

Litiasis renal en niños

(Renal lithiasis in children)

Gloriana Chacón-Retana, Sara Fernández-Rojas

Resumen

Justificación y objetivo: la litiasis renal se debe a la precipitación de cristales por un desequilibrio en la orina entre sustancias promotoras y las sustancias inhibitorias. Es una patología con una prevalencia entre 2-10% en la población pediátrica, con una incidencia que ha aumentado en los últimos 25 años; razón por la cual este estudio pretende conocer la prevalencia, las manifestaciones clínicas y metabólicas de la litiasis renal en la población pediátrica del Hospital Nacional de Niños de Costa Rica.

Métodos: es un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional, mediante la revisión de expedientes de pacientes menores a 18 años con el diagnóstico de litiasis renal, atendidos en el Hospital Nacional de Niños, en el periodo comprendido entre enero del año 2000 al 2018.

Resultados: se incluyeron un total de 106 pacientes. El 57,5% hombres, la edad promedio al diagnóstico de $6,6 \pm 3,8$ años; la frecuencia de casos se ha incrementado en 5,5 veces en los últimos 5 años. Factores de riesgo detectados: anormalidades del tracto urinario 22,6% y antecedentes familiares de litiasis 17,9%. El análisis metabólico mostró un gasto urinario bajo en el 74,3%, hiperfosfaturia en un 43,2%, hipomagnesuria 39,2% e hipercalciuria 37,8%. Etiologías determinadas: metabólica 54,7%, malformaciones de las vías urinarias 16% e idiopática en un 30,9%. La litotricia intracorpórea se aplicó en un 61,2%. La recidiva se observó en el 28,5% de los casos, se encontró relación entre la incidencia de recidiva con el tamaño del lito ($p = 0,001$) y el tratamiento quirúrgico. ($p = 0,010$).

Conclusiones: existe un aumento en la frecuencia de casos de litiasis pediátrica con una etiología multifactorial en el Hospital Nacional de Niños de Costa Rica.

Descriptores: nefrolitiasis, tracto urinario, hipercalciuria, litotricia, metabólico.

Abstract

Background and aim: Renal lithiasis is due to the precipitation of crystals due to an imbalance in the urine between promoter substances and inhibitory substances. It is a pathology with a prevalence between 2-10% in the pediatric population, with an incidence that is increasing in the last 25 years, because of that, this study pretend to know the prevalence, the clinical and metabolic, manifestation of the renal lithiasis in the pediatric population.

Afiliación de los autores:
Servicio de Nefrología,
Hospital Nacional de Niños
"Dr. Carlos Sáenz Herrera",
Caja Costarricense de
Seguro Social, Costa Rica.
Fuentes de apoyo:
ninguna
Conflicto de interés: los
autores declaran no tener
conflictos de interés.
✉gabonfer@yahoo.ca

Methods: It is a retrospective, descriptive and observational study, by reviewing records of patients under 18 years of age with a diagnosis of renal lithiasis, treated at the Hospital Nacional de Niños, in the period of 2000 to 2018.

Results: A total of 106 patients were included, 57,5% men, the average age at diagnosis of 6,6+ 3,8 years, the frequency of cases has increased 5,5 times in the last 5 years. Risk factors detected: urinary tract abnormalities 22,6% and family history of nephrolithiasis 17,9%. The metabolic analysis showed a low urinary flow rate in 74,3%, hyperphosphaturia in 43,2%, hypomagnesuria 39,2% and hypercalciuria 37,8%. Etiologies determined: metabolic 54,7%, malformations of the urinary tract 16% and idiopathic in 30,9%. Intracorporeal lithotripsy was applied in 61,2%. Recurrence was observed in 28,5% of cases, a relationship was found between the incidence of recurrence with the size of litho ($p=0.001$) and surgical treatment ($p=0.01$).

Conclusions: There is a significant increase in the incidence of pediatric lithiasis cases with a multifactorial etiology.

Keywords: nephrolithiasis, urinary tract, hypercalciuria, lithotripsy, metabolic.

