S1

Volumen 75 Mayo 2020

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

NÚMERO ESPECIAL

Documento de Consenso

Estudio metabólico urinario para el diagnóstico y seguimiento de la litiasis renal en pacientes pediátricos

Coordinadores

Javier Lumbreras (Asociación Española de Nefrología Pediátrica-AENP)

Luis Javier Morales García (Sociedad Española de Medicina de Laboratorio-SEQC^{ML})

Autores

Miembros de la AENP: *Benito Amil, José Cabrera, Virginia Cantos, Laura Espinosa, Sara González Pastor, Beatriz Huertes, Javier Lumbreras, Esther Trillo*

Miembros de la SEQC^{ML}: *Patricia Fernández Riejos, Ana María García Raja, Cristina Gómez Cobo, Carlos Macías, Luis Javier Morales García*

ergon

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Mayo 2020

Volumen 75 - Suplemento 1

DIRECTOR
Manuel Hernández Rodríguez

SECRETARIO DE REDACCIÓN
Arturo Muñoz Villa

EDITORES PARA EL EXTRANJERO
A.E. Cedrato (Buenos Aires)
N. Cordeiro Ferreira (Lisboa)
J. Salazar de Sousa (Lisboa)
J.F. Sotos (Columbus)

CONSEJO EDITORIAL
Presidente
José Peña Guitián

Vocales
Alfredo Blanco Quirós
Emilio Borrajo Guadarrama
Manuel Bueno Sánchez†
Cipriano Canosa Martínez
Juan José Cardesa García
Eduardo Domenech Martínez
Miguel García Fuentes
Manuel Hernández Rodríguez
Rafael Jiménez González
Juan Antonio Molina Font
Manuel Moya Benavent
José Quero Jiménez
Rafael Tojo Sierra
Alberto Valls Sánchez de la Puerta
Ignacio Villa Elízaga

CONSEJO DE REDACCIÓN
Milagros Alonso Blanco
Juan M. Aparicio Meix
Julio Ardura Fernández
Josep Argemí Renom
Jesús Argente Oliver
Javier Arístegui Fernández
Raquel Barrio Castellanos
Emilio Blesa Sánchez
Josep Boix i Ochoa
Luis Boné Sandoval
Augusto Borderas Gaztambide
Juan Brines Solanes
Cristina Camarero Salces
Ramón Cañete Estrada
Antonio Carrascosa Lezcano
Enrique Casado de Frías
Juan Casado Flores
Manuel Castro Gago
Manuel Cobo Barroso
Manuel Crespo Hernández
Dolores Crespo Hervás
Manuel Cruz Hernández
Alfonso Delgado Rubio
Ángel Ferrández Longás
José Ferris Tortajada
Manuel Fontoira Suris
Jesús Fleta Zaragozano
José Mª Fraga Bermúdez
Alfredo García-Alix Pérez
José González Hachero
Javier González de Dios
José Luis Jiménez Hernández
Antonio Jurado Ortiz
Luis Madero López
Serafín Málaga Guerrero
Antonio Martínez Valverde
Federico Martinón Sánchez
José Mª Martinón Sánchez
Luis A. Moreno Aznar
Manuel Moro Serrano
Manuel Nieto Barrera
José Luis Olivares López
Alfonso Olivé Pérez
José Mª Pérez-González
Juan Luis Pérez Navero
Jesús Pérez Rodríguez
Joaquín Plaza Montero
Manuel Pombo Arias
Antonio Queizán de la Fuente
Justino Rodríguez-Alarcón Gómez
Mercedes Ruiz Moreno
Santiago Ruiz Company
Francisco J. Ruza Tarrio
Valentín Salazar Villalobos
Pablo Sanjurjo Crespo
Antonio Sarría Chueca
Juan Antonio Tovar Larrucea
José Antonio Velasco Collazo
Juan Carlos Vitoria Cormenzana

© 2020 ERGON
Arboleda, 1. 28221 Majadahonda
http://www.ergon.es

Soporte Válido: 111-R-CM
ISSN 0034-947X
Depósito Legal Z. 27-1958
Impreso en España

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin el previo permiso escrito del editor.

Correspondencia Científica
ERGON. Revista Española de Pediatría.
C/ Berruguete, 50. 08035 Barcelona
carmen.rodriguez@ergon.es

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Mayo 2020

Volumen 75 - Suplemento 1

NÚMERO ESPECIAL

Sumario

DOCUMENTO DE CONSENSO

5 **Estudio metabólico urinario para el diagnóstico y seguimiento de la litiasis renal en pacientes pediátricos**

Coordinadores:

J. Lumbreras, L.J. Morales García

Autores:

- *Miembros de la AENP: B. Amil, J. Cabrera, V. Cantos, L. Espinosa, S. González Pastor, B. Huertes, J. Lumbreras, E. Trillo*
- *Miembros de la SEQC^{ML}: P. Fernández Riejos, A.M. García Raja, C. Gómez Cobo, C. Macías, L.J. Morales García*

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

May 2020

Volume 75 - Supplement 1

SPECIAL ISSUE

Content

CONSENSUS DOCUMENT

5 **Urinary metabolic study for the diagnosis and monitoring of renal lithiasis in pediatric patients**

Coordinators:

J. Lumbreras, L.J. Morales García

Authors:

– *Members of AENP: B. Amil, J. Cabrera, V. Cantos, L. Espinosa, S. González Pastor, B. Huertes, J. Lumbreras, E. Trillo*
– *Members of SEQC^{ML}: P. Fernández Riejos, A.M. García Raja, C. Gómez Cobo, C. Macías, L.J. Morales García*

Estudio metabólico urinario para el diagnóstico y seguimiento de la litiasis renal en pacientes pediátricos

Coordinadores

Javier Lumbreras
Asociación Española de Nefrología Pediátrica (AENP)

Luis Javier Morales García
Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC^{ML})

Autores

Miembros de la AENP

Benito Amil
Servicio de Pediatría. Instituto Hispalense de Pediatría

José Cabrera
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena

Virginia Cantos
Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla

Laura Espinosa
Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz, Madrid

Sara González Pastor
Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona

Beatriz Huertes
Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Getafe, Madrid

Javier Lumbreras
Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Son Espases. Institut d'Investigació Sanitària de Illes Balears-IdISBa, Palma

Esther Trillo
Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Son Llàtzer, Palma, Illes Balears

Miembros de la SEQC^{ML}

Patricia Fernández Riejos
Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla

Ana María García Raja
Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitari Son Espases, Palma, Illes Balears

Cristina Gómez Cobo
Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitari Son Espases, Palma, Illes Balears

Carlos Macías
Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Público de Montilla, Montilla, Córdoba

Luis Javier Morales García
Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid

INTRODUCCIÓN

La incidencia de la enfermedad litiásica renal está aumentando en todos los grupos de edad y también en niños y adolescentes[1-3]. Además, la litiasis renal es una enfermedad crónica con gran tendencia a la recurrencia y en los pacientes pediátricos presenta unas características etiopatogénicas diferenciadas[4].

La formación de cálculos urinarios es el resultado de un complejo proceso que involucra factores metabólicos, anatómicos y presencia de infección.

La atención del paciente con litiasis urinaria, debido a su carácter de enfermedad crónica, no debe quedar limitado al tratamiento que procure la eliminación del cálculo presente, sino también a la prevención de nuevos episodios. Los pacientes deben estar informados acerca de qué consisten estos

Correspondencia: Dr. Javier Lumbreras Fernández. Unidad de Nefrología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Son Espases. Ctra. Valldemossa, 79. 07120 Palma, Islas Baleares. España
E-mail: javier.lumbreras@ssib.es

Rev Esp Pediatr 2020; 75(Supl. 1): 5-24

estudios y qué tipo de profilaxis puede ser requerida, pues una condición indispensable para el éxito de estos programas es su adherencia a las recomendaciones.

Para reducir las recurrencias se deben evaluar los factores de riesgo implicados en la litogénesis y, así, poder poner en marcha recomendaciones profilácticas para cada paciente[2,5-9].

El conocimiento de los mecanismos causales permite orientar el tratamiento, que se basa en una combinación de modificaciones dietéticas y medidas farmacológicas. Las medidas preventivas, que son similares a las terapéuticas, tienen una gran importancia dada la elevada tasa de recurrencia.

Para conocer los mecanismos metabólicos subyacentes, es preciso obtener muestras biológicas (sangre, orina y cálculo si lo hubiera) que resulten representativas de la fisiopatología individual de cada paciente. Si bien los parámetros más relevantes a determinar son conocidos, las muestras idóneas están en discusión[7,10,11]. Por otra parte, es necesario que las muestras sean obtenidas, conservadas y procesadas adecuadamente para evitar alteraciones dependientes de estos procesos. Se ha observado que su procesamiento preanalítico presenta una alta variabilidad y no siempre es el idóneo[12].

Este documento está basado en una revisión de la evidencia científica disponible. Su objetivo es elaborar unas recomendaciones estandarizadas sobre la metodología en la recogida y procesamiento de las muestras utilizadas en el estudio metabólico de la litiasis renal en pediatría, incluyendo los parámetros y tipos de muestras a analizar.

EPIDEMIOLOGÍA

El diagnóstico de la nefrolitiasis en la edad pediátrica ha aumentado en las últimas 5 décadas a nivel mundial, llegando a quintuplicarse su incidencia. Actualmente, se ha cuantificado su incidencia en algunos estudios en unos 9-50 casos/100.000 menores de 18 años/año en países desarrollados[13-15].

Los más pequeños presentan con mayor frecuencia litiasis asociadas a alteraciones metabólicas e infecciones urinarias, y a anomalías estructurales del espectro CAKUT (*Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract*). Las litiasis en los adolescentes, sobre los que recae principalmente el aumento de incidencia en pediatría, dependen en mayor medida de los hábitos dietéticos y del estilo de vida, teniendo como consecuencia una modificación de las características fisicoquímicas en la orina (concentración de promotores e inhibidores de la cristalización, flujo urinario y pH).

Su incidencia sigue siendo menor durante la infancia que en la edad adulta, circunstancia que podría explicarse, en parte, por las altas concentraciones de inhibidores de la cristalización presentes en la orina de los niños[13]. A pesar de ello, los niños tienen un alto riesgo de recurrencia de la litiasis (16-44%), especialmente los menores de 10 años, dado que la mitad de ellos tendrán alteraciones metabólicas asociadas[1].

El diagnóstico suele realizarse entre los 5-15 años, siendo más precoz en varones (primera década de la vida) y algo más tardío en niñas (segunda década de la vida). Algunos estudios han observado un riesgo ligeramente mayor en el género masculino, aunque no tan llamativo como en los adultos[16]. Los niños diagnosticados de litiasis tendrán familiares afectos en el 20-50% de los casos, al menos[2,17]. Numerosos estudios han demostrado una mayor afectación en niños de raza caucásica, siendo raro encontrar litiasis en afroamericanos. Los cálculos en edad pediátrica están compuestos principalmente por oxalato cálcico (60-70%), fosfato cálcico (8-20%), fosfato amónico magnésico (5-18%), ácido úrico (5-15%) y cistina (1-5%) y otros, más raros[9,18].

En España no disponemos de datos actualizados de prevalencia e incidencia en la edad pediátrica, pero estudios en adultos han revelado cifras similares a otros países europeos[19].

ETIOPATOGENIA

La litiasis renal es una enfermedad crónica multifactorial resultado de un proceso complejo donde intervienen tanto causas ambientales (tipo de dieta, factores climáticos, fármacos o infecciones urinarias), como factores hereditarios (factores genéticos, metabólicos y anatómicos). En la mayoría de los pacientes la litogénesis es el resultado de la concurrencia de varios de estos factores predisponentes[9].

El aumento de la incidencia de litiasis en población pediátrica observado en los últimos años podría estar en relación con el cambio producido en este tiempo en los hábitos alimentarios[1]. Se ha observado un incremento del consumo de proteínas animales, sal, chocolate y refrescos de cola, junto con una disminución del consumo de agua, frutas, verduras y legumbres[1,20,21]. Por ello es de gran importancia realizar una correcta encuesta dietética a estos pacientes para poder aconsejar conductas alimentarias más saludables. Por otro lado, el cambio climático parece ser otro factor relacionado con el aumento de la litiasis renal a causa del calentamiento global, al menos en adultos[20].

En la orina se pueden producir fenómenos de formación de cristales, agregación y crecimiento de los mismos, cuando se alteran sus condiciones de estabilidad. Estos cambios en la composición de la orina pueden ser producidos bien por el aumento en orina de promotores de la cristalización (calcio, fosfato, oxalato, ácido úrico o cistina) o bien por el déficit de inhibidores de la cristalización (citrato, magnesio, pirofosfato, macromoléculas y glucosaminoglicanos)[2].

El porcentaje de pacientes pediátricos con alteraciones metabólicas varía ampliamente en la literatura, pero lo que parece claro es que la prevalencia de alteraciones metabólicas es mayor que en adultos. Entre ellos, la hipercalciuria (de forma más frecuente, de causa idiopática) es el trastorno más prevalente, estando presente en la mayor parte de los cálculos renales pediátricos[21]. Otras alteraciones metabólicas

son la hipocitraturia y, en menor medida, la hiperoxaluria, la hiperuricosuria y la cistinuria. Sin embargo, aunque son factores indispensables, no son suficientes por sí mismos para que se forme el cálculo, siendo necesario que se produzca la retención del cristal mediante un proceso complejo en el que el cristal debe adherirse a las células tubulares o epiteliales[22]. Por ello, juegan un papel importante las malformaciones de la vía urinaria y la pobre ingesta de agua que condicionan un bajo flujo urinario, un pH urinario alto o bajo según el tipo de cálculo y las infecciones.

