



ORIGINAL

Historia familiar de litiasis renal en pacientes diagnosticados de infección del tracto urinario por *Escherichia coli*



Víctor García Nieto^{a,*}, Jorge Sotoca Fernández^b, Monica O'Hagan^c, Pedro Arango Sancho^a y Maria Isabel Luis Yanes^a

^a Unidad de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

^b Servicio de Pediatría, Mälarsjukhuset, Eskilstuna, Sörmland, Suecia

^c Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

Recibido el 11 de febrero de 2017; aceptado el 26 de abril de 2017

Disponible en Internet el 3 de junio de 2017

PALABRAS CLAVE

Infecciones de la vía urinaria;
Hipercalciuria;
Historia familiar;
Escherichia coli

Resumen

Introducción: Las infecciones de la vía urinaria (IVU) causadas por *Escherichia coli* (*E. coli*) son frecuentes en pacientes con hipercalciuria idiopática. Al ser tanto IVU como hipercalciuria (prelitisias) de origen genético, planteamos si la historia familiar de urolitiasis es más frecuente en niños con IVU causada por *E. coli*. Secundariamente, planteamos si las cicatrices renales son más frecuentes en niños con prelitiasis.

Material y métodos: Estudio ambispectivo con datos de 104 pacientes (40 masculinos y 64 femeninos) seguidos tras haber sido diagnosticados, al menos una vez, de IVU por *E. coli*. Se preguntó por la existencia de urolitiasis en familiares (primer y segundo grado). En 80 pacientes se determinó la eliminación urinaria de calcio y citrato.

Resultados: En toda la muestra, la historia familiar de urolitiasis fue positiva en una frecuencia significativamente mayor de estos niños ($n = 71$; 68,3%) que en la población de control del mismo área (el 29,7% según datos previos publicados). La frecuencia de prelitiasis en niños con IVU fue del 47,5% (38/80). Se observó asociación entre prelitiasis tanto con la historia familiar de urolitiasis ($p = 0,030$) como con el reflujo vesicoureteral ($p = 0,034$). Además, los pacientes que desarrollaron cicatrices renales tenían más prelitiasis (OR 5,3; $p = 0,033$).

Conclusiones: La frecuencia de historia familiar de urolitiasis en niños con IVU causada por *E. coli* es muy alta. Basándonos en nuestros resultados, sugerimos la hipótesis de que la predisposición a litiasis involucra una defensa alterada contra *E. coli* y, consecuentemente, una mayor posibilidad de cicatrices renales.

© 2017 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vgarcianieto@gmail.com (V. García Nieto).

KEYWORDS

Urinary tract infections;
Hypercalciuria;
Family history;
Escherichia coli

A family history of renal lithiasis in children diagnosed of urinary tract infection by *Escherichia coli***Abstract**

Introduction: Urinary tract infections (UTI) caused by *Escherichia coli* (*E. coli*) are common in patients with idiopathic hypercalciuria. As both UTI and hypercalciuria (prelithiasis) have a genetic basis, we wanted to know whether the family history of urolithiasis is more common in children with UTIs caused by *E. coli*. Secondly, we wondered if the renal scars are more common in children with prelithiasis.

Material and methods: Ambispective study with collected data from 104 patients (40 male, 64 female) followed after having been diagnosed of UTI by *E. coli* at least once. These patients were asked about the existence of urolithiasis in relatives. The calcium and citrate urinary elimination was quantified in 80 children.

Results: In the total sample, family history was positive for urolithiasis in a significantly higher frequency in those children ($n=71$; 68.3%) than in the control population in our area (29.7%; previously published data). Prelithiasis frequency in children with UTI was 47.5% (38/80). An association was observed between the diagnosis of prelithiasis both with family history of urolithiasis ($P=.030$) and the diagnosis of vesicoureteral reflux ($P=.034$). Children who developed renal scarring had an increased risk of prelithiasis (OR 5.3; $P=.033$).

Conclusions: The frequency of family history of urolithiasis in children with UTI caused by *E. coli* is very high. Based on our results we hypothesize that the predisposition to lithiasis can involve a constitutively altered defense to *E. coli* and, therefore, a greater possibility for renal scars.
© 2017 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las infecciones de la vía urinaria (IVU) se encuentran entre las infecciones bacterianas más frecuentes en la infancia. Varios patógenos están involucrados en su etiología¹, si bien se viene reconociendo el papel cada vez mayor que desempeñan los factores de predisposición genéticos. En algunas familias las IVU, especialmente aquellas causadas por *Escherichia coli* (*E. coli*), se vuelven más frecuentes en generaciones sucesivas².