Fecha recibido: 15 de junio 2020

Fecha aprobado: 11 de febrero 2021

La litiasis renal se debe a la precipitación de cristales por un desequilibrio en la orina entre sustancias promotoras (calcio, oxalato) y las sustancias inhibitorias (citrato, fosfato y magnesio), intervienen además cambios en el pH urinario y la concentración de la orina asociado a una baja ingesta de líquidos.^{1,3}

Se observa una prevalencia entre 2-10% en la población pediátrica, con una incidencia que va en aumento en los últimos 25 años.^{1,3,5} Los antecedentes heredofamiliares, las deformidades estructurales, cirugías urológicas, la deshidratación y el uso de ciertos fármacos, son algunos de los factores de riesgo relacionados.^{4,6}

En el 13% de los pacientes pediátricos el diagnóstico es de manera accidental.^{1,4} Las principales causas descritas son las anomalías metabólicas en orina, alteraciones estructurales de la vía urinaria, las infecciones urinarias o bien de etiología idiopática.^{3,4}

Se recomienda un manejo conservador como la fluidoterapia, analgesia, antibiótico profiláctico y tratamiento farmacológico. El tratamiento quirúrgico está indicado en casos de fallo en la expulsión espontánea del lito y/o si este causa obstrucción de la vía urinaria, en infecciones urinarias recurrentes, la presencia de cálculos grandes; las técnicas quirúrgicas utilizadas son la ureteroscopia con extracción con o sin láser y la litotricia extracorpórea por ondas de choque.^{1,4}

Las tasas de recurrencia son altas, aproximadamente un 50% en los primeros 3 años y en su mayoría en pacientes con anomalías metabólicas.⁴

Métodos

Consiste en un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional. La información se obtuvo mediante la revisión de los expedientes clínicos de los pacientes atendidos. Se incluyeron todos los pacientes menores a 18 años con diagnóstico de litiasis renal o de vías urinarias, atendidos en el Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" (HNN), durante el periodo de enero 2000 a diciembre 2018. Se excluyeron los pacientes con expediente incompleto (con menos del 50% de la información requerida).

Las variables epidemiológicas para analizar fueron el género, edad al diagnóstico, procedencia y el año del diagnóstico. Los factores de riesgo y comorbilidades que se investigaron fueron: estado nutricional, antecedentes familiares de nefrolitiasis, anomalías del tracto urinario, desórdenes neurológicos, deshidratación y uso de fármacos. Se describieron las manifestaciones clínicas que se presentaron en el primer episodio y los métodos diagnósticos utilizados, también se analizó el lito según su tamaño, composición, localización y número.

Para el análisis metabólico de la orina de 24h se consideraron las definiciones y valores que se indican en estas referencias (cuadro 1).^{5,911}

El estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico del HNN con el código CEC-HNN-031-2018.

Cuadro 1. Definiciones del análisis metabólico de la orina de 24 horas	
Hallazgo	Valor
Hiper calciuria	Relación calcio/creatinina: <12 meses: >0,8 mg/mg, 1-3 años: >0,53 mg/mg, 3-5 años: >0,4 mg/mg, 5-7 años: >0,3mg/mg, >7 años: >0,21 mg/mg Excreción urinaria > 4 mg/kg peso a cualquier edad
Hiper oxaluria	Relación oxalato/creatinina: 0-6 meses: >260-288 mg/mg, 7-24 meses: >110-139 mg/mg, 2-5 años: >80 mg/mg, 5-14 años: >60-65mg/mg, >16 años: >32 mg/mg Excreción urinaria >45 mg/1,73 m ² /24 h a cualquier edad
Cistinuria	Relación cistina/creatinina: <1 mes: >180 mg/mg, 1-6 meses: >112mg/mg, >6 meses: >38 mg/mg Excreción urinaria: <10 años: >13 mg/1,73 m ² /24 h, >10 años: >48 mg/1,73 m ² /24 h
Hiperuricosuria:	Relación ácido úrico/creatinina: <1 año: >2,2 mg/mg, 1-3 años: >1,9 mg/mg, 3-5 años: >1,5 mg/mg, 5-10 años: >0,9mg/mg, >10 años: >0,6 mg/mg Excreción urinaria < 815 mg/1,73 m ² /24 h en >1 año
Hipomagnesuria	Relación magnesio/creatinina >2 años: <0,12 mg/mg Excreción urinaria < 88 mg/1,73 m ² /24 h
Hipocitraturia	Relación citrato/creatinina: 0-5 años: <0,2-0,42 mg/mg, >10 años: <0,14-0,25 mg/mg Excreción urinaria <0,14 mg/1,73 m ² /24 h a cualquier edad
Hipernatruria	Excreción urinaria de sodio >3 mEq/kg/24 h a cualquier edad Excreción fraccionada de sodio >1% Reabsorción tubular de fósforo (RTP): se calcula con la siguiente fórmula, (1-fósforo urinario x creatinina plasmática x 100 / fósforo plasmático x creatinina urinaria), su valor normal es mayor 85-95%
Volumen normal de diuresis	Lactantes 750 cc/24 h, <5 años 1000 cc/24 h, 5-10 años 1500 cc/24 h, >10 años más de 2000 cc/24 h

