

Estudio Haurtxo. Valores de referencia de la excreción urinaria de ácido oxálico en la edad pediátrica

R. Areses, M. A. Urbieto, M. Arriola, T. Mingo y D. Arruebarrena

Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Materno Infantil Nuestra Señora de Aránzazu. San Sebastián.

RESUMEN

Hemos establecido los valores de referencia de la excreción de ácido oxálico en orina de 24 horas, en una muestra de población de 207 niños normales, en una edad comprendida entre los 3 y 14 años. Se demuestra que la oxaluria (mg/24 horas) aumenta con la edad y varía significativamente con el sexo. Si la oxaluria se expresa en relación con la superficie corporal (mg/24 h/1,73 m²), las variaciones con la edad desaparecen completamente, persistiendo mínimas variaciones entre ambos sexos que no son significativas desde el punto de vista biológico. Nuestros valores son similares a los publicados previamente en otros países (varones: $\bar{x} \pm ds = 23,63 \pm 7 \text{ mg/24 h/1,73 m}^2$; hembras: $\bar{x} \pm ds = 26,35 \pm 9,4 \text{ mg/24 h/1,73 m}^2$).

Hemos correlacionado la excreción urinaria de ácido oxálico con la del calcio, ácido cítrico y ácido úrico, no existiendo una buena correlación en ninguno de los casos, con unos coeficientes de correlación de 0,32, 0,47 y 0,38 respectivamente.

Palabras clave: **Oxalato. Oxaluria. Excreción urinaria de ácido oxálico. Valores de referencia en la edad pediátrica.**

HAURTXO STUDY. REFERENCE VALUES OF URINARY EXCRETION OF OXALIC ACID IN PEDIATRIC AGE

SUMMARY

The oxalic acid urinary excretion reference values (24 hours urine specimens) have been established. 207 normal children, 3 to 14 years aged, were the studied population sample. The oxaluria (mg/24 hours) increased with age and was different for males and females. When it was expressed in relation to body surface area (mg/24 hours/1.73 m²) these variations disappeared. We found similar results to other previous reports (males $\bar{x} \pm sd = 23.63 \pm 7 \text{ mg/24 hours/1.73 m}^2$; females $\bar{x} \pm sd = 26.35 \pm 9.4 \text{ mg/24 hours/1.73 m}^2$).

There was significant but not good enough correlation between the urinary excretion of oxalic acid and calcium, citric acid and uric acid.

Key words: **Oxalate. Oxaluria. Urinary oxalic acid. Reference values in childhood.**

Recibido: 24-I-1992.

Aceptado: 24-I-1992.

Correspondencia: Dr. R. Areses.
Sección de Nefrología Pediátrica.
Hospital Materno Infantil Nuestra Señora de Aránzazu.
Avda. Doctor Beguiristain, s/n.
20014 San Sebastián.

Introducción

Con frecuencia se necesita la estimación de la excreción urinaria de ácido oxálico, dado que existen síndromes bien diferenciados que se caracterizan por su excreción aumentada en mayor o menor grado (síndromes hiperoxalúricos)¹. Además de un origen exógeno de la hiperoxaluria, como ocurre en el caso de un aporte exagerado de ácido oxálico en la dieta² y en la hiperoxaluria entérica^{3,4}, los síndromes hiperoxalúricos pueden tener un origen endógeno: hiperoxaluria primaria (tipo I y tipo II)⁵, deficiencia de piridoxina⁶, aporte de grandes dosis de ácido ascórbico⁷ o de precursores de ácido oxálico (metoxifurano, etilenglicol, proteínas)^{8,9}.

La mayoría de los pacientes portadores de cálculos de oxalato cálcico no tienen un desorden primario en el metabolismo del oxalato¹⁰⁻¹². Sin embargo, en diversas revisiones de la literatura se ha señalado que un grupo de estos pacientes exhiben un moderado pero significativo aumento de la excreción urinaria de ácido oxálico¹¹. Se ha comprobado que esta elevación, aunque modesta, parece ser uno de los factores que más contribuyen a la formación de cristales.

