



TÍTULO

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CISTINURIA EN LA FUNDACIÓN PUIGVERT EN LOS ÚLTIMOS 20 AÑOS

AUTORA

Jenny Elizabeth Arboleda Bustán

Esta edición electrónica ha sido realizada en 2019

Directora Dra. Anna Bujons Tur

Curso *Máster Universitario Propio en Urología Pediátrica*

© Jenny Elizabeth Arboleda Bustán

© De esta edición: Universidad Internacional de Andalucía

Fecha
documento 2019



Reconocimiento-No comercial-Sin obras derivadas

Usted es libre de:

- Copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra.

Bajo las condiciones siguientes:

- **Reconocimiento.** Debe reconocer los créditos de la obra de la manera especificada por el autor o el licenciadore (pero no de una manera que sugiera que tiene su apoyo o apoyan el uso que hace de su obra).
- **No comercial.** No puede utilizar esta obra para fines comerciales.
- **Sin obras derivadas.** No se puede alterar, transformar o generar una obra derivada a partir de esta obra.
- *Al reutilizar o distribuir la obra, tiene que dejar bien claro los términos de la licencia de esta obra.*
- *Alguna de estas condiciones puede no aplicarse si se obtiene el permiso del titular de los derechos de autor.*
- *Nada en esta licencia menoscaba o restringe los derechos morales del autor.*

Características clínicas de los pacientes pediátricos con cistinuria en la Fundación Puigvert en los últimos 20 años.

Jenny Arboleda Bustán¹, Anna Bujons Tur², Silvia Gracia³, Erika Llorens²

1 Médico cirujana Pediatra, estudiante del Master de urología Pediátrica UNAI (autora)

2 Dra. Uróloga jefa del servicio de Urología Pediátrica de la Fundación Puigvert (Directora de TFM)

3 Dra. Jefa del departamento de litiasis de laboratorio de la Fundación Puigvert (Colaboradora)

4 Médico adjunto del servicio de Urología Pediatra de la Fundación Puigvert (Colaboradora)

Introducción

Datos epidemiológicos

La prevalencia a nivel mundial de la litiasis es de 1/7000, pero varía en las diferentes poblaciones. En Turquía fue reportado 1/1000. En la población judía de Libia 1/2500, a 1/1000 en Suecia(1)(2). Más del 70% de las litiasis en pediatría son de calcio (3)(4). Mientras que la litiasis por cistina en pediatría tiene una incidencia del 2-6% (5), son pacientes que a pesar de un adecuado tratamiento son más propensos a desarrollar nuevos episodios de litiasis. Los cálculos de cistina se desarrollan en cualquier edad, pero la media para la aparición de los cólicos renales es a los 15 años de edad. En los varones es más frecuente la incidencia y la edad más temprana en aparecer antes de los 3 años. La litiasis bilateral se presenta en el 75% de los casos y presenta una recurrencia del 60%. Se ha comprobado que la cistina urinaria favorece a la formación de cálculos de calcio. Al ser la población pediátrica afectada es importante escoger una adecuada técnica quirúrgica mínimamente invasiva para el manejo ya que puede repercutir directamente en la función renal y los episodios son recurrentes(6).

Objetivos

Determinar la incidencia de litiasis renal de cistina en los pacientes atendidos de litiasis en la fundación Puigvert

Determinar que tratamiento es el utilizado y su eficacia en los pacientes afectos de litiasis renal en cistina.

Materiales y métodos

Es un estudio descriptivo retrospectivo de la unidad de urología pediátrica de la Fundación Puigvert. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de cistinuria desde 0 a 18 años tratados en la institución desde 2000-2019.

Se obtuvieron los datos de las historias clínicas como edad, sexo, datos clínicos: antecedentes personales o familiares, edad debut para el estudio de la litiasis. Laboratorio: pH, orina 24 horas (arginina, lisina, ornitina y metionina), microscopía del cálculo. Imagen: ecografía, tomografía simple. Número, ubicación y medidas del cálculo y tratamiento quirúrgico elegido como NLP usando en el láser Ho: YAG usando fibras ópticas de 365- 550 micras. Tiempo quirúrgico, Stone free en un solo tiempo y en las recurrencias, complicaciones evaluadas con escala de Clavien Dindo. Tabla 1. El seguimiento se lo realiza con ecografía, radiografía, ionograma, urocultivo. Se usa antibiótico profilaxis para el procedimiento con una dosis única de cefalosporina.

Se usaron pruebas estadísticas descriptivas y el chi cuadrado, tablas contingencia y las curvas de sobrevivida de Kaplan Meyer. Considerando que el valor de $p < 0.05$ es estadísticamente significativo.

Resultados

Los procedimientos seleccionados de acuerdo a las características, ubicación y número de litos fueron 28 procedimientos mínimamente invasivos en 9 pacientes de los cuales 15 procedimientos fueron combinados (RIRS con NLP) por la complejidad del procedimiento y la anatomía (ubicación y rotación) de los mismos estaba alterada. Un caso presentó exclusión del cáliz superior izquierdo por lo difícil de acceder al mismo.