El software utilizado para la introducción y análisis de datos fue StataCorp versión 14.2, con el número serial de licencia 401406265114.

Resultados

Se reclutaron un total de 113 pacientes con el diagnóstico de litiasis renal, quedaron 106 para el análisis del estudio. El 57,5% (n=61) de los pacientes fueron hombres, la edad promedio al momento del diagnóstico fue de $6,6 \pm 3,8$ años (rango: 0,3 - 14,6 años), el 47,1% (n=50) procedían de una zona urbana.

La distribución de la frecuencia de litiasis según el año de presentación se describe en la figura 1.

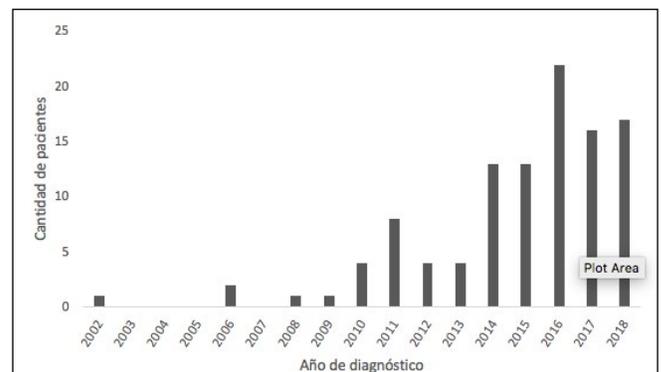


Figura 1. Distribución de la frecuencia de casos según año de diagnóstico de los pacientes con diagnóstico de litiasis renal atendidos en el Hospital Nacional de Niños. 2000-2018

Los factores de riesgo observados fueron: sobrepeso u obesidad en el 18,5% (n=15), anomalías del tracto urinario 22,6% (n=24), antecedentes familiares de litiasis 17,9 % (n=19), cirugías urológicas previas 7,5% (n=8), los desórdenes neurológicos, la epilepsia y espina bífida se observaron en un 4,7% (n=5) cada una.

La principal anomalía del tracto urinario detectada fue el doble sistema colector 46% (n=11), seguido por reflujo vesicoureteral e hidronefrosis en un 25% (n=6) cada una de ellas. El 80,2% (n=85) de los pacientes presentaron signos o síntomas, los cuales se describen en la figura 2.

El 95,2% (n=101) fueron diagnosticados por medio de un estudio de imagen, de estos el 89,4% (n=90) con ultrasonido y el 3,3% (n=3) por medio de la radiografía de abdomen y/o la tomografía axial computarizada cada una.

El examen general de orina en el 31,1% (n=33) fue normal, se observó hematuria en un 21,6% (n= 23), piuria en el 16 % (n=17), cristaluria en el 5,6% (n=6), de los cuales 4 casos con cristales de oxalato de calcio, 1 con cristales de ácido úrico y 1 con cristales de fosfato triple.

