

VALORACIÓN DE LA CRISTALURIA: SIGNIFICADO PATOLÓGICO Y RIESGO LITOGÉNICO

Celsy Hernández¹ , Hellen Rangel².

¹Licenciada en Bioanálisis. Magíster en Sistemas de la Calidad. Profesor Agregado de la Cátedra de Bioquímica "B" de la Escuela de Bioanálisis de la UCV. Directora de la Escuela de Bioanálisis. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.

²Licenciada en Bioanálisis. Profesor Instructor. Cátedra de Bioquímica "B". Escuela de Bioanálisis. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.

Recibido para publicación 12 mayo 2021. Aceptado: 15 Junio 2021

RESUMEN

En la mayoría de los casos, los cristales se forman en la orina debido a la precipitación de algunas sustancias por sobresaturación transitoria de la orina y/o por los cambios de pH y/o temperatura. Sin embargo, en una minoría de los casos la cristaluria puede asociarse a condiciones patológicas heredadas o adquiridas que cursan con un exceso tubular renal de minerales (calcio, fósforo), aminoácidos (cistina, tirosina, leucina), purinas y sus derivados (2,8-dihidroxiadenina, xantina, ácido úrico), metabolitos endógenos (colesterol, bilirrubina, etc), así como a terapia farmacológica (sulfamidas, aciclovir, triamtereno, piridoxilato, primidona, etc.) e intoxicaciones (etilenglicol, tolueno, etc.), conjuntamente con alteración del flujo urinario y/o cambios de pH, capaces de producir cristaluria. En la práctica clínica, la valoración de aspectos cualitativos de la cristaluria como la fase cristalina y morfología de los cristales urinarios patológicos o potencialmente patológicos, permite orientar el diagnóstico etiológico de ciertas entidades clínicas, muchas de ellas asociadas con la litiasis renal y/o el deterioro agudo o crónico de la función renal como la hiperoxaluria primaria o secundaria, hipercalcemia de causa congénita o adquirida, incluyendo el hiperparatiroidismo primario y secundario, intoxicación por etilenglicol o tolueno, hipocitraturia congénita o adquirida, hiperuricosuria primaria o secundaria, trastornos congénitos o adquiridos del equilibrio ácido básico de origen renal como la acidosis tubular renal tipo 1, infecciones urinarias con incrementada actividad ureásica bacteriana; errores innatos del metabolismo de los aminoácidos como cistinuria, xantínuria, tirosinemia y leucinuria, tratamiento prolongado con altas dosis de antibióticos y antivirales como las sulfamidas, aminopenicilinas, fluoroquinolonas, cefalosporinas, indinavir, atazanavir y aciclovir, entre otros. Adicionalmente, la valoración de los aspectos cuantitativos relacionados al tamaño y espesor de los cristales, la tasa de maclación y agregación, la numeración y cantidad de cristales, así como la frecuencia de aparición de la cristaluria en el paciente; representa una herramienta valiosa para establecer el riesgo litogénico y el pronóstico de aparición o recurrencia de litiasis renal. En relación a la frecuencia, un índice de cristaluria $\geq 0,50$ es indicativo de actividad litogénica persistente y riesgo de recurrencia de cálculos. En cuanto al tamaño y espesor, se tiene que la presencia de unidades cristalinas con tamaños superiores a 20-25 μm para los cristales de oxalato de calcio dihidratado (weddellita) y monohidratado (whewellitita) y mayor a 100 μm para ácido úrico y fosfato cálcico hidrogenado, indican la existencia de alteraciones patológicas y mayor riesgo litogénico, mientras que para todos los tipos de cristaluria una mayor facilidad de formación y porcentaje relativo de maclas y agregados es indicativo de riesgo litogénico. En cuanto a la cantidad, se ha establecido que más de 200 cristales de oxalato de calcio monohidratada (whewellitita) por mm^3 , es altamente sugestivo de hiperoxaluria primaria tipo 1, y se encuentra en prácticamente todos los pacientes con hiperoxaluria primaria no tratados, mientras que la presencia de más de 500 cristales de fosfato cálcico (brushita) por mm^3 , es sugestivo de la presencia de un hiperparatiroidismo primario. Adicionalmente, para los casos de formas graves de nefrolitiasis por cristales de oxalato de calcio dihidratado (weddellita) y monohidratado (whewellitita), cistina e dihidroxiadenedina, la cantidad de cristales puede evaluarse con mayor precisión determinando el volumen cristalino gotal en mm^3/mm^3 . En este sentido se tiene que en pacientes con hiperoxaluria primaria tipo 1, un volumen cristalino global menor 500 mm^3/mm^3 , se asocia con un menor riesgo de taponamiento tubular con cristales de oxalato de calcio, mientras que en los pacientes con cistinuria, un volumen cristalino global menor a 3000 $\text{mm}^3 / \text{mm}^3$, se asocia con una ausencia de recurrencia de litiasis por cálculos cistina.