7 fueron varones y 2 fueron mujeres. La edad de inicio de la patología fue la mínima de 1 año y la máxima de 15 años con una media de 9 años. En la mayoría de los pacientes presentaron como signo inicial infección de vías urinarias con una n: 8/9 desde donde se inició el estudio. Sólo un paciente debutó con la eliminación de litos donde a través del estudio cristalográfico se pudo diagnosticar la litiasis de cistina. La ecografía y la tomografía simple como ayuda diagnóstica se encontraron con el hallazgo de un cálculo de aspecto coraliforme en uno de los pacientes el 80% radiopacos.

En una n: 5 presentó en el lado izquierdo, bilateral una n: 3 y una n: 1 derecho. El estudio de orina con observación directa de los cristales de cistina se realizó a todos los pacientes y monitorización para el seguimiento con cristaluria y ph-metría

Tabla 1. El tratamiento quirúrgico como ya fue descrito se valoró la ubicación, número para escoger el abordaje quirúrgico que en 15 de estos procedimientos fueron combinados RIRS más NLP o mini NLP por la dificultad del abordaje por rotación del riñón en uno de los casos, en otro caso se presentó edema a nivel ureteral por lo que se dejó un doble J para una segunda revisión, un paciente presentó exclusión del cáliz renal superior, el tiempo promedio quirúrgico fue de 150 min. Por paciente en promedio se practicó 3.1 procedimientos. La recurrencia fue n: 5, la recurrencia no tiene relación con el ph de seguimiento. El tiempo de seguimiento de los pacientes es de 6,5 años. Stone Free en un tiempo quirúrgico fue de n: 7/9 pacientes hasta un nuevo episodio, para tener un Stone free en más de un procedimiento n: 2. Las complicaciones que requirieron re intervención en la misma hospitalización fue una n: 3

Conclusiones

La litiasis por cistina en la población estudiada es de difícil manejo pero muestra una clara relación del pH en orina con el número de recurrencias en estos pacientes. Por lo que es tan importante el manejo clínico como la adecuada selección del procedimiento quirúrgico con el objetivo de conservar por más tiempo la función renal al tratarse de paciente en edad pediátrica cobra mayor importancia.

Desarrollo del trabajo

Datos epidemiológicos

La prevalencia a nivel mundial de la litiasis es de 1/7000, pero varía en las diferentes poblaciones. En Turquía fue reportado 1/1000. En la población judía de Libia 1/2500, a 1/1000 en Suecia(1)(2). Más del 70% de las litiasis en pediatría son de calcio (3)(4). Mientras que la litiasis por cistina en pediatría tiene una incidencia del 2-6% (5), son pacientes que a pesar de un adecuado tratamiento son más propensos a desarrollar nuevos episodios de litiasis. Los cálculos de cistina se desarrollan en cualquier edad, pero la media para la aparición de los cólicos renales es a los 15 años de edad. En los varones es más frecuente la incidencia y la edad más temprana en aparecer antes de los 3 años. La litiasis bilateral se presenta en el 75% de los casos y presenta una recurrencia del 60%. Se ha comprobado que la cistina urinaria favorece a la formación de cálculos de calcio. Al ser la población pediátrica afectada es importante escoger una adecuada técnica quirúrgica mínimamente invasiva para el manejo ya que puede repercutir directamente en la función renal y los episodios son recurrentes(6).

Fisiopatología y clasificación

La cistina es un homodímero del aminoácido cisteína. Los pacientes con cistinuria tienen una alteración del transporte renal de cistina, con disminución de la absorción del túbulo proximal de la cisteína filtrada que da como resultado una mayor excreción de cistina urinaria y nefrolitiasis de cistina. El transportador de cistina también promueve la reabsorción de aminoácidos dibásicos que incluyen: ornitina, arginina y lisina pero estos compuestos son solubles, de modo que un aumento en su excreción urinaria no incrementa su producción. El transportador intestinal de cistina también se ve muy disminuido pero su importancia clínica no está definido. Por tanto, podemos definir a la cistinuria como un defecto hereditario en el transporte de alta afinidad para la cistina, compartido con aminoácidos dibásicos, a través de células epiteliales del túbulo renal y enterocitos yeyunales (7).

Mediante estudios de micro perfusión in vitro en vesículas de membrana de la microvellosidad de los túbulo proximal del riñón y las del intestino delgado en rata, se ha comprobado que tanto la cistina como los aminoácidos dibásicos comparten el mismo sistema de transporte de alta afinidad localizado, en el túbulo recto o pars recta (S3).