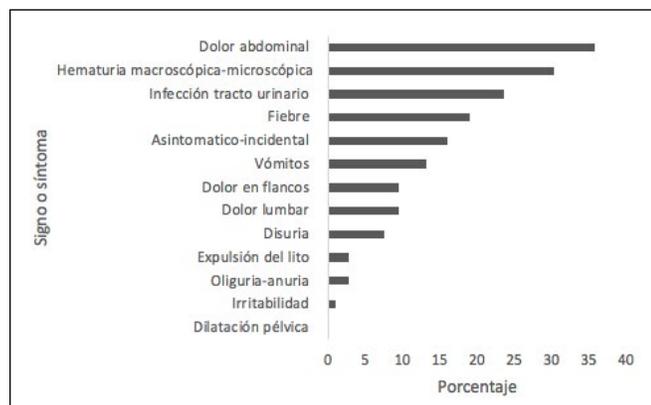


Figura 2. Distribución de los signos y síntomas más frecuentes en los pacientes con diagnóstico de litiasis renal atendidos en el Hospital Nacional de Niños. 2000-2018

En el 27,9 % (n=26) de los pacientes se detectaron datos de infección en el examen de orina y se encontró un pH urinario alcalino en el 65% (n=60).

La orina de 24 h, se realizó en el 72,5% (n=77) de los pacientes, el 74,3% (n=57) presentaron un gasto urinario menor a lo esperado para la edad. Los hallazgos del estudio metabólico (n = 77) se describen en la figura 3.

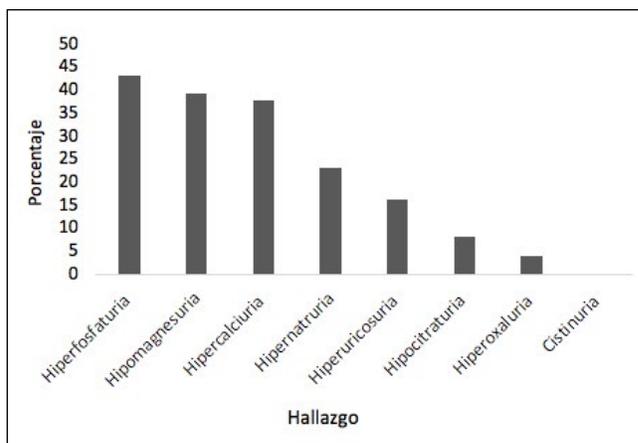


Figura 3. Hallazgos en la orina de 24 horas en los pacientes con diagnóstico de litiasis renal atendidos en el HNN. 2000-2018

Al 9,4 % (n=10) se les realizó el estudio de composición del cálculo, de los cuales, 5 presentaron un cálculo con composición mixta, 3 con cálculo de oxalato de calcio, 1 con fosfato de calcio y 1 con fosfato amónico magnésico. La medida más frecuente del tamaño del cálculo fue entre 6-10 mm (39,6%) (n=42).

En un 56,6 % (n=60) el lito se localizó a nivel pielocalicial, un 20,7 % (n= 22) en el uréter distal y el 5,6 % (n=6) en vejiga. Al 56,6% (n=56) de los pacientes se les encontró solo un cálculo, al 30,8% (n=30) de 2 a 5 cálculos y en un 13,1% (n=13) se presentaron con litiasis múltiples.

En cuanto a la lateralidad del lito se observó que el 82,8% (n=77) tuvo una presentación unilateral, con predominio del lado derecho en un 55,8% (n=43). No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre un lado con respecto al otro. (Valor de Z = 1,450, valor de p = 0,147)

Dentro de las causas de la litiasis, se destacan: la causa metabólica en un 53,7% (n=57), malformaciones de las vías urinarias en un 15% (n=17), las infecciones urinarias y cirugías previas en un 1,8% (n=2) cada una de ellas y en el 30% (n=32) fueron de etiología desconocida.

El 94,2% (n=100) requirió tratamiento; de estos el 57% (n=57) con tratamiento quirúrgico para la extracción del lito y un 32% (n=32) tratamiento expectante; recibieron tratamiento farmacológico y quirúrgico en forma concomitante en un 11,3% (n= 11) y terapia farmacológica exclusiva en el 6,2% (n=6).

La litotricia intracorpórea se empleó en un 61,2% (n=30), la pielolitotomía abierta 24,5% (n=12), pieloplastia 14,3% (n=7) y cistolitotomía 6,1% (n=3)

El citrato de potasio se administró en un 9,1% (N=3); tamsulosina, hidroclorotiazida y citrato de sodio se administró en 1 paciente respectivamente.

