Debido a que puede provocar daño renal permanente, la identificación y tratamiento de sus factores predisponentes es relevante para disminuir su frecuencia y,

POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Estudio transversal realizado en la Unidad de Nefrología del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde entre diciembre de 2012 y diciembre de 2013. Se incluyeron niños menores de 18 años con antecedente de ITU estudiada con ecografía renal y cistouretrografía miccional (CUGM), que presentaban tensión arterial, gasometría sanguínea, electrolitos, creatininemia y calcemia normales.^{16,17} Excluimos los niños con RVU secundario y otras uropatías, los que requirieron inmovilización prolongada (internaciones, fracturas) o recibieron calcio, vitamina D, corticoides sistémicos y/o diuréticos durante los 6 meses previos al estudio, y los que presentaban síntomas de endocrinopatías (baja talla, síndrome de Cushing, pubertad precoz e hirsutismo) y/o metabolopatías (hipotonía, hepatoesplenomegalia, retraso mental, convulsiones, ataxia o coma).^{6,12,18}

Método

Los pacientes que consultaron a nuestra Unidad durante el período de estudio que reunían los criterios de inclusión fueron invitados a participar en el protocolo. Las determinaciones de laboratorio en sangre (gasometría, electrolitos, creatinina y calcio) y en orina (calcio, ionograma y creatinina), en la mayoría de los casos, coincidieron con la solicitud de sus controles habituales para no modificar la frecuencia del seguimiento. Se interrogó durante la consulta específicamente sobre historia familiar de nefrolitiasis.

Definiciones

ITU: recuento de germen único $> 10^5$ unidades formadoras de colonias (UFC) por ml con reacción inflamatoria de la orina (> 10 leucocitos por campo y/o presencia de piocitos) en muestra tomada al acecho. También se consideraron recuentos significativos de 10^4 UFC por ml en orinas tomadas mediante cateterismo uretral y de una sola UFC si fue por punción suprapúbica.¹⁹

ITU recurrente: dos o más episodios de ITU separados por un período de orina estéril documentado con urocultivo negativo.²⁰

RVU: se diagnosticó mediante CUGM y se clasificó en grados I-V de acuerdo con la Clasificación Internacional de RVU.²¹ Se agruparon en pacientes de bajo (I y II) y de alto grado (III-V); en los casos de RVU bilateral, se consideró el grado mayor para su clasificación.¹

HI: pacientes con calcemia normal en ausencia de enfermedades o drogas que puedan producir hipercalcemia, ^{6,12,18} que presenten cociente calcio/creatinina en orina recolectada en ayunas $> 0,8$ en niños de 0-6 meses; $> 0,6$ en niños de 7-12 meses; $> 0,5$ en niños de 12-24 meses y $> 0,2$ en los mayores de 2 años.^{15,22,23}

Utilizamos el cociente calcio/creatinina en muestra aislada de orina para estimar la excreción de calcio porque se correlaciona adecuadamente con la de 24 h,²⁴ puede realizarse en niños sin control de esfínteres y existe mayor información en pediatría sobre los valores normales de calciuria sobre la base de dicho cociente que a la recolección de 24 horas.¹⁵ Si bien ha sido comunicado que la calciuria en la segunda orina de la mañana en ayunas es más representativa de la excreción de 24 horas,²⁵ decidimos determinarla en la primera micción del día ya que también está ampliamente aceptado en la literatura,^{6,9-13,20} sumado a la dificultad que implica mantener en ayunas hasta la segunda micción a los lactantes.

La ingesta espontánea de sodio se estimó a partir de su excreción urinaria. Según los resultados del ionograma urinario, categorizamos a los pacientes en dos grupos: uno con baja ingesta (sodio/potasio $\leq 2,4$) y otro con alta ingesta de sodio (sodio/potasio $\geq 2,5$).⁴

La creatinina urinaria y plasmática se determinó con el método cinético de Jaffé; el calcio urinario, mediante espectrometría; y el ionograma urinario, con fotometría de llama.

Los siguientes datos fueron recolectados: género, edad al momento del estudio, edad al diagnóstico, peso, talla, manifestaciones clínicas (presencia de hematuria, de litiasis renal, de episodios de dolor cólico y número de ITU), antecedente de litiasis en familiares de primer grado. Además, se consignaron los hallazgos ecográficos y los de la CUGM. Por último, se registró la presencia de HI y la ingesta de sal de los pacientes estudiados.