Por otra parte, la hipercalciuria idiopática y la hipocitraturia son las causas más comunes de cálculos renales en pacientes tanto adultos como pediátricos³. De igual modo, son las anomalías metabólicas observadas más frecuentemente en niños que, sin haber aún eliminado cálculos renales, presentan predisposición genética a su formación^{4,5}. Esta situación, que no es exclusiva de la edad pediátrica, se conoce como prelithiasis⁶. Una de las manifestaciones clínicas más tempranas de prelithiasis en niños se da en forma de IVU^{7,8}.

Como ambas entidades —IVU y prelithiasis— tienen una base genética, queríamos averiguar si los antecedentes familiares de urolithiasis son más comunes en niños con diagnóstico de IVU causada por *E. coli*. También como objetivo secundario exploramos si esta afección estaba asociada a las cicatrices renales y el reflujo vesicoureteral (RVU). Este artículo no tiene precedente en la literatura médica.

Métodos**Participantes**

Estudio ambispectivo de datos recogidos de 104 pacientes (40 masculinos, 64 femeninos) controlados en las consultas

externas de Nefrología Pediátrica de nuestro hospital tras recibir diagnóstico de IVU o bacteriuria asintomática (BUA) por *E. coli*. La IVU se definió como cultivo de orina positivo con clínica y pruebas complementarias compatibles. El periodo de reclutamiento transcurrió entre noviembre del 2014 y febrero del 2015. Como grupo de control se utilizó una cohorte procedente de la misma población cuyos datos se han publicado con anterioridad⁹.

Procedimiento

Se realizó ecografía renal y del tracto urinario en todos los pacientes tras su primera IVU. Se llevaron a cabo otras pruebas complementarias según las características individuales de cada paciente.

Durante la anamnesis, se preguntó a cada paciente sobre los antecedentes familiares de urolithiasis en familiares de primer y segundo grado.

El RVU se diagnosticó por medio de cistouretrografía. Las cicatrices renales se detectaron por gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico (DMSA). Ambas pruebas se realizaron conforme a las guías institucionales y nacionales^{10,11}.

Las concentraciones de calcio, citrato y creatinina se determinaron en muestras aisladas de orina recogidas no en ayunas (normalmente de la segunda orina del día). El análisis se pudo realizar en 80 pacientes y se calcularon los cocientes calcio/creatinina, citrato/creatinina y calcio/citrato. Las muestras de orina se recogieron como mínimo un mes después de la última IVU.

Definiciones y procedimientos analíticos

La hipercalciuria se definió como un cociente elevado de calcio/creatinina en orina ($> 0,8$ mg/mg en menores de 6 meses¹², $> 0,6$ mg/mg en niños de 6 a 12 meses¹², $> 0,47$ mg/mg en niños de uno a 2 años¹³, $> 0,28$ mg/mg en niños de 2 a 4 años¹⁴ y $> 0,20$ mg/mg en mayores de 4 años^{15,16}).

Se consideró hipocitraturia cuando el cociente citrato/creatinina era inferior a 180 mg/g¹⁷. El riesgo litogénico se definió como un cociente calcio/citrato superior a $0,33$ mg/mg¹⁷.

Sobre la base de estos datos, se diagnosticó prelitiasis en pacientes con hipercalciuria y/o hipocitraturia y/o riesgo litogénico.

La concentración de calcio se determinó mediante ensayo colorimétrico, la creatinina mediante el método de la creatinasa (Roche/Hitachi Cobas c 701/702, Roche Diagnostics International Ltd CH-6343, Rotkreuz, Switzerland) y el citrato urinario por el método de la citrato-liasas (917 Roche/Hitachi; Roche Diagnostics, Roche Diagnostics International Ltd CH-6343, Rotkreuz, Switzerland).

Análisis de datos

Se realizó estadística básica y prueba de la chi al cuadrado, con la corrección de Yates cuando se vio necesario. Se ajustaron modelos de regresión logística múltiple aplicando el principio de parsimonia para identificar variables asociadas a la prelitiasis. Se calcularon *p*-valores para 2 colas, considerándose valores inferiores a $0,05$ estadísticamente significativos. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS para Windows versión 24.