El 28,5% (n=30) de los pacientes presentó recidiva de la litiasis y se logró determinar que los pacientes con cálculos entre 11 a 15 mm tienen 4,5 veces más riesgo de recaer. (Chi-cuadrado = 10,2154, p = 0,001). También se encontró asociación entre el tratamiento expectante. (Chi-cuadrado = 5,4619, p = 0,019) y la recidiva, así como también con el tratamiento quirúrgico y recaída. (Chi-cuadrado = 6,6833, p = 0,010).

Discusión

El aumento en la incidencia de litiasis renal en niños posiblemente es debido a una mayor sospecha diagnóstica, cambios en los hábitos dietéticos, factores ambientales y metabólicos, así como al uso de métodos de imágenes más accesibles.⁷⁻⁸

Diferentes investigaciones indican que predomina el género femenino, especialmente en preadolescentes y adolescentes (11-17 años) por el efecto litogénico de los estrógenos, el efecto hormonal sobre los adipocitos, la mineralización ósea y una mayor ingesta de sodio así como también mayor incidencia de infecciones urinarias (mayores 14 años).^{9,12} Por otro lado Yang y Vicedo Cabrera, reportan una mayor incidencia a favor de los varones con un menor gasto urinario en zonas de altas temperaturas.¹³⁻¹⁵

Es difícil realizar el diagnóstico de litiasis en infantes, por una clínica inespecífica, la edad promedio al diagnóstico oscila de 4,4 a 7,5 años; hay un claro predominio en la población adolescente (12-14 años) de hasta un 68-72%.¹⁶⁻¹⁸

En la población latinoamericana se encuentran pocos estudios sobre la frecuencia de esta patología, Ward y otros autores reportan que un 2,5% y 11% de su población eran latinos o hispanos respectivamente, esta diferencia se puede deber a una condición dietética en el consumo de calcio, proteínas animales, sodio, oxalato, la ingesta de líquidos y factores ambientales o a un componente genético no determinado.^{19,20}

Sin embargo, los principales factores de riesgo encontrados siguen siendo las anormalidades del tracto urinario y los antecedentes heredo familiares de litiasis.^{21,22} Las anormalidades del tracto urinario por sí solas no desarrollan litos, tienen que estar asociados a otros factores como estasis urinaria, obstrucción, infecciones del tracto urinario, sobresaturación en la orina, alteraciones del pH y un bajo volumen urinario.¹⁰⁻¹¹

Los antecedentes familiares como factor de riesgo varían de una serie a otra (Issler 30%, Dwyer 40%, Velásquez 48-50%), algunos autores no encuentran una relación directa con la litiasis, pero si la relacionan

con los factores ambientales, sociales y dietéticos del componente familiar.^{8,17,21,23,24}

En pediatría, las manifestaciones clínicas son muy variables e inespecíficas, más en pacientes pequeños, debido a la dificultad de localizar y describir los síntomas o bien por ser asintomáticos.²⁵⁻²⁶ El examen general de orina puede mostrar hematuria, leucocituria, nitritos, proteinuria, cristaluria, osmolaridad aumentada y alteraciones del pH urinario por una infección del tracto urinario o debido a la reacción inflamatoria producida por el lito (4%-23%) por lo que es difícil diferenciarla del cuadro de litiasis.^{22,27,28} El diagnóstico incidental se reporta hasta en un 13% de los casos.^{8,29}

El principal método diagnóstico sigue siendo el ultrasonido de vías urinarias. Sin embargo hay centros que utilizan la tomografía axial computarizada (TAC) dada la posibilidad de detectar litos de menor tamaño (3,7 mm), frecuentes en menores de 1 año; se puede justificar además, el uso del TAC, por tener una sensibilidad y una especificidad casi del 100%, además de brindar información anatómica útil en casos quirúrgicos.³⁰⁻³²

El pH urinario es importante en la génesis, si el pH < 6 se asocia a la formación de litos de ácido úrico, oxalato de calcio y cistina, pH alrededor de 6,5 se asocia a litos de fosfato, pH >7 con litos de fosfato de calcio, pH >8 se correlaciona con litos de estruvita y de urato de amonio.^{27,33}