La complejidad y la diversidad de las técnicas existentes para la determinación de ácido oxálico en orina hace difícil el establecimiento de valores de referencia. Por ello se considera importante que cada laboratorio establezca sus propios valores normales para el método particular utilizado.

En los escasos trabajos realizados sobre valores de referencia de la oxaluria en niños^{13,14} se establece como límite superior de la normalidad 50 mg/24 h/1,73 m². En nuestro país, un trabajo publicado recientemente¹⁵ eleva significativamente este límite.

Presentamos los valores de referencia de la excreción urinaria de ácido oxálico obtenidos en 207 niños de tres a catorce años de nuestra población.

Material y métodos

Los niños analizados procedían de la consulta externa de cirugía pediátrica de nuestro hospital, donde acudían para ser sometidos a intervenciones menores (hernias, firmosis, etc.), o se trataba de hermanos sanos de niños que por padecer patología renal diversa estaban siendo controlados en la consulta externa de nefrología pediátrica. Para incluir a un niño en el estudio debía cumplir los siguientes criterios de normalidad: ausencia de enfermedad renal o de otro tipo, exploración clínica y tensión arterial normal, tira reactiva en orina negativa y *screening* bioquímico y hematológico normales.

El estudio se realizó en la Sección de Nefrología Pediátrica en régimen ambulatorio. El día anterior a acudir al hospital se instruía a la madre en la recogida de orina de veinticuatro horas. Al día siguiente, al finalizar la recogida de orina, se hacía una extracción de sangre en ayunas. En

todos los casos, la dieta fue libre y se obtuvo el consentimiento familiar correspondiente. Para corroborar que una orina estaba bien recogida tenía que cumplir dos requisitos previos: el aclaramiento de creatinina (CCr) debía situarse dentro de nuestros propios valores de referencia¹⁶ y la diferencia entre el CCr y el filtrado glomerular (GFR) estimado mediante el índice Schwartz no podía ser superior a 30.

El número total de niños que se estudiaron fue de 207. La distribución de la muestra resultante queda reflejada en la tabla I.

Se determinaron en orina: ácido oxálico (UAcOx), ácido cítrico (UAcCit), ácido úrico (UAcUr), creatinina (UCr), calcio (UCa), sodio (UNa) y potasio (UK).

Para la determinación del UAcOx se utilizó el método enzimático de la oxalato oxidasa/peroxidasa mediante el kit 590-A de Sigma Diagnostic (St Louis, MO 63178). Para el análisis de UAcOx se utilizaron alícuotas de las orinas acidificadas a pH 1,5-2 mediante ácido clorhídrico concentrado y calentadas a 60°C durante quince minutos con el fin de redissolver los cristales de oxalato cálcico. Todas las muestras de orina fueron analizadas en un plazo de siete días. Ningún niño estaba recibiendo ácido ascórbico suplementario. El UAcCit se determinó mediante el método enzimático de la citrato liasa (Boehringer). Para el UAcUr se utilizó el método enzimático uricasa/peroxidasa (Beckman). El UCa se determinó por el método del azul metiltimol/8-quinolinol (Beckman). La UCr se determinó por el método cinético de Jaffé en un autoanalizador Astra 4 (Beckman), y el UNa y UK se realizaron en un fotómetro de llama IL 743.

Todas las técnicas fueron sometidas a un control de calidad, presentando unos coeficientes de variación de 4,2, 0,5, 6,1, 1,9, 4,8, 1 y 1,9 % para UAcOx, UAcCit, UAcUr, UCa, UCr, UNa y UK, respectivamente.

Todos los incrementos de absorbancia se midieron en un espectrofotómetro Clinical System 700 (Beckman).

La oxaluria se expresó en mg/24 h, mg/kg/24 h y mg/24 h/1,73 m² y en forma de índice (IUAcOx/UCr). La

Tabla I. Distribución de la muestra de población estudiada

Edad (años)	V	H	n
3	22	10	32
4	18	6	24
5	9	4	13
6	15	11	26
7	11	10	21
8	14	5	19
9	11	2	13
10	14	2	16
11	15	4	19
12	7	4	11
13	7	6	13
Total	143	64	207

citraturia, uricosuria, calciuria y creatininuria, en mg/24 h. El UNa y UK, en mEq/24 h.