HETEROGENEIDAD OBSERVADA EN EL ESTUDIO DE LA LITIASIS RENAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS Y OBJETIVOS PROPUESTOS

Previo al inicio de este trabajo, se envió una encuesta *on-line* a todos los miembros de la Asociación Española de Nefrología Pediátrica (AENP) para conocer la metodología de obtención y procesamiento de muestras para estudio metabólico de litiasis, en los centros con servicio, sección o unidad de Nefrología Infantil en España. Se obtuvieron respuestas de solo un tercio (25/72) del total de centros que, según el Libro Blanco de la Especialidad de Nefrología Pediátrica, cuentan con dichos servicios, secciones o unidades. La mayoría (60%) procedían de hospitales de tercer nivel. Los encuestados contaban con una mediana de experiencia en el ejercicio de la nefrología pediátrica de 10 años. Cabe destacar que un 33% de los centros refería no disponer de un protocolo para la recogida de muestras. En la mayoría de centros (66% aproximadamente), las muestras se procesaban en un laboratorio externo y se desconocía la metodología empleada. La muestra utilizada en pacientes continentes era muy variable (micción, minutada de 12 o 24 horas, o indistintamente), probablemente debido a las controversias en la literatura. En algo menos de la mitad de los casos se determinaba la calciuria postprandial. Casi en la mitad de los casos se realizaban recogidas separadas para orina acidificada. La medición de pH se realizaba generalmente con tira reactiva y algunos centros no realizaban ningún procedimiento para volver a suspender los precipitados que eventualmente se hubieran podido formar. A raíz de constatar la disparidad de actuaciones, se propuso crear un grupo de trabajo conjunto entre la AENP y la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC^{ML}) para obtener un documento de consenso y estandarizar la metodología de estudio metabólico de la litiasis renal en pacientes pediátricos.

METODOLOGÍA

Revisada las recomendaciones científicas publicadas hasta el momento, no existen todavía evidencias clínicas suficientes sobre cuál sería la metodología de estudio más conveniente para una correcta evaluación metabólica, y las guías clínicas actuales se fundamentan principalmente en la opinión de comités de expertos.

Debido a la escasez de evidencia científica de alta calidad no se han podido establecer recomendaciones basadas en un sistema de grados de evidencia y nivel de recomendación[23]. Los datos en los que se basan las recomendaciones de este artículo se obtuvieron de guías de práctica clínica publicadas, documentos de consenso y revisiones, así como de los artículos más relevantes publicados durante los últimos años. Además, la información comprende conclusiones lógicas basadas en nuestra comprensión actual sobre la relación entre la composición de la orina y la formación de cálculos.

ESTUDIOS METABÓLICOS. GUÍAS CLÍNICAS

Se expone a continuación la síntesis de las recomendaciones expuestas en las guías clínicas existentes previamente sobre este tema.

Los pacientes que han tenido un único episodio litiásico, y que son sometidos a una profilaxis inespecífica mediante modificaciones en la dieta y el aumento de ingesta líquida, en casi un 60% no se producen recidivas después de un periodo de seguimiento de 5 años. Este fenómeno, conocido como *the stone clinic efect,* ha condicionado que muchos urólogos de adultos opten por seguir estas simples recomendaciones, sin más estudios ni uso de fármacos específicos, por lo menos hasta que surja la primera recidiva[24]. En muchos centros que atienden pacientes pediátricos con litiasis, el cuidado depende del nefrólogo pediátrico, con colaboración por parte del urólogo infantil en caso de precisar algún tratamiento quirúrgico o litotricia. Esto probablemente favorece una mayor implicación en el estudio causal.

No existe aún el nivel de evidencia necesario respecto a qué pacientes son candidatos a una evaluación metabólica abreviada o extendida, ni qué método es el más apropiado para su ejecución. A falta de evidencias clínicas suficientes, los criterios de selección y metodología para el estudio se basan en las guías clínicas elaboradas por comisiones de expertos y documentos de consenso. Las guías de mayor aceptación y seguimiento son las propuestas por la *European Association of Urology*[25,26] y la *American Urological Association*[27].

De acuerdo con las guías clínicas, la selección de los pacientes para el estudio metabólico ha de fundamentarse en la composición del cálculo y, en caso de la litiasis cálcica, en el comportamiento clínico de la enfermedad, según sea el primer episodio litiásico, recurrente leve o grave, con o sin litiasis residual.

En los pacientes con un solo episodio litiásico y los recurrentes leves sería preciso solamente una evaluación básica, mientras que los pacientes con litiasis recurrente grave, litiasis residual persistente o aquellos pacientes que tengan riesgo alto de recurrencia, deberían someterse a una evaluación más ampliada[27-31]. Hay que destacar que todos los pacientes con debut de enfermedad litiásica en la infancia y adolescencia son considerados de alto riesgo de recurrencia, por lo cual todos serían, automáticamente, candidatos a evaluación metabólica

TABLA 1. Pruebas de laboratorio recomendadas por las guías actualmente en el estudio básico y ampliado de la litiasis renal. Parámetros a determinar.

Estudio básico de laboratorio		Evaluación metabólica ampliada
Sangre	**Orina**	**Orina de 24 horas*** **
Glucosa	pH	Diuresis
Creatinina (FGE)*	Densidad	Creatinina
Calcio	Leucocitos	Calcio
Fósforo	Hematíes	Fósforo
Ácido úrico	Sedimento	Ácido úrico
Magnesio	Cultivo (si infección)	Magnesio
Sodio, potasio y cloro	Test de cistina (si sospecha)	Sodio, potasio y cloro
Bicarbonato		Oxalato y citrato
PTH (si calcio sérico ↑)**		Índices de saturación
Vitamina D (si calcio sérico o urinario ↓)**		Excreciones y cocientes urinarios

**FGE: filtrado glomerular estimado. Recomendable calcularlo con ecuaciones validadas, además de valorar la concentración de creatinina en plasma. **El estudio de los metabolitos de la vitamina D debería ampliarse (determinación de 25-OH-vitamina D y 1,25-OH-vitamina D), así como PTH, en caso de encontrarse alteraciones metabólicas urinarias en los solutos relacionados: calcio, fosfato o magnesio. ***La determinación de parámetros urinarios en fracciones de tiempo inferiores no constituye actualmente la prueba de referencia para el diagnóstico de anomalías metabólicas urinarias. Diversos autores la recomiendan para caracterizar mejor los periodos de mayor riesgo litogénico.*

exhaustiva. Además, en muchos pacientes pediátricos concurren otros criterios de alto riesgo, como son la existencia de uropatías, los antecedentes familiares (hasta un 75% de los casos) y una mayor proporción de anomalías metabólicas subyacentes que en los pacientes adultos, tanto en forma de enfermedades monogénicas como de herencia más compleja.

En la mayoría de los pacientes evaluados se observan alteraciones metabólicas en la orina que favorecen la litogénesis. Los métodos de evaluación metabólica que actualmente se proponen son asequibles para la mayoría de los centros hospitalarios, de sencilla ejecución y costes razonables. Estos estudios proporcionan información suficiente para una terapia racional y específica contra la enfermedad litiásica. Los planes terapéuticos profilácticos son relativamente sencillos de aplicar y seguir en el tiempo, con aceptable tolerancia y pocos efectos secundarios, y pueden reducir la tasa de recidiva litiásica por debajo del 25% a largo plazo[32-34]. Esto va íntimamente ligado a la adherencia continuada y completa al tratamiento, y con frecuencia es difícil de conseguir.

Evaluación general para todos los pacientes litiásicos

Todos los pacientes, independientemente de la composición del cálculo y del comportamiento clínico de la enfermedad, deben someterse a una evaluación inicial mediante historia clínica, laboratorio básico, estudios por imagen y análisis del cálculo, una vez que se haya procedido al tratamiento de eliminación del cálculo (Tabla 1).

Estudio básico de laboratorio

Análisis de sangre

El análisis de una muestra de sangre siempre debe ser parte del estudio metabólico. La analítica sanguínea permite investigar la presencia de una enfermedad sistémica. El objetivo principal del análisis de sangre es detectar hipercalcemia o hiperuricemia y, además, tener una estimación de la función renal del paciente. El análisis de sangre debe incluir, al menos, las siguientes variables: glucosa, creatinina, tasa de filtración glomerular estimada, iones (sodio, potasio y cloro), calcio total corregido con albúmina o calcio ionizado, fosfato, magnesio, urato y bicarbonato[26,35].

Este número mínimo de análisis siempre debe ampliarse cuando las circunstancias requieran información adicional. Por ejemplo, en el hiperparatiroidismo primario está elevado el calcio y disminuido el fósforo, y para su confirmación debe ser determinada la hormona paratiroidea intacta (PTHi) [36]. Cuando el calcio está descendido en sangre y orina, y la PTHi elevada, existe sospecha de hiperparatiroidismo secundario que precisa de la determinación de 25-hidroxivitamina D. En casos de hipercalciuria se recomienda la medición de PTHi, 25-hidroxi-vitamina D y 1,25-dihidroxi-vitamina D. Por una parte, es frecuente encontrar una discreta elevación de calcitriol en muchas formas de hipercalciuria idiopática. Por otra, pueden verse anomalías en la PTHi que orienten a formas monogénicas, como la hipocalcemia autosómica dominante o la hipercalcemia infantil idiopática. En el síndrome de la fuga tubular de fosfatos puede existir hipofosfatemia[37]. En los pacientes con litiasis de ácido úrico puede observarse hiperuricemia, aunque en otros pacientes podría encontrarse lo contrario si presentan una hipouricemia renal. En la acidosis tubular renal distal, en su forma completa, se observa acidosis metabólica, hipocalemia, hipercloremia, descenso del bicarbonato y pH de orina persistentemente alcalino; mientras que en la forma incompleta solamente observamos un pH alcalino, y con frecuencia se asocia hi-

pocitraturia e hipercalciuria. La determinación de glucosa, y si procede de hemoglobina A1c, nos permite descartar diabetes mellitus.

Análisis de orina

Primera orina de la mañana

En esta orina se debe realizar un sistemático (pH, densidad, nitritos, leucocitos, hematíes) y un análisis del sedimento. Se debe realizar urocultivo si se sospecha litiasis infectiva o infección urinaria por la presencia de bacteriuria, nitritos o leucocituria en el sedimento urinario. Un cultivo positivo a gérmenes ureolíticos (*Proteus* spp*, Staphylococcus* spp*, Klebsiella* spp*, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens*) es indicativo de un cálculo de estruvita.

En caso de sospecha de litiasis cistínica sería apropiado el test cualitativo de cistina (también conocido como test de Brand), teniendo en cuenta que puede presentar hasta un 25% de falsos negativos. Si persiste una alta sospecha, se debería recurrir a una determinación de aminoácidos en orina.

Un pH de orina persistente por encima de 6,0 sugiere litiasis infectiva o acidosis tubular renal distal, mientras que un pH persistente por debajo de 6,0 sugiere una litiasis de ácido úrico.

Evaluación metabólica ampliada o extendida

Como los pacientes pediátricos están considerados como alto riesgo de recurrencia, todos son candidatos a la evaluación metabólica ampliada.

Las medidas preventivas basadas en una evaluación ampliada son más eficaces que las recomendaciones genéricas[38]. Estos estudios se basan en determinaciones en orina de 24 horas de los parámetros implicados en la litogénesis. Las muestras de orina puntual y recogidas en periodos inferiores de tiempo deben ser consideradas cuando la recogida de orina en un día completo está dificultada, como puede suceder en los niños[28]. Se están evaluando los beneficios de la determinación de parámetros en periodos de tiempo inferiores a 24 horas, en cuanto a una mejor caracterización de los periodos de riesgo litogénico, dado que es conocido que hay componentes urinarios implicados en la formación de cálculos con variaciones circadianas.

La mayoría de documentos y guías actuales proponen que, en los pacientes con litiasis cálcica o de composición desconocida, sea determinada en orina de 24 horas la creatinina, calcio, fósforo, oxalato, ácido úrico, citrato, magnesio, sodio, potasio y diuresis total (Tabla 1). Con estos resultados se calculan las excreciones y cocientes urinarios para los distintos solutos, así como también otros parámetros de función tubular, que nos pueden informar sobre la existencia de anomalías metabólicas. También se pueden calcular los índices de saturación para oxalato cálcico, fosfato cálcico y ácido úrico. Estos índices establecen el riesgo litogénico relacionando el grado de saturación urinaria de un componente con la concentración de inhibidores de la litogénesis. Se han propuesto diferentes índices, pero los que han alcanzado mayor relevancia son el EQUIL-2[39], el *Bonn Risk Index*[40,41] y el producto ion-actividad de Tiselius[42]. El cociente calcio/citrato resulta más sencillo de calcular y tiene amplia aceptación como marcador de riesgo de cristalización de sales cálcicas. También resulta muy útil la representación en gráficas del perfil de riesgo litogénico del paciente acorde al grado de concentración en orina de los factores promotores e inhibidores de la calculogénesis[43]. El valor de estos índices está poco estudiado en pediatría. Algunos de los índices son complejos para su uso en la práctica clínica diaria. Es importante resaltar las diferencias conceptuales entre alteración metabólica urinaria y riesgo litogénico. La alteración metabólica indica una eliminación urinaria alterada de una sustancia relacionada con la litiasis renal (por exceso o defecto, en relación con los estándares de normalidad que suelen ser definidos de una forma estadística), mientras que el riesgo litogénico indica el riesgo de cristalización urinaria para un tipo de cristal concreto. La interrelación viene dada porque las alteraciones metabólicas hacen que la orina del paciente supere con mayor facilidad los límites de metaestabilidad, pero estos límites también se pueden superar con valores de excreción urinaria de los diversos solutos dentro de la normalidad, unidos a diuresis bajas o pH alterados.

En los pacientes con litiasis de composición distinta al calcio, los estudios de evaluación metabólica son más simples, y se deben dirigir a los factores causales específicos. Tanto los cálculos de ácido úrico como los infectivos y de cistina tienen un alto riesgo de recurrencia y precisan siempre de la realización de una evaluación específica. En los pacientes con cálculos de ácido úrico se determina en sangre glucosa, creatinina, HDL-colesterol, triglicéridos y ácido úrico mientras que en orina elemental el pH, densidad y sedimento, y en orina de 24 horas la diuresis, creatinina y ácido úrico. Para los cálculos infectivos se determina en sangre creatinina, en orina elemental pH y sedimento, y además cultivo de orina. Para los cálculos de cistina se determina en sangre creatinina y en orina elemental pH, densidad, sedimento, test cualitativo de cistina y cociente cistina/creatinina en orina de micción o en orina de 24 horas la diuresis y cistina. Aun así, no debe olvidarse que, en muchos casos, los cálculos presentan varios compuestos, bien por su etiología multifactorial, o bien por la influencia del tratamiento iniciado previamente a su eliminación, lo que podría justificar un estudio más amplio en estos casos de cálculos con 2 o más compuestos[44].