Consideraciones éticas

El estudio se llevó a cabo siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki. Todos los procedimientos y protocolos seguidos en este estudio cumplen los requerimientos éticos, administrativos y de protección de datos impuestos por las unidades de pediatría de nuestro hospital, que a su vez se han establecido en conformidad con la ley española. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los padres.

Resultados

La edad al diagnóstico de la primera IVU o BUA fue de $20,8 \pm 31,4$ meses (rango 0,1 a 132,4 meses). El 54,8% ($n=57$) de los pacientes presentaron un único episodio de pielonefritis, y otro 2,9% ($n=3$), más de uno. Se diagnosticó un único episodio de cistitis aguda en el 4,8% de los pacientes ($n=5$) y el 16,3% ($n=17$) tuvo varios episodios. El 6,7% de los pacientes ($n=7$) se diagnosticaron de BUA. Por último, 2 pacientes (1,9%) presentaron sepsis de origen urológico, mientras que en 13 casos (12,5%) no se pudo establecer con exactitud la localización de la infección en el tracto urinario.

Se diagnosticó RVU en 21 de los 53 niños en los que se realizó cistouretrografía. Se detectaron cicatrices renales en 26 de los 66 pacientes sometidos a DMSA.

Se detectó hipercalciuria en 10 (12,5%) de los 80 pacientes con análisis de orina, hipocitraturia en 4 (5%) y un

Tabla 1 Asociación entre el diagnóstico de prelitiasis en pacientes con IVU y antecedentes familiares de urolitiasis ($n=80$) ($p=0,03$)

	Antecedentes familiares de urolitiasis	Ausencia de antecedentes familiares de urolitiasis
Prelitiasis	29	9
Ausencia de prelitiasis	22	20

cociente calcio/citrato elevado en 28 (35%). En total, se detectó prelitiasis en 38 de los 80 pacientes (47,5%).

Se establecieron antecedentes familiares de urolitiasis en un total de 71 de las 104 familias (68,3%) (familiar de primer grado en 22 [21,2%], de segundo grado en 41 [39,4%] y de ambos grados en 8 [7,7%]).

Se observó asociación entre la prelitiasis y los antecedentes familiares de urolitiasis en niños con antecedentes de IVU (tabla 1; odds ratio: 2,93; IC del 95%: 1,12-7,67; $p=0,03$). La tabla 2 muestra el riesgo de prelitiasis, con odds ratio de 5,3 en los casos con cicatrices renales ($p=0,033$) y de 5,2 en casos con RVU ($p=0,034$).

Discusión

Con objeto de corroborar la conexión entre ambas entidades, para este artículo estudiamos la frecuencia de los antecedentes familiares de urolitiasis en un grupo amplio de niños con diagnóstico de IVU por *E. coli*. Para evitar dificultades en la interpretación de los datos, excluimos a niños diagnosticados de IVU por *Proteus* u otras bacterias productoras de ureasa. Además, seleccionamos exclusivamente a niños con IVU causada por *E. coli* debido a los factores de susceptibilidad verificados recientemente por métodos de biología molecular y que se estudiaron en este organismo^{18,19}. Los pacientes con BUA también se consideraron porque se ha descrito una asociación con IVU antes o después de su diagnóstico^{20,21}.

La frecuencia de antecedentes familiares de urolitiasis en nuestra serie (68,3%) era mucho mayor de la que habíamos descrito con anterioridad en nuestra población de control (28,1%)⁹. En consecuencia, y como cabría esperar, se observó una asociación entre la presencia de prelitiasis en niños con IVU y los antecedentes familiares de urolitiasis (tabla 1). Si bien el uso de una cohorte histórica puede considerarse una limitación metodológica, la población en este grupo puede considerarse relativamente homogénea debido a su insularidad.

Tradicionalmente, se reconocen 2 secuencias patogénicas diferentes para la asociación de IVU y nefrolitiasis. La primera es aquella en la que la UVI sería la enfermedad primaria y la formación de cálculos la consecuencia secundaria (*cálculos inducidos por infección*). En la otra, la formación de cálculos y la UVI se consideran entidades distintas (*cálculos asociados a infección*).

Con respecto a la primera opción, en 1925 Hagar y McGrath indicaron que la ureasa estaba involucrada en la base bioquímica de la formación de cálculos renales en casos de IVU y especialmente en aquellos causados por *Proteus*²².