Los valores de las distintas formas de expresión de la excreción de UAcOx se estudiaron por sexos y fueron agrupados según edad.

En el análisis estadístico se han utilizado los siguientes métodos: análisis de la varianza (ANOVA), test de comparación de medias (*t* de Student), cálculo de coeficientes de correlación y de rectas de regresión, cálculo de bandas de predicción para las rectas de regresión¹⁷ y comparación de rectas significantes (método de comparación de pendientes e interceptos). Para el cálculo estadístico se ha utilizado un ordenador IBM PC con la ayuda del programa Microstat (Ecosoft, USA).

Cuando se correlacionó el UAcOx con UAcCit¹⁸, UAcUr¹⁹ y UCa²⁰ se utilizaron valores de referencia de dichos metabolitos obtenidos en nuestra población.

Resultados

La excreción de ácido oxálico por la orina en mg/24 h aumenta con la edad tanto cuando la valoración se hace en conjunto como por sexos (fig. 1).

Cuando la correlación se realiza separadamente para cada sexo se obtienen las siguientes rectas de regresión:

Varones (n = 143):

$$\text{UAcOx (mg/24 h)} = 4,37 + 0,10 \text{ edad (meses).}$$

$$r = 0,66, r^2 = 0,43, p < 0,001.$$

Hembras (n = 64):

$$\text{UAcOx (mg/24 h)} = 8,08 + 0,06 \text{ edad (meses).}$$

$$r = 0,51, r^2 = 0,26, p < 0,001.$$

Estas dos líneas resultaron ser diferentes al comparar sus pendientes (*t* de Student, $p < 0,001$) y sus interceptos (*t* de Student, $p < 0,001$).

Cuando los valores de UAcOx se expresan en mg/kg/24 h, la relación con la edad se invierte, haciéndose negativa, disminuyendo además las variaciones con la edad.

$$n = 207.$$

$$\text{UAcOx (mg/kg/24 h)} = 0,69 - 0,002 \text{ edad (meses).}$$

$$r = 0,37, r^2 = 0,14, p < 0,001.$$

Las diferencias entre ambos sexos continúan siendo significativas en esta forma de expresión (comparación de pendientes e interceptos: $p < 0,001$).

La expresión en forma de índice (IUAcOx/UCr) también varía con la edad ($p < 0,001$).

La excreción en relación a la superficie corporal, mg/24 h/1,73 m² no varía con respecto a la edad tanto en conjunto (fig. 2) como en ambos sexos por separado (análisis de la varianza: varones: f ratio = 1,51, $p = 0,14$; hembras: f ratio = 1,96, $p = 0,06$). La comparación de los valores medios entre varones y hembras resultó mínima-