Un gasto urinario bajo para la edad es uno de los factores que más se relacionan con la litiasis infantil (52% a 89%), obedece a una baja ingesta de líquidos o es el resultado de un mayor gasto de pérdidas insensibles (zonas calientes), lo que conlleva a un aumento de la concentración de solutos urinarios favoreciendo la cristalización.^{14,34}

En la población pediátrica las causas metabólicas más frecuentes son la hipercalcemia (50-62%), hipocitraturia (68%), hiperoxaluria (20-21%), cistinuria (7-22%) e hiperuricosuria (8%).^{7,8,21,22} La hipomagnesuria como causa de litiasis se reporta en un 1,3%- 42%; el magnesio es un inhibidor de la cristalización de oxalato de calcio y fosfato de calcio, por lo que su disminución en la orina es un factor litogénico, observado en orinas con pH > 6.6.^{35,36}

La hiperfosfatemia se observa de un 18,4% a un 25% en niños de 0 a 5 años, más frecuente en menores de 12 meses, debido a una disminución de la reabsorción renal de fosfato, aumentando la síntesis de vitamina D y la absorción de fosfato y calcio a nivel intestinal resultando en hipercalcemia.^{16,36} En cuanto a la hipercalcemia, esta se puede asociar a acidosis tubular renal distal, disfunción tubular (síndrome de Dent o Lowe), hipervitaminosis D, uso crónico de furosemida, dexametasona, síndrome de Bartter, síndrome de William e hiperparatiroidismo primario.³⁵

La población infantil muestra un perfil metabólico diferente al del adulto; con mayor incidencia de hipocitraturia e hipomagnesuria, no se encuentran alteraciones en los niveles de ácido úrico en orina, lo que sugiere que la obesidad no tiene relación en la patogénesis de la litiasis.³⁷

Según la localización de los litos hay una mayor incidencia en el tracto urinario superior (65 -82%) a nivel de riñón y uréter, esto asociado al tamaño del lito y a la forma de la pelvis renal, la cual se estrecha al pasar por el hilio renal en la unión ureteropélvica.^{11,25} Según la cantidad de litiasis reportadas por paciente hay una mayor frecuencia de lito único (Vandervoot (69%), Edvardsson (53%), Sarkissian (80%), Issler (68%), varios autores coinciden en que se debe sospechar de causas metabólicas genéticas ante la presencia de litiasis múltiples.^{8,10,11,22,23}

Las malformaciones de las vías urinarias, tanto funcionales como anatómicas, generan litiasis debido a la estasis de orina, se impide la eliminación de cristales ya formados, además de presentar un mayor riesgo de infecciones.³⁵ Las infecciones urinarias predisponen a litiasis por la presencia de bacterias productoras de ureasa (Proteus, Morganella, Providencia spp y Klebsiella), enzima que facilita la formación del lito de estruvita o fosfato triple por alcalinización de la orina, las bacterias producen además sustancias que forman parte de la matriz del lito, provocan hipocitraturia y aumentan los depósitos de oxalato de calcio.³⁵⁻³⁸

Los métodos de tratamiento más utilizados son la litotricia y la cirugía por ureteroscopía. La litotricia extracorpórea se recomienda en litos menores de 2 cm localizados en la región renal, pielocalicial y uréter proximal.^{18,23,25,31} En cuanto al tratamiento farmacológico el citrato se utiliza en casos de hipercalciuria, e hipocitraturia; es un inhibidor de la cristalización de las sales de calcio y previene la recurrencia.^{13,39} Los diuréticos tipo tiazida (hidroclorotiazida), también se utilizan en hipercalciuria; inducen la pérdida de agua y sal con reducción del volumen extracelular, provocando un mecanismo compensatorio, donde se reabsorbe calcio y se excreta sodio, provocando hipocalciuria.³⁹ La tamsulosina es un antagonista alfa adrenérgico, indicado en niños mayores de 5 años con litos ureterales y en vejiga que cursan sintomáticos. Su mecanismo de acción es dilatar el uréter distal y promover el paso del lito (<10 mm).^{17,18,39}

La recidiva se presenta en un alto porcentaje (44%- 47%), algunos autores reportan que los pacientes asintomáticos tienen un menor riesgo de recurrencia y los pacientes que requieren cirugía en su primer episodio tienen un riesgo mayor.^{7,9,21}

