

Antecedentes familiares de litiasis en tres tipos de malformaciones renales

Víctor M. García Nieto¹, Matilde Gil Villena², Teresa Moraleda Mesa³, Patricia Tejera Carreño⁴, Pedro Arango Sancho⁵, María Isabel Luis Yanes², María Dolores Rodrigo Jiménez⁶, Margarita Monge Zamorano⁷

¹Nefrólogo pediátrico. Coordinador del Grupo de Historia de la Asociación Española de Pediatría, Santa Cruz de Tenerife. ²Hospital Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife. ³Hospital Poniente, Almería. ⁴Hospital Materno-Infantil de Las Palmas. ⁵Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. ⁶Hospital Son Espases, Palma de Mallorca. ⁷Centro de Salud de Tacoronte, Tenerife

Resumen

Introducción. Se ha comunicado que la causa de la susceptibilidad a la litiasis en niños portadores de anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario (CAKUT) es la estasis de la orina, el flujo urinario reducido y las infecciones del tracto urinario en la que *Proteus* es el microorganismo más involucrado. La frecuencia de anomalías genitourinarias en niños con urolitiasis se sitúa entre 19,1 % y 29,8 %. Se han publicado varios artículos en los que se ha comunicado una alta frecuencia de anomalías metabólicas causantes de cálculos tanto en niños con estenosis pieloureteral como con reflujo vesicoureteral pero, en ningún caso, se ha citado la causa ni se ha estudiado a los familiares de los pacientes.

Objetivos. Demostrar si en pacientes diagnosticados de agenesia renal, estenosis pieloureteral y reflujo vesicoureteral, la frecuencia de urolitiasis es superior en sus familiares que en los de los niños sanos. Comprobar si la frecuencia de anomalías metabólicas causantes de cálculos es elevada en niños con las dos primeras de esas malformaciones citadas y en sus padres.

Pacientes y métodos. Estudio retrospectivo en el que se incluyeron 40 pacientes diagnosticados de agenesia renal, 47 de estenosis pieloureteral y 33 de reflujo vesicoureteral. Para su inclusión en el estudio, se debían conocer los antecedentes familiares de litiasis de primera y segunda generación y tener realizada, al menos, una ecografía renal. Ninguno de los pacientes era portador de cálculos ecográficos o habían eliminado cálculos. Para los pacientes diagnosticados de dos de las tres malformaciones incluidas (agenesia renal y estenosis pieloureteral) se recogieron, cuando fue posible, los valores de los cocientes cal-

cio/creatinina, citrato/creatinina y calcio/citrato, así como la calciuria y la citraturia de sus padres. Se realizó una encuesta a los familiares de 82 niños sin antecedentes de malformación renal que acudieron a la revisión ordinaria en sus respectivos Centros de Salud de la isla de Tenerife.

Resultados. La frecuencia de hipercalcemia en niños con agenesia renal unilateral fue de 25,4 %. Si se añaden los casos con hipocitraturia y con cociente calcio/citrato elevado, la frecuencia de alteraciones metabólicas causantes de urolitiasis en pacientes con agenesia renal ascendió a 51,7 %. En la otra serie constituida por niños con estenosis pieloureteral, al final del seguimiento existía hipercalcemia en el 26,8 % de los casos; sumando todas las anomalías causantes de cálculos, la frecuencia se elevó a 53,6 %.

La frecuencia de las anomalías metabólicas causantes de cálculos determinadas en los padres de los pacientes fue muy elevada, del orden de 78,3 % (estenosis pieloureteral) y 80 % (agenesia renal).

La prevalencia de urolitiasis en familiares de primer y segundo grado de todos los pacientes incluidos en este estudio, se sitúa en un estrecho margen que oscila entre 60 % (agenesia renal) y 63,6 % (reflujo vesicoureteral); estenosis pieloureteral 61,7 %. La frecuencia de dichos antecedentes en nuestra población de niños sanos fue de 28,1%; las diferencias fueron estadísticamente significativas.

En la estenosis pieloureteral y el reflujo vesicoureteral los antecedentes de litiasis fueron mucho más frecuentes en la familia materna (72,4 % en la estenosis y 71,4 % en el reflujo). Asimismo, los episodios de litiasis habían sido mucho más frecuen-

tes en las madres que en los padres de los pacientes. En la agenesia renal no existían esas discrepancias según sexos, de tal modo que la frecuencia de urolitiasis fue similar en las familias paterna y materna y en ambos padres.

Conclusiones. Nuestros resultados apoyan la hipótesis de que existe una conexión etiológica de índole genética entre litiasis o prelitiasis en adultos y las tres malformaciones nefrourológicas estudiadas en niños.

Palabras clave: Agenesia renal, estenosis pieloureteral, reflujo vesicoureteral, hipercalcemia, hipocitraturia, bases genéticas de las malformaciones renales, litiasis renal

Abstract

Introduction. It has been reported that children suffering from congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) are more susceptible to renal lithiasis because of urinary stasis, a decreased flow of urine and urinary tract infections, most frequently *Proteus*. The prevalence of genitourinary malformations in children suffering from renal lithiasis is 19.1 % to 29.8 %. Several articles have been published in which a high frequency of metabolic abnormalities causing stones has been reported both in children with ureteropelvic junction obstruction and vesicoureteral reflux, but in no case has the cause been cited nor have the relatives of the children been studied.

Objective. To compare children suffering from renal agenesis, ureteropelvic junction obstruction or vesicoureteral reflux and their families, with healthy child and theirs. We study if metabolic anomalies causing renal lithiasis are more prevalent in children with renal agenesis or vesicoureteral reflux.

Patients and methods. Retrospective study including 40 patients suffering renal agenesis, 47 suffering ureteropelvic junction obstruction and 33 suffering vesicoureteral reflux. To be included in this study it was necessary to have recorded a renal sonography and their familiar lithiasis antecedents from first and second generation in their files. No children have sonographic lithiasis or had stone expulsion. Calcium/creatinine, citrate/creatinine and calcium/citrate rates were determined in children suffering from renal agenesis and ureteropelvic junction

obstruction, when it was possible. Calciuria and citraturia was analyzed in their parents. A survey was carried out on the relatives of 82 children with no CAKUT history who attended the regular health controls at their respective Health Centers on the island of Tenerife.

Results. Hypercalciuria prevalence in children with unilateral renal agenesis was 25.4 %. Metabolic disturbances causing urolithiasis in patients with this malformation increased to 51.7 % when hypocitraturia and a high calcium/citrate rate were included. 26.8 % of children suffering from ureteropelvic junction obstruction exhibited hypercalciuria at the end of follow up; adding all the anomalies causing stones, the frequency rose to 53.6 %.

Metabolic disturbances causing renal lithiasis prevalence was very high in the parents studied (78.3 % in parents from children with ureteropelvic junction obstruction and 80 % in parents from children with renal agenesis).

Urolithiasis prevalence in first and second degree relatives from all our patients in this study was 60 % in relatives of renal agenesis children, 61.7 % in relatives from children with ureteropelvic junction obstruction and 63.6 % in relatives of vesicoureteral reflux children. The prevalence of a history of urolithiasis in relatives of healthy children was 28.1%; the differences were statistically significant.