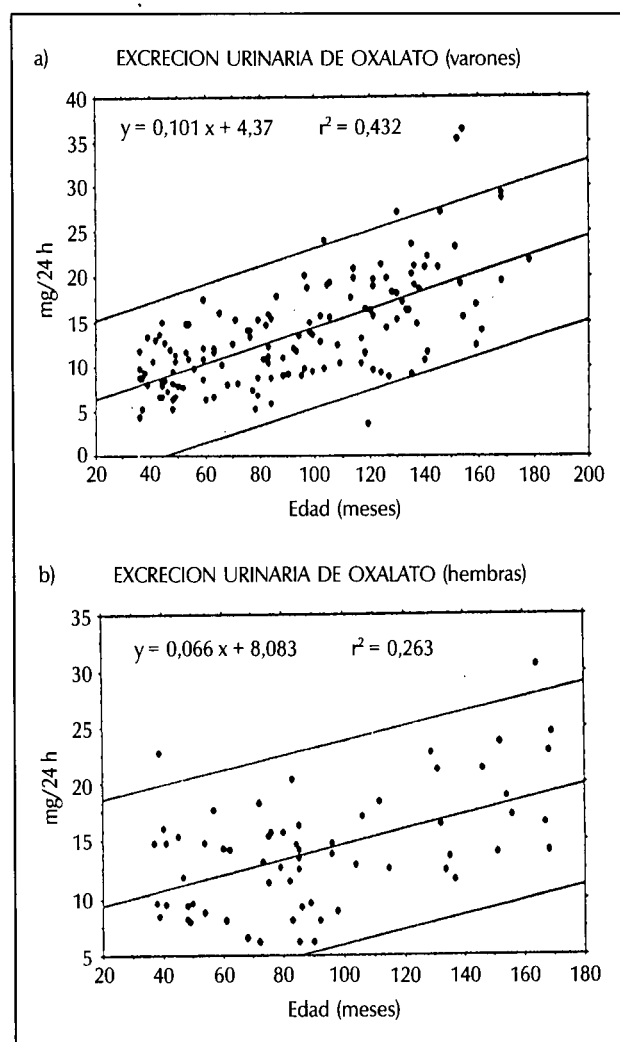


Fig. 1 (a y b).—Variación de la excreción de ácido oxálico en orina (UAcOx en mg/24 h), con la edad, en niños de tres a catorce años. a) Varones. b) Hembras.

mente significativa (*t* de Student: $-2,32$, $p = 0,011$) (tabla II).

Finalmente, hemos relacionado la excreción de UAcOx con otros metabolitos urinarios, como son calcio, ácido cítrico y ácido úrico. Las ecuaciones de las rectas de regresión obtenidas fueron:

$$n = 207:$$

$$\text{UCa (mg/24 h)} = 35,46 + 2,62 \text{ UAcOx (mg/24 h).}$$

$$r = 0,32, r^2 = 0,10.$$

$$n = 207:$$

$$\text{UAcCit (mg/24 h)} = 109,8 + 12,6 \text{ UAcOx (mg/24 h).}$$

$$r = 0,47, r^2 = 0,22.$$

$$n = 207:$$

$$\text{UAcUr (mg/24 h)} = 266,9 + 6,23 \text{ UAcOx (mg/24 h).}$$

$$r = 0,38, r^2 = 0,15.$$

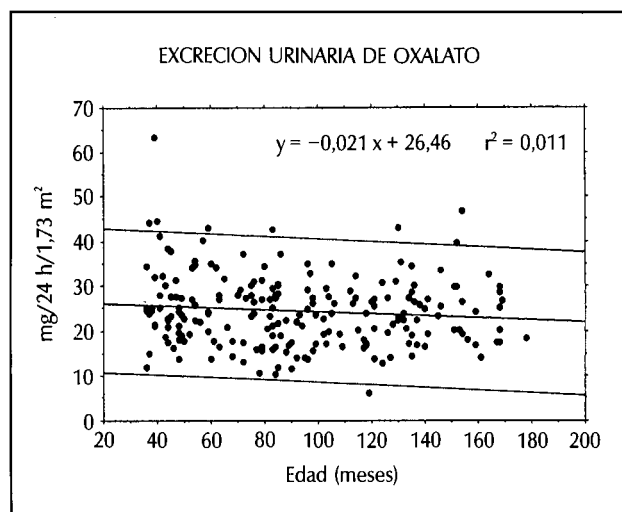


Fig. 2.—Variación de la excreción de ácido oxálico en orina (UAcOx en mg/24 h/1,73 m²), con la edad, en niños de tres a catorce años.

Discusión

Durante muchos años se ha considerado que la mayor parte del oxalato excretado por la orina procedía del ácido oxálico contenido en los alimentos tras ser absorbidos por el intestino²¹.

En la actualidad se ha demostrado que solamente el 10-15 % del oxalato excretado por la orina procede de lo absorbido; el 85 % restante procede de su metabolismo endógeno²¹. Sus dos principales fuentes son el ácido glicólico y el ácido ascórbico, que originan el 50-60 y 30-40 %, respectivamente, del oxalato excretado⁸. Basados en trabajos realizados en animales²² y en el hombre^{23,24}, se ha demostrado que una vez que el ácido oxálico es filtrado por el glomérulo sufre un transporte bidireccional en el túbulo proximal. Primero es secretado, después reabsorbido y finalmente se produce una nueva secreción.