Genética y Clasificación

Desde el punto de vista genético es una enfermedad con una gran heterogeneidad, como lo demuestra el hecho de la gran variedad de mutaciones encontradas. Hasta la fecha se han encontrado un total de 133 mutaciones diferentes en las cadenas pesadas y 95 de cadena ligera(8). El gen de la cistinuria (SLC3A1) fue descrito en el cromosoma 2p16.3, este gen codifica la proteína rBAT, a,b AT que transporta la proteína que se expresa en el epitelio intestinal y renal, así como las variantes de SLC7A9(5); los aminoácidos son filtrado libremente por los glomérulos y reabsorbidos por el túbulo contorneado proximal, normalmente filtran 0,4% de cistina. Las mutaciones de los genes SLC3A1 (descrito en el cromosoma 2p16.3) y SLC7A9 (según nomenclatura de la Base de Datos del Genoma, Genome Data Base), que codifica el sistema de transportador^{b,AT}, son las responsables de la cistinuria tipo I y tipo no I, respectivamente. El 40% de la población en España presenta la mutación del gen M467T del tipo I. Una de las causas descritas es por la consanguinidad(2). Hay otro gen alterado SLC7A9. Los pacientes homocigotos su característica es presentar litiasis recurrentes con un difícil manejo clínico como quirúrgico, más del 50% son asintomáticos y desarrollan el 75 % de litiasis bilaterales. Ha sido comprobado que los pacientes homocigotos fenotípico excretan más de 113 mmol cistina/mmol creatinina, considerándose esta concentración como generadora de litiasis(9), los heterocigotos se clasifican I, II, y III. Se han modificado por los estudios genéticos en:

Tipo A: mutación de ambos alelos SLC3A1: es homocigoto presenta aminoácidos urinarios, es el tipo más frecuente representado hasta el 60% de los casos, siendo el fenotipo más severo, con mayor riesgo litogénico y con aparición en edades más precoces.

Tipo B: mutación de ambos alelos de SCL7A9: heterocigoto incompleto usualmente se muestra incremento de la cistina y la excreción dibásicos de aminoácidos por la orina. Solo el 14% de los heterocigotos tipo B el patrón de aminoaciduria es normal

Tipo AB: Cistinuria causada por la 1 mutación in SLC3A1 y una mutación en SLC7A9: mezcla de tipos de cistinura puede ser causado por la interacción de distintos genes mutados y los codones de proteínas 19q directa interacción rBAT en el S3 del segmento del túbulo próxima(5), es el tipo más infrecuente solo el 2% con un riesgo litogénico leve. (Tabla 1)

Tabla 1: concentración de cistina en la orina

Normal	<30mg/day (0.13mmol/day)
Homozigotos Cistinuria (formadores de litos)	>400 mg/day (1.7mmol/day)
Heterozigotos Tipo I (no formadores de litos)	<200 mg/day (0.8mmol/day)
Heterozigotos Tipo II&III (Puede formar litos)	200-400mg/day(0.8/1.7 mmol/day)

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas de los pacientes cistinuricos pueden ser: dolor en el flanco, expulsión del lito y hematuria. La primera manifestación clínica puede darse en la niñez pero es más frecuente en la adolescencia (15 años). Es más frecuente en el género masculino. Por la recurrencias de la patología y la cristalización de la cistina en los túbulos renales puede presentar complicaciones como insuficiencia renal estadio II, III y IV con hipertensión arterial (10).

Diagnóstico

El diagnóstico temprano es adecuado para el manejo a largo plazo, a todos los pacientes se les estudia:

Laboratorio

- a) Composición de la piedra: análisis de microscópico de la litiasis: del 60 al 80% de los casos se observa con color a miel caramelo Figura 2 se puede usar la microscopía electrónica y la electroforesis para determinar los componentes de los cálculos de cistina.
- b) Cristalografía en orina: En el uro análisis presentan cristales patognomónicos hexagonales Figura 1.

La prueba del nitroprusiato de Sodio es un rápido y cualitativo para la concentración de cistina no se usa de rutina en la práctica clínica se estudia en orina de 24 horas, es positiva cuando la concentración es mayor a 75mg/L tabla 1.

- c) Orina de 24 horas investiga la cistina, ornitina, lisina y arginina
 - a. El índice de citina/creatinina puede ser una alternativa al no poder recolectar la orina de 24 horas. La excreción normal es la excreción de 30mg/día. Los pacientes con cistinuria eliminan 400mg/día.(11)
- d) Historia familiar positiva de cistinuria: se recomienda cuando hay una mutación familiar del SLC3A1 y SLC7A9.

Los estudios de imagen

- a) Ecografía es un método no invasivo, rápido sin exposición a radiación que nos informa sobre el grado de obstrucción de la vía urinaria y puede identificar la

litiasis radiolúcida sobre todo en riñón y vejiga. Tiene una sensibilidad del 45% y especificidad del 94% en litiasis ureterales. Se ha usado como primera línea para determinar el uso de la tomografía. Sin embargo. La ecografía tiene sus limitaciones ya que es menos precisa en determinar el tamaño de la litiasis, es operados dependiente y es menos eficaz en la identificación de litiasis uretrales. Las guías Europeas la siguen situando como primera línea pero requiere la confirmación de la tomografía(12).

El seguimiento se puede realizar con ecografía para disminuir la irradiación principalmente si se trata de niños ya que tiene toda la vida por delante(5)

- b) Tomografía sin contraste intravenoso, los cálculos de cistina son homogéneos y radio-opacos. Es el examen de elección en la fase tardía lo que se llama “Uro Tac” tiene una sensibilidad mayor al 95%, con un valor predictivo positivo del 99%. Nos ayuda a conocer más la anatomía del sistema colector y verificar si la litiasis se encuentra en las cavidades, descartar un divertículo caliciliar y que no se trate de una calcificación parenquimatosa(12). El estudio de las unidades Hounsfield definidas por la atenuación del cálculo están entre 750- 100 UH(13).