Consideraciones éticas: El estudio fue aprobado por los Comités de Investigación y de Ética de nuestra institución. Los pacientes fueron incluidos luego de la firma del consentimiento informado por parte de sus padres. Se solicitó asentimiento a los niños mayores de 12 años.

Análisis estadístico

Dado que la prevalencia de HI en niños sanos puede alcanzar el 10%⁴⁻⁶ de la población, considerando un nivel de confianza de 95% y una potencia de 80%, 136 sujetos debían ser incluidos

en el estudio. Este tamaño muestral también resultó suficiente para objetivar diferencias en la prevalencia de HI entre los pacientes con y sin RVU, ya que sobre la base de una prevalencia de HI de 20% en pacientes sin RVU y de 58% en aquellos con RVU,^{9,12} considerando una relación de 1:1 entre pacientes con y sin RVU, con potencia de 80% y un nivel de confianza de 95%, 26 pacientes por grupo debían incluirse.

Los pacientes fueron clasificados según la presencia o no de RVU. Las características clínicas, demográficas y sus parámetros de laboratorio fueron analizados descriptivamente. Las variables continuas presentaron distribución no paramétrica (test de Shapiro-Wilk), por lo que se expresaron como mediana (intervalo), en tanto que las categóricas, como frecuencia de presentación y porcentaje. Las comparaciones entre grupos se realizaron con el test de Wilcoxon, Chi² o exacto de Fisher, según correspondiera. Se utilizó el programa Statistix versión 7 (IBM version; *Analytical Software*, Tallahassee, FL), y se consideró significativo un *p* valor < 0,05.

RESULTADOS

Se incluyeron 136 pacientes, con una mediana de edad de 3 años (0,16-18), 87 (64%) eran niñas y la prevalencia de HI fue de 20% (27 pacientes). En 54 (39,7%) pacientes, se diagnosticó RVU; en la mitad de los casos fue bilateral y, en 21 (38,9%), fue de alto grado. Los pacientes fueron divididos de acuerdo con la presencia (n= 54) o no (n= 82) de RVU. Ambos grupos fueron

similares en sus características demográficas (género, edad al momento del estudio, edad al diagnóstico, peso y talla) y clínicas (presencia de hematuria, de litiasis renal, de episodios de dolor cólico e ITU recurrente). Asimismo, no hubo diferencias en la frecuencia de ecografía renal patológica, en los antecedentes familiares de litiasis, en la ingesta espontánea de sodio ni en la prevalencia de HI (26% en pacientes con RVU contra 16% en aquellos sin RVU, *p*= 0,24). La *Tabla 1* detalla estos hallazgos. Tampoco encontramos diferencias significativas en la prevalencia de HI entre los pacientes con RVU unilateral y bilateral (29,6% vs. 22,2%, *p*= 0,53) ni entre los de bajo y alto grado (27,2% vs. 23,8%, *p*= 1,00). Adicionalmente, notamos que la presencia de HI se asoció significativamente (*p*= 0,02) con ITU recurrente, pero solo en los pacientes sin RVU (*Tabla 2*).

Secundariamente, estudiamos si existía asociación entre HI con la ingesta de sal y observamos que la ingesta elevada de sodio fue más frecuente entre los pacientes hipercalciúricos que entre los normocalciúricos (76% vs. 46%, *p*= 0,007). Subdividiendo la muestra total según la recurrencia o no de ITU y según la presencia o ausencia de RVU, la asociación entre elevada ingesta de sodio y HI solo presentó significación estadística en el grupo de niños con ITU recurrente (*p*= 0,03) (*Tabla 3*). Por último, entre los pacientes con y sin HI no hubo diferencias significativas en la presencia de hematuria (5 vs. 12, *p*= 0,33), episodios de dolor cólico (4 vs. 5,

TABLA 1. Características generales de los pacientes con y sin reflujo vesicoureteral