Hay una gran variedad de métodos para la cuantificación del ácido oxálico excretado por la orina (colorimétricos, enzimáticos, dilución isotópica, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía de gases, etc.)^{1,25}. En nuestro laboratorio hemos empleado el método enzimá-

tico de la oxalato oxidasa/peroxidasa, ampliamente utilizado desde que se dispone en forma de kit comercial (590-A Sigma Diagnostic, St Louis, Mo 63178). Es un método exacto, específico y rápido, que no precisa de equipos sofisticados para su realización²⁵⁻²⁷. Posteriormente a la realización de este estudio ha aparecido en el mercado el kit 591-A de la misma casa comercial, que suprime principalmente la interferencia del ácido ascórbico en la reacción. Aunque no hemos llegado a utilizar este nuevo kit en este estudio, tenemos constancia de que ninguno de los niños analizados ingería grandes dosis de vitamina C. Por otro lado, la correlación entre ambos métodos es de $r = 0,995$ ²⁷.

Hemos encontrado que el UAcOx expresado en mg/24 h aumenta considerablemente con la edad y varía con el sexo (fig. 1). Coincidiendo con trabajos de otros autores, la mejor forma de expresión de la oxaluria es la que la relaciona con la superficie corporal, porque es la única que anula completamente sus variaciones con la edad. Las diferencias entre ambos sexos en esta forma de expresión son mínimas y creemos que no tienen significación biológica. Por el contrario, si el UAcOx se expresa en mg/kg/24 h o en forma de índice, aunque disminuyen las variaciones con la edad y el sexo, esta disminución es mucho menor que en relación con la superficie corporal.

Los valores obtenidos en este estudio son similares a los obtenidos por otros autores¹³⁻¹⁵. En nuestro país hemos encontrado un único estudio previo en donde, entre otros metabolitos, se analiza la excreción de ácido oxálico¹⁵. Los valores de referencia reseñados son sensiblemente superiores a los del presente estudio. Estas diferencias en los resultados pueden ser debidas al menor número de casos analizados y al método analítico empleado para la determinación del ácido oxálico.

Hemos estudiado también la relación entre UAcOx y la excreción de otros metabolitos implicados en los procesos de litiasis renal, como el calcio, ácido cítrico y ácido úrico, no encontrando en ningún caso correlación suficiente.

Nuestro estudio ha sido realizado bajo dieta libre, por lo que no hemos podido valorar, en los niños que han participado, si había diferencias importantes en cuanto a la ingesta de alimentos ricos en ácido oxálico. Hemos de hacer constar, no obstante, como ya hemos mencionado previamente, que la excreción urinaria de ácido oxálico solamente depende en una pequeña proporción del absorbido por el intestino, siendo su principal fuente el metabolismo endógeno²¹.

Tabla II. Valores de referencia de la excreción urinaria de ácido oxálico (UAcOx) en niños de tres a catorce años

	n	mg/24 h/1,73 m ²		mmoles/24 h/1,73 m ²	
		\bar{x} *	DS	\bar{x} *	DS
Varones	143	23,63	7,0	0,262	0,077
Hembras	64	26,35	9,4	0,292	0,104

* $t = -2,32$, $p < 0,05$

Agradecimientos

Este trabajo ha contado con la ayuda de una Beca de Investigación del Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco.

Agradecemos la colaboración prestada por el Servicio de Cirugía Infantil de este Hospital, así como la ayuda técnica prestada por I. González, L. Liceaga y P. Manrique.