Tratamiento

Manejo médico:

El concepto de la supersaturación de la orina es importante comprenderlo porque de aquí se deriva el tratamiento de los pacientes con litiasis de cistina.

$$\text{Supersaturación de cistina} = \frac{\text{Concentración de cistina}}{\text{Estimación de la solubilidad de la cistina}}$$

Hidratación: Dentro del tratamiento médico esta la alcalinización, la ingesta de abundantes líquidos para disminuir la concentración de cistina por debajo de 300mg/L (Tabla de concentración de cistina en la orina) El pH aumenta de 7 a 8 cuando hay una mala eliminación de cistina alrededor de 500mg/L tabla 2 (5).

Dieta (sodio y restricción de proteínas): se ha sugerido una dieta restrictiva en proteínas (bajo en metionina: por ser precursora biosintética de la cisteína) y en cisteína(7).

El sodio recomendado es de 100 mEq/día, ya que el aumento de la ingesta de sodio conlleva un aumento en la excreción urinaria de cistina y aumento en la formación de cálculos, siendo por tanto recomendable una dieta baja en sal (0.8-1g/día)(11).

Drogas para la alcalinización: la solubilidad de cistina incrementa al alcalinizar la orina. Al tomar bebidas ricas en bicarbonato y bajo en sodio (1500 HCO₃/l), los jugos cítricos pueden ser beneficiosos. Citrato de potasio se comienza con una dosis inicial 60-80 mEq/día dividida en 4 dosis, se recomienda hacer el seguimiento con el pH de la orina en casa para mantener un pH entre 7 y 7,5 es óptimo para la prevención de nuevas litiasis.

Acetazolamida es un inhibidor de la anhidrasa carbónica con efecto diurético suave y alcalinizante, por su efecto hipercalcémico no es común su uso en la litiasis. 250mg al acostarse.

Compuestos quelantes son moléculas derivadas del thiol que interaccionan con la cistina reduciéndola y formando cisteína resultante un puente de disulfuro, de esta forma disminuye la concentración de la cisteína libre y forma compuestos más solubles como la D-penicilamina, bucilamina, captopril.

La penicilamina es un producto de la degradación del antibiótico penicilina, es una forma sin actividad antimicrobiana, el cual presenta acciones tipo quelante y anti-inflamatorio. La misma forma un compuesto con la Cys resultante que son 50 veces más soluble que la cistina en dosis de 30mg/kg/día cada 6 horas.

Tratamiento quirúrgico

Las indicaciones quirúrgicas para los pacientes cistinuricos es la misma que para cualquier otra litiasis.

El tratamiento se ha modificado desde la introducción de la litotripsia (SWL), cirugía intrarenal retrograda (RIRS), nefrolitotomía percutánea (PNL) tanto en adultos como en niños. La Asociación Europea de Urología en las guías de litiasis propone que el tratamiento primario para litiasis < 2cm debería ser con SWL y RIRS. El tratamiento primario para litos > 2cm podría incluir la PNL. En el caso de litos entre 1-2 cm que se ubiquen el grupo calciliar inferior (GCI) es recomendable RIRS o PNL ya que la SWL no tiene resultados favorables.

El Meta-análisis que estudian las ventajas y desventajas de estos procedimientos. La litotripsia una de las desventajas es la irradiación y en los pacientes con litiasis por cistina serán sesiones repetidas debido a la dureza de la piedras(14). Mientras la PNL se reserva para litos mayores de 20 mm y de difícil ubicación pero tiene sus complicaciones al ser un procedimiento más invasivo; mientras que la RIRS es menos invasivo y al usar el láser pulveriza los litos(15)(16). Debemos tomar en cuenta que estos pacientes son formadores de litos por lo que se debe vigilar la funcionalidad e integridad de los riñones en crecimiento, pocos necesitaran trasplante renal(16). Así también se debe evaluar si se debe repetir las sesiones en los pacientes como es el caso de los pacientes con litiasis por cistina lo que debe evaluarse cada caso el tamaño del lito cuando esta entre 2-3 cm muchos estudio indican que sería útil la PNL mini descrita ya hace algunos años(17). Y las mini nefrolitotomía percutánea que disminuye las complicaciones según lo descrito en los estudios en los niños se usa por menor radiación la guiada con ecografía(18).

Materiales y métodos

Es un estudio descriptivo retrospectivo de la unidad de urología pediátrica de la Fundación Puigvert. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de cistinuria desde 0 a 18 años tratados en la institución desde 2000-2019.