Característica	Niños sin RVU (n= 82)	Niños con RVU (n= 54)	<i>p</i> valor
Género (femenino)	54	33	0,57
Edad al momento del diagnóstico (años)	1,5 (0,16-15)	1 (0,08-11)	0,53
Edad al momento del estudio (años)	2,58 (0,16-15,5)	3 (0,5-18)	0,57
Peso (kg)	13,8 (4,32-63,5)	13,21 (6-60)	0,98
Hematuria	12 (14,6%)	5 (9,2%)	0,43
Cólico renal	4 (4,8%)	5 (9,2%)	0,48
Litiasis renal	2 (2,5%)	–	0,51
Antecedentes familiares de litiasis*	3/67 (4,5%)	0/46 (0%)	0,26
Ecografía renal patológica	38 (46,3%)	21 (38,8%)	0,39
Infección urinaria recurrente*	41/79 (51,9%)	27/50 (54%)	0,81
Hipercalciuria	13 (16%)	14 (26%)	0,24
Ingesta de sodio elevada*	40/75 (53,3%)	25/50 (50%)	0,71

RVU: reflujo vesicoureteral.

Datos expresados como mediana o frecuencia de distribución, con el intervalo o porcentaje respectivamente entre paréntesis. En las variables señaladas con (*) se informan los datos positivos sobre el número de datos disponibles para cada uno de los grupos de pacientes.

$p=0,07$), litiasis renal (0 vs. 2, $p=1,00$) ni en los antecedentes de litiasis en familiares de primer grado (0 vs. 2, $p=1,00$).

DISCUSIÓN

El principal hallazgo de este estudio es la alta prevalencia de HI (20%) en niños que presentaron ITU. Como fue mencionado previamente, diversos factores afectan la excreción urinaria de calcio y determinan que la prevalencia de HI en niños asintomáticos presente gran variabilidad geográfica.¹⁵ Por ejemplo, en los países de Europa del Este, oscila entre el 3 y el 7%; en España, es del 3,8%; en Alemania, del 8,6%; en Italia, del 9,1%; en Estados Unidos, del 10%; en Japón, del 0,6%; y en Brasil, del 3,2%.^{6,9,15,18,26-29} Aun más, esta variabilidad se observa entre distintas regiones de un mismo país; por ejemplo, en cuatro estudios iraníes, la prevalencia fue de 0,2%, 3,6%, 11,4% y 13,3%, respectivamente.^{8,7,10,13} De mayor interés, en nuestro país, Alconcher y col.,³⁰ estudiaron a 220 niños sanos en edad escolar y encontraron que 28 casos (12,7%) presentaban una excreción urinaria de calcio mayor al valor de corte aceptado universalmente (4 mg/kg/día);^{22,23} sin embargo, en relación con el límite superior obtenido en

sus propios pacientes (4,74 mg/kg/día), solo 12 (5,5%) presentaron HI. No obstante las diferencias según el origen del estudio, la mayoría de las publicaciones demuestran que la prevalencia de HI de niños con ITU es notablemente superior (21-43%) a la observada en niños asintomáticos.^{6,8-10} Tomando como referencia la prevalencia de HI de 5,5% en niños argentinos comunicada por Alconcher,³⁰ la prevalencia en nuestros pacientes con ITU es cercana al cuádruple (20%). A su vez, el valor encontrado en nuestros pacientes es superior también al encontrado en los niños sanos de la mayoría de los estudios, lo que permite inferir que la frecuencia de HI en nuestros niños es mayor que en la población general.^{6,9,15,18,26-29}

Además, debido a que la prevalencia de RVU en niños con litiasis renal (4-8%)³¹ es mayor a la de la población sana (< 1%),³² fue estudiada previamente la prevalencia de HI en niños con RVU. García Nieto encontró una proporción muy alta (58,6%) de HI en comparación con la de la población general de su país.¹² Otros estudios también observaron mayor prevalencia de HI en pacientes con RVU, aunque en menor proporción (17-21%).^{7,13} De manera similar, nuestros pacientes con RVU presentaron una alta prevalencia de HI,

TABLA 2. Asociación entre hipercalcemia idiopática y la frecuencia de las infecciones urinarias en pacientes con y sin reflujo vesicoureteral

Característica	Infección urinaria aislada (n= 61)	Infección urinaria recurrente (n= 68)	p valor
Sin reflujo vesicoureteral	n= 38	n= 41	
Sin hipercalcemia idiopática	36	31	0,02
Con hipercalcemia idiopática	2	10	
Con reflujo vesicoureteral	n= 23	n= 27	
Sin hipercalcemia idiopática	17	21	1,00
Con hipercalcemia idiopática	6	6	