Es notoria la variabilidad de la litiasis renal en la población pediátrica, para su prevención se deben mejorar

la ingesta de líquidos, magnesio y citrato, así como reducir la ingesta de sodio (<2300 mg/día) de proteína animal y no exceder la ingesta de calcio.³⁵

Se concluye que en nuestro medio se observó un claro aumento en la incidencia de casos de litiasis renal en la población pediátrica y muchas veces subdiagnosticada por no considerar esta patología como una posibilidad en el niño. Lamentablemente, no se cuenta con estudios genéticos para poder descartar alguna enfermedad monogénica, si se observa una etiología multifactorial, donde la ingesta de líquidos juega un papel importante en la génesis, así como las variaciones en la dieta de la población infantil.

Referencias

1. Marra G, Taroni F, Berrettini A, Montanari E, Manzoni G, Montini G. Pediatric nephrolithiasis: a systematic approach from diagnosis to treatment. *J Nephrol.* 2019;32:199-210
2. Shoag J, Tasian G, Goldfarb D, Eisner B. The new epidemiology of nephrolithiasis. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2015;22:273-278.
3. Rodrigo M, Vicente C. Litiasis renal e hipercalciuria idiopática. *Protoc diagn ter pediatr.* 2014;1:155-170.
4. Bowen D, Tasian G. Pediatric stone disease. *Urol Clin A Am.* 2018;45: 539-550
5. Marzuillo P, Guarino S, Apicella A, La Manna A, Polito C. Why we need a higher suspicion index of urolithiasis in children. *J Pediatr Urol.* 2017;13:164-171
6. Sighinolfi M, Eissa A, Bevilacqua L, Zoeir A, Ciarlariello S, Morini E, *et al.* Drug-Induced urolithiasis in pediatric patients, *Pediatr Drugs.* 2019;21:323-344.
7. Sas DJ, Becton L, Tutman J, Lindsay L, Wahlquist A. Clinical, demographic, and laboratory characteristics of children with nephrolithiasis, Urolithiasis. 2016;44: 241-246
8. Issler N, Dufek S, Kleta R, Bockenbauer, Smeulders N, Van't Hoff W. Epidemiology of paediatric renal stone disease: a 22 year single centre experience in the UJ. *BMC Nephrol.* 2017;18:136-143.
9. De Ruysscher C, Pien L, Taily T, Van Laecke E, Vande J, Prytula A. Risk factors for recurrent urolithiasis in children. *J Pediatr Urol.* 2019;16:1-29.
10. VanDervoort K, Wiesen J, Frank R, Vento S, Crosby V, Chandra M, *et al.* Urolithiasis in pediatric patients: a single center study of incidence, clinical presentation and outcome. *J Urol.* 2007;177:2300-2305.
11. Sarkissian A, Babloyan A, Arikoyants N, Hesse A, Blau N, Leumann E. Pediatric urolithiasis in Armenia: a study of 198 patients observed from 1991 to 1999. *Pediatr Nephrol.* 2001;16:728-732.
12. Hernandez J, Ellison J, Lendvay T. Current trends, evaluation, and management of pediatric nephrolithiasis. *JAMA Pediatr.* 2015;169:964-970.
13. Yang D, Tiselius H, Lan C, Chen D, Chen K, Ou L, *et al.* Metabolic disturbances in Chinese children with urolithiasis: a single center report. *Urolithiasis.* 2017;45:285-290.