A history of renal lithiasis was much more common in the maternal relatives from patients with ureteropelvic junction obstruction (72.4 %) and with vesicoureteral reflux (71.4 %). Likewise, episodes of urolithiasis were much more frequent in the mothers than in the fathers of the patients. We do not find any difference between father and mother or mother relatives or father ones from children with renal agenesis.

Conclusions. Our results point to a genetic etiological connection between lithiasis or prelitiasis in adults and these three types of CAKUT in children.

Key words: Renal agenesis, ureteropelvic junction obstruction, vesicoureteral reflux, hypercalciuria, hypocitraturia, genetic basis of renal malformations, renal lithiasis

Introducción

La asociación entre urolitiasis y anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario (CAKUT: *Congenital anomalies of the kidney and urinary tract*) se conoce en niños y adultos desde la década de los años 20 del siglo pasado¹. Se ha comunicado que la causa de la susceptibilidad a la litiasis en estos casos es la estasis de la orina², el flujo urinario reducido y las infecciones del tracto urinario en la que *Proteus* es el microorganismo más involucrado³. En general, se supone que la estasis de la orina tiene un papel importante en la patogenia de la nefrolitiasis asociado a una anatomía renal distorsionada debido a un lavado tardío de los cristales y al riesgo de infecciones urinarias. La frecuencia de anomalías genito-urinarias en niños con urolitiasis se sitúa entre 19,1 %⁴ y 29,8 %⁵. Sin embargo, la relación patogénica exacta entre la urolitiasis y las CAKUT sigue sin estar clara.

La agenesia renal unilateral representa el 5 % de las malformaciones CAKUT. Se define como la ausencia congénita de tejido parenquimatoso renal y surge de un error en la organogénesis. Se cree que múltiples factores están implicados en la patogenia de la agenesia renal, incluidas mutaciones en varios genes importantes en el desarrollo renal⁶. La mayoría de los pacientes son asintomáticos, por lo que generalmente se diagnostica de manera incidental como resultado de una ecografía prenatal o como parte de una evaluación de una infección del tracto urinario. La agenesia renal unilateral puede acompañarse de otras CAKUT (32 %) entre las que el reflujo vesicoureteral es el hallazgo más común (24 % de los pacientes)⁷.

Como en otras anomalías CAKUT, en pacientes con agenesia renal unilateral de la infancia se ha observado la formación de cálculos renales^{1,2,8}.

La incidencia de cálculos en un riñón único en varias series grandes de pacientes adultos tratados por litiasis es baja (2,6 % a 5,3 %).

En la estenosis pieloureteral, el mecanismo fisiopatológico de la formación y crecimiento de los cálculos se ha relacionado con la estasis urinaria y la infección, como ya se ha indicado. La incidencia de urolitiasis en pacientes con estenosis pielourete-

ral es del orden de 16-44,7 %. Se ha comunicado que el riesgo de formar cálculos en estos pacientes se incrementa hasta 70 veces. En 1995, Husmann et al. describieron que el 70 % de los pacientes con esa malformación que habían eliminado cálculos distintos de los de estruvita (infecciosos), eran portadores de una anomalía metabólica identificable que podía originar los cálculos⁹. En otro trabajo posterior, se citó que la hipercalcúria era la anomalía metabólica más frecuentemente observada en niños con estenosis pieloureteral¹⁰, aunque la presencia de otras anomalías metabólicas también es factible como hipocitraturia e hiperoxaluria^{11,12}. En estos cuatro estudios no se registraron los antecedentes familiares de litiasis⁹⁻¹².

La incidencia de cálculos en pacientes pediátricos con reflujo vesicoureteral es de aproximadamente 0,5 %¹³, mientras que se ha estimado que la prevalencia de reflujo en pacientes pediátricos con cálculos renales se sitúa entre 4,1 y 8,5 %^{4,13,14}, mucho mayor que en la población normal (menos del 1%)¹⁵. En varios artículos se ha confirmado esta asociación^{16,17}. A partir de 2012 se han publicado varios artículos que han confirmado que la frecuencia de hipercalcúria e hiperuricosuria es superior en niños con reflujo vesicoureteral que en los controles, aunque sus parientes no fueron estudiados¹⁸⁻²⁰. En 1997 Köhler et al. realizaron un estudio definitivo que estableció que existe una mayor predisposición a padecer cálculos renales en pacientes con reflujo vesicoureteral, aunque éste ya se haya solucionado. Se estudiaron retrospectivamente 115 pacientes (16 V, 99M) con edades ubicadas entre 16 y 60 años (mediana 28 años), que habían sido diagnosticados entre 1967 y 1984 de reflujo vesicoureteral. En 101 casos existían datos de nefropatía de reflujo. Se registraron un total de 38 cálculos renales en 21 pacientes (18 %), de los cuales catorce eran completamente asintomáticos⁵⁹. La frecuencia es, en definitiva, mayor en adultos con reflujo vesicoureteral que en niños con la misma patología.

Pacientes y métodos

Estudio retrospectivo en el que se incluyeron 120 pacientes diagnosticados de una de las siguientes malformaciones CAKUT, a saber, agenesia renal, estenosis pielou-

reteral y reflujo vesicoureteral. Para su inclusión en el estudio, se debían conocer los antecedentes familiares de litiasis de primera y segunda generación y tener realizada, al menos, una ecografía renal. Ninguno de los pacientes era portador de cálculos ecográficos. Se recogió en todos los casos el grado de parentesco tanto por la vía paterna como por la materna. Para ello, se procedió de forma retrospectiva a la revisión de las historias clínicas procedentes del archivo de nuestro hospital.

En dos de las tres malformaciones incluidas en el estudio (agenesia renal y estenosis pieloureteral) se recogieron, cuando fue posible, los valores de los cocientes calcio/creatinina, citrato/creatinina y calcio/citrato, así como la calciuria y la citraturia de sus padres.

Por otra parte, se realizó una encuesta a los familiares de 82 niños sin antecedentes de malformación renal que acudieron a una revisión ordinaria en sus respectivos Centros de Salud de la isla de Tenerife. Se indagó sobre los antecedentes de urolitiasis en los padres, hermanos y familiares de segunda grado.

Se incluyeron 40 niños (21 V, 19 M) con agenesia renal. Los métodos diagnósticos, variables según el momento del diagnóstico, fueron ecografía y gammagrafía renal (DMSA). Se excluyeron los casos de displasia renal multiquística y pacientes portadores de un riñón único en relación con una nefrectomía del órgano contralateral. Además del lado del riñón ausente, se recogieron las edades al diagnóstico y al final del periodo de seguimiento.

Se incluyeron en el estudio 47 pacientes (30V, 17M) diagnosticados y tratados quirúrgicamente en nuestro hospital de obstrucción de la unión pieloureteral unilateral desde 1980 a 2016. Se consideró necesario para el diagnóstico que el renograma diurético fuera considerado obstructivo acompañado de una ecografía renal compatible. En los casos más antiguos en los momentos que no se realizaba aún la ecografía renal, se exigía la realización de una urografía endovenosa. Se excluyeron doce pacientes con otras patologías renales asociadas. Se recogieron las edades al diagnóstico, en el momento de la intervención y al final del periodo de seguimiento.