Bibliografía

1. Wadzilak TR y Williams HE: The hyperoxaluric syndromes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 19, 4:851-867, 1990.
2. Robertson WG: Diet and calcium stones. *Min Elec Met*, 13:228, 1987.
3. Chadwick VS, Modha K y Dowling RH: Mechanism for hyperoxaluria in patients with ileal disfunction. *N Engl J Med*, 289:172, 1973.
4. Dobbins JW y Binder HJ: Effect of bile salts and fatty acids on the colonic absorption of oxalate. *Gastroenterology*, 70:1096, 1976.
5. Danpure CJ: Recent advances in the understanding diagnosis and treatment of primary hyperoxaluria type I. *J Inher Metab Dis*, 12:210, 1989.
6. Murthy MSR, Talwar HS, Thind SK y cols.: Vitamin B₆ deficiency as related to oxalate synthesizing enzymes in growing rats. *Ann Nutr Metab*, 26:201, 1982.
7. Rivers JM: Safety of high level vitamin C ingestion. *Ann NY Acad Sci*, 498:445, 1987.
8. Williams HE y Smith LH Jr: *The metabolic basis of inherited disease*. Mc Graw Hill. New York, p. 204, 1975.
9. Goldfarb S: Dietary factors in the pathogenesis and prophylaxis of calcium nephrolithiasis. *Kid Int*, 34:544-555, 1988.
10. Robertson WG y Deacock M: The cause of idiopathic calcium stone disease. Hypercalciuria or hyperoxaluria. *Nephron*, 26:105, 1980.
11. Robertson WG, Pencock M, Heyburn PJ y cols.: *Urinary calculus*. PSG Publishing. Massachusetts, p. 265, 1979.
12. Polinsky MJ, Kaiser BA y Baluarte HJ: Urolithiasis in childhood. *Ped Clin North America*, 34 (3):683, 1987.
13. Williams HE y Smith LH: Primary hyperoxaluria. En Stanbury JB, Wyngaarden JB, Frederickson DS y cols. (eds.). *The Metabolic Basis of inherited disease*, ed. 5. Mc Graw Hill. New York, pp. 204-228, 1983.
14. De Santo NG, Ditorio B, Capodicasa G y cols.: Renal excretion of calcium, oxalate and magnesium between 3 and 16 years: The value of overnight urine. The Cimitile study. *Contrib Nephrol*, 58:8-15, 1987.
15. Hernández R, Núñez F, Martínez C y cols.: Excreción urinaria de calcio, magnesio, ácido úrico y ácido oxálico en niños normales. *An Esp Ped*, 29, 2:99-104, 1988.
16. Urbierta MA, Arriola M, Garrido A, Ugarte B y Areses R: Estudio Haurtxo. Valoración de creatininemia, creatininuria y aclaramiento de creatinina en niños normales. *Nefrología*, 11:327-331, 1991.
17. Kleinbaum, Kupper y Müller: *Applied regression analysis and other multivariable methods*. PWS-KENT Publishing Company. Boston, p. 61, 1988.
18. Areses R y Urbierta MA: Valores de referencia de la excreción de ácido cítrico en orina en niños normales. (En prensa.)
19. Areses R, Urbierta MA, Arriola M, Arruebarrena D y cols.: Estudio Haurtxo. Valores de referencia del ácido úrico en sangre y orina en la infancia. *Nefrología*, 11, 4:321-326, 1991.
20. Urbierta MA y Areses R: Valores de referencia de la calciuria en niños normales. (Datos no publicados.)
21. Hodgkinson A: *Oxalic acid in biology and medicine*. Academic Press. New York, p. 325, 1977.
22. Weinman EJ, Francfurt SJ, Ince A y cols.: Renal tubular transport of organic acids. Studies with oxalate and p-amine-hippurate in the rat. *J Clin Invest*, 61:801, 1978.
23. Boer P, Prenen JAC, Koomans HA y cols.: Fractional oxalate clearance in subjects with normal and impaired renal function. *Nephron*, 41:78, 1985.
24. Oswald H y Hautman R: Renal elimination, kinetics and plasma half-life of oxalate in man. *Urol Int*, 34:440, 1979.
25. Zerweck JE, Drake E, Gregory J, Griffith D, Hofmann AF y cols.: Assay of urinary oxalate: six methodologies compared. *Clin Chem*, 29:11, 1977-1980, 1983.
26. Parkinson IS, Sheldon WL, Laker MF y Smith PA: Critical evaluation of a commercial kit (Sigma) for determining oxalate concentrations in urine. *Clin Chem*, 33, 7:1203-1207, 1987.
27. Li MG y Madapally MM: Rapid enzymatic determination of urinary oxalate. *Clin Chem*, 35, 12:2330-2333, 1989.