Se obtuvieron los datos de las historias clínicas como edad, sexo, datos clínicos: antecedentes personales o familiares, edad debut para el estudio de la litiasis. Laboratorio: pH, orina 24 horas (arginina, lisina, ornitina y metionina), microscopía del cálculo. Imagen: ecografía, tomografía simple. Número, ubicación y medidas del cálculo y tratamiento quirúrgico elegido como NLP usando en el láser Ho: YAG usando fibras ópticas de 365- 550 micras. Tiempo quirúrgico, Stone free en un solo tiempo y en las recurrencias, complicaciones evaluadas con escala de Clavien Dindo. Tabla 1. El seguimiento se lo realiza con ecografía, radiografía, ionograma, urocultivo. Se usa antibiótico profilaxis para el procedimiento con una dosis única de cefalosporina.

Se usaron pruebas estadísticas descriptivas y el chi cuadrado, tablas contingencia y las curvas de sobrevida de Kaplan Meyer. Considerando que el valor de $p < 0.05$ es estadísticamente significativo.

Resultados

Los procedimientos seleccionados de acuerdo a las características, ubicación y número de litos fueron 28 procedimientos mínimamente invasivos en 9 pacientes de los cuales 15 procedimientos fueron combinados (RIRS con NLP) por la complejidad del procedimiento y la anatomía (ubicación y rotación) de los mismos estaba alterada. Un caso presento exclusión del cáliz superior izquierdo por lo difícil de acceder al mismo.

7 fueron varones y 2 fueron mujeres. La edad de inicio de la patología fue la mínima de 1 año y la máxima de 15 años con una media de 9 años. En la mayoría de los pacientes presentaron como signo inicial infección de vías urinarias con una n: 8 (88,8%) desde donde se inició el estudio. Sólo un paciente debutó con la eliminación de litos donde a través del estudio cristalográfico se pudo diagnosticar la litiasis de cistina. La ecografía y la tomografía simple como ayuda diagnóstica se encontraron con el hallazgo de un cálculo de aspecto coraliforme en uno de los pacientes.

En una n: 5 presentó en el lado izquierdo, bilateral una n: 3 y una n: 1 derecho. El estudio de orina con observación directa de los cristales de cistina se realizó a todos los pacientes y monitorización para el seguimiento con cristaluria y ph-metría

Tabla 1. El tratamiento quirúrgico como ya fue descrito se valoró la ubicación, número para escoger el abordaje quirúrgico que en 15 de estos procedimientos fueron combinados RIRS más NLP o mini NLP por la dificultad del abordaje por rotación del riñón en uno de los casos, en otro caso se presentó edema a nivel ureteral por lo que se dejó un doble J para una segunda revisión, un paciente presento exclusión del cáliz renal superior, el tiempo promedio quirúrgico fue de 150 min con un rango de 120 a 210 minutos. El acceso por el grupo calicilar inferior fue del 60% de los casos, el grupo calicilar medio del 25% y el grupo calicilar superior del 15%, el número de piedras fue de 1 a 20, el 83% de los litos fueron radio opaco. El láser fue usado en 70w (3,5J/20 golpes por segundo) (rango 50-100W). Por paciente en promedio se practicó 3.1 procedimientos. La recurrencia fue n: 5/9, la recurrencia no tiene relación con el pH de seguimiento. El tiempo de seguimiento de los pacientes es de 6,5 años. Stone Free en un tiempo quirúrgico fue de n: 7 (77%) pacientes hasta un nuevo episodio, para tener un Stone free en más de un procedimiento n: 2 con residuo de litos de 8mm el otro paciente la pelvis se escleroso que se resolvió con el abordaje de mini-NLP. Las complicaciones que requirieron re intervención en la misma hospitalización fue una n: 3.

En las pruebas estadísticas utilizadas se demuestra una relación estadísticamente significativa del pH con el número de recurrencia de los pacientes (tabla 2) así como los eventos reflejados en las tabla 3.