Asimismo, se registró si el diagnóstico se había realizado *in utero*, el lado obstruido, los métodos diagnósticos y la etiología.

Además, se incluyeron 33 niños (18 V, 15 M) diagnosticados de reflujo vesicoureteral. Se recogieron la edad al diagnóstico, la lateralidad, el grado de reflujo y los motivos por lo que se solicitó la cistografía.

Definición de hipercalciuria, hipocitraturia y riesgo litiasico. Las orinas recolectadas correspondían a muestras de orina aisladas en las que se determinó calcio, citrato y creatinina. De acuerdo con los criterios establecidos por la Asociación Española de Nefrología Pediátrica, se diagnosticó hipercalciuria en niños de entre uno y dos años cuando el cociente calcio/creatinina (UCa/UCr) fue superior a 0,47 mg/g²². Con base a los resultados de So et al., se diagnosticó hipercalciuria en niños entre dos y cuatro años cuando UCa/UCr fue mayor de 0,28 mg/mg²³. En niños mayores de cuatro años, el diagnóstico de hipercalciuria se realizó cuando el cociente UCa/UCr fue superior a 0,20 mg/mg²⁴. El criterio diagnóstico de hipocitraturia fue cuando el cociente citrato/creatinina era inferior a 250 mg/g²⁵. Se consideró riesgo litiasico cuando el cociente calcio/citrato fue superior a 0,33²⁶. Estos últimos valores de normalidad se utilizaron en los padres de los pacientes.

Valores de normalidad de la prueba de concentración y del FGFR. Los valores normales de osmolalidad urinaria máxima obtenidos tras estímulo con desmopresina varían durante el primer año de la vida. Por encima de un año de edad, se considera que el límite inferior de la normalidad es 800 Osm/Kg^{27,28}. El filtrado glomerular renal estimado (FGRe) se calculó según la fórmula de Schwartz (2009): $0,413 \times \text{talla/Cr}$. Se consideran anormales valores inferiores a 90 ml/min/1,73m² ²⁹.

Métodos estadísticos Se realizó inicialmente la estadística descriptiva. Para estudiar la distribución de la muestra se empleó la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas que seguían una distribución normal se expresaron como media y desviación estándar. Para la comparación de las diferencias entre variables con una distribución normal se utilizó la prueba de la t de Student. Para la comparación de

las diferencias entre variables con un número de sujetos menor de 15 en algunos de los grupos, se utilizó la prueba de la U de Mann-Whitney. En las tablas de contingencia para el estudio de la relación entre dos variables cualitativas se usó la prueba de la chi cuadrado con la corrección de Fisher cuando fue necesario. Un valor de probabilidad menor de 0,05 fue considerado estadísticamente significativo. Estos análisis se realizaron utilizando el programa de estadística SPSS (SPSS V 19.0, SPSS Inc., USA).

Resultados

1. Agenesia renal

1.1. Datos generales

La edad al diagnóstico fue $3,05 \pm 3,88$ meses (rango: 0-12,7; n= 40). El riñón ausente fue más frecuente en el lado izquierdo (n= 22; 55 %). La edad al final del seguimiento, fue $9,39 \pm 6,04$ años (rango: 0,16-17,9).

1.2. Función renal

Al final del seguimiento, el FGRe según la fórmula de Schwartz fue $136,4 \pm 32,6$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ (rango: 81,4-189; n= 19). En 2/19 casos (10,5 %), el FGRe fue menor de 90 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$. Asimismo, el valor de la osmolalidad urinaria máxima fue $930,1 \pm 172,6$ mOsm/Kg (rango: 537-1295; n= 28). Cinco pacientes mostraron un valor de osmolalidad urinaria máxima menor de 800 mOsm/Kg y fue normal en los 23 res-

tantes (82,1 %).

1.3. Anomalías metabólicas causantes de litiasis y antecedentes familiares de cálculos

En los pacientes, al final del seguimiento, el cociente calcio/creatinina estaba elevado en 11/29 casos (37,9 %), el cociente citrato/creatinina estaba reducido en 2/29 y el cociente calcio/citrato estaba incrementado en 2/29. En total, en 15/29 casos (51,7 %) existían datos compatibles con prelitiasis.

No se observaron diferencias en los valores de esos tres cocientes al dividir la muestra en función de que existieran o no antecedentes familiares de litiasis. Tampoco existían diferencias estadísticamente significativas en el FGRe pero, en cambio, si se comprobaron en la osmolalidad urinaria máxima (tabla I). Igualmente, en la tabla de contingencia en la que se estudiaba la relación cualitativa de la capacidad de concentración con los antecedentes familiares de cálculos, las diferencias fueron significativas (Fisher; p= 0,026) (tabla II).

Se anotaron antecedentes familiares de litiasis en 24 de los 40 casos de agenesia renal (60 %): primer grado (n= 4), segundo grado (n= 8) y ambos grados (n= 12). En la tabla III se recogen los familiares que habían padecido uno o más episodios de urolitiasis. En ocho casos, los antecedentes estaban presentes por la vía paterna, en ocho por la vía materna y en los ocho

Tabla I. Función renal según los antecedentes familiares de litiasis en niños con agenesia renal

	Antecedentes familiares de litiasis	Ausencia de antecedentes familiares de litiasis	P
FGRe (ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$)	136,4 (4,05) (n= 14)	163,8 (103,4) (n= 5)	ns
Osmolalidad urinaria máxima (mOsm/Kg)	977 (155) (n= 19)	856 (320,5) (n= 9)	0,02
Edad (años)	14,3 (11,9) (n= 19)	6,30 (9,6) (n= 9)	ns

Tabla II. Relación cualitativa entre antecedentes familiares de litiasis y la capacidad de concentración renal en pacientes con agenesia renal

	Antecedentes familiares de litiasis	Ausencia de antecedentes familiares de litiasis
Capacidad de concentración normal	18	5
Capacidad de concentración reducida	1	4

restantes por ambas vías. En 16/24 de los casos (66,7 %) habían tenido cálculos uno o ambos de los progenitores (padre= 8; madre= 7), además de un hermano.

En 10 familias se pudo medir la calciuria y la citraturia de los padres de los niños. En ocho familias (80 %) se comprobaron anomalías metabólicas causantes de cálculos (padres n= 4; madre n= 2; ambos cónyuges n= 2). Las anomalías metabólicas encontradas en el padre o en la madre fueron hipercalcemia (n= 3), cociente calcio/citrato elevado (n= 2) e hipocitraturia (n= 1). En ambos padres se observaron hipercalcemia (n= 1) e hipercalcemia y cociente calcio/citrato elevado (n= 1).