Tabla 2 Variables asociadas con el diagnóstico de prelitiasis en pacientes con IVU. Modelos de regresión logística binaria multivariante

	Coeffic.	Wald	OR	IC del 95%	p-valor
Cicatrices renales (presencia vs. ausencia)	1,665	4,551	5,286	1,145- 24,403	33
Reflujo vesicoureteral (presencia vs. ausencia)	1,567	4,470	5,246	1,129- 24,380	34
Sexo (niño vs. niña)	-1,416	3,138	76	0,051- 1,163	76
Intersección	-991	658	2,267	-	132

La categoría de referencia en cada variable dicotómica se presenta en negritas.

Un año después, James B. Sumner purificó y aisló la ureasa. Dicho autor demostró que la ureasa es una proteína que cataliza la hidrólisis de la urea²³. Su descubrimiento fue galardonado con el Premio Nobel de Química en 1946. La hidrólisis de la urea inducida por la ureasa aumenta los niveles en orina de amoníaco y bicarbonato, y también el pH. Estos cambios químicos llevan a la sobresaturación de la orina y promueven la precipitación de la estruvita y el carbonato de calcio, lo que resulta en la cristalogénesis. También indicó que las bacterias que la producen pueden permanecer dentro de los cristales, lo que las protegería de ser arrastradas por la orina y aumentaría su eficiencia en la producción de cristales.

En cuanto a la segunda opción, se ha descrito que microcristales de oxalato cálcico monohidratado podrían dañar las células del urotelio, alterando su función protectora en el tracto urinario. Así, al fijarse a las células epiteliales, estos microcristales podrían afectar a los mecanismos de defensa celular y también activar mecanismos de formación y retención de cristales en el parénquima renal, promoviendo procesos inflamatorios y el desarrollo de fibrosis intersticial²⁴. Estas acciones estarían mediadas por glucoproteínas y citocinas que afectan a la resiliencia de las células uroteliales²⁵ y, por tanto, favorecen la invasión bacteriana.

En los últimos años ha habido un avance significativo en nuestro entendimiento de una asociación más estrecha. En este caso, no se trata de una asociación entre las IVU y los cálculos, sino entre las IVU y la prelitiasis, lo que sugiere la existencia de factores genéticos comunes. En los años 60, Antonio Valverde, un urólogo español radicado en Córdoba, observó que algunos niños con hipercalciuria habían tenido IVU^{26,27}. En 1987, Cervera et al. reportaron que la frecuencia de IVU en pacientes con hipercalciuria idiopática era del 48,9%⁷. Esta asociación se confirmó en varias series posteriores^{8,28-31}, en contraposición con la frecuencia de IVU en la población de control sin hipercalciuria, con una prevalencia estimada de entre el 1 y el 2% en niños y el 3,5% en niñas³². De manera similar e inversa, la prevalencia de hipercalciuria reportada en series de niños con IVU oscila entre el 20³³ y el 44%³⁴.

El aumento en la excreción urinaria de calcio en nuestra serie no fue muy grande. Es posible que ello se deba a que se evaluó a los niños a edades tempranas, mientras que la hipercalciuria idiopática se suele detectar a partir de los 3 o 4 años de edad. Recientemente se ha subrayado la importancia del cociente calcio/citrato; valores de este cociente superiores a 0,33 indican la posibilidad de que la orina sea litogénica, independientemente de la edad del paciente o del momento de recogida de la muestra^{17,35,36}.

La prevalencia de la prelitiasis ascendería a casi la mitad de la muestra (47,5%) si se incluyese a niños con niveles altos de calcio o citrato y/o hipocitruuria. En nuestra experiencia, hemos observado que en muchos niños con hipercalciuria idiopática la excreción urinaria de calcio puede normalizarse en la adolescencia, a la vez que decae la excreción urinaria de citrato. También hemos observado en algunas familias de niños con hipercalciuria idiopática que los padres con urolitiasis presentaban con hipocitruuria pero con niveles normales de calcio en orina. Parecen ser dos caras de un mismo proceso. También se ha descrito que la hipercalciuria idiopática puede asociarse a hipocitruuria en ausencia de acidosis tubular renal distal³⁷.

La relación entre la prelitiasis y las cicatrices renales (tabla 2) no se había descrito con anterioridad en la literatura como factor con influencia significativa en lo descrito anteriormente. No se conocen las causas de esta asociación. Como ya mencionamos anteriormente, en los últimos años ha habido un avance significativo en nuestro entendimiento de la etiología de las IVU desde el punto de vista del huésped gracias a las técnicas de biología molecular. En este sentido, se han descrito mutaciones y polimorfismos que favorecen la infección del tracto urinario en algunos genes que codifican proteínas involucradas en la inmunidad innata^{2,3,18,19}.