Discusiones

La prevalencia de litiasis puede variar en las diferentes poblaciones, de las cuales la litiasis por cistina en la población pediátrica es la menos frecuente en las series descritas, la incidencia en pediatría es del 6% de todas las litiasis(5) Nuestro estudio se centra en los casos atendidos de litiasis por cistina representa el 14% de nuestros pacientes. Nuestro pacientes presentaron una edad media de 9 años con inicio de 1 año a hasta los 15 años en comparación con otras series que presentan a los 15 años como punto de máxima incidencia(19). La mayoría de nuestros pacientes fueron varones lo que es semejante a las series descritas(20). El diagnóstico se realizó por el estudio de infección de vías urinarias como en el estudio realizado por Gonzales. La ecografía se realizó todos los pacientes de las cuales en 3 pacientes se describieron cálculos coraliformes. Además del apoyo de la tomografía para describir la ubicación concreta de la litiasis y las unidades Hounsfield (1015 con un rango entre 789 a 1242) que nos indican la composición del cálculo que se confirma con el estudio del cálculo(21) y para programar el abordaje quirúrgico adecuado. En 5 pacientes la litiasis empezó en el lado izquierdo como lo descrito por Zhu. El tratamiento se siguió según los protocolos de la Unión Europea de acuerdo a la ubicación, tamaño y número(16) se usó en la mayoría la RIRS como en el estudio descrito por Yuruk(22), NLP(18) y litotripsia extracorpórea (14). Las técnicas combinadas utilizadas para los 15 procedimientos también la utilizan en el meta-análisis en el que demuestra el uso de más de una técnica para poder acceder en los casos recurrentes como lo describen Zhu (6) usando el láser de alta potencia como Ho:YAG combinado con la técnica de mini-NLP que ofrece mayor ventaja para abordar litos más complejos o exclusiones de los grupos caliciliares, el abordaje permite el uso de múltiples instrumentos para las litiasis residuales con potencia de 70W ya descrito en otros trabajos con una baja morbilidad(23). La fibra para el Ho:YAG es de 365 o 200 micras y la energía usada de 2 a 20 Watts, pero en los litos de cistina se usa generalmente Watts menor a 30 para la fragmentación del lito que es más duro, en el trabajo realizado por Bujons et al ya comparan y describen este procedimiento(23). En esta patología es importante seleccionar la técnica evaluando la mínima invasión con la mini NLP y la RISR para preservar la mayor cantidad de parénquima ya que como vimos y esta descrito el 70% de estos casos recidiva y el 60% son bilaterales aumentando más el riesgo de falla renal a corto plazo(24). Stone free con un solo tiempo se dio en el en 7/9 pacientes de los casos en comparación con el estudio de Gonzales y el Bujons(19)(23). Con complicaciones como usando Clavien III en 3 casos de los casos que requirió una intervención en la misma estancia hospitalaria en comparación con el meta análisis realizado por Chung (16).El tratamiento es seguido con ph-metría en el total de los pacientes y el tratamiento médico lo monitorizan con el índice de cristaluria.

Conclusiones

La litiasis por cistina en la población estudiada es de difícil manejo pero muestra una clara relación del pH en orina con el número de recurrencias en estos pacientes. Por lo que es tan importante el manejo clínico como la adecuada selección del procedimiento quirúrgico con el objetivo de conservar por más tiempo la función renal al tratarse de paciente en edad pediátrica reviste mayor importancia.

Bibliografía

1. FEDER- Federación Española de enfermedades raras. Federación Española de enfermedades raras. Enfermedades raras. 2016.
2. Tanzer F, Ozgur A, Bardakci F. Type I cystinuria and its genetic basis in a population of Turkish school children. *Int J Urol.* 2007;14(10):914–7.
3. Sas DJ, Hulsey TC, Shatat IF, Orak JK. Increasing Incidence of Kidney Stones in Children Evaluated in the Emergency Department. *J Pediatr.* 2010 Jul;157(1):132–7.
4. Tekgül S, Riedmiller H, Gerharz E, Hoebeke P, Kocvara R, Nijman R, et al. EAU 2009 Guidelines on Paediatric Urology. *EAU Clin Guidel.* 2009;
5. Biyani CS, Cartledge JJ. Cystinuria-Diagnosis and Management. *EAU-EBU Updat Ser.* 2006;4(5):175–83.
6. Chung DY, Kang DH, Cho KS, Jeong WS, Jung H Do, Kwon JK, et al. Comparison of stone-free rates following shock wave lithotripsy, percutaneous nephrolithotomy, and retrograde intrarenal surgery for treatment of renal stones: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(2):e0211316.
7. Lee MH, Sahota A, Ward MD, Goldfarb DS. Cystine growth inhibition through molecular mimicry: A new paradigm for the prevention of crystal diseases. Vol. 17, *Current Rheumatology Reports.* NIH Public Access; 2015. p. 1–6.
8. Chillarón J, Font-Llitjós M, Fort J, Zorzano A, Goldfarb DS, Nunes V, et al. Pathophysiology and treatment of cystinuria. Vol. 6, *Nature Reviews Nephrology.* 2010. p. 424–34.
9. Guillén M, Corella D, Cabello ML, García AM, Hernández-Yago J. Reference values of urinary excretion of cystine and dibasic aminoacids: classification of patients with cystinuria in the Valencian Community, Spain. *Clin Biochem.* 1999 Feb;32(1):25–30.
10. Sahota A, Tischfield JA, Goldfarb DS, Ward MD, Hu L. Cystinuria: genetic aspects, mouse models, and a new approach to therapy. Vol. 47, *Urolithiasis.* 2019 p. 57–66.
11. Goldfarb DS, Coe FL, Asplin JR. Urinary cystine excretion and capacity in patients with cystinuria. *Kidney Int.* 2006;69(6):1041–7.
12. Susaeta R, Benavente D, Marchant F, Gana R. Diagnóstico y manejo de litiasis renales en adultos y niños. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 2018;29(2):197–212.
13. Ramírez-Galindo IA, Alías-Melgar A, Pelayo-Nieto M, Linden-Castro E, Rembis-Ávila G, Vilella-Segura G, et al. Utilidad de la escala S.T.O.N.E. como herramienta