2. Estenosis pieloureteral

2.1. Datos generales

La edad al diagnóstico fue $28,9 \pm 45,2$ me-

Tabla III. Familiares con litiasis renal (1º y 2º grados) de niños diagnosticados de agenesia renal

Padre	n= 2
Madre	n= 2
Abuelo materno	n= 1
Abuela materna	n= 2
Abuela paterna	n= 1
Ambos padres	n= 1
Ambos abuelos paternos	n= 1
Padre y abuelo paterno	n= 1
Padre y tío paterno	n= 1
Padre y abuelo materno	n= 1
Padre y abuela materna	n= 1
Padre, abuela materna y tías paternas	n= 1
Padre, tío paterno y tío materno	n= 1
Madre, abuelo materno y tío paterno	n= 1
Madre, abuelo paterno y tía paterna	n= 1
Madre y abuela materna	n= 2
Hermano y tía materna	n= 1
Tía paterna y abuelo paterno	n= 1
Tío y tía paternos	n= 1
Abuela paterna y abuela materna	n= 1

ses (rango: 0,05-159; n= 47). En el subgrupo de menos de seis meses se incluyeron 27 casos (57,4 %). El diagnóstico se realizó *in utero* en 35/47 casos (74,5 %).

El lado obstruido con más frecuencia fue el derecho: 24/47 casos (51,1%). En uno de los pacientes la obstrucción fue bilateral. En relación con la etiología, en 34 pacientes se trató de una estenosis (72,3 %), en diez, un vaso polar y ambas opciones en otro caso. No se pudo encontrar información en dos niños.

Los métodos diagnósticos, variables según el momento del diagnóstico, fueron ecografía y renograma diurético en la mayoría de los pacientes (n= 33; 70,2 %). En los casos más antiguos se usó la urografía endovenosa con o sin la ayuda de un renograma diurético.

La edad de la intervención fue $33,3 \pm 44,5$ meses (rango: 0,3-160). Se realizó en todos los casos una pieloplastia desmembrada según la técnica de Anderson-Hynes. Nueve casos fueron intervenidos por vía laparoscópica transperitoneal y, el resto, por lumbotomía lateral. En cinco casos, se intentó la realización de una dilatación con "balón" antes de la intervención quirúrgica definitiva. La edad al final del seguimiento, fue $127,8 \pm 65,6$ meses (rango: 20-244).

2.2. Función renal

Al final del seguimiento, el FGRe según la fórmula de Schwartz fue $125,8 \pm 22,9$ ml/min/1,73 m² (rango: 77,5-198; n= 41). En 1/42 casos (2,4 %), el FGRe fue menor de 90 ml/min/1,73 m². Asimismo, el valor de la osmolalidad urinaria máxima fue $919,8 \pm 119,7$ (rango: 490-1095; n= 43). En 5/43 pacientes la osmolalidad urinaria máxima fue menor de 800 mOsm/Kg (11,6 %).

2.3. Anomalías metabólicas causantes de litiasis y antecedentes familiares de cálculos

En los pacientes, al diagnóstico, el cociente calcio/creatinina estaba elevado en el 11,4 % de los pacientes (4/35), no se constató hipocitraturia y el cociente calcio/citrato estaba incrementado en el 25 % de los casos (8/32).

Al final del seguimiento, existía hipercal-

ciuria en 11/41 de los niños (26,8 %), hipocitraturia en siete, el cociente calcio/citrato estaba elevado en dos y existía tanto hipercalcemia como hipocitraturia en otros dos. En total, en 22/41 casos (53,6 %) existían datos sugestivos de prelitiasis.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores del cociente calcio/creatinina al final del periodo de seguimiento al distribuir a los niños en función de que existieran o no antecedentes familiares de cálculos. No obstante, estos resultados no son valorables porque se comprobó que existían diferencias según la edad. Asimismo, según los antecedentes familiares no existían diferencias entre subgrupos en el FGR ni en la osmolalidad urinaria máxima.

Se registraron antecedentes familiares de litiasis en 29 de los 47 casos de estenosis pieloureteral (61,7 %): primer grado (n= 7), segundo grado (n= 16), ambos grados (n= 6).

En la tabla IV se recogen los familiares que habían padecido uno o más episodios de cálculos renales. En siete casos, los antecedentes estaban presentes por la vía paterna, en 21/29 por la vía materna (72,4 %) y en un caso por ambas vías. En 13/29 de los casos (44,8 %) estaban presentes uno de los dos progenitores (padre n=3, madre n= 10).

En 23 familias se pudo medir la calciuria y la citraturia de los padres de los niños. En 18/23 familias (78,3 %) se comprobaron anomalías metabólicas causantes de cálculos (nueve en los padres, cuatro en las madres y cinco en ambos cónyuges). Las anomalías metabólicas encontradas en el padre o en la madre fueron hipercalcemia (n= 9) e hipocitraturia (n= 4). En ambos padres se observaron las siguientes opciones: cociente calcio/citrato elevado (n= 2), hipercalcemia y cociente calcio/citrato elevado (n= 1), hipercalcemia e hipocitraturia (n= 1) e hipercalcemia (n= 1).

3. Reflujo vesicoureteral

3.1. Datos generales

La edad al diagnóstico fue $14,9 \pm 21,4$ meses (rango: 0,03-92,2; n= 33). En 16 casos el reflujo fue unilateral y en 17, bilateral.

En seis casos fue de intensidad leve (Grado I, n= 4; Grado II, n= 2), en trece de intensidad media (n= 13) y en catorce de intensidad grave (Grado IV, n= 12; Grado V, n= 2). Los métodos diagnósticos, variables según el momento del diagnóstico, fueron la cistografía convencional o la sonocistografía. Los motivos de solicitud de la cistografía fueron los siguientes: Ectasia piélica o hidronefrosis diagnosticadas *in útero* (n= 11), antecedente de una pielonefritis o de una infección urinaria no localizada (n= 10), pielonefritis o infecciones urinarias de repetición (n= 9), sepsis (n= 1), bacteriuria asintomática (n= 1), hallazgo causal (n= 1).

3.2. Función renal

Al diagnóstico, el valor de la osmolalidad urinaria máxima fue $551,1 \pm 217,2$ mOsm/Kg (rango: 119-897; n= 33). En 25/33 pacientes (75,8 %) el valor de osmolalidad urinaria máxima fue menor de lo normal. Se observó una relación estadísticamente

Tabla IV. Familiares con litiasis renal (1º y 2º grados) de niños diagnosticados y tratados de estenosis pieloureteral

Padre	n= 1
Madre	n= 6
Abuelo materno	n= 4
Abuela materna	n= 3
Tío paterno	n= 2
Tía paterna	n= 1
Tío materno	n= 1
Tía materna	n= 2
Padre y abuelos paternos	n= 1
Abuelo y tío paternos	n= 1
Madre y tía materna	n= 1
Abuela y tía maternas	n= 1
Madre y abuelo materno	n= 1
Madre y abuela materna	n= 1
Padre y abuela paterna	n= 1
Abuela paterna y abuelo materno	n= 1
Madre y dos tíos maternos	n= 1

significativa ($p=0,02$) entre la intensidad del reflujo vesicoureteral y la valoración cualitativa de la capacidad de concentración (tabla V).