14. Scoffone C, Cracco C. Pediatric calculi: cause, prevention and medical management. *Curr Opin Urol.* 2018;28:428-432.
15. Matlaga B, Schaeffer A, Novak T, Trock B. Epidemiologic insights into pediatric kidney stone disease. *Urol Res.* 2010;38:453-457.
16. Imran K, Zafar M, Ozair U, Khan S, Rizvi S. Metabolic risk factors in pediatric stone formers: a report from an emerging economy. *Urolithiasis.* 2017;45:379-386.
17. Velásquez-Forero F, Esparza M, Salas A, Medeiros M, Toussaint G, Llach F. Risk factors evaluation for urolithiasis among children. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2016;73:228-236
18. Bush N, Xu L, Brown B, Holzer M, Gingrich A, Schuler B, et al. Hospitalizations for pediatric stone disease in United States, 2002-2007. *J Urol.* 2010;183:1151-1156.
19. Routh C, Graham D, Nelson C. Epidemiological trends in pediatric urolithiasis at United States freestanding pediatric hospitals. *J Urol.* 2010;184:1100-1104.
20. Ward J, Feinstein L, Pierce C, Lim J, Abbott K, Bavendam T, et al. Pediatric urinary stone disease in the United States: The Urological diseases in American project. *Urology.* 2019;129:180-187.
21. Dwyer M, Krambeck A, Bergstralh E, Milliner D, Lieske J, Rule A. Temporal trends in incidence of kidney stones among children: a 25 year population based study. *J Urol.* 2012;188:247-252.
22. Edvardsson V, Ingvarsdottir S, Pálsson R, Indridason O. Incidence of kidney stone disease in Icelandic children and adolescents from 1985 to 2013: results of a nationwide study. *Pediatr Nephrol.* 2018;33:375-384.
23. Elmaci A, Ece A, Akin F. Pediatric urolithiasis: metabolic risk factors and follow up results in a Turkish region with endemic stone disease. *Urolithiasis.* 2014;42:421-426.
24. Mai Z, Liu Y, Wu W, Aierken A, Jiang C, Batur J, et al. Prevalence of urolithiasis among the Uyghur children of China: a population-based cross-sectional study. *BJU Int.* 2019;124:395-400.
25. Ece A, Ozdemir E, Gürkan F, Dokucu A, Akdeniz O. Characteristics of pediatric urolithiasis in south-east Anatolia. *Int J Urol.* 2000;7:330-334.
26. Mayans L. Nephrolithiasis. *Prim Care.* 2019;46:203-212.
27. McKay C. Renal Stone disease. *Pediatr Rev.* 2010;31:179-188.
28. Susaeta R, Benavente D, Marchant F, Gana R. Diagnóstico y manejo de litiasis renales en adultos y niños. *Revista médica Clínicas Las Condes.* 2018;29:197-212
29. Cassim R, Van Walraven C, Lavallée L, McAlpine K, Highmore K, Leonard M, et al. Systematic radiologic detection of kidney stones in Canadian children: a new era of asymptomatic stones?. *J Pediatr Urol.* 2019;15:467.e1-467.e7
30. Roberson N, Dillman J, O'Hara S, DeFoor W, Reddy P, Giordano R, et al. Comparison of ultrasound versus computed tomography for the detection of kidney stones in the pediatric population: a clinical effectiveness study. *Pediatr Radiol.* 2018;48:962-972.
31. Van J, Tasian G. Clinical effectiveness in the diagnosis and acute management of pediatric nephrolithiasis. *Int J Surg.* 2016;36:698-704.
32. Colleran G, Callahan M, Paltiel H, Nelson C, Cilento B, Baum M, et al. Imaging in the diagnosis of pediatric urolithiasis. *Pediatr Radiol.* 2017;47:5-16.
33. Bhat D, Shankar R, Shenoy R, Rai S. Cystine urolithiasis in early childhood. *Indian J Clin Biochem.* 2019;34:361-362.
34. Bevil M, Kattula A, Cooper C, Storm D. The modern metabolic stone evaluation in children. *Urology.* 2017;101:15-20.
35. Rodriguez C, Wang P, Freundlich M, Filler G. Educational review: role of the pediatric nephrologists in the work-up and management of kidney stones. *Pediatr Nephrol.* 2020;35:383-397.
36. Wumaner A, Keremu A, Wumaier D, Wang Q. High incidence of urinary stones in Uyghur children may be related to local environmental factors. *J Pediatr Urol.* 2014;10:289-93.
37. Murphy M, Erpelding S, Chishti A, Dugan A, Ziada A, Kiessling S. Influence of BMI in nephrolithiasis in an Appalachian pediatric population: A single-center experience. *J Pediatr Urol.* 2018;14:330.e1-330.e8.
38. García-Perdomo H, Benavidez P, Posada P. Fisiopatología asociada a la formación de cálculos en la vía urinaria. *Urol Colomb.* 2016;25:109-117
39. Goretti M, Saggie U. Management of pediatric primary urolithiasis. *Arch Latin Nefr Ped,* 2019;19: 3-22.