Los estudios metabólicos de seguimiento son necesarios para evaluar la respuesta a las medidas preventivas recomendadas. El primer control se recomienda realizar a los 2 o 3 meses después de comenzar la profilaxis. Se realizarán los ajustes necesarios cuando no estén corregidas adecuadamente las alteraciones metabólicas observadas, siendo

necesarias nuevas evaluaciones posteriores. Una vez que se ha conseguido la normalización de los parámetros urinarios, las guías consideran suficiente una nueva evaluación metabólica en periodos anuales[45]. En los pacientes pediátricos, teniendo en cuenta los cambios corporales debidos al crecimiento, seguramente sea precisa una evaluación más frecuente.

CONDICIONES DE RECOGIDA DE LA ORINA PARA LA MEDICIÓN DE PRUEBAS BIOQUÍMICAS

1. Consideraciones específicas sobre los distintos parámetros a estudio

1.1. pH

El pH urinario es una medida de la concentración de hidrogeniones libres en la orina y refleja la capacidad del riñón para mantener el pH del plasma y de los líquidos extracelulares. La actividad metabólica del organismo produce continuamente ácidos no volátiles que no pueden ser eliminados por el pulmón. La eliminación de los iones hidrógeno acumulados en el metabolismo depende únicamente de la integridad de la función renal. El intercambio de los hidrogeniones y los iones de sodio entre las células tubulares y la orina explica la acidificación de la orina.

La solubilidad o precipitación de los compuestos inorgánicos presentes en la orina dependen del pH urinario. Su medición tiene dos finalidades principales, una diagnóstica y la otra terapéutica. Por un lado, aporta información acerca del estado ácido-base del paciente y orienta hacía el tipo de sustancias con capacidad para cristalizar y por otro, mantener el pH urinario en unos márgenes muy estrechos es uno de los objetivos del tratamiento para evitar la recurrencia en la formación de cálculos renales. Se recomienda llevar un control muy estricto del pH urinario y mantenerlo en unos niveles óptimos de seguridad, es decir entre 5,5 y 6,2. Si la orina es de carácter alcalino (pH superior a 6,5), tal como ocurre en casos de infección de las vías urinarias, se favorecerá la formación de cálculos de fosfato (de calcio o de fosfato amónico magnésico). Por el contrario, si la orina es ácida (pH inferior a 5,5), se favorecerá la aparición de cálculos de ácido úrico y de cistina. Los cálculos de oxalato cálcico son menos sensibles a los cambios de pH. Aun así, en caso de existir otros factores predisponentes (elevada concentración de calcio en orina, baja concentración de inhibidores de la cristalización), un pH < 5,5 puede contribuir a la formación de cristales de oxalato cálcico.

Un adulto normal con dieta habitual excreta de 50 a 100 mEq de iones hidrógeno cada 24 h produciendo una orina con un pH alrededor de 6. En situación fisiológica el pH de la orina puede oscilar de (4,8-7,4), siendo por lo general más ácida la primera orina de la mañana (5,5-6,5) y más alcalina la de después de las comidas por la secreción ácida gástrica. Una alimentación rica en proteínas produce orina ácida[46] mientras que las dietas vegetarianas y los cítricos aumentan el pH. En los niños la orina usualmente es alcalina, lo que está relacionado con el consumo de leche[32].

En pacientes con urolitiasis puede ser interesante conocer las oscilaciones del pH urinario que se producen durante el día, a fin de evitar situaciones que favorezcan la precipitación de ciertas sales.

El método recomendado de referencia para la medición del pH es la potenciometría con electrodo de vidrio (peachímetro) y está aceptado el uso de tiras reactivas con indicadores de pH por su facilidad de uso aun haciendo la medida en intervalos de 0,5 unidades generalmente. Actualmente se están introduciendo peachímetros de mano[47] y dispositivos basados en el uso de sensores[48].

La medición del pH urinario debe realizarse tanto durante el episodio agudo como durante la fase de recuperación para ayudar al diagnóstico etiológico de la litiasis y al control de tratamiento[25,28].

En la fase aguda se utiliza una muestra de orina recién emitida para hacer un estudio bioquímico básico, generalmente con tira multirreactiva para conocer al mismo tiempo que el pH, la presencia de proteinuria o de infección urinaria y la densidad o peso específico de la orina.

Se recomienda que en los estudios metabólicos que se realizan fuera del episodio agudo se incluya la medición del pH en 4 muestras de orina fresca emitidas a lo largo del día[25] y se aconseja incluir la primera orina de la mañana estando el paciente en ayunas. Si repetidamente:

- pH > 5,8 (sospecha de acidosis tubular renal).
- pH > 7,0 (sospecha de infección).
- pH < 5,8 (sospecha de carga ácida, riesgo litiasis úrica).

La información proporcionada por el perfil de pH durante 24 horas es de gran utilidad, pero sus resultados se reflejan poco en la literatura. Además, un perfil completo presenta dificultades, fundamentalmente de tipo logístico a la hora de procesar las muestras en fresco. Al menos, recomendamos valorar muestras de primera micción en ayunas, y postprandiales a media mañana.

La muestra urinaria tiene que ser siempre orina recién emitida. Una limitación importante para este análisis es el aumento del pH urinario con el tiempo de almacenamiento y la temperatura por la pérdida de dióxido de carbono[49] y la producción de amoníaco a partir de la urea si existe infección por gérmenes urealíticos. Aunque ha quedado en desuso, para mediciones muy exactas de pH se recomendaba incluso cubrir la muestra con una capa de parafina[50,51].

Debe resaltarse que existe cierta confusión en la bibliografía en cuanto al tipo de muestra y al modo de medida. Aunque ciertos grupos han incluido la medida del pH en la muestra de 24 h[52-54] debe quedar claro que no es una muestra válida por la variación fisiológica del pH a lo largo del día[55] y por el incremento de su valor durante el almacenamiento. Y en cuanto a la medición, siempre que se siga el procedimiento recomendado, diversos autores consideran

TABLA 2. Valores de referencia de excreción de creatinina en orina de 24 h en mg/kg/día según la edad y el sexo[66].

		3 años	4-5 años	6-8 años	9-13 años	14-18 años
Niños	Mediana	14,8	16,9	19,3	20,7	23,3
	P5-P95	10,8-21,4	12,0-24,2	15,1-25,6	11,3-27,7	13,2-33,2
Niñas	Mediana	14,5	15,7	17,9	18,9	20,9
	P5-P95	8,9-20,6	12,3-21,1	12,4-26,6	13,2-27,6	14,6-26,9

P5: percentil 5; P95: percentil 95.

perfectamente útil la medición con tiras reactivas. Otros, sin embargo, consideran que el grado de concordancia con las mediciones con peachímetro no es aceptable, al menos en las tiras multirreactivas (no específicas para medición de pH)[54,56,57].

Las precauciones en cuanto a la recogida de la muestra serán las mismas que las de primera orina de la mañana, es decir, recogida de la porción media de la micción tras lavado de genitales externos con jabón y aclarado posterior con abundante agua para evitar que la orina se contamine con restos de jabón, que afectaría al pH. De igual manera tampoco es válido el uso de aditivos.

1.2. Creatinina

La creatinina deriva principalmente del metabolismo de la creatina en el músculo esquelético y en menor grado de la ingesta de carne en la dieta. Se libera en la circulación a una velocidad relativamente constante. La creatinina se filtra libremente a través del glomérulo y no es reabsorbida ni metabolizada por el riñón. Sin embargo, aproximadamente desde un 10 hasta un 40 por ciento de la creatinina excretada en orina deriva de secreción tubular en el túbulo proximal[12,58].

Para la medida de muchas sustancias químicas se utiliza una muestra aislada de orina, pero puede haber gran variación de una muestra de orina a otra y aún dentro del mismo sujeto es variable dependiendo de la tasa de producción urinaria. Debido a que la tasa de excreción de creatinina es bastante constante, se ha adoptado de forma generalizada en la práctica clínica el uso de los cocientes de diferentes sustancias con relación a la creatinina[12,59,60].

Así mismo, debido a la poca variabilidad en la excreción de creatinina en un mismo individuo, la eliminación diaria de creatinina se utiliza para valorar si las recogidas de orina son completas y poder valorar la fiabilidad de la excreción de otros metabolitos analizados en dicha orina[12,58,61-63].

Hay que tener en cuenta que la excreción de creatinina aumenta a lo largo del periodo de crecimiento, lo que refleja un aumento de la masa muscular, alcanzando el pico a los 20-30 años y disminuyendo posteriormente. Existen pocos estudios en niños con los valores de referencia de la excreción de creatinina en orina de 24 horas[64-66].

- *Tipo de muestra de orina aceptables y recomendables* (pacientes continentes y no continentes):
  Para la determinación de creatinina son aceptables cualquiera de las muestras, ya que nos van a servir para estandarizar la eliminación de las sustancias en relación a la creatinina. En los niños incontinentes se pondrá la bolsa a primera hora de la mañana en ayunas (salvo que interesa recoger una muestra posprandial para analizar algún metabolito concreto). En los continentes se realizará recogida de orina de 24 horas y primera o segunda micción de la mañana (dependiendo del metabolito que queramos analizar y si interesa hacerlo en ayunas o tras la ingesta). En la tabla 2 se muestran los valores normales de excreción de creatinina en edad pediátrica, que nos permiten valorar si la recogida de orina de 24 horas ha sido completa[66].
  Aunque la excreción de creatinina es bastante estable a lo largo del día, puede estar influenciada por algunos factores, fundamentalmente:
  – La ingesta de líquidos: tras la ingesta de líquidos la creatinina disminuye su concentración entre 1,5 y 2,5 horas después, por lo que se recomienda no forzar la ingesta de agua 2 horas antes de obtener la muestra de orina[67].
  – La ingesta proteica: un aumento en la ingesta proteica de 1 g/kg de peso puede aumentar la excreción de creatinina en un 9%[68].
- *Orina postprandial:* como se ha comentado anteriormente, la excreción se modifica por la ingesta proteica, pero la eliminación es bastante constante, por lo que no es necesario realizar una recogida postprandial a no ser que se quiera valorar la eliminación de otro metabolito (como el calcio) tras una sobrecarga del mismo.
- *Momento de recogida adecuado:* en el estudio metabólico de litiasis, como la creatinina se va a utilizar como referencia de la eliminación de otras sustancias se debe realizar fuera del episodio agudo.
- *Número de muestras mínimo necesario:* en cuanto a la determinación exclusiva de la creatinina, con una muestra sería suficiente si se mantiene una dieta y un ejercicio similar a lo largo de la semana.
- *Conservación:* para la creatinina se puede recoger en contenedor de plástico sin conservantes, no es necesarias

la acidificación ni procedimientos para la suspensión de precipitados. Excepto en casos extremos, la creatinina en orina prácticamente no se ve afectada por el tiempo de almacenamiento y la temperatura[12].

1.3. Sodio y potasio

Las concentraciones de electrolitos deben mantenerse constantes dentro de unos límites fisiológicos para que el medio interno permanezca estable. Esto es posible gracias a unos mecanismos de control y regulación que dependen fundamentalmente del riñón, siendo capaz el organismo de adaptarse a las variaciones del medio externo.

La ingesta diaria de sodio suele exceder a las necesidades del organismo siendo el órgano encargado de su eliminación el riñón, que también puede retenerlo en situaciones de escasez.

El sodio ingerido en la dieta (2-15 g/día en adultos) se filtra por el glomérulo, el 70-80% es reabsorbido en el túbulo proximal de forma activa acompañado pasivamente de cloro y agua, y el 20-25% es reabsorbido en el asa de Henle junto con cloro y agua. En el túbulo distal, por acción de la aldosterona que facilita el intercambio de sodio por potasio y protones, se produce una reabsorción de sodio del 5-10% restante. La regulación de esta última fracción es la que determina la cantidad de sodio excretado en la orina.

El potasio ingerido en la dieta (1-2 mEq/kg/día) y absorbido en el tracto gastrointestinal se distribuye de forma rápida, una pequeña cantidad entra en las células y la mayor parte se elimina a través del riñón. El potasio se filtra por el glomérulo, es reabsorbido en el túbulo proximal y secretado en el distal intercambiándose por sodio por la acción de la aldosterona, como se comentaba antes.

El papel del sodio y del potasio de la dieta en la patogenia de la urolitiasis se ha estudiado extensamente. Se ha sugerido que existe una relación directa entre la ingesta de sodio y la excreción urinaria de calcio, especialmente en pacientes hipercalciúricos. La ingesta elevada de sodio en la dieta aumenta la excreción urinaria de calcio disminuyendo su reabsorción a nivel tubular. El aumento del potasio, en la dieta o bien mediante suplementos, disminuye la excreción urinaria de calcio y muchos alimentos ricos en potasio aumentan el citrato urinario debido a su contenido alcalino. Se han descrito niveles de potasio urinario más bajos en niños con hipocitraturia; y una ingesta elevada de sal en la dieta se ha asociado a una excreción de citrato en orina más baja. La medición de sodio y potasio en orina tiene una finalidad terapéutica, ya que la ingesta elevada de sodio y baja en potasio se ha asociado a la génesis y la recurrencia de la litiasis renal[25,69-73].