Palabras claves: orina, cristales, cristaluria, significado patológico, riesgo litogénico.

CRYSTALLURY ASSESSMENT: PATHOLOGICAL SIGNIFICANCE AND LITHOGENIC RISK

SUMMARY

In most cases, crystals are formed in the urine due to the precipitation of some substances by transient supersaturation of the urine and / or by changes in pH and / or temperature. However, in a minority of cases, crystalluria can be associated with inherited or acquired pathological conditions that present with a renal tubular excess of minerals (calcium, phosphorus), amino acids (cystine, tyrosine, leucine), purines and their derivatives

Solicitar copia a: Celsy Hernández. (celsyhernandez@gmail.com)

(2, 8-dihidroxyadenine, xanthine, uric acid), endogenous metabolites (cholesterol, bilirubin, etc.), as well as drug therapy (sulfonamides, acyclovir, triamterene, pyridoxylate, primidone, etc.) and poisonings (ethylene glycol, toluene, etc.), together with alteration of urinary flow and / or changes in pH, capable of producing crystalluria. In clinical practice, the assessment of qualitative aspects of crystalluria such as the crystalline phase and morphology of pathological or potentially pathological urinary crystals, allows guiding the etiological diagnosis of certain clinical entities, many of them associated with renal lithiasis and / or acute or chronic impairment of kidney function such as primary or secondary hyperoxaluria, congenital or acquired hypercalciuria, including primary and secondary hyperparathyroidism, ethylene glycol or toluene intoxication, congenital or acquired hypocitraturia, primary or secondary hyperuricosuria, congenital or acquired disorders of the acid-base balance of renal origin such as type 1 renal tubular acidosis, urinary infections with increased bacterial urease activity; innate errors of amino acid metabolism such as cystinuria, xanthinuria, tyrosinemia and leucinuria, prolonged treatment with high doses of antibiotics and antivirals such as sulfonamides, aminopenicillins, fluoroquinolones, cephalosporins, indinavir, atazanavir and acyclovir, among others. Additionally, the assessment of the quantitative aspects related to the size and thickness of the crystals, the twinning and aggregation rate, the numbering and quantity of crystals, as well as the frequency of appearance of crystalluria in the patient; represents a valuable tool to establish the lithogenic risk and the prognosis of appearance or recurrence of kidney stones. Regarding frequency, a crystalluria index ≥ 0.50 is indicative of persistent lithogenic activity and risk of stone recurrence. Regarding the size and thickness, the presence of crystalline units with sizes greater than 20-25 μm for crystals of calcium oxalate dihydrate (weddellite) and monohydrate (whewellite) and greater than 100 μm for uric acid and calcium phosphate. hydrogenated, indicate the existence of pathological alterations and greater lithogenic risk, while for all types of crystalluria a greater ease of formation and relative percentage of twins and aggregates is indicative of lithogenic risk. Regarding the quantity, it has been established that more than 200 crystals of calcium oxalate monohydrate (whewellite) per mm^3 , is highly suggestive of type 1 primary hyperoxaluria, and is found in practically all patients with untreated primary hyperoxaluria, while the presence of more than 500 calcium phosphate crystals (brushite) per mm^3 is suggestive of the presence of primary hyperparathyroidism. Additionally, for cases of severe forms of nephrolithiasis caused by crystals of calcium oxalate dihydrate (weddellite) and monohydrate (whewellite), cystine and dihydroxyadenedine, the amount of crystals can be more accurately evaluated by determining the total crystal volume in mm^3/mm^3 . In this sense, in patients with type 1