TABLA 3. Asociación de la presencia de hipercalcemia idiopática en niños con infección urinaria en función de la ingesta de sodio

Patología	Baja ingesta de sodio		Alta ingesta de sodio		p valor
	Normocalcemia	Hipercalcemia	Normocalcemia	Hipercalcemia	
ITU aislada (n= 56)	30	4	19	3	1,00
ITU recurrente (n= 62)	22	2	25	13	0,03
Sin RVU (n= 75)	32	3	30	10	0,07
Con RVU (n= 50)	22	3	16	9	0,09

ITU: infección del tracto urinario; RVU: reflujo vesicoureteral.

pero sin diferir significativamente con la de los pacientes sin RVU (26% vs. 16%, respectivamente, $p=0,24$), hallazgo coincidente con lo comunicado por Biyikli.⁶ Sin embargo, es destacable que, tanto en el último estudio mencionado como en el nuestro, las prevalencias de HI en ambos grupos resultaron elevadas, lo que refleja una alta frecuencia de esta condición en niños con ITU, independientemente de la presencia o no de malformación urológica asociada. A su vez, de acuerdo con lo observado por García Nieto, en nuestra serie, la presencia de HI tampoco se relacionó con el grado de RVU ni con la uni- o bilateralidad de este.¹² En contraste, Madani y col., si bien no encontraron relación entre HI y la presencia de uni- o bilateralidad, notaron asociación significativa entre HI y RVU grado I.¹³

La presencia de HI ha sido previamente asociada con ITU recurrente. Stojanović observó un aumento de la prevalencia de HI de 21% en pacientes con ITU aislada a 44% en aquellos con ITU a repetición,⁹ en tanto que Biyikli comunicó una prevalencia de 43% en niños con esta patología.⁶ En nuestros pacientes, también encontramos dicha asociación, sin embargo solo pudo ser objetivada en los pacientes sin RVU. Dado que los pacientes con diagnóstico previo de RVU, al momento del estudio, conocían pautas higiénico-dietéticas (evitar la constipación y la retención urinaria) y muchos de ellos también recibían quimioprofilaxis antibiótica, podría especularse que estos factores pudieron haber contribuido a disminuir el número de ITU en este grupo. En relación con las restantes manifestaciones clínicas atribuibles a HI (hematuria, dolor cólico y nefrolitiasis), notamos que fueron similares en los pacientes con y sin elevada excreción de calcio, similar a lo comunicado por otros autores.⁶ La potencial pérdida de masa ósea atribuible a HI⁴ no fue estudiada en nuestros pacientes.

Finalmente, debido a que existe una relación lineal positiva entre la excreción urinaria de sodio y calcio, tanto en individuos sanos como en pacientes con HI,^{4,33} estudiamos si existía asociación entre HI con la ingesta espontánea de sal. Notablemente, el 76% de los pacientes con HI presentaron ingesta elevada de sal en comparación con el 46% de los niños normocalciúricos. Si bien el índice sodio/potasio urinario permite estimar indirectamente la ingesta de sal reciente,⁴ dado que nuestros pacientes no recibieron recomendación dietética alguna al momento del estudio, es posible que dicho

cociente refleje su ingesta habitual de sal. En un segundo análisis, clasificando a los pacientes según la recurrencia o no de los episodios de ITU y según la presencia o ausencia de RVU, notamos que la asociación entre ingesta elevada de sal y HI solo se mantuvo en los niños con ITU recurrente (Tabla 3). El tratamiento habitual de la HI consiste en limitar el aporte de sal y proteínas de la dieta sumado al aumento de la ingesta de líquido y potasio, con el agregado de citrato de potasio y/o hidrocortiazida ante el fracaso del tratamiento dietético.⁴ Siguiendo este tratamiento, López observó, en 59 niños hipercalciúricos con ITU recurrente, que la normalización de la excreción de calcio evitó nuevas ITU en el 95% de los casos.²⁰ De manera similar, Liern y col. trataron 46 niños hipercalciúricos, con mejoría de los síntomas asociados, entre los que se incluye la repetición de la ITU, en la mayoría de los casos.³⁴