Los intervalos de referencia para los iones en la orina de 24 horas dependen de la ingesta diaria. La eliminación urinaria de sodio debe de ser interpretada en el contexto de cada paciente: el riñón sano modifica la eliminación diaria de sodio para mantener una situación de homeostasis y equilibrio. La excreción de sodio urinario es eficaz para estimar la ingesta dietética de sodio. Para el sodio, en los individuos adultos con una dieta entre 8-15 g/día de sodio, el intervalo suele estar entre 40-220 mEq/día. La variación en la excreción de este durante 24 horas es muy grande siendo por la noche un 20% de la diurna. La excreción fraccional de sodio es uno de los elementos más utilizados para valorar la integridad del túbulo renal. La natriuria en orina de 24 horas que se describen en pacientes pediátricos son de 4,36 ± 1,70 mEq/kg/día para los niños y de 3,67 ± 1,29 mEq/kg/día para las niñas (debe tenerse en cuenta la población usada de referencia, ya que dependerá de los hábitos dietéticos). La eliminación de potasio en orina de 24 horas es de 1,73 ± 0,70 mEq/kg/día, lo mismo que decir, la mitad de la de sodio; de todos modos, para el diagnóstico diferencial inicial de las alteraciones del K^+, es suficiente una muestra aislada de orina. Debe tenerse en cuenta el ritmo circadiano de excreción de potasio, siendo mayor durante el periodo día y potenciado por la ingesta de alimento. Para analizar la excreción urinaria de potasio usamos: la excreción fraccional (EFK), el gradiente transtubular (GTTK), la concentración de K^+ (mEq/L), el cociente K^+/Na^+ (Tabla 3), el cociente K^+/creatinina (mmol/mmol) (Tabla 4)[12,69].

TABLA 3. Datos bioquímicos e índices de excreción renal, en lactantes (1 a 12 meses) y niños (1 a 15 años) sanos.*

	Lactantes	Niños
[Na] (mEq/L)[a]	139,1 ± 2,8	140,0 ± 2,3
[K] (mEq/L)[a]	4,76 ± 0,42	4,29 ± 0,37
Osmolalidad (mosmol/kg)[a]	283 ± 8	285 ± 6
C_{cr} (ml/min/1,73 m^2)[a]	68 ± 34	137 ± 37
EFK (%)[b]	12,2 (3,8-27,4)	9,6 (4,6-20,4)
K/Na orina[b]	2,1 (0,5-16,0)	0,5 (0,25-2,70)
GTTK[b]	7,8 (4,9-15,5)	6,0 (4,1-10,5)

*[a]media ± DS; [b]mediana (percentil 3-percentil 97); [Na] y [K]: concentración plasmática Na^+ y K^+; C_{Cr}: aclaramiento de creatinina; EFK: excreción fraccional de potasio; GTTK: gradiente transtubular de potasio. *Modificado de Rodríguez-Soriano[77].*

En pacientes con litiasis renal es imprescindible conocer los niveles de sodio y potasio en orina con el fin de actuar modificando los factores dietéticos causantes del aumento del riesgo litógeno.

Para la medición de los iones se utilizan de forma habitual en el laboratorio los electrodos de ion selectivo. Los que están integrados en los autoanalizadores, pueden ser de membranas de vidrio (Na^+) o de intercambio iónico líquido (K^+). Existen dos tipos de medida: indirecta o directa. Las medidas indirectas se realizan diluyendo la muestra, mientras que las medidas directas se realizan sin diluir la muestra[12].

TABLA 4. Valores del cociente K^+/creatinina (mmol/g) en muestra aislada de orina, por grupos de edad y percentil 5-95 (P5-P95).

	Cociente K^+/creatinina (mmol/g)							
Años	0,1-1	1-2	2-3	3-5	5-7	7-10	10-14	14-17
P5	97	44	71	60	48	40	30	-
P95	655	584	558	425	292	195	133	115

Modificado de Schwartz[78].

La muestra de orina más adecuada para la detección de los posibles pacientes formadores de cálculos renales es la de 24 horas, ya que nos ofrece la información sobre la excreción del analito a medir durante los ciclos circadianos, por lo que nos da una visión total del día y también refleja la ingesta diaria[74]. Con respecto a los iones, se considera preferible la orina de 24 horas para poder comparar con los valores de referencia. La muestra puntual de orina es un examen instantáneo que responde a una situación renal determinada. La orina puntual mide la excreción de un analito con relación a otra magnitud que es la creatinina, sin olvidar que obviamente no tenemos en cuenta el ritmo circadiano ni la ingesta de agua o alimentos.

Se debe tener en cuenta que la medición de sodio y potasio en la muestra de orina son sensibles a la ingesta de dichos elementos en la dieta, por lo que se deberá tener presente al evaluar los resultados.

El objetivo de medir sodio y potasio en orina en la nefrolitiasis va encaminado a modificar la dieta para prevenir la formación o recurrencia de cálculos renales, por tanto, la medición de estos electrolitos en orina nos va a dar información para estimar la ingesta de dichos elementos. Por tanto, en lo que se refiere al estudio de litiasis renal, la muestra más adecuada es la orina de 24 horas[73].

En pacientes no continentes una muestra reciente nos puede ayudar a hacer una valoración de la dieta, pues un cociente $Na^+/K^+ > 2,5$ indica dieta rica en sal, pobre en fruta y verduras o ambas[2] (atención a este cociente, expresado como Na^+/K^+, mientras que los valores de referencia de la tabla 3 están expresados como K^+/Na^+). El cociente sodio/creatinina elevado en la muestra de orina puntual es comparable al de la orina de 24 horas y se relaciona con la formación de cálculos en la hipercalciuria idiopática[75]. A la hora de interpretarlo, se deben tener las mismas precauciones que con el cociente potasio/creatinina, por la variación a lo largo del día en función de la ingesta.

No se muestran variaciones significativas en lo que se refiere a la conservación de muestras de orina para la medición de iones (fresca, congelada, con ácido o calentada)[76].

1.4. Ácido úrico

Tipo de muestra

Para la evaluación inicial, se propone la recogida de dos muestras de orina de 24 horas bajo una dieta libre, con el fin de aumentar las posibilidades de detección de alteraciones metabólicas[9].

En los niños, para que los resultados sean interpretados correctamente, han de ser evaluados con respecto al peso, la superficie corporal y los niveles de creatinina[79].

Cuando no controlan esfínteres, aunque de forma menos precisa, la evaluación puede llevarse a cabo midiendo los ratios de ácido úrico/creatinina en una muestra de orina aleatoria[79].

Conservantes

En el estudio de Yilmaz y cols.[80], la pre o post-adición de conservantes en las muestras de orina, además del hecho de no usar ningún conservante, no afectó los niveles urinarios de ácido úrico si las muestras se analizaban inmediatamente tras ser entregadas en el laboratorio.

Los resultados de este y otros estudios[81,82] indican que no es necesario preservar la orina de 24 horas con conservador alguno siempre y cuando sea recibida en el laboratorio dentro de las dos horas de la última colección. Si por el contrario, se va a almacenar para el análisis posterior debería ser alcalinizada a un pH = 9 y en algunos casos realizar un calentamiento previo al análisis para disolver los posibles cristales formados[83].

Limitaciones de la orina de 24 horas

Algunos estudios manifiestan que la variación intra (20,3%) e interindividual (22,7%) de la excreción de ácido úrico en la orina de 24 horas es muy elevada[84,85], por lo que no sería un buen estándar con el que compararse[86]. Esto se debería tanto al tipo de muestra como a otros factores: fluctuaciones no controladas en la ingesta de purinas, el efecto de factores dietéticos sobre el recambio de los nucleótidos de adenina (alcohol, fructosa, obesidad…), factores no dietéticos como la hipoxia o variabilidad en la excreción de ácido úrico debido a los diferentes ritmos de uricolisis intestinal.

Una excreción diaria de ácido úrico mayor de 600 mg (mayor a 2 desviaciones estándar la concentración media para una población masculina adulta) tras 5-7 días de una dieta restringida en purinas se considera sobreproducción. Pero es impracticable tener a los pacientes con este tipo de dieta antes de recoger la orina, y, en cualquier caso, no sería representativa de su estilo de vida real. Por lo tanto, se reem-

TABLA 5. Valores de referencia de la excreción urinaria de ácido úrico[88].

	mg/24 h/1,73 m²	mg/100 ml FG
29-33 semanas	–	< 8,8
34-37 semanas	–	< 4,6
RN término	–	< 3,3
3-4 años	688 ± 144	< 0,56
5-11 años	600 ± 140	< 0,56
12-14 años	545 ± 128	< 0,56

FG: filtrado glomerular; RN: recién nacido.

TABLA 6. Valores de referencia de ácido úrico/creatinina (mg/mg) en segunda orina de la mañana[90].

Edad (años)	Percentil 5	Percentil 95
0-0,5	1,189	2,378
0,5-1	1,040	2,229
1-2	0,743	2,080
2-3	0,698	1,932
3-5	0,594	1,635
5-7	0,446	1,189
7-10	0,386	0,832
10-14	0,297	0,654
14-17	0,297	0,594

plaza por una dieta libre, utilizando un valor de referencia para la sobreproducción de entre 700 y 1.000 mg/día[87]. En niños, existen valores adaptados (véase Tabla 5[88]).

Otras muestras

Para estudiar el manejo renal del ácido úrico se han descrito varias variables. La correlación y utilidad de cada uno de estos métodos es aún materia de controversia.

- *Cociente úrico/creatinina en orina:* índice de excreción renal, sin significado fisiológico específico. Sus valores normales varían durante la infancia, por lo que se necesita una tabla con valores de referencia para su interpretación (véase Tabla 6)[89,90].
- *Aclaramiento:* especialmente útil en pacientes con disminución del filtrado glomerular. Permite valorar el riesgo basal de litiasis en pacientes susceptibles de tratamiento con uricosúricos. Como el aclaramiento no varía durante el tratamiento con inhibidores de la xantina-oxidasa (XO), la determinación puede realizarse durante el seguimiento en pacientes tratados con estos fármacos[89].
- *Excreción fraccionada:* en los defectos de reabsorción tubular, la excreción en valores absolutos puede ser normal, pero la excreción fraccional estará elevada[89].
- *Índice de Simkin:* expresa excreción de urato (mg) por decilitro de filtrado glomerular. Puede hacerse con orina espontánea. Puesto que la fórmula incluye el cociente creatinina plasmática/creatinina urinaria, en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) el numerador aumenta y el denominador disminuye, lo que origina un resultado final más alto y un posible falso positivo de normo-excreción[89]. En el estudio de Stapleton y cols.[91], usaron este índice en niños, con orinas obtenidas en ayunas entre las 7:00 y las 9:00 de la mañana, obteniéndose resultados similares a los datos reportados por Simkin en adulto.

Puig y cols.[92] realizan un estudio de las 5 variables comentadas (*excreción en 24 horas, cociente úrico/creatinina, aclaramiento, excreción fraccionada e índice de Simkin*) en adultos sanos varones con diferentes cargas de urato filtrado y obtienen que el mayor coeficiente de correlación bilateral a lo largo de un amplio rango de concentraciones séricas de úrico fue con la excreción de ácido úrico en orina de 24 horas. Con los datos evaluados, elaboran un nomograma.

1.5. Cistina

Ante la sospecha de una litiasis por cistina debería realizarse un test rápido de cistina en primera orina de la mañana. Los cristales de cistina son más fácilmente observables en la primera orina de la mañana, ya que esta es más ácida y está más concentrada. Sin embargo, en pacientes con sospecha de cistinuria donde no se hayan visualizado los cristales en el sedimento, si la acidificamos con ácido acético podríamos conseguir que precipiten haciéndose visibles. El examen debe realizarse en orinas de emisión reciente porque, durante el almacenamiento, se produce un aumento de pH que desdibujan los cristales haciéndolos irreconocibles, o bien, porque las bacterias contaminantes de la orina tienden a disolverlos para su propio metabolismo. En el primer caso, ante cualquier duda basta con neutralizar con ácido clorhídrico 0,1 N hasta pH 7 y volver a examinar la muestra al cabo de unos minutos.

En el caso de que el examen de cistina no se vaya a realizar en el momento se aconseja que se conserve congelada a -20°C hasta el momento de realizar el análisis[93].

Aunque la presencia de cristales de cistina en orina es patognomónica de cistinuria, debe cuantificarse la eliminación de cistina en orina, lo cual puede realizarse en orina de 24 horas o en orina de micción, referenciada a cociente cistina/creatinina. Los valores de referencia que proponemos adaptados por edad figuran en la tabla 7[94].

El estudio del perfil de aminoácidos en orina mostrará una elevación de los aminoácidos cistina, ornitina, lisina y arginina. Si se realizara estudio de aminoácidos en sangre, no mostrarían anomalías, pero no es necesario si el diagnóstico es a partir del hallazgo de litiasis renal o con antecedentes familiares compatibles.

TABLA 7. Valores de referencia del cociente cistina/creatinina en orina aislada y de la excreción de cistina en orina de 24 horas.

Edad	Cistina/creatinina (mg/g)
< 1 mes	< 180
1-6 meses	< 112
> 6 meses	< 38
Edad	**Cistinuria (mg/24 h/1,73 m²)**
< 10 años	< 13
10-18 años	< 48
Adultos	< 60

Modificado de Rodrigo Jiménez[94].

1.6. Citrato

El estudio del citrato en la orina ha cobrado importancia al conocerse su acción inhibidora de la cristalización de las sales de calcio y, por lo tanto, su implicación en la génesis y prevención de la litiasis renal.

El citrato es un agente que aumenta la solubilidad del calcio, oxalato y fosfato en orina, e inhibe el crecimiento y aglomeración del oxalato cálcico y fosfato cálcico. La baja excreción de citrato o hipocitraturia favorece bajas concentraciones de este soluto y, por ello, la precipitación de las sales cálcicas.

La mayoría de los estudios sobre la excreción del citrato en la orina y la relación de la hipocitraturia con un mayor riesgo de litiasis renal se basan en muestras de orina de 24 horas. La eliminación urinaria de calcio y citrato cambian notablemente a lo largo del día y estas diferencias son más marcadas en las horas nocturnas.

Con los estudios disponibles actualmente parece que el cociente citrato/creatinina medido en la orina de 24 horas y en una única micción tienen una buena correlación, pero no son intercambiables[95]. Por tanto, se sigue considerando la orina de 24 horas como la muestra de referencia para la determinación de la citraturia.

En el estudio de la litiasis, y especialmente en niños, es de gran utilidad el cociente calcio/citrato, proponiéndose por muchos autores como el parámetro más adecuado actualmente para predecir el riesgo de litiasis renal. Los valores superiores a 0,33 mg/mg indican que la orina es potencialmente litogénica, independientemente de la edad, género y del momento de la recogida. Por tanto, es una herramienta útil para determinar el riesgo de urolitiasis en los niños y como objetivo terapéutico.