- de predicción terapéutica en cirugía intrarrenal retrógrada. *Rev Mex Urol*. 2016 Mar;76(2):81–6.
14. Fankhauser CD, Hermanns T, Lieger L, Diethelm O, Umbehr M, Luginbühl T, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy versus flexible ureterorenoscopy in the treatment of untreated renal calculi. *Clin Kidney J*. 2018 Jun;11(3):364–9.
 15. Lu P, Song R, Yu Y, Yang J, Qi K, Tao R, et al. Clinical efficacy of percutaneous nephrolithotomy versus retrograde intrarenal surgery for pediatric kidney urolithiasis. Vol. 96, *Medicine (United States)*. 2017.
 16. Chung DY, Kang DH, Cho KS, Jeong WS, Jung H Do, Kwon JK, et al. Comparison of stone-free rates following shock wave lithotripsy, percutaneous nephrolithotomy, and retrograde intrarenal surgery for treatment of renal stones: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(2).
 17. Zewu Z, Cui Y, Feng Z, Yang L, Chen H. Comparison of retrograde flexible ureteroscopy and percutaneous nephrolithotomy in treating intermediatesize renal stones (2-3cm): a meta-analysis and systematic review. Vol. 45, *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology*. Brazilian Society of Urology; 2019. p. 10–22.
 18. Ozden E. Percutaneous nephrolithotomy in pediatric age group: Assessment of effectiveness and complications. *World J Nephrol*. 2016 Jan 6;5(1):84.
 19. Herrero MG, Valverde RM, Ojeda CT, Barbancho DC, Vázquez FL, Fraile a G. Abordaje de la litiasis en tracto urinario en niños. *Cir Pediatr*. 2014;27:135–9.
 20. Kumar G, AlAni R. Renal stones in two children with two rare etiologies. *Saudi J Kidney Dis Transplant*. 2018;29(5):1203.
 21. Johnson EK, Graham DA, Chow JS, Nelson CP. Nationwide emergency department imaging practices for pediatric urolithiasis: Room for improvement. *J Urol*. 2014 Jul;192(1):200–6.
 22. Yuruk E, Tuken M, Gonultas S, Colakerol A, Cakir OO, Binbay M, et al. Retrograde intrarenal surgery in the management of pediatric cystine stones. *J Pediatr Urol*. 2017 Oct;13(5):487.e1-487.e5.
 23. Bujons A, Millán F, Centeno C, Emiliani E, Sánchez Martín F, Angerri O, et al. Mini-percutaneous nephrolithotomy with high-power holmium YAG laser in pediatric patients with staghorn and complex calculi. *J Pediatr Urol*. 2016 Aug;12(4):253.e1-253.e5.
 24. Dahlem P. Cystinuria. Vol. 4, *Journal of Pediatric Biochemistry*. W.B. Saunders; 2014. p. 93–9.

Glosario

RIRS: renoscopia intrarenal retrograda

NLP: nefrolitotomía percutánea

Mini-NLP: mini-nefrolitotomía percutánea

SWL: litotripsia

GCS: grupo caliciliar superior

GCM: grupo caliciliar medio

GCI: grupo caliciliar inferior

Anexos

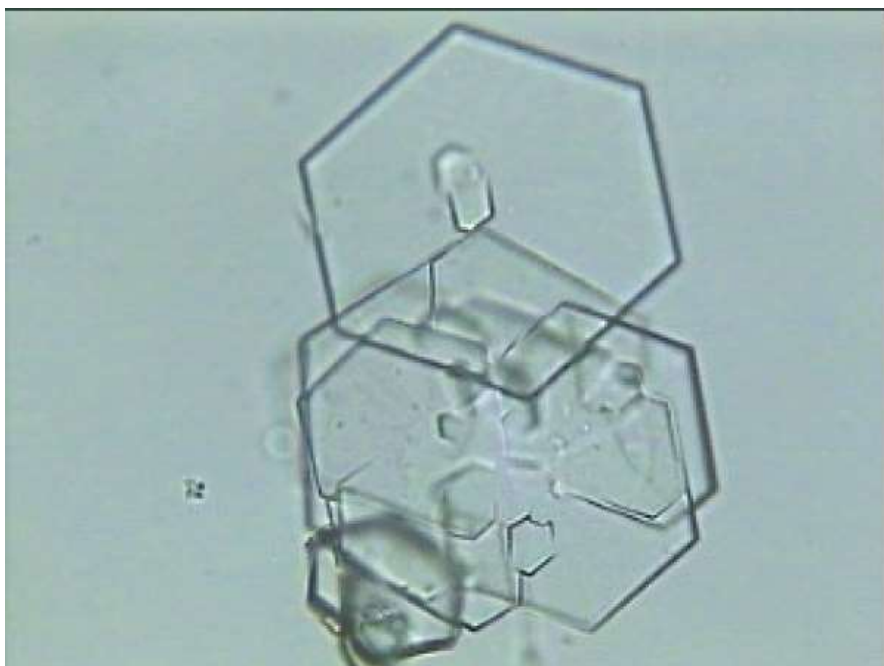


Figura 1: Cristales hexagonales de cistina en el sedimento urinario.



Figura 2: color miel caramelo

Tabla 1: Instrumento de recolección de datos.