3.3. Antecedentes familiares de cálculos

Se registraron antecedentes familiares de litiasis en 21 de los 33 casos de reflujo vesicoureteral (63,6 %): primer grado ($n=10$), segundo grado ($n=8$), ambos grados ($n=3$). Se observó una relación estadísticamente significativa ($p=0,039$) entre los antecedentes familiares de cálculos renales y la intensidad del reflujo (Tabla VI). En los reflujo graves 11/13 (84,6 %) eran varones; en cambio, en los reflujo leves y moderados 13/20 (65 %) eran niñas. En una tabla de contingencia esas diferencias son estadísticamente significativas (prueba de chi cuadrado con la corrección de Yates: $p=0,01$).

En la tabla VII se recogen los familiares que habían padecido uno o más episodios de cálculos renales. En cinco casos, los antecedentes estaban presentes por la vía paterna, en 15/21 por la vía materna (71,4 %) y en un caso por ambas vías. En 13/21 de los casos (61,9 %) el antecedente de cálculos

renales estaba presente en uno de los dos padres, preferentemente, la madre ($n=11$).

4. Frecuencia de urolitiasis en los familiares de los niños sanos. Resumen de los resultados

En el caso de los niños sanos, en 20 familias de los 82 pacientes existía al menos un miembro que había padecido uno o más episodios de urolitiasis (24,3 %). En las tres malformaciones, la frecuencia familiar de urolitiasis fue estadísticamente diferente en relación con la de los niños sanos (chi cuadrado; $p<0,001$). En la tabla VIII se expone un resumen de los resultados globales mencionados.

DISCUSIÓN

Como se ha indicado más arriba, en pacientes pediátricos con agenesia renal unilateral se ha observado la formación de cálculos renales^{1,2,8}, aunque la incidencia de cálculos en un riñón único en varias series grandes de pacientes adultos tratados por litiasis es baja (2,6 % a 5,3 %).

En nuestros pacientes con agenesia renal, la frecuencia de la hipercalciuria fue

Tabla V. Osmolalidad urinaria máxima e intensidad del reflujo vesicoureteral

	Osmolalidad urinaria máxima normal	Osmolalidad urinaria máxima reducida
Reflujo leve (grados I y II)	2	5
Reflujo moderado (grado III)	6	7
Reflujo grave (grados IV y V)	0	13

Tabla VI. Antecedentes familiares de litiasis, sexo e intensidad del reflujo vesicoureteral

	Antecedentes familiares de litiasis	Ausencia de antecedentes familiares de litiasis
Reflujo leve (grados I y II)	2 (1V, 1M)	5 (1V, 4M)
Reflujo moderado (grado III)	11 (5V, 6M)	2 (2M)
Reflujo grave (grados IV y V)	9 (7V, 2M)	4 (4V)

Tabla VII. Familiares con litiasis renal (1º y 2º grados) de niños diagnosticados de reflujo vesicoureteral

Madre	n= 10
Abuelo paterno	n= 3
Abuelo materno	n= 3
Abuela materna	n= 1
Familiares de primer y segundo grados por vía paterna	n= 2
Familiares de primer y segundo grados por vía materna	n= 1
Familiares de segundo grado por vía materna	n= 1

25,4 %. La prevalencia de hipercalcemia descrita en varios trabajos en población sana oscila entre 0,6³⁰ y 12,5 %³¹. En nuestra serie, si se añaden los pacientes con hipocitraturia y con cociente calcio/citrato elevado, la frecuencia de alteraciones metabólicas causantes de urolitiasis en niños con agenesia renal ascendió a 51,7 % (no conocemos ningún estudio que verse sobre la prevalencia de hipocitraturia o de cociente calcio/citrato elevado en una población pediátrica control). Nuestros resultados coinciden con los de un estudio multicéntrico realizado por varios grupos de nefrología pediátrica españoles en el que se observó que la prevalencia de la hipercalcemia y/o hipocitraturia en pacientes pediátricos con agenesia renal unilateral es mayor que en la población general (38,8 %). Asimismo, en este estudio, la prevalencia de urolitiasis en las familias de estos niños también fue mayor que en la población control (62,7 %)³².

La estenosis pieloureteral, como se ha indicado en la Introducción, es la malformación renal en la que existe más información sobre la incidencia de urolitiasis (16-44,7 %) y sobre la mayor frecuencia de pacientes portadores de una anomalía metabólica potencialmente causante de cálculos⁹, especialmente hipercalcemia¹⁰ aunque, también, se ha descrito la presencia de otras anomalías metabólicas litógenas como hipocitraturia e hiperoxaluria^{11,12}. Como se ha indicado, en nuestra serie, al final del seguimiento, se comprobó una eliminación urinaria de calcio incrementada en 11/41 de los niños (26,8 %), aunque sumando todas las anomalías causantes de cálculos la frecuencia se elevó a 53,6 %, que es similar a la que hemos observado en los casos de agenesia renal. Nuestro Grupo, en un trabajo firmado en 2007, demostró que la urolitiasis se asocia con hipercalcemia (63 %) en pacientes pediátricos diagnosticados de obstrucción de la unión pieloureteral; la prevalencia de hipercalcemia (60 %) y de urolitiasis (81 %) en las familias de estos niños fue mayor que en la población general. La hipercalcemia se heredó como un rasgo autosómico dominante³³.

En ambas malformaciones, resulta difícil explicar la razón por la que en algunos de los pacientes estudiados existe hipocitraturia en vez de hipercalcemia. Se ha descri-

to que, en muchos niños con hipercalcemia idiopática, la eliminación urinaria de calcio se normaliza hacia la adolescencia al tiempo que se reduce la citraturia³⁴. También se ha observado, en algunas de las familias de niños con hipercalcemia idiopática, que sus padres con o sin antecedentes de expulsión de cálculos tenían hipocitraturia y una eliminación urinaria de calcio normal. Se trataría, aparentemente, de dos caras de la misma moneda; en nuestro artículo sobre el tema se intenta dar una explicación patogénica³⁴. Además, se ha comunicado que la hipercalcemia idiopática puede asociarse a hipocitraturia en niños con prelitiasis en ausencia de acidosis tubular renal distal³⁵.

En cuanto a la tercera malformación renal estudiada, se ha indicado en la Introducción que la prevalencia de reflujo vesicoureteral en pacientes pediátricos con cálculos renales se sitúa entre 4,1 y 8,5 %^{4,13,14}. Esta frecuencia es mucho mayor que en la población control (menos del 1 %)¹⁵. En varios artículos se ha confirmado esta asociación^{16,17,21}. Del mismo modo que en los casos de estenosis pieloureteral, en algunos artículos se ha comunicado que la frecuencia de hipercalcemia e hiperuricemia es superior en niños con reflujo vesicoureteral que en los controles, aunque sus parientes no fueron estudiados¹⁸⁻²⁰. En un trabajo publicado por nuestro Grupo en 2003 se observó que la prevalencia de hipercalcemia era mayor en pacientes pediátricos con reflujo vesicoureteral que en la población general (58,7 %). Además, uno ambos padres tenía hipercalcemia en 27 de 46 familias (58,7 %). Por ello, la urolitiasis en pacientes con esta malformación debe tener principalmente un origen metabólico. La hipercalcemia se heredó como un rasgo autosómico dominante aunque con mayor probabilidad de heredarse a partir de la madre³⁶.