La concentración de citrato en la orina depende, entre otros factores, de las condiciones geoclimáticas y del estilo de vida[96]. De ahí la importancia de establecer los valores de referencia de estos compuestos en la orina en cada población. Se sugieren los siguientes valores de referencia para normalidad de citraturia, teniendo en cuenta que hay discrepancias entre autores:

- Citrato/creatinina > 250-400 mg/g. Estos son los valores más alto y bajo sugeridos como límite inferior de normalidad. Probablemente, el valor más alto sea excesivamente exigente y clasifique como hipocitratúricos un número excesivo de individuos asintomáticos. El valor más bajo, a su vez, probablemente solo identifique como patológica la excreción de citrato en situaciones extremas.
- Citraturia: > 8 mg/kg/día
  > 180 mg/1,73 m²/24 horas en niños
  > 250 mg/1,73 m²/24 horas en niñas[10,72,97]

Para la recogida de la orina de 24 horas no es necesaria la adición de ningún tipo de conservante si la orina se mantiene refrigerada durante la recogida o se adiciona timol para inhibir el sobrecrecimiento bacteriano. Además, la adición de HCl puede producir valores bajos de citrato debido a cambios en la medición cromatográfica por el bajo pH[12].

1.7. Oxalato

La cuantificación de oxalato en orina es de gran interés ya que puede formar, junto con el calcio, distintos compuestos de oxalato cálcico. Estos compuestos, poco solubles, pueden cristalizar en el tracto urinario. La formación de estos cristales es un factor muy importante en la etiopatogenia de la urolitiasis.

La composición urinaria tiene importantes variaciones a lo largo del día. Dichas variaciones son de especial relevancia en las magnitudes relacionadas con la litiasis oxalocálcica (diuresis, riesgo litogénico urinario y concentraciones urinarias de calcio, oxalato, citrato, magnesio) y contribuyen a aumentar el riesgo de cristalización del oxalato cálcico durante el periodo nocturno[98-102].

Algunos autores consideran que la recogida de la primera orina de la mañana proporciona un método de detección fiable para la detección de hiperoxaluria. Sin embargo, otros autores han observado una mala concordancia del cociente oxalato/creatinina con la oxaluria en orina de 24 horas[101]. Por lo tanto, parece que la orina de micción podría permitir al médico realizar un cribado de los pacientes, pero se debería solicitar un estudio metabólico más completo con cocientes alterados, resultados cercanos a los límites patológicos o con alta sospecha de hiperoxaluria. En el caso de los pacientes litiásicos, la muestra de elección para la realización de los estudios completos es la orina de 24 horas; en ella se analizan múltiples magnitudes apoyándose en la primera orina de la mañana, que es la más saturada de factores litogénicos.

La normalidad de excreción de oxalato en orina de 24 horas se establece para una edad entre 3 y 14 años en 0,26 ± 0,08 mmol/día/1,73 m² (media ± desviación estándar) para niños, y en 0,29 ± 0,10 para niñas[103]. De una forma práctica, con frecuencia se redondea el límite superior de

TABLA 8. Valores de referencia de oxalato/creatinina (mmol/mmol) en segunda orina de la mañana[90].

Edad (años)	Percentil 5	Percentil 95
0-0,5	0,07	0,22
0,5-1	0,06	0,17
1-2	0,05	0,13
2-3	0,04	0,10
3-5	0,03	0,08
5-7	0,03	0,07
7-17	0,02	0,06

la normalidad a 0,5 mmol/día/1,73 m^2. En la tabla 8, aparecen los valores sugeridos de normalidad para el cociente oxalato/creatinina.

Las diferentes guías indican que a la hora de analizar el oxalato hay que tener la precaución de que el paciente no esté en ese momento tomando suplementos de vitamina C para no elevar falsamente los niveles de oxalato, así como no prolongar más de 2 horas el análisis en laboratorio que lo elevaría por oxidación[102]. El ascorbato presente en la orina se convierte a oxalato a un pH > 4 y cuanto mayor es el pH mayor es la velocidad de la conversión.

No es necesaria la utilización de conservantes durante la recogida de la muestra si la muestra se conserva refrigerada durante la recogida. Incluso, si la muestra va a ser procesada inmediatamente, tampoco sería necesaria la adición de ningún tipo de conservante o estabilizante a la llegada al laboratorio ya que no hay diferencias estadísticamente significativas. Otros autores recomiendan la acidificación de todas las muestras, no solo para evitar la transformación del ascorbato en oxalato sino también para disolver los posibles cristales de oxalato cálcico que pueda contener la orina[12].

1.8. Calcio, fósforo y magnesio

El calcio (Ca) desempeña un papel fundamental en numerosos procesos vitales como la función neuromuscular, la contractilidad cardiaca, la coagulación de la sangre, la mineralización del hueso y distintas acciones hormonales. La concentración de Ca plasmático se sitúa entre 8,5 y 11,0 mg/dl en los menores de 1 año y entre 9,2 y 10,5 mg/dl en los niños y adolescentes por encima de esa edad[104]. El 40% del Ca plasmático está unido a proteínas por lo que, en situaciones de disminución de las mismas, debe ser corregido. Del resto, el 6% está unido a fosfatos, citrato y bicarbonato y el 54% es Ca iónico. El Ca iónico normal se sitúa entre 4,6-5,1 mg/dl.

La calciuria depende de la dieta, la edad, la zona geográfica, el metabolismo fósforo-calcio, la absorción intestinal y otros factores, todavía no bien conocidos. Puede determinarse en una micción aislada (calcio/creatinina en mg/mg) o en orina de 24 horas (mg/kg/día), existiendo buena correlación entre ambas. Se entiende que los límites máximos de calciuria diaria normal son, de forma absoluta, de 250 mg para la mujer y de 300 mg para el hombre, siendo variable en la edad pediátrica. De forma general, en niños, se define hipercalciuria una excreción diaria de calcio superior a 4 mg/kg/día objetivada con una dieta habitual de calcio y sodio[105,106]. Si utilizamos el cociente calcio/creatinina (Ca/Cr), los valores de referencia están establecidos en la segunda micción de la mañana en ayunas, con limites que varían según la edad (Tabla 9)[106]. El hecho de tratarse de una segunda micción puede dificultar la recogida en la práctica por los horarios de recogida de muestras en muchos centros. Otros valores sugeridos en otros estudios, son similares. Puede haber variabilidad en la normalidad por factores dietéticos y genéticos, que no queda reflejada aquí al no disponerse de estudios multicéntricos multinacionales.

TABLA 9. Valores de referencia urinarios de segunda micción de la mañana[106].

	Edad	mg/mg
Calcio/Creatinina	0-6 meses	< 0,8
	7-12 meses	< 0,6
	12-24 meses	< 0,5
	2-4 años	< 0,28
	> 4 años	< 0,20
Fosfato/Creatinina	0-2 años	0,80-2,00
	3-5 años	0,33-2,17
	5-7 años	0,33-1,49
	7-10 años	0,32-0,97
	10-14 años	0,22-0,86
Magnesio/Creatinina	1-2 años	0,09-0,37
	2-3 años	0,07-0,34
	3-5 años	0,07-0,29
	5-7 años	0,06-0,21
	7-10 años	0,05-0,18
	10-14 años	0,05-0,15

Su determinación es esencial en el estudio de litiasis renal. Ante un paciente con litiasis e hipercalciuria debe descartarse, en primer lugar, que esté afecto de hipercalcemia, en especial de hiperparatiroidismo primario. Si la calcemia es normal, se considera una hipercalciuria idiopática si se descartan la mayoría de tubulopatías de origen genético, que suelen cursar con alteraciones del equilibrio ácido-base, hipopotasemia, hipercloremia, hipomagnesemia o hipofosfatemia.

En el estudio de la litiasis puede ser de gran utilidad el cociente calcio/citrato, proponiéndose por muchos autores como el mejor parámetro en niños para predecir el riesgo de litiasis renal. De este modo, valores superiores a 0,33 mg/mg indican que la orina es potencialmente litógena, independientemente de la edad, el género y el momento de

recogida. Asimismo, podría ser útil como objetivo terapéutico[97,107,108]. Todo ello ya se ha comentado en el apartado relativo al citrato.

El fosfato (P) regula numerosos procesos enzimáticos y es un componente esencial de los ácidos nucleicos y las membranas fosfolipídicas. El 85% está en el hueso y menos del 1% está circulante. La concentración de fosfato sérico en plasma varía según la edad y es mayor a menor edad. Depende básicamente del aporte dietético y de la acción de la PTH, siendo en el túbulo proximal donde se reabsorbe la mayor parte. La excreción fraccional de fósforo (EFP) se expresa tradicionalmente por su complementario, la reabsorción tubular de fósforo: RTP (%) = 100 - EFP, aumentando el límite de normalidad con la edad (> 85-95%). El valor de referencia de la fosfaturia en orina de 24 horas es 12,4 ± 4,6 mg/kg/día.

El magnesio (Mg) es el segundo catión intracelular más abundante tras el potasio. Está implicado en la mayoría de procesos metabólicos (función mitocondrial, procesos inflamatorios e inmunológicos y actividad neuronal, neuromuscular y vasomotora) formando parte del ADN y la síntesis proteica. Aproximadamente, el 60% se encuentran en el hueso y el 27-39% en el compartimento intracelular. La concentración normal de Mg en plasma es de 1,8-2,4 mg/dl. El 30% está unido a proteínas y el 70% es difusible. El 40% del Mg ingerido se absorbe en el intestino delgado fundamentalmente en yeyuno e íleon.

El Mg se elimina vía renal, ya que las pérdidas digestivas y por el sudor son pequeñas en circunstancias normales. La mayor parte se reabsorbe en el túbulo, de modo que se excreta aproximadamente el 5% del Mg filtrado. El transporte tubular se modula por la concentración de Ca y Mg en plasma y el volumen extracelular. El valor de la magnesuria en orina de 24 horas es 2,1 ± 1,1 mg/kg/día[7,10,105,106,109-111].

Recomendaciones de Laboratorio[10,12,112,113]

Aunque las muestras de orina de 24 horas constituyen tradicionalmente la referencia para la determinación de la excreción de los metabolitos implicados en la litiasis renal, su dificultad para recogerlas en niños (y también en adultos) nos conduce a buscar otras alternativas. El periodo de mayor riesgo litogénico para sales cálcicas tiende a ser el nocturno, según se ha observado en diversos estudios y con diversas fórmulas. Esto se ha relacionado con un menor volumen de diuresis y menor citraturia, fundamentalmente. La correlación entre la excreción urinaria de calcio y el cociente calcio/creatinina es buena, pero, aun así, hay una cantidad significativa de pacientes que pueden ser clasificados erróneamente como hipercalciúricos o normocalciúricos usando la orina de micción. Esto se cumple en mayor medida para magnesio y fosfato. Por tanto, la orina de micción debe usarse con prudencia a la hora de diagnosticar anomalías metabólicas, al menos en valores normales cercanos al límite de lo considerado patológico. La orina de 12 horas nocturna parece detectar adecuadamente a la mayoría de pacientes con anomalías metabólicas urinarias relacionadas con las litiasis cálcicas en relación con la orina de 24 horas, aportando además información sobre el volumen de diuresis. Incluso, detecta más pacientes con excreción de citrato disminuida y cociente calcio/citrato en rango de riesgo de cristalización que la orina de 24 horas, tanto en individuos sanos como litiásicos. Es cierto que estarían por confirmarse los valores de normalidad en orina de 12 horas nocturnas en más estudios. Sin embargo, en otro trabajo, evaluando el riesgo litogénico mediante el *Bone Risk Index*, la orina que mejor diferenciaba a individuos sanos de litogénicos era la recogida entre 8 y 10 de la mañana (mejor área bajo la curva), en lo que podría considerarse prácticamente una orina de micción. Hay que tener en cuenta que se realizaba una recogida en periodos de 2 horas excepto uno largo de 0 a 6 horas por la noche, y el desayuno se tomaba a las 8:00; otras condiciones de recogida e ingesta, incluyendo diferentes tipos de alimento en el desayuno y en otras comidas, podrían dar otros valores. La orina de micción, en resumen, puede aportar información orientativa, especialmente como valoración de riesgo litogénico, pero debe interpretarse con cautela a la hora de diagnosticar alteraciones metabólicas.

Para reducir aún más la variabilidad interdiaria, se recomienda analizar, al menos, dos muestras separadas del mismo paciente, independientemente del tipo de muestra que se elija. En el caso de las muestras de orina de micción, deberán transportarse al laboratorio en el periodo transcurrido entre las 2 y 3 horas siguientes a su recolección, preferiblemente refrigeradas. No es recomendable acidificar la orina si las muestras se analizan en el mismo día; en el caso de que haya que almacenarlas, se recomienda añadir 0,5 ml de HCl 5 N.

El laboratorio que realice el análisis de las muestras deberá tener rangos de referencia ajustados por edad para la muestra elegida, en el caso de la orina de micción.

2. Consideraciones generales sobre los distintos tipos de muestras

2.1. Recogida de la orina de 24 horas

La obtención de la orina, a diferencia de otros tipos de muestra, depende fundamentalmente de la colaboración del paciente. Por este motivo, resulta fundamental instruirlo respecto a las condiciones óptimas de recogida y transmitirle la responsabilidad de la obtención de una orina de calidad que repercutirá en los resultados que de ella se deriven. La instrucción del paciente, por tanto, será clave para permitir la obtención de una muestra adecuada, requiriéndose además unos procedimientos estandarizados para producir intervalos de referencia consistentes y límites de decisión para la interpretación armonizada de los resultados.

Debido a los avances tecnológicos, los errores más frecuentes no se producen en el análisis de la muestra sino en

su recolección, transporte y procesamiento preanalítico en el laboratorio[114].

El número de magnitudes que pueden cuantificarse en la orina es elevado y cada uno de ellos puede necesitar unas condiciones especiales de recogida, almacenamiento y conservación. El laboratorio es el máximo responsable de la calidad de las muestras, por lo que deberá jugar un papel principal en la gestión de todas las etapas de la fase preanalítica, incluyendo la cita del paciente, los contenedores y conservantes a utilizar, la información al paciente para la recogida de la orina, etc.