Estas alteraciones, por tanto, indicarían una reducción en la capacidad hereditaria de defensa contra ciertas bacterias gramnegativas, especialmente *E. coli*. Por consiguiente, es probable que los niños con prelitiasis sean portadores de algunas de estas características genéticas, que conllevarían una capacidad de defensa reducida contra estas bacterias^{7,8,26-31} y, en consecuencia, un mayor riesgo de desarrollar cicatrices renales. Son necesarios estudios adicionales para confirmar o refutar nuestros hallazgos.

Queda por comentar la relación entre el diagnóstico de prelitiasis y la presencia de RVU vesicoureteral (tabla 2). En 2003, uno de los autores de este artículo describió una prevalencia de hipercalciuria en pacientes pediátricos con RVU superior a la de la población general, planteando que la urolitiasis en pacientes con esta malformación probablemente era de origen metabólico³⁸. También hemos comunicado que la hipercalciuria muestra un patrón de herencia autosómica dominante, aunque es más probable que se herede de la madre. Otros estudios publicados recientemente han confirmado que la prevalencia de hipercalciuria es mayor en pacientes pediátricos con RVU en comparación con niños sanos, aunque no investigaron los antecedentes familiares³⁹.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Agradecimientos

Estamos muy agradecidos a todos los niños y padres que participaron en el estudio.