En suma, la prevalencia de urolitiasis en familiares de primer y segundo grado de los pacientes

Incluidos en este estudio se sitúa en un estrecho margen que oscila entre 60 % (agenesia renal) y 63,6 % (reflujo) (tabla VIII). La frecuencia observada en nuestra población control de dichos antecedentes (28,1 %) es significativamente inferior a la descrita en los niños diagnosticados de

las tres malformaciones estudiadas. Los autores somos conscientes de que existe un sesgo en estos resultados puesto que en los pacientes existe la opción (no siempre concretada) de ser indagados sobre sus antecedentes familiares, mientras en la población control la entrevista se realizó en una sola ocasión. La prevalencia de urolitiasis en la población adulta ha sido extensamente tratada en la literatura médica, pero no conocemos ningún trabajo que haya estudiado simultáneamente a familiares de primer y segundo grado. En ese sentido, es notorio que la frecuencia de anomalías metabólicas causantes de cálculos determinadas en los padres de los pacientes fue muy elevada, del orden de 78,3 % (estenosis pieloureteral) y 80 % (agenesia renal) (tabla VIII).

Si nuestros resultados se confirmaran en otros estudios, se demostraría que existe una conexión etiológica entre ambas circunstancias, litiasis o prelitiasis y, al menos, las tres malformaciones nefrourológicas estudiadas. Los autores de algunos de los trabajos previos mencionados describieron la situación, es decir la presencia de hipercalciuria tanto en la estenosis pieloureteral⁹⁻¹² como en el reflujo vesicoureteral¹⁸⁻²⁰, pero no estudiaron a los padres ni a los familiares de los pacientes ni intentaron explicar el origen de la hipercalciuria o la hipocitraturia detectadas a sus pacientes.

Otra incógnita es el distinto comportamiento familiar en dos grupos de malformaciones. Así, en la estenosis pielourete-

ral y el reflujo vesicoureteral los resultados son muy similares, de tal modo que los antecedentes eran más frecuentes en la familia materna (72,4 % en la estenosis y 71,4 % en el reflujo). Asimismo, los episodios de litiasis habían sido mucho más frecuentes en las madres que en los padres de los pacientes (Tablas IV, VII y VIII). En cambio, en la agenesia renal no existían esas discrepancias según sexos, de tal modo que la frecuencia de urolitiasis era similar en las familias paterna y materna y en ambos padres (Tablas III y VIII). Aunque no sabemos si tiene relación, es necesario recordar que la diferencia básica entre ambos subgrupos de malformaciones radica en que la pérdida de nefronas es mucho mayor en el caso de la agenesia renal que en las otras dos malformaciones CAKUT.

Por otra parte, los reflujos vesicoureterales moderados y graves fueron más frecuentes en los pacientes que tenían antecedentes familiares de cálculos renales (Tabla VI).

Pasando a la función renal, la relación observada entre la intensidad del reflujo vesicoureteral y la capacidad de concentración renal es conocida desde hace tiempo³⁷ (tabla V). Menos explicable, en cambio, es la relación observada en la agenesia renal entre la capacidad de concentración y los antecedentes familiares de cálculos, de tal modo que el manejo renal del agua era mejor en los pacientes con dichos antecedentes familiares (tablas I y II). La explicación de este hecho es difícil. Es posible que por razones no claras de origen genético ocurra que los pacientes con

Tabla VIII. Recopilación de los resultados obtenidos en las tres malformaciones estudiadas

	Agenesia renal	Estenosis pieloureteral	Reflujo vesicoureteral
Anomalías metabólicas causantes de cálculos en los pacientes al final del seguimiento	51,7 %	53,6 %	-
Antecedentes familiares de litiasis renal	60 %	61,7 %	63,6 %
Antecedentes predominantes	Igual frecuencia en familia paterna, materna y en ambas ramas (33,4 %)	Familia materna (72,4 %)	Familia materna (71,4 %)
Litiasis en parientes de primer grado	66,7 % (8/24 padre, 7/24 madre, 1/24 hermano)	44,8 % (3/29 padre, 10/29 madre)	61,9 % (2/21 padre, 11/21 madre)
Anomalías metabólicas causantes de cálculos en los padres de los pacientes	80 %	78,3 %	-

agenesia renal con antecedentes familiares de urolitiasis nazcan con un mayor número de nefronas en el riñón existente o que los mecanismos de hipertrofia tubular sean más eficaces.

Por otro lado, al comparar el sexo de los pacientes con reflujo leve y moderado con respecto a los graves se comprobó una mayor frecuencia de varones en estos últimos. Es un hecho conocido desde antaño que en los varones son más frecuentes los reflujo vesicoureterales graves que aparecen asociados, en muchos casos, a displasia renal unilateral³⁸.

La malformación renal en la que existe una mayor evidencia de una asociación con alteraciones metabólicas causantes de cálculos renales, es el riñón en esponja medular (enfermedad de Lenarduzzi-Cacchi-Ricci). La alteración metabólica más común en esta situación es la hipercalciuria idiopática (88 %)³⁹. En un estudio sobre el tema, 65 de los 97 pacientes (67 %) presentaban al menos un factor de riesgo para la formación de cálculos, tales como hipercalciuria, hipocitraturia, hiperuricosuria o hiperoxaluria⁴⁰.

Fabris et al. estudiaron a las familias de 50 pacientes con espongiosis medular renal; veintisiete probandos (54 %) tenían en total 59 familiares de primer y segundo grado de ambos sexos con riñón en esponja o urolitiasis⁴¹. Los autores concluyeron que su estudio aporta evidencia contundente de que la agregación familiar es común en el riñón en esponja y que tiene un patrón de herencia autosómico dominante, una penetrancia reducida y una expresión variable. La cuestión es si estos familiares tienen formas más suaves de riñón en esponja en algunos casos, o simplemente cálculos renales en otros, de manera similar a lo que hemos descrito en nuestros trabajos^{32,33,36}. En resumen, y según nuestra hipótesis, la espongiosis medular renal no sería una enfermedad renal *stricto sensu* sino otra malformación caracterizada por la dilatación de los túbulos colectores, que compartiría con otras CAKUT (reflujo vesicoureteral, estenosis pieloureteral, agenesia renal) una prevalencia mayor de hipercalciuria y/o urolitiasis en familiares transmitida genéticamente a sus descendientes. La hipótesis de que el riñón en esponja medular es una malformación

CAKUT ha sido sugerida previamente en dos estudios^{42,43}.

Por último, es importante recordar que la hipercalciuria idiopática también se ha descrito en niños diagnosticados de otra malformación renal, el riñón en herradura⁴⁴.