Ante la necesidad de estandarizar los procedimientos de recogida, transporte, manejo y análisis de las muestras de orina se elaboraron guías internacionales como la *European Urinalysis Guidelines* (2000) bajo el auspicio de la *European Confederation of Laboratory Medicine* (ECLM)[114] o la GP16-a3 *Urinalysis; Approved Guideline - Third Edition* (2009) del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) [115]. Estas guías tienen el reconocimiento internacional y deben ser adaptadas a cada laboratorio según sus circunstancias.

Las principales recomendaciones que habría que tener en consideración para conseguir una muestra de orina de calidad hacen referencia a los diferentes aspectos del proceso preanalítico y fueron recogidas en un trabajo de la Comisión de Función Renal de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC^{ML})[116]:

- En la petición y citación de una analítica de orina deberán tenerse en cuenta los requerimientos de recogida, así como las incompatibilidades de diferentes analitos en un único recipiente.
- El laboratorio deberá entregar instrucciones escritas con información gráfica para la correcta recogida de la orina, así como proporcionar los envases de recogida adecuados.
- El laboratorio deberá asegurarse de que el paciente ha entendido esa información y de que este es consciente de la importancia de seguir las instrucciones.
- Las muestras de orina deberán ser entregadas en su totalidad al laboratorio y que este sea el encargado de su manipulación.
- En la recepción de las orinas el laboratorio deberá verificar que han sido recogidas correctamente, y tener descritos criterios de rechazo de las muestras.

Procedimiento de recogida de la orina de 24 horas

Hay protocolos que recomiendan que la recogida sea de 8 a 8 de la mañana del día siguiente por comodidad para el paciente, pero también son válidas las orinas que se recogen en otros horarios siempre que el periodo de recolección sea el convenido, generalmente 24 horas.

Proponemos dos procedimientos de recogida de orina de 24 horas según las recomendaciones de las diferentes guías clínicas[116]:

- *Procedimiento tradicional:* habitualmente se recomienda que la recogida del espécimen de orina de 24 horas se inicie al levantarse por la mañana del día anterior a la cita en el laboratorio. Esa primera orina se descartará en el váter y a partir de ese momento, durante las 24 horas siguientes, el paciente deberá ir recogiendo en el contenedor toda la orina emitida, incluyendo la de la primera micción de la mañana del día de la cita en el laboratorio. Este procedimiento hace incompatible la entrega, en el mismo día de la cita, de la orina de 24 horas junto con la primera orina de la mañana.
- *Procedimiento alternativo:* este sistema permite la entrega de ambos especímenes (24 horas y primera orina de la mañana) en la misma cita, y de este modo evita al paciente la molestia de tener que desplazarse dos días distintos al centro de extracción para entregar las dos orinas. Consiste en iniciar la recogida de la orina de 24 horas en cualquier momento dos días antes de la fecha de la cita, por ejemplo, al acostarse. Justo antes de irse a la cama, el paciente orinará directamente en el váter y anotará la hora exacta en el recipiente. A partir de ese momento iniciará la recogida completa de la orina durante 24 horas. Al día siguiente antes de acostarse, exactamente a la misma hora en que se inició la recogida el día anterior, el paciente orinará por última vez incluyendo esta porción en el contenedor de 24 horas. A la mañana siguiente, es decir, el día de la cita en el laboratorio, al levantarse de la cama recogería la orina de una micción, siguiendo el procedimiento habitual de porción media de la primera orina de la mañana tras lavado de genitales externos. Podría ser propuesto como único procedimiento de recogida de orina de 24 horas para simplificar y facilitar la transmisión de la información, haya que recoger o no la primera orina de la mañana.

En el momento de recoger la orina para determinaciones en 24 horas, el paciente no debe tener infección, hematuria macroscópica ni obstrucción urinaria, ni tampoco debe coincidir con el episodio agudo (cólico renal, cálculo en progresión por las vías urinarias) ni con terapias invasivas para los cálculos, recomendando un mínimo de 20 días después del evento[45]. Durante el periodo de recogida de orina, el paciente debe seguir su dieta e ingesta líquida habitual, y no debe modificar sus hábitos de vida familiar, social y laboral. También debe suprimirse, en días previos, toda la medicación que tenga influencia en la litogénesis, excepto los tratamientos habituales para la litiasis que esté recibiendo el paciente, si se trata de una analítica de seguimiento.

Problemas con la recogida de la orina de 24 horas

Tradicionalmente, y en la mayoría de las recomendaciones actuales sobre la evaluación metabólica de los pacientes con urolitiasis, se destaca el importante papel del análisis de orina de 24 horas. Debido a la variabilidad de este tipo

de muestras algunas sociedades recomiendan confirmar los resultados encontrados en una muestra de orina, si bien no hay unanimidad. La guía clínica de la EAU recomienda dos muestras[8] y la de la AUA una o dos muestras[27]. Parece evidente que, cuanto mayor sea el número de muestras necesario, menor va a ser el cumplimiento, pero mayor la representatividad de las muestras.

La mayoría de los protocolos actuales proponen la recogida de dos muestras de orina de 24 horas para la evaluación inicial, bajo una dieta libre, con el fin de aumentar las posibilidades de detección de alteraciones metabólicas.

Sin embargo, es importante enfatizar que, independientemente del número de recolecciones de orina usadas para el análisis, este método de muestreo solo proporciona información sobre la composición promedio de la orina durante todo el periodo de recolección. En consecuencia, no se ha establecido si todos los formadores de cálculos recurrentes se benefician de la recolección de orina de 24 horas[8]. A pesar de esto, se ha demostrado que casi el 90% de los pacientes evaluados presentan una o varias alteraciones metabólicas asociadas. Se piensa que, en aquellos pacientes que no se detecta ninguna alteración, esto puede ser debido a errores de metodología como inadecuada recolección de orina durante las 24 horas, modificaciones de la dieta y estilo de vida habituales del paciente, no supresión de medicación potencialmente litogénica, episodio clínico de litiasis muy reciente, incorrecta manipulación o contaminación bacteriana de las muestras y retrasos en el procesamiento desde su entrega al laboratorio.

Aunque el consejo para los pacientes siempre debe ser que la recolección de orina se realice en condiciones tan normales como sea posible, la experiencia ha demostrado que la orina comúnmente es recogida durante los fines de semana o en otros días cuando las condiciones no necesariamente reflejan la actividad normal entre semana[117].

Los pacientes pueden tener periodos de alto riesgo ocasionales y muy específicos que, por esta misma razón, permanece sin ser detectado si la recolección no es llevada a cabo en relación directa con dichos periodos. Por ejemplo, se supone que la baja ingesta de líquidos durante las actividades deportivas o el ejercicio intenso pueden dar a corto plazo picos de supersaturación u otras anomalías de la orina. Este último problema solo puede resolverse mediante un interrogatorio apropiado en la historia clínica y, en consecuencia, adaptarlo a los procedimientos analíticos.

La demostración de altos niveles de sobresaturación en la orina de 24 horas ciertamente refleja la presencia de periodos con picos de riesgo de cristalización, pero no es posible con este muestreo saber cuándo ocurren estos periodos particulares[98,118].

Otro punto que debe tenerse en cuenta es el hecho de que los pacientes, al recolectar la orina, beben más de lo normal. En consecuencia, los volúmenes de orina a veces son más grandes de lo esperado, por lo que es aconsejable preguntar a los pacientes si este periodo fue representativo de la ingesta de líquidos habitual.

Las condiciones bajo las cuales el paciente almacena la orina durante el periodo de recolección también son de gran importancia. La orina debe almacenarse refrigerada a una temperatura inferior a 8°C durante la recolección para evitar el crecimiento bacteriano y este sería el método de conservación recomendado[80,81]. De lo contrario sería necesaria la utilización de conservantes como timol al 5% en isopropanol. La utilización de conservantes ácidos como el ácido clorhídrico (2 N) o el ácido bórico (10 g) produciría la precipitación del ácido úrico y no sería aconsejable, ya que serían necesarias varias muestras de orina de 24 horas. Para evitar la utilización de varias muestras de orina se han sugerido algunas estrategias como dividir la orina de 24 horas en una muestra diurna de 16 horas que se acidifica y una muestra de orina nocturna de 8 horas para la medición del pH y urato[119]. También se ha propuesto que una muestra de orina de 12 horas puede usarse en niños, si bien quizás no en el diagnóstico inicial, al menos en el seguimiento, según las características de las anomalías encontradas[107], ya que falta evidencia en cuanto a los valores de referencia en esta muestra. La utilización de la orina nocturna de 8 horas o de primera micción es una alternativa en pacientes en los que la recogida de la orina de 24 horas se hace complicada, como en los niños, relacionando la tasa de excreción con la creatinina.

2.2. Recogida de orina aislada

El error preanalítico en las muestras de orina reciente es difícil de detectar, por ello es importante que los laboratorios tengan procesos para garantizar el cumplimiento de las mejores prácticas en la recolección, manejo y transporte.

La muestra de la primera hora de la mañana es la muestra de orina más recomendada y con frecuencia solicitada y contiene una gran cantidad de información, pero el desconocimiento o poco cuidado que se hace de su recolección hace que los errores analíticos sean muy frecuentes. Es conocida también como orina de ocho horas u orina de primera hora de la mañana[115].

Siempre es importante solicitar la primera orina de la mañana, puesto que al ser la más concentrada es más fácil encontrar los elementos propios de la muestra por lo que la capacidad de diagnóstico está aumentada. También podemos destacar que al prescribir la primera orina de la mañana estará menos influida por las dietas y el ejercicio físico. Sin embargo, solicitar otras muestras posprandiales o en otras condiciones concretas pueden evidenciar situaciones de riesgo litogénico.

Dada la comodidad de este tipo de muestras, se ha ido ampliando en los últimos tiempos la lista de magnitudes que contemplan el uso de la orina reciente, sea por la situación

o sea por tener el analito expresado en cociente analito/creatinina.

El volumen de orina necesario para realizar el estudio sistemático de la orina incluido el sedimento oscila entre 8 y 12 ml. Sin embargo, en los niños pequeños o en pacientes que tengan oligoanuria es muy frecuente encontrar que las muestras recolectadas en un momento puntual son de un volumen inferior a este. Se debe valorar este hecho al hacer el sedimento pues se puede pasar de los 10 ml exigidos a valores claramente inferiores y tener en cuenta el peso que este factor tendrá en la valoración diagnóstica[120].

Procedimiento de recogida de orina aislada

Se informará debidamente al paciente sobre las condiciones de cómo debe recoger la muestra, entregándole las instrucciones por escrito. Estas deben ser muy gráficas, con ilustraciones, que permitan una comprensión fácil por parte del paciente y sus tutores, además de ser explicadas verbalmente.

Se le entregarán al paciente los contenedores para la recogida de los especímenes de orina que se deberían proporcionar junto con las instrucciones, con el fin de evitar el uso de recipientes inadecuados. Consideramos útiles los contenedores con dispositivos de transferencia a los tubos de recogida por el sistema de vacío; estos presentan numerosas ventajas en cuanto a la facilidad de manejo, ya que permiten el llenado de tantas alícuotas como sean necesarios de forma fácil, rápida e higiénica, evitando los riesgos de derramamiento, contaminación, olores, exposiciones accidentales a la orina con el peligro de contagios, etc.

Instrucciones genéricas:

1. El día de la cita, al levantarse por la mañana, lávese las manos y los genitales externos con jabón. Después, aclárese con abundante agua y séquese con una toalla limpia y seca.
2. Desprecinte el contenedor y destápelo.
3. Empiece a orinar en el váter y recoja en el contenedor de la orina la porción media de la micción.
4. Tape el contenedor y acuda al laboratorio para entregarlo.

En el caso de los pacientes pediátricos que no controlen adecuadamente la micción o recién nacidos, se deben utilizar las bolsas colectoras con adhesivos hipoalergénicos que se cambiarán cada 20 minutos para evitar las contaminaciones.

Instrucciones:

1. Lave y seque cuidadosamente los genitales y el área perineal.
2. Coloque la bolsa de plástico o el colector estéril con ayuda de los adhesivos.
3. Retire la bolsa en cuanto el niño haya orinado. Métala en un recipiente, tápela y entréguela en el laboratorio.
4. Si en 20 minutos el niño no ha orinado, retire la bolsa y repita de nuevo el proceso desde el principio.

ANÁLISIS DE LOS CÁLCULOS URINARIOS

La composición bioquímica del cálculo y su ultraestructura proporcionan información sobre los factores implicados en su génesis[44]. Por ello, es deseable recuperar el cálculo para su análisis tanto si la expulsión es espontánea (con o sin litotricia previa) como si se obtiene por técnicas de endourología o cirugía abierta[26]. Se debe instruir en este sentido tanto al paciente, especialmente si está en su domicilio, como al personal sanitario encargado de su cuidado en medio hospitalario[12].

El cálculo debe ser remitido en un recipiente en seco al laboratorio para evitar su disolución, aunque sea parcial, o cambios en su composición por interacción con el disolvente (esto incluye no enviarlo en orina).

Se pueden utilizar diversas técnicas analíticas. El análisis mediante reactivos químicos no se recomienda, ya que proporciona información insuficiente (solo sobre los componentes y no sobre la estructura y proporciones de los mismos en el caso de cálculos mixtos). Además, la probabilidad de errores es inaceptable, especialmente si el cálculo tiene varios componentes (lo cual es frecuente)[12,121].

La microscopía estereoscópica requiere de personal entrenado, pero puede identificar los componentes, la estructura superficial e interna, y si hay punto de anclaje a la papila, a un coste aceptable.

La espectrometría de infrarrojos conlleva un coste más alto y requiere un laboratorio con personal especializado. Por tanto, es necesario un volumen de muestras (para esta u otras finalidades) que permita rentabilizar costes. Permite identificar los componentes del cálculo y trabajar con muestras pequeñas.

La microscopía electrónica de barrido (a menudo acoplada a análisis por dispersión de rayos X) tiene un coste alto y requiere personal especializado. Permite identificar componentes y dar imágenes detalladas de la estructura.