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones que deben ser consideradas. Al comparar la prevalencia de HI en nuestros pacientes con un estudio poblacional previo de nuestro país pero realizado en otra región,³⁰ no es posible asegurar que no haya diferencias de prevalencias entre ambos grupos mediadas por factores extrínsecos, como el tipo de alimentación o el contenido de mineral del agua, entre otros; sin embargo, la prevalencia de HI en nuestros pacientes es claramente superior a la descrita universalmente en niños asintomáticos.^{6-10,15,26-29} Además, en contraste con estudios previos,^{12,35} la prevalencia de historia familiar de litiasis en los pacientes hipercalciúricos fue extremadamente infrecuente. Esto podría deberse a que limitamos la búsqueda de dicho antecedente a familiares de primer grado, y aun así, en el 20% de los casos, había desconocimiento de este. Asimismo, también pudo haber contribuido al subregistro la falta de reconocimiento de los síntomas de litiasis ya que en ocasiones pueden ser inespecíficos y/o leves. No obstante, cabe mencionar que, en el estudio realizado en niños argentinos, no hubo diferencias significativas en la excreción de calcio entre aquellos con y sin historia familiar de litiasis.³⁰

Este estudio aporta datos locales sobre la asociación entre HI e ITU, que permiten llegar a las siguientes conclusiones: 1) la prevalencia de HI en los niños con ITU fue alta (20%); 2) pese a que no encontramos diferencias significativas en la prevalencia de HI entre los pacientes con (26%) y sin RVU (16%), también fue alta en ambos grupos; y 3) la ingesta de elevada cantidad de sal fue más frecuente entre los

niños hipercalcémicos. Estos resultados sugieren que sería recomendable la búsqueda de HI en los niños con ITU, independientemente de la presencia o no de RVU. ■