Bibliografía

- Finer G, Landau D. Pathogenesis of urinary tract infections with normal female anatomy. *Lancet Infect Dis*. 2004;4:631-5.
- Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis*. 2000;182:1177-82.
- Bartosh SM. Medical management of pediatric stone disease. *Urol Clin North Am*. 2004;31:575-87.
- Coe FL, Parks JM, Moore ES. Familial idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med*. 1979;300:337-40.
- Méhes K, Szlid ZS. Autosomal dominant inheritance of hypercalciuria. *Eur J Pediatr*. 1980;133:239-42.
- Jung A, Kamińska A, Olszewski S, Rutka J. A form of premorbid condition of urolithiasis and urinary stone composition in children with urolithiasis. *Pol Merkur Lekarski*. 2000;8:188-90.
- Cervera A, Corral MJ, Gómez Campdera FJ, de Lecea AM, Luque A, Lopez Gomez JM. Idiopathic hypercalciuria in children. Classification, clinical manifestations and outcome. *Acta Paediatr Scand*. 1987;76:271-8.
- Vachvanichsanong P, Malagon M, Moore ES. Urinary tract infection in children associated with idiopathic hypercalciuria. *Scand J Urol Nephrol*. 2001;35:112-6.
- García-Nieto VM, Hernández-González MJ, Luis-Yanes MI, García-Rodríguez VE, Armas-Rodríguez A, Abreu-Yanes I. Does neonatal renal ectasia is a sign of genetic predisposition to suffer from kidney stone in adults? *Pediatr Nephrol*. 2009;24:1852.
- García Nieto VM, Luis Yanes MI, Arango Sancho P, Sotoca Fernandez JV. Usefulness of basic renal function tests in decision-making in children with loss of renal parenchyma and/or dilation of the urinary tract. *Nefrología*. 2016;36:222-31.
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Infección del Tracto Urinario en la Población Pediátrica. Guía de práctica clínica sobre infección del tracto urinario en la población pediátrica. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2011. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS No 2009/01.
- Stapleton FB. Hematuria associated with hypercalciuria and hyperuricosuria: A practical approach. *Pediatr Nephrol*. 1994;8:756-61.
- Ubalde E, García de Jalón A, Abad A, Loris C. Excreción urinaria de calcio en niños sanos. Estudio colaborativo multicéntrico. *Nefrología*. 1988;8:224-30.
- So NP, Osorio AV, Simon SD, Alon US. Normal urinary calcium/creatinine ratios in African-American and Caucasian children. *Pediatr Nephrol*. 2001;16:133-9.
- Butani L, Kalia A. Idiopathic hypercalciuria in children-how valid are the existing diagnostic criteria? *Pediatr Nephrol*. 2004;19:577-82.
- Melián JS, García-Nieto V, Sosa AM. Herencia y prevalencia de hipercalciuria en la población infantil de la isla de La Gomera. *Nefrología*. 2000;20:510-6.
- Srivastava T, Winston MJ, Auron A, Alon US. Urine calcium/citrate ratio in children with hypercalciuric stones. *Pediatr Res*. 2009;66:85-90.
- Svanborg-Eden C, de Man P, Jodal U, Linder H, Lomberg H. Host parasite interaction in urinary tract infection. *Pediatr Nephrol*. 1987;1:623-31.
- Artifoni L, Negrisol S, Montini G, Zucchetta P, Molinari PP, Cassar W, et al. Interleukin-8 and CXCR1 receptor functional polymorphisms and susceptibility to acute pyelonephritis. *J Urol*. 2007;177:1102-6.
- Kunin CM. The natural history of recurrent bacteriuria in school-girls. *N Engl J Med*. 1970;282:1443-8.
- Savage DC, Wilson MI, McHardy M, Dewar DA, Fee WM. Covert bacteriuria of childhood. A clinical and epidemiological study. *Arch Dis Child*. 1973;48:8-20.
- Hagar BH, McGrath TB. The etiology of incrustated cystitis with alkaline urine. *JAMA*. 1925;85:1352-5.
- Sumner JB. Isolation and crystallization of enzyme urease: Preliminary paper. *J Biol Chem*. 1926;69:435-41.
- Hammes M, Lieske JC, Pawar S, Spargo B, Tobback FG. Calcium oxalate monohydrate crystals stimulate gene expression in renal epithelial cells. *Kidney Int*. 1995;48:501-9.
- Lieske JC, Hammes MS, Hoyer JR, Toback FG. Renal cell osteopontin production is stimulated by calcium oxalate monohydrate crystals. *Kidney Int*. 1997;51:679-86.
- Valverde A. A propos de lithiase urinaire infantile. *Acta Urol Belg*. 1962;30:568-72.
- Valverde A. Litiasis metabólica infantil. *Rev Esp Pediatr*. 1967;23:97-101.
- Heiliczcer J, Canonigo BB, Bishof NA, Moore ES. Non calculi urinary tract disorders secondary to idiopathic hypercalciuria in children. *Pediatr Clin North Am*. 1987;34:711-8.
- García Nieto V, Muros de Fuentes M, Quintero Quintero M, Gómez de la Rosa JL. Estudio de la clínica de presentación de la hipercalciuria idiopática en la infancia. *Acta Ped Esp*. 1991;49:413-6.
- Lopez MM, Castillo AL, Chavez BJ, Ramones C. Hypercalciuria and recurrent urinary tract infection in Venezuelan children. *Pediatr Nephrol*. 1999;13:433-7.
- Escribano J, Balaguer A, Martin R, Feliu A, Espax R. Childhood idiopathic hypercalciuria. *Scand J Urol Nephrol*. 2003;38:422-6.
- Jodal U, Winberg J. Management of children with unobstructed urinary tract infection. *Pediatr Nephrol*. 1987;1:647-56.
- Balestracci A, Battaglia LM, Toledo I, Martin SM, Wainsztein RE. Hipercalciuria idiopática en niños con infección del tracto urinario. *Arch Argent Pediatr*. 2014;112:428-33.
- Stojanović VD, Milosević BO, Djapić MB, Bubalo JD. Idiopathic hypercalciuria associated with urinary tract infection in children. *Pediatr Nephrol*. 2007;22:1291-5.
- Höbarth K, Hofbauer J. Value of routine citrate analysis and calcium/citrate ratio in calcium urolithiasis. *Eur Urol*. 1991;19:165-8.
- Grases F, García-Ferragut L, Costa-Bauzá A, Conte A, Garcia-Raja A. Simple test to evaluate the risk of urinary calcium stone formation. *Clin Chim Acta*. 1997;263:43-55.
- Penido MG, Lima EM, Souto MF, Marino VS, Tupinamba AL, França A. Hypocitraturia: A risk factor for reduced bone mineral density in idiopathic hypercalciuria? *Pediatr Nephrol*. 2006;21:74-8.
- García-Nieto V, Siverio B, Monge M, Toledo C, Molini N. Urinary calcium excretion in children with vesicoureteral reflux. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:507-11.
- Badeli H, Sadeghi M, Shafe O, Khoshnevis T, Heidarzadeh A. Determination and comparison of mean random urine calcium between children with vesicoureteral reflux and those with improved vesicoureteral reflux. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011;22:79-82.