En general, balanceando las ventajas e inconvenientes, sería recomendable el estudio con microscopía estereoscópica, apoyado siempre que sea posible en espectrometría de infrarrojos[121,122]. Por ello, los cálculos renales deberían ser analizados en laboratorios especializados. Así pues, tanto por criterios de eficiencia como de coste-beneficio, se debería centralizar el análisis de las muestras procedentes de una determinada área geográfica.

RECOMENDACIONES Y PUNTOS CLAVE

Dada la mayor prevalencia de anomalías metabólicas y elevada tasa de recurrencia, en todos los niños y adolescentes con litiasis renal se debe realizar un estudio metabólico completo. Este debería realizarse en condiciones habituales de ingesta y hábitos generales de vida, y al menos 20 días después de episodios de infección urinaria o cólico renal.

El estudio metabólico debería incluir una bioquímica en sangre y en orina de 24 horas. Dada la elevada variabilidad

en la recogida de la orina de 24 horas y de la eliminación de muchos solutos y del volumen urinario entre distintos días, el estudio metabólico debería incluir varias muestras urinarias de días diferentes, al menos dos.

En los pacientes no continentes podría sustituirse la orina de 24 horas por orina de micción, teniendo en cuenta la posible falta de concordancia en cuanto a la presencia o ausencia de anomalías metabólicas. Esta falta de concordancia podría venir tanto del uso de distintos tipos de muestra como del diagnóstico por excreción urinaria del soluto o por cociente soluto/creatinina. También parece recomendable la determinación de los parámetros mencionados previamente en muestras de varios días diferentes.

El riesgo litogénico de la orina varía a lo largo del día en función de las concentraciones de solutos, volúmenes urinarios y pH. No hay consenso sobre cómo evaluar esto, pero parece que la recogida de muestras de orina fraccionadas por periodos de tiempo podría ayudar a caracterizar mejor las anomalías metabólicas y los periodos de riesgo litogénico. La citraturia, el volumen urinario y el pH son menores por la noche y, sin embargo, aumenta la concentración de solutos litogénicos, por lo que resulta un periodo de riesgo incrementado y podría ser útil la recogida de la primera orina de la mañana. Para evaluar los efectos de la ingesta y la respuesta a la misma en la eliminación del calcio podría ser adecuada la recogida de orinas posprandiales tras una ingesta rica en calcio (por ejemplo, lácteos).

Orinas de periodos de tiempo inferiores a 24 horas podrían ser útiles en el seguimiento de los pacientes si tienen anomalías metabólicas sin variabilidad circadiana o si el periodo de tiempo escogido representa la fase de mayor riesgo litogénico (por ejemplo, ejercicio físico).

La medición del pH debería realizarse mediante peachímetros (de laboratorio o en aparatos desarrollados para automedida por el paciente) si la técnica está disponible o mediante tiras reactivas específicas para pH. Las tiras multirreactivas para el sistemático de orina podrían ser una alternativa aceptable siguiendo las especificaciones técnicas, si bien podrían resultar inexactas en pacientes que precisaran un control estricto. Debería considerarse la posibilidad de determinar este parámetro en varias muestras a lo largo del día, para identificar periodos de mayor riesgo litogénico asociados a este parámetro.

Es preciso tomar medidas para la conservación de la muestra de orina de 24 horas (o de periodos inferiores que no sean una orina aislada que se procese tras su recogida). La adición de inhibidores del crecimiento bacteriano, como el timol o la conservación en frío, parecen opciones válidas.

No es preciso recoger orina separada en recipientes con y sin adición de acidificante. De hecho, esto impide determinar todos los solutos en una misma muestra y, dada la variabilidad interdía, dificulta el cálculo del riesgo litogénico. A su llegada al laboratorio, se puede separar en varias alícuotas y acidificar las que se destinen a determinación de calcio, fosfato, magnesio y oxalato, si no se van a procesar inmediatamente. Parece recomendable agitar la muestra antes de su procesado para suspender posibles precipitados. Para un correcto estudio del úrico, en caso de no procesarse inmediatamente la orina, sería conveniente alcalinizarla y podría ser preciso calentarla previamente a su análisis.

El análisis de los cálculos urinarios mediante reactivos da insuficiente información y posibles errores, especialmente en lo cálculos con varios componentes. El estudio de los cálculos urinarios debe realizarse por microscopía estereoscópica, espectrofotometría de infrarrojos o microscopía electrónica de barrido con microanálisis por difracción de rayos X, o por varias técnicas si es posible. Deberían ser realizadas e interpretadas por profesionales con formación específica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hernandez JD, Ellison JS, Lendvay TS. Current trends, evaluation, and management of pediatric nephrolithiasis. JAMA Pediatr. 2015; 169(10): 964-70.
2. Moreira Guimarães Penido MG, de Sousa Tavares M. Pediatric primary urolithiasis: Symptoms, medical management and prevention strategies. World J Nephrol. 2015; 4(4): 444-54.
3. Edvardsson VO, Ingvarsdottir SE, Palsson R, Indridason OS. Incidence of kidney stone disease in Icelandic children and adolescents from 1985 to 2013: results of a nationwide study. Pediatr Nephrol. 2018; 33(8): 1375-84.
4. Pietropaolo A, Proietti S, Jones P, et al. Trends of intervention for paediatric stone disease over the last two decades (2000-2015): a systematic review of literature. Arab J Urol. 2017; 15: 306-11.
5. Gambaro G, Croppi E, Coe F, et al. Metabolic diagnosis and medical prevention of calcium nephrolithiasis and its systemic manifestations: a consensus statement. J Nephrol. 2016; 29(6): 715-34.
6. Gouru VR, Pogula VR, Vaddi SP, et al. Metabolic evaluation of children with urolithiasis. Urol Ann. 2018; 10(1): 94-9.
7. Hoppe B, Kemper MJ. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. Pediatr Nephrol. 2010; 25: 403-13.
8. Skolarikos A, Straub M, Knoll T, et al. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines. Eur Urol. 2015; 67(4): 750-63.
9. Lancina Martín JA. Estudio metabólico. Cómo hacerlo accesible, útil y generalizado. Arch Esp Urol. 2017; 70(1): 71-90.
10. Sáez-Torres C, Rodrigo D, Grases F, et al. Urinary excretion of calcium, magnesium, phosphate, citrate, oxalate, and uric acid by healthy schoolchildren using a 12-h collection protocol. Pediatr Nephrol. 2014; 29(7): 1201-8.
11. Hoppe B. Editorial commentary: Urinary excretion of calcium, magnesium, phosphate, citrate, oxalate, and uric acid by healthy schoolchildren using a 12-h collection protocol. Pediatr Nephrol. 2014; 29(11): 2065-7.

12. Morales LJ, Salvador G, Pedret V, Llop ES. Muestras de orina de 24 horas y orina reciente para la medición de las magnitudes biológicas más comunes. Barcelona: Comité de Comunicación de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio; 2017.
13. Grases F, Rodriguez A, Costa-Bauza A, et al. Factors associated with the lower prevalence of nephrolithiasis in children compared with adults. Urology. 2015; 86(3): 587-92.
14. Scales CDJ, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS. Prevalence of kidney stones in the United States. Eur Urol. 2012; 62(1): 160-5.
15. Sharma AP, Filler G. Epidemiology of pediatric urolithiasis. Indian J Urol. 2010; 26(4): 516-22.
16. Novak TE, Lakshmanan Y, Trock BJ, et al. Sex prevalence of pediatric kidney stone disease in the United States: an epidemiologic investigation. Urology. 2009; 74(1): 104-7.
17. Monico CG, Milliner DS. Genetic determinants of urolithiasis. Nat Rev Nephrol. 2012; 8(3): 151-62.
18. García-Nieto V, Luis-Yanes MI, Fraga Bilbao F. Litiasis renal. Nefrología al Día. 2018. doi:10.1157/13068212
19. Cano-Castiñeira R, Carrasco-Valiente J, Pérula-de-Torres LA, et al. Prevalencia de la litiasis renal en Andalucía: resultados del estudio PreLiRenA. Actas Urológicas Españolas. 2015; 39(1): 26-31.
20. Romero V, Akpinar H, Assimos D. Hospital L. Kidney Stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. Rev Urol. 2010; 12: e86-96.
21. Cameron MA, Sakhaee K, Moe OW. Nephrolithiasis in children. Pediatr Nephrol. 2005; 20(11): 1587-92.
22. Areses Trapote R, Urbieta Garagorri MA, Ubetagoyena Arrieta M, et al. Evaluación de la enfermedad renal litiásica. Estudio metabólico. An Pediatr. 2004; 61(5): 418-45.
23. Jaeschke R, Williams JW, Craig J. GRADE: grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. BMJ. 2008; 336: 1106-10.
24. Milose JC, Kaufman SR, Hollenbeck BK, et al. Prevalence of 24-hour urine collection in high risk stone formers. J Urol. 2014; 191(2): 376-80.
25. Türk C, Petřik A, Sarica K, et al. EAU Guidelines on Urolithiasis. Eur Assoc Urol. 2013; 69(3): 475-82.
26. Türk C, Petřík A, Sarica K, et al. EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis. Eur Urol. 2016; 69(3): 468-74.
27. Pearle MS, Goldfarb DS, Assimos DG, et al. Medical management of kidney stones: AUA guideline. J Urol. 2014; 192(2): 316-24.
28. Skolarikos A, Straub M, Knoll T, et al. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines. Eur Urol. 2015; 67(4): 750-63.
29. Trinchieri A, Ostini F, Nespoli R, et al. A prospective study of recurrence rate and risk factors for recurrence after a first renal stone. J Urol. 1999; 162(1): 27-30.
30. Straub M, Strohmaier WL, Berg W, et al. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the upcoming German Urolithiasis Guideline. World J Urol. 2005; 23(5): 309-23.
31. Tiselius HG. Possibilities for preventing recurrent calcium stone formation: principles for the metabolic evaluation of patients with calcium stone disease. BJU Int. 2001; 88(2): 158-68.
32. Cameron M, Maalouf NM, Poindexter J, et al. The diurnal variation in urine acidification differs between normal individuals and uric acid stone formers. Kidney Int. 2012; 81(11): 1123-30.
33. Fink HA, Wilt TJ, Eidman KE, et al. Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline. Ann Intern Med. 2013; 158(7): 535-43.
34. Parks JH, Coe FL. Evidence for durable kidney stone prevention over several decades. BJU Int. 2009; 103(9): 1238-46.
35. Moe OW, Pearle MS, Sakhaee K. Pharmacotherapy of urolithiasis: Evidence from clinical trials. Kidney Int. 2011; 79(4): 385-92.
36. Parks JH, Coe FL, Evan AP, Worcester EM. Clinical and laboratory characteristics of calcium stone-formers with and without primary hyperparathyroidism. BJU Int. 2009; 103(5): 670-8.
37. Prié D, Huart V, Bakouh N, et al. Nephrolithiasis and osteoporosis associated with hypophosphatemia caused by mutations in the type 2a sodium-phosphate cotransporter. N Engl J Med. 2002; 347(13): 983-91.
38. Kočvara R, Plasgura P, Petřík A, et al. A prospective study of nonmedical prophylaxis after a first kidney stone. BJU Int. 1999; 84(4): 393-8.
39. Werness PG, Brown CM, Smith LH, Finlayson B. EQUIL2: a BASIC computer program for the calculation of urinary saturation. J Urol. 1985; 134(6): 1242-4.
40. Laube N, Schneider A, Hesse A. A new approach to calculate the risk of calcium oxalate crystallization from unprepared native urine. Urol Res. 2000; 28(4): 274-80.
41. Laube N, Labedzke V, Hergarten S, Hesse A. Determination of urinary calcium-oxalate formation risk with BONN-Risk-Index and EQUIL applied to a family. J Chem Inf Comput Sci. 2002; 42(3): 633-9.
42. Tiselius HG. An improved method for the routine biochemical evaluation of patients with recurrent calcium oxalate stone disease. Clin Chim Acta. 1982; 122(3): 409-18.
43. Pak CY, Skurla C, Harvey J. Graphic display of urinary risk factors for renal stone formation. J Urol. 1985; 134(5): 867-70.
44. Cloutier J, Villa L, Traxer O, Daudon M. Kidney stone analysis: "Give me your stone, I will tell you who you are!" World J Urol. 2014; 33(2): 157-69.
45. Norman RW, Bath SS, Robertson WG, Peacock M. When should patients with symptomatic urinary stone disease be evaluated metabolically? J Urol. 1984; 132(6): 1137-9.
46. Robertson WG. Dietary recommendations and treatment of patients with recurrent idiopathic calcium stone disease. Urolithiasis. 2016; 44(1): 9-26.
47. Ilyas R, Chow K, Young JG. What is the best method to evaluate urine ph? a trial of three urinary ph measurement methods in a stone clinic. J Endourol. 2015; 29(1): 70-4.
48. Grases F, Rodriguez A, Berga F, et al. A new device for simple and accurate urinary pH testing by the Stone-former patient. Springerplus. 2014; 3: 1-5. Disponible en: http://www.springerplus.com/content/3/1/209.
49. Cook JD, Strauss KA, Caplan YH, et al. Urine pH: the effects of time and temperature after collection*. J Anal Toxicol. 2007; 31(8): 486-96.
50. Oster JR, Lopez R, Perez GO, et al. The stability of pH, PCO2, and calculated [HCO3] of urine samples collected under oil. Nephron. 1988; 50(4): 320-4.