The image shows a screenshot of a data collection instrument, likely a spreadsheet. It contains multiple columns of data, including patient identifiers, clinical parameters, and follow-up information. The data is organized in rows, with some cells highlighted in yellow.

Tabla 2 Datos demográficos de los resultados

Variable		
Edad	9 años (1-15años)	
Edad de seguimiento	17 años (15-20años)	
Sexo	Hombre	7 (87,5%)
	Mujer	2 (12,5%)
Signo	ITU	8 (87,5%)
	Expulsión Litos	1 (12,5%)
Ecografía	Simple	5 (62,5%)
	Coraliforme	3(37,5%)
Ubicación	Derecha	1(12,5%)
	Izquierda	5(62,5%)
	Bilateral	3(25%)
Tiempo seguimiento	6,5 años	
Numero recurrencias	3,25 veces	
Stone Free	Libre	7 (87,5%)
Complicaciones	Claveindo III	3(37,5%)

Tabla 3 Tabla cruzada de pH y la recurrencia

Tabla cruzada

Recuento

		Recurrencia		Total
		4,00	6,00	
Ph	6,50	1	0	1
	7,00	0	2	2
Total		1	2	3

Tabla 3 Tabla de eventos en los pacientes con litiasis de cistina

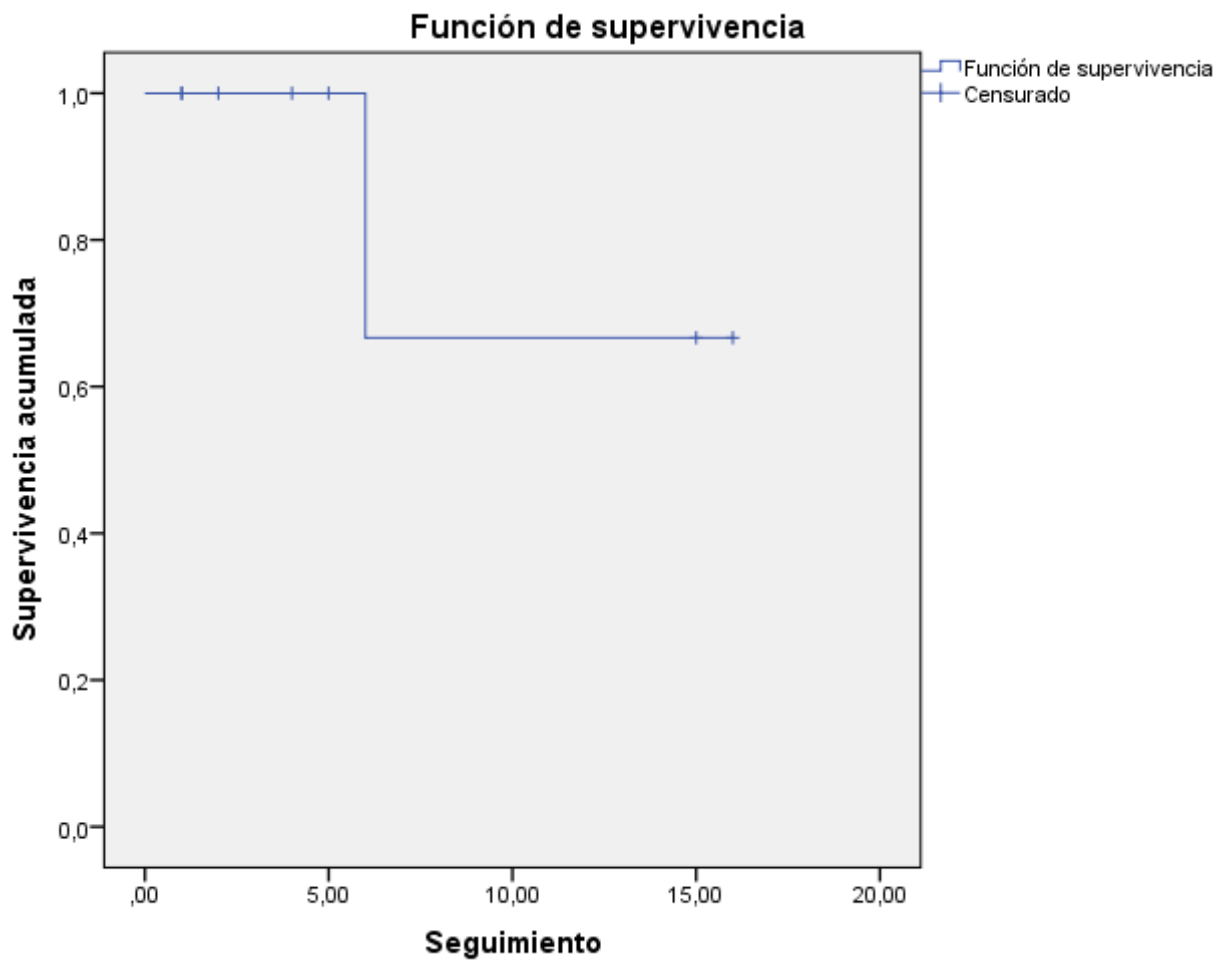


Figura 3: Eventos de los pacientes con litiasis por cistina.