Como se indicó al inicio, durante muchos años, en la literatura médica se podía leer que el mecanismo fisiopatológico de la formación de cálculos renales en niños y adultos con malformaciones congénitas del tracto urinario eran la infección y la estasis urinaria. Los mecanismos han de ser necesariamente más complejos. En nuestra opinión, existe una conexión genética entre las anomalías en el desarrollo renal y la predisposición genética a la formación de cálculos renales, que está por descubrirse en los próximos años.

En ratas con formación de cálculos afectas de hipercalciuria de origen genético se ha descrito la existencia de un número mayor de receptores de vitamina D (VDR) en huesos e intestino. En un estudio realizado en humanos, Favus et al. demostraron que los monocitos periféricos de pacientes con hipercalciuria idiopática tienen un incremento de receptores de vitamina D⁴⁵, es decir, lo mismo que se ha observado en las ratas con hipercalciuria. Por lo tanto, la etiología más probable de la hipercalciuria idiopática en humanos sería un incremento en la capacidad funcional de los complejos calcitriol-VDR⁴⁶.

¿Está la vitamina D involucrada de alguna manera en el desarrollo intrauterino del riñón? En el año 2001, Wagner et al. demostraron que el producto del gen *WT1* es un factor de transcripción que activa la expresión del gen *VDR* en células renales embrionarias humanas⁴⁷. La expresión del gen *WT1* es crítica para el desarrollo genitourinario. Se ha observado que la mutación homocigota de este gen en ratones causa agenesia renal, probablemente como resultado de la pérdida de células del blastema metanéfrico⁴⁸. En humanos, mutaciones en el gen *WT1* en el síndrome de Denys-Drash se acompañan de agenesia renal. En ese artículo, Wagner et al. exploraron el posible papel del sistema endocrino de la vitamina D en la regulación del crecimiento y diferenciación de las cé-

lulas renales durante el desarrollo, ya que la regulación positiva del VDR por el factor de transcripción WT1 puede mediar la apoptosis de células renales embrionarias en respuesta al $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ⁴⁷. Son necesarios más estudios que ayuden a conocer la asociación entre los cálculos renales y las anomalías morfológicas del desarrollo CAKUT.

Bibliografía

- Ramchandani P, Pollack HM. Radiologic evaluation of patients with urolithiasis. En: *Kidney stones. Medical and surgical management*. Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM, eds. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1996, pp. 369-435
- Gambaro G, Fabris A, Puliatta D, Lupo A. Lithiasis in cystic kidney disease and malformations of the urinary tract. *Urol Res* 2006; 34:102-107.
- Griffith DP. Infection-induced renal calculi. *Kidney Int* 1982; 21:422-430
- Noe HN, Stapleton FB, Kerkins GR, Roy III S. Clinical experience with pediatric urolithiasis. *J Urol* 1983; 129:1166-1168
- Milliner DS, Murphy ME. Urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:241-248
- Saisawat P, Tasic V, Vega-Warner V, Kehinde EO, Günther B, Airik R et al. Identification of two novel CAKUT-causing genes by massively parallel exon resequencing of candidate genes in patients with unilateral renal agenesis. *Kidney Int* 2012; 81:196-200
- Westland R, Schreuder MF, Ket JC, van Wijk JA. Unilateral renal agenesis: a systematic review on associated anomalies and renal injury. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28:1844-1855
- Kwon JH, Hwang EM, Choi BS, Kim YS, Bang BK, Yang CW. Development of anuria after appendectomy in a patient with a distal ureteral stone in a single kidney. *Yonsei Med J* 2007; 48:139-141
- Husmann DA, Milliner DS, Segura JW. Ureteropelvic junction obstruction with a simultaneous renal calculus: long-term followup. *J Urol* 1995; 153:1399-1402
- Husmann DA, Milliner DS, Segura JW. Ureteropelvic junction obstruction with concurrent renal pelvic calculi in the pediatric patient: a long-term followup. *J Urol* 156:741-743, 1996
- Matin SF, Strem S B: Metabolic risk factors in patients with ureteropelvic junction obstruction and renal calculi. *J Urol* 163:1676-1678, 2000
- Tekin A, Tekgul S, Atsu N, Ergen A, Kendi S: Ureteropelvic junction obstruction and coexisting renal calculi in children: role of metabolic abnormalities. *Urology* 57:542-546, 2001
- Roberts JP, Atwell JD. Vesicoureteric reflux and urinary calculi in children. *Br J Urol* 1989; 64:10-12
- Ghazali S, Barratt TM, Williams DI. Childhood urolithiasis in Britain. *Arch Dis Child* 1973; 48:291-295
- Arant BS Jr. Vesicoureteric reflux and renal injury. *Am J Kidney Dis* 1991; 17:491-511
- Amar AD, Hutch JA, Katz I. Coexistence of urinary calculi and vesicoureteral reflux. *JAMA*. 1968; 206:2312-2313
- Lue TF, Macchia RJ, Pastore L, Waterhouse K. Vesicoureteral reflux and staghorn calculi. *J Urol* 1982; 127:247-248
- Madani A, Kermani N, Ataei N, Esfahani ST, Hajizadeh N, Khazaeipour Z et al. Urinary calcium and uric acid excretion in children with vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2012; 27:95-99
- Mahyar A, Dalirani R, Ayazi P, Hamzehloo S, Moshiri SA, Khoshbakht Ahmadi N et al. The association of hypercalciuria and hyperuricosuria with vesicoureteral reflux in children. *Clin Exp Nephrol* 2017; 21:112-116
- Khatun S, Rahman MH, Jahan I. Ashraf R, Hasan SK, Afroie N et al. Urinary calcium and uric acid excretion in children with UTI having vesicoureteral reflux. *Paediatr Nephrol J Bangladesh* 2022; 7:3-5.