REFERENCIAS

- Downs SM. Technical report: urinary tract infections in febrile infants and young children. The Urinary Tract Subcommittee of the American Academy of Pediatrics Committee on Quality Improvement. *Pediatrics* 1999;103(4):e54.
- Saadeh SA, Mattoo TK. Managing urinary tract infections. *Pediatr Nephrol* 2011;26(11):1967-76.
- Vachvanichsanong P, Malagon M, Moore ES. Urinary tract infection in children associated with idiopathic hypercalciuria. *Scand J Urol Nephrol* 2001;35(2):112-6.
- Srivastava T, Schwaderer A. Diagnosis and management of hypercalciuria in children. *Curr Opin Pediatr* 2009;21(2):214-9.
- Moore ES, Coe FL, McMann BJ, Favus MJ. Idiopathic hypercalciuria in children: prevalence and metabolic characteristics. *J Pediatr* 1978;92(6):906-10.
- Biyikli NK, Alpay H, Guran T. Hypercalciuria and recurrent urinary tract infections: incidence and symptoms in children over 5 years of age. *Pediatr Nephrol* 2005;20(10):1435-8.
- Mahmoodzadeh H, Nikibakhsh A, Karamyyar M, Gheibi S, et al. Idiopathic hypercalciuria in children with vesicoureteral reflux and recurrent urinary tract infection. *Urol J* 2010;7(2):95-8.
- Sadeghi-Bojd S, Hashemi M. Hypercalciuria and recurrent urinary tract infections among children in Zahedan, Iran. *J Pak Med Assoc* 2008;58(11):624-6.
- Stojanović VD, Milosević BO, Djapić MB, Bubalo JD. Idiopathic hypercalciuria associated with urinary tract infection in children. *Pediatr Nephrol* 2007;22(9):1291-5.
- Fallahzadeh MK, Fallahzadeh MH, Mowla A, Derakhshan A. Hypercalciuria in children with urinary tract symptoms. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010;21(4):673-7.
- Badeli H, Sadeghi M, Shafe O, Khoshnevis T, et al. Determination and comparison of mean random urine calcium between children with vesicoureteral reflux and those with improved vesicoureteral reflux. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011;22(1):79-82.
- García-Nieto V, Siverio B, Monge M, Toledo C, et al. Urinary calcium excretion in children with vesicoureteral reflux. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(3):507-11.
- Madani A, Kermani N, Atefi N, Esfahani ST, et al. Urinary calcium and uric acid excretion in children with vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2012;27(1):95-9.
- Srivastava T, Alon US. Pathophysiology of hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol* 2007;22(10):1659-73.
- Butani L, Kalia A. Idiopathic hypercalciuria in children-how valid are the existing diagnostic criteria? *Pediatr Nephrol* 2004;19(6):577-82.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114(2 Suppl 4th Report):S555-76.
- Díaz Moreno A, Gálvez HM. Valores normales de laboratorio. En: Ferraris J, Briones Orfila L, eds. *Nefrología Pediátrica*. 2.^a ed. Buenos Aires: Fundación Sociedad Argentina de Pediatría; 2008. Págs.800-14.
- Penido MG, Diniz JS, Guimarães MM, Cardoso RB, et al. Excreção urinária de cálcio, ácido úrico e citrato em crianças e adolescentes saudáveis. *J Pediatr (Rio J)* 2002;78(2):153-60.
- Grimoldi IA, Amore AI. Infección urinaria. En: Ferraris J, Briones Orfila L, eds. *Nefrología Pediátrica*. 2.^a ed. Buenos Aires: Fundación Sociedad Argentina de Pediatría; 2008. Págs.407-23.
- López MM, Castillo AL, Chávez BJ, Ramones C. Hypercalciuria and recurrent urinary tract infection in Venezuelan children. *Pediatr Nephrol* 1999;13(5):433-7.
- Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: report of the International Reflux Study Committee. *Pediatrics* 1981;67(3):392-400.
- Milliner DS. Urolithiasis. En: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, eds. *Pediatric Nephrology*. 6th ed. Heidelberg: Springer; 2009. Págs.1405-30.
- Fons Moreno J, García-Nieto V. Hipercalcúria idiopática. En: Asociación Española de Pediatría, Sociedad Española de Nefrología Pediátrica, eds. *Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Pediatría: Nefrología Pediátrica*. 2.^{da} ed. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2008. Págs.182-8.
- Reusz GS, Dobos M, Byrd D, Sallary P, et al. Urinary calcium and oxalate excretion in children. *Pediatr Nephrol* 1995;9(1):39-44.
- Ubalde E, García de Jalón A, Abad A, Loris C. Excreción urinaria de calcio en niños sanos. Estudio colaborativo multicéntrico. *Nefrología* 1988;8(3):224-30.
- Bercem G, Cevit O, Toksoy HB, İçgasioglu D, et al. Asymptomatic hypercalciuria: prevalence and metabolic characteristics. *Indian J Pediatr* 2001;68(4):315-8.
- Melián JS, García Nieto V, Sosa AM. Herencia y prevalencia de hipercalcúria en la población infantil de la isla de La Gomera. *Nefrología* 2000;20(6):510-6.
- Naseri M, Sadeghi R. Role of high-dose hydrochlorothiazide in idiopathic hypercalciuric urolithiasis of childhood. *Iran J Kidney Dis* 2011;5(3):162-8.
- Kaneko K, Tsuchiya K, Kawamura R, Ohtomo Y, et al. Low prevalence of hypercalciuria in Japanese children. *Nephron* 2002;91(3):439-43.
- Alconcher LF, Castro C, Quintana D, Abt N, et al. Urinary calcium excretion in healthy school children. *Pediatr Nephrol* 1997;11(2):186-8.
- Noe HN, Stapleton FB, Jerkins GR, Roy S 3rd. Clinical experience with pediatric urolithiasis. *J Urol* 1983;129(6):1166-8.
- Arant BS Jr. Vesicoureteral reflux and renal injury. *Am J Kidney Dis* 1991;17(5):491-511.
- Sakhaee K, Harvey JA, Patalino PK, Whitson P, et al. The potential role of salt abuse on the risk for kidney stone formation. *J Urol* 1993;150(2 Pt 1):310-2.
- Liern M, Bohorquez M, Vallejo G. Tratamiento de la hipercalcúria idiopática y su incidencia sobre las patologías asociadas. *Arch Argent Pediatr* 2013;111(2):110-4.
- Polito C, La Manna A, Nappi B, Villani J, et al. Idiopathic hypercalciuria and hyperuricosuria: family prevalence of nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2000;14(12):1102-4.