51. Srivastava T, Kainer G. Collection under paraffin is not necessary for stability of urine pH over 24 h. Pediatr Nephrol. 2004; 19(2): 169-71.
52. Hughes P. The CARI guidelines. Kidney stones: metabolic evaluation. Nephrology (Carlton). 2007; 12 (Suppl 1): 2006-8.
53. Goldfarb DS. Reconsideration of the 1988 NIH Consensus Statement on Prevention and Treatment of Kidney Stones: Are the Recommendations Out of Date? Rev Urol. 2002; 4(2): 53-60.
54. Abbott JE, Miller DL, Shi W, et al. Optimization of urinary dipstick pH: are multiple dipstick pH readings reliably comparable to commercial 24-hour urinary pH? Investig Clin Urol. 2017; 58(5): 378-82.
55. Tiselius HG, Daudon M, Thomas K, Seitz C. Metabolic work-up of patients with urolithiasis: indications and diagnostic algorithm. Eur Urol Focus. 2017; 3(1): 62-71.
56. Kwong T, Robinson C, Spencer D, et al. Accuracy of urine pH testing in a regional metabolic renal clinic: Is the dipstick accurate enough? Urol Res. 2013; 41(2): 129-32.
57. Omar M, Sarkissian C, Jianbo L, et al. Dipstick spot urine pH does not accurately represent 24 hour urine pH measured by an electrode. Int Braz J Urol. 2016; 42(3): 546-9.
58. Hellerstein S, Simon SD, Berenbom M, et al. Creatinine excretion rates for renal clearance studies. Pediatr Nephrol. 2001; 16(8): 637-43.
59. Johner SA, Boeing H, Thamm M, Remer T. Urinary 24-h creatinine excretion in adults and its use as a simple tool for the estimation of daily urinary analyte excretion from analyte/creatinine ratios in populations. Eur J Clin Nutr. 2015; 69(12): 1336-43.
60. Yang EM, Yoon BA, Kim SW, Kim CJ. Clinical utility of spot urine protein-to-creatinine ratio modified by estimated daily creatinine excretion in children. Pediatr Nephrol. 2017; 32(6): 1045-51.
61. Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, et al. Sensitivity and specificity of published strategies using urinary creatinine to identify incomplete 24-h urine collection. Nutrition. 2008; 24(1): 16-22.
62. John KA, Cogswell ME, Campbell NR, et al. Accuracy and usefulness of select methods for assessing complete collection of 24-hour urine: a systematic review. J Clin Hypertens. 2016; 18(5): 456-67.
63. De Keyzer W, Huybrechts I, Dekkers ALM, et al. Predicting urinary creatinine excretion and its usefulness to identify incomplete 24h urine collections. Br J Nutr. 2012; 108(6): 1118-25.
64. Martin MD, Woods JS, Leroux BG, et al. Longitudinal urinary creatinine excretion values among preadolescents and adolescents. Transl Res. 2008; 151(1): 51-6. doi:10.1016/j.trsl.2007.10.001
65. Wang W, Du C, Lin L, et al. Anthropometry-based 24-h urinary creatinine excretion reference for Chinese children. PLoS One. 2018; 13(5): e0197672.
66. Remer T, Neubert A, Maser-Gluth C. Anthropometry-based reference values for 24-h urinary creatinine excretion during growth and their use in endocrine and nutritional research. Am J Clin Nutr. 2002; 75(3): 561-9.
67. Franz S, Skopp G, Boettcher M, Musshoff F. Creatinine excretion in consecutive urine samples after controlled ingestion of water. Drug Test Anal. 2019; 11(3): 435-40.
68. Neubert A, Remer T. The impact of dietary protein intake on urinary creatinine excretion in a healthy pediatric population. J Pediatr. 1998; 133(5): 655-9.
69. Carbonell JM, Vázquez Martul M, Baeza J, et al. Excreción urinaria de calcio y sodio en niños normales. Nefrologia. 1999; XIX(3): 223-30.
70. Negri AL, Spivacow FR, Del Valle EE. La dieta en el tratamiento de la litiasis renal bases fisiopatológicas. Med. 2013; 73(3): 267-71.
71. Ubetagoyena Arrieta M, Corera Casty MN, Martínez Saenz De Jubera J, et al. Evaluación del perfil de riesgo litógeno en niños con litiasis renal. Arch Esp Urol. 2015; 68(4): 429-34.
72. Kovacevic L, Wolfe-Christensen C, Edwards L, et al. From hypercalciuria to hypocitraturia - A shifting trend in pediatric urolithiasis? J Urol. 2012; 188(4 suppl.): 1623-7.
73. Ticinesi A, Nouvenne A, Maalouf NM, et al. Salt and nephrolithiasis. Nephrol Dial Transplant. 2016; 31(1): 39-45.
74. Ilich JZ, Blanusa M, Orlic ZC, et al. Comparison of calcium, magnesium, sodium, potassium, zinc, and creatinine concentration in 24-h and spot urine samples in women. Clin Chem Lab Med. 2009; 47(2): 216-21.
75. Polito C, La Manna A, Maiello R, et al. Urinary sodium and potassium excretion in idiopathic hypercalciuria of children. Nephron. 2002; 91(1): 7-12.
76. Jain P. Effect of gender, genotype, and dietary sodium chloride on urinary calcium and bone mineral content. 2000. Disponible en: https://pdfs.semanticscholar.org/9139/e2b21d96c4e0dcba24cfa2e525f682c81831.pdf
77. Rodriguez-Soriano J, Ubetagoyena M, Vallo A. Transtubular potassium concentration gradient: a useful test to estimate renal aldosterone bio-activity in infants and children. Pediatr Nephrol. 1990; 4(2): 105-10.
78. Schwartz G. Clinical assessment of renal function. In: Kher K, Schnaper H, Makker S, eds. Clinical Pediatric Nephrology. 2nd ed. Oxon-UK; 2007. p. 71-93.
79. Copelovitch L. Urolithiasis in children. Medical approach. Pediatr Clin NA. 2012; 59(4): 881-96.
80. Yilmaz G, Yilmaz FM, Hakligör A, Yücel D. Are preservatives necessary in 24-hour urine measurements? Clin Biochem. 2008; 41(10-11): 899-901.
81. Ribeiro Nogueira Ferraz R, Calabria Baxmann A, Gorayb Ferreira L, et al. Preservation of urine samples for metabolic evaluation of stone-forming patients. Urol Res. 2006; 34(5): 329-37.
82. Llamazares-Azuara L, Rodríguez-Martínez M, González-Castillo C, Blanco-Varela M. Efecto del uso de conservador antes o después de la colección urinaria de 24 horas sobre la cuantificación de diferentes analitos. Bioquimia. 2007; 32(1): 10-4.
83. Morales-García L, Ventura-Pedret E, Solé-Llop E. Urato. En: Muestras de orina de 24 horas y orina reciente para la medición de las magnitudes biológicas más comunes. SEQC-ML; 2017. p. 201-23.
84. Wu W, Yang D, Tiselius HG, et al. Collection and storage of urine specimens for measurement of urolithiasis risk factors. Urology. 2015; 85(2): 299-303.
85. Yamakita JI, Yamamoto T, Moriwaki Y, et al. Effect of urine storage on urinary uric acid concentrations. Ann Clin Biochem. 2000; 37(3): 355-9.
86. Simkin PA. When, why, and how should we quantify the excretion rate of urinary uric acid? J Rheumatol. 2001; 28(6): 1207-10.

87. Yu K, Luo S, Tsai W, Huang Y. Intermittent elevation of serum urate and 24-hour urinary uric acid excretion. Rheumatology. 2004; 43(12): 1541-5.
88. Areses R, Urbieta M, Arriola M, et al. Estudio HAURTXO. Valores de referencia del ácido úrico en sangre y orina en la infancia. Nefrología. 1991; 11(4): 321-6.
89. Pérez F, Loza E, García de Yébenes MJ, Rosario MP, eds. Grupo GuipClinGot (Sociedad Española de Reumatología). Guía de Práctica Clínica para el manejo de la gota, 1ª ed. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2012. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_526_Manejo_gota_compl.pdf.
90. Matos V, Van Melle G, Werner D, et al. Urinary oxalate and urate to creatinine ratios in a healthy pediatric population. Am J Kidney Dis. 1999; 34(2): 1-6.
91. Stapleton FB, Nash DA. A screening test for hyperuricosuria. J Pediatr. 1983; 102: 88-90.
92. Puig J, Torres R, De Miguel E, et al. Uric acid excretion in healthy subjects: a nomogram to assess the mechanisms underlying purine metabolic disorders. Metabolism. 2012; 61(4): 512-8.
93. Buitrago LM, Cruz RG, Mendivil CO, et al. Cuantificación de cistina en orina espontánea para la detección de cistinuria. Acta Bioquim Clin Latinoam. 2014; 48(1): 53-61.
94. Rodrigo Jiménez MD, Sáez-Torres MC, Lumbreras Fernández J. Litiasis renal y nefrocalcinosis. En: García JJ, Cruz O, Mintegui S, Moreno JM, eds. Manual de Pediatría, 4ª ed. Madrid: Ergon; 2019. p. 1186-90.
95. Hong YH, Dublin N, Razack AH, et al. Twenty-four hour and spot urine metabolic evaluations: correlations versus agreements. Urology. 2010; 75(6): 1294-8.
96. Coll-Sangroma E, Bónilo S, Jorquera A. Valores de referencia del citrato y oxalato urinarios para habitantes del área metropolitana del estado Anzoátegui, Venezuela. Interciencia. 2001; 26: 122-5.
97. Kirejczyk JK, Porowski T, Konstantynowicz J, et al. Urinary citrate excretion in healthy children depends on age and gender. Pediatr Nephrol. 2014; 29(9): 1575-82.
98. Ahlstrand C, Larsson L, Tiselius HG. Variations in urine composition during the day in patients with calcium oxalate stone disease. J Urol. 1984; 131(1): 77-81.
99. Ogawa Y. Circadian rhythms of urinary saturation levels of calcium oxalate and calcium phosphate in normal male individuals. Hinyokika Kiyo. 1993; 39(9): 785-9.
100. Robert M, Roux JO, Bourelly F, et al. Circadian variations in the risk of urinary calcium oxalate stone formation. Br J Urol. 1994; 74(3): 294-7.
101. Clifford-Mobley O, Tims C, Rumsby G. The comparability of oxalate excretion and oxalate:creatinine ratio in the investigation of primary hyperoxaluria: review of data from a referral centre. Ann Clin Biochem. 2015; 52(1): 113-21.
102. Taylor EN, Curhan GC. Determinants of 24-hour urinary oxalate excretion. Clin J Am Soc Nephrol. 2008; 3(5): 1453-60.
103. Areses Trapote R, Urbieta MA, Arriola M, et al. Estudio Haurtxo. Valores de referencia de la excreción urinaria de ácido oxálico en la edad pediátrica. Nefrologia. 1992; XII(3): 259-63.
104. Colantonio DA, Kyriakopoulou L, Chan MK, et al. Closing the gaps in pediatric laboratory reference intervals: a caliper database of 40 biochemical markers in a healthy and multiethnic population of children. Clin Chem. 2012; 58(5): 854-68.
105. Santos F, García Nieto VM. Función renal basal. En: García Nieto VM, Santos F, eds. Nefrología Pediátrica, 2ª ed. Madrid: Aula Médica; 2006. p. 39-49.
106. Fraga Rodríguez GM, Huertes Díaz B. Evaluación básica de la función renal en pediatría. En: Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Nefrología Pediátrica. Protoc diagn ter pediatr. 2014; 1: 21-35.
107. Sáez-Torres C, Grases F, Rodrigo D, et al. Risk factors for urinary stones in healthy schoolchildren with and without a family history of nephrolithiasis. Pediatr Nephrol. 2013; 28(4): 639-45.
108. Sikora P, Zajaczkowska M, Hoppe B. Assessment of crystallization risk formulas in pediatric calcium stone-formers. Pediatr Nephrol. 2009; 24(10): 1997-2003.
109. Srivastava T, Winston MJ, Auron A, Alon US. Urine calcium/citrate ratio in children with hypercalciuric stones. Pediatr Res. 2009; 66(1): 85-90.
110. Bergsland KJ, Coe FL, White MD, et al. Urine risk factors in children with calcium kidney stones and their siblings. Kidney Int. 2012; 817(11): 1140-8.
111. Srivastava T, Schwaderer A. Diagnosis and management of hypercalciuria in children. Curr Opin Pediatr. 2009; 21(2): 214-9.
112. Porowski T, Kirejczyk JK, Zoch-Zwierz W, et al. Assessment of lithogenic risk in children based on a morning spot urine sample. International Braz J Urol. 2011; 37(4): 556.
113. Ogawa Y, Yonou H, Hokama S, et al. Urinary saturation and risk factors for calcium oxalate stone disease based on spot and 24-hour urine specimens. Front Biosci. 2003; 8: 167.
114. European Confederation of Laboratory Medicine. European urinalysis guidelines. Scand J Clin Lab Invest Suppl. 2000; 231: 1-86.
115. Rabinovitch A, Arzoumanian L, Curcio KM, et al. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Urinalysis and Collection, Transportation, and Preservation of Urine Specimens; Approved Guideline. CLSI Document GP16-a3—Third Edition. Clin Lab Stand Inst. 2009; 29(4): 1-53.
116. Moreno-Carbonell V, Morales-García L, Martínez-López R. Preanalítica de orina de 24 horas: qué hacemos y qué deberíamos hacer. Rev Lab Clin. 2016; 9(3): 115-23.
117. Rodgers A, Barbour L, Pougnet B, et al. Urinary element concentrations in kidney stone formers and normal controls: the week-end effect. J Trace Elem Electrolytes Health Dis. 1994; 8(2): 87-91.
118. Murayama T, Sakai N, Yamada T, Takano T. Role of the diurnal variation of urinary pH and urinary calcium in urolithiasis: a study in outpatients. Int J Urol. 2001; 8(10): 525-31.
119. Tiselius HG. Metabolic evaluation of patients with stone disease. Urol Int. 1997; 59(3): 131-41.
120. Ventura Pedret S. Principios de preanalítica en atención primaria. Madrid: Vision Libros; 2010.
121. Hesse A, Kruse R, Geilenkeuser W-J, Schmidt M. Quality control in urinary stone analysis: results of 44 ring trials (1980-2001). Clin Chem Lab Med. 2005; 43(3): 298-303.
122. García-García S, Millán-Rodríguez F, Rousaud-Barón F, et al. Por qué y cómo hemos de analizar los cálculos urinarios. Actas Urol Esp. 2011; 35(6): 354-62.

AENP
Asociación Española
de Nefrología Pediátrica

SEQC ML
Sociedad Española de Medicina de Laboratorio