21. Köhler J, Tencer J, Thysell H, Forsberg L. Vesicoureteral reflux diagnosed in adulthood. Incidence of urinary tract infections, hypertension, proteinuria, back pain and renal calculi. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:2580-2587
22. Ubalde E, García de Jalón A, Abad A, Loris C. Excreción urinaria de calcio en niños sanos. Estudio colaborativo multicéntrico. *Nefrología* 1988; 8:224-230
23. So NP, Osorio AV, Simon SD, Alon US. Normal urinary calcium/creatinine ratios in African-American and Caucasian children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16:133-139
24. Butani L, Kalia A. Idiopathic hypercalciuria in children-how valid are the existing diagnostic criteria? *Pediatr Nephrol* 2004; 19:577-582
25. Stapleton FB, Kroovand RL. Stones in childhood. In: *Kidney stones. Medical and surgical management*. Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM, eds. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1996, pp. 1065-1080
26. Grases F, García-Ferragut L, Costa-Bauzá A, Conte A, García-Raja A. Simple test to evaluate the risk of urinary calcium stone formation. *Clin Chim Acta* 1997; 263:43-55
27. Aronson AS, Svenningsen NW. DDAVP test for estimation of renal concentrating capacity in infants and children. *Arch Dis Child* 1974; 49:654-659
28. Monnens L, Smulders Y, van Lier H, de Boo T. DDAVP test for assessment of renal concentrating capacity in infants and children. *Nephron* 1981; 29:151-154
29. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:629-637
30. Kaneko K, Tsuchiya K, Kawamura R, Ohtomo Y, Shimizu T, Yamashiro Y et al. Low prevalence of hypercalciuria in Japanese children. *Nephron* 2002; 91:439-443
31. Koyun M, Güven AG, Filiz S, Akman S, Akbas H, Baysal YE, Dedeoglu N. Screening for hypercalciuria in school-children: what should be the criteria for diagnosis? *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1297-1301
32. García Nieto V, Huertes Díaz B, Escribano Subias J, Alarcón Alacio MT, Gonzalez Rodríguez JD, Cabrera Sevilla JE et al. Agenesia renal unilateral. Nuevos argumentos acerca de la relación genética entre la urolitiasis y las malformaciones renales. *An Pediatr (Barc)* 2016; 85:240-246
33. García-Nieto V, Navarro JF, Luis-Yanes MI, López-Méndez M, García-Rodríguez V. Hypercalciuria in pediatric patients with ureteropelvic junction obstruction is of genetic origin. *Scand J Urol Nephrol* 2007; 41:144-148
34. Pérez-Suarez G, Yanes MIL, de Basoa MCMF, Almeida ES, García Nieto VM. Evolution of bone mineral density in patients with idiopathic hypercalciuria: a 20-year longitudinal study. *Pediatr Nephrol* 2021; 36:661-667
35. Penido MG, Lima EM, Souto MF, Marino VS, Tupinambá AL, França A. Hypocitraturia: a risk factor for reduced bone mineral density in idiopathic hypercalciuria? *Pediatr Nephrol* 2006; 21:74-78
36. García-Nieto V, Siverio B, Monge M, Toledo C, Molini N. Urinary calcium excretion in children with vesicoureteral reflux. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:507-511
37. Walker RD 3rd, Richard GA, Fennell RS, Iravani A, Garin E. Renal growth and scarring in kidneys with reflux and a concentrating defect. *J. Urol* 1983; 129:784-778
38. Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK, Gordon I, Duffy PG, Ransley PG. The characteristics of primary vesico-ureteric reflux in male and female infants with pre-natal hydronephrosis. *Br J Urol* 1997; 80:319-327
39. O'Neill M, Breslau NA, Pak CY. Metabolic evaluation of nephrolithiasis in patients with medullary sponge kidney. *JAMA* 1981; 245:1233-1236
40. Fabris A, Lupo A, Bernich P, Abaterusso C, Marchionna N, Nouvenne A, Gambaro G. Long-term treatment with potassium citrate and renal stones in medullary sponge kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1663-1668

41. Fabris A, Lupo A, Ferraro PM, Anglani F, Pei Y, Danza FM et al. Familial clustering of medullary sponge kidney is autosomal dominant with reduced penetrance and variable expressivity. *Kidney Int* 2013; 83:272-277
42. Gambaro G, Fabris A, Citron L, Tosetto E, Anglani F, Bellan F et al. An unusual association of contralateral congenital small kidney, reduced renal function and hyperparathyroidism in sponge kidney patients: on the track of the molecular basis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1042-1047
43. Fabris A, Anglani F, Lupo A, Gambaro G. Medullary sponge kidney: state of the art. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28:1111-1119
44. Raj GV, Auge BK, Assimios D, Preminer GM. Metabolic abnormalities associated with renal calculi in patients with horseshoe kidneys. *J Endourol* 2004; 18:157-161
45. Favus MJ, Karnauskas AJ, Parks JH, Coe FL. Peripheral blood monocyte vitamin D receptor levels are elevated in patients with idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4937-4943
46. Frick KK, Asplin JR, Favus MJ, Culbertson C, Krieger NS, Bushinsky DA. Increased biological response to $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in genetic hypercalciuric stone-forming rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 304:F718-F726
47. Wagner KD, Wagner N, Sukhatme VP, Scholz H. Activation of vitamin D receptor by the Wilms' tumor gene product mediates apoptosis of renal cells. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1188-1196
48. Kreidberg JA, Sariola H, Loring JM, Maeda M, Pelletier J, Housman D et al. WT-1 is required for early kidney development. *Cell* 1993; 74:679-691



ProTech

Máxima diversidad de compuestos inmunoprotectores siguiendo el modelo de la leche materna.



Más información de la nueva fórmula ProTech en:
www.blemil.com/landings/formula-protech

BIBLIOGRAFÍA: 1. Demmelair H, Prell C, Timby N, Lönnerdal B. Benefits of Lactoferrin, Osteopontin and Milk Fat Globule Membranes for Infants. *Nutrients*. 2017;9(8). 2. West CE, Kvistgaard AS, Pearson JM, Donovan SM, Peng YM, Lönnerdal B. Effects of osteopontin-enriched formula on lymphocyte subsets in the first 6 months of life: a randomized controlled trial. *Pediatric research*. 2017;82(1): 63. 3. Lönnerdal B, wKvistgaard AS, Pearson JM, Donovan SM, Peng YM. (2016). Growth, nutrition, and cytokine response of breast-fed infants and infants fed formula with added bovine osteopontin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(4): 650-7. 4. Erney RM, Malone WT, Skelding MB, Marcon AA, Kleman-Leyer KM, O'Ryan ML, Ruiz-Palacios G, Hilty MD, Pickering LK, Prieto PA. Variability of human milk neutral oligosaccharides in a diverse population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;39(2):191-92. 5. Revetti EJ, Devitt AA, Kajzer JA, Baggs GE, Borschel MW. Review of the Clinical Experiences of Feeding Infants Formula Containing the Human Milk Oligosaccharide 2'-Fucosyllactose. *Nutrients*. 2018;10(10):1346. 6. Timby N, et al. Infections in Infants Fed Formula Supplemented With Bovine Milk-Fat Globule Membranes. *JPGN* 2015;60:384-9. 7. Zavaleta N, Kvistgaard AS, Graverholt G, Respicio G, Gujja H, Valencia N, Lönnerdal B. Efficacy of an MFGM-enriched complementary food in diarrhea, anemia, and micronutrient status in infants. *JPGN* 2011;53:561-5.

1 Osteopontina Láctea

Primera y única gama europea con **Osteopontina Láctea**¹⁻³ con eficacia demostrada sobre:

- **Maduración del sistema inmune.**
- **Reducción** en la prevalencia de **procesos infecciosos.**
- **Menor uso de fármacos.**

2 HMO³⁻⁵

Oligosacárido de la leche materna.

- **Efecto simbiótico y antimicrobiano.**
- **Estimulación del sistema inmunitario.**
- **Componente prebiótico de última generación.**

3 MFGM

Membrana del Glóbulo Graso Lácteo.

- Presente en las fórmulas infantiles Blemil **desde el año 2012.**
- **Otitis media:** reducción de la incidencia acumulada⁶.
- **Diarrea:** reducción de la prevalencia⁷.

Con grasa láctea. Sin aceite de palma.



AVISO IMPORTANTE:
La leche materna es el mejor alimento para el lactante. Información destinada al profesional de la salud.

Blemil

SIEMPRE MÁS
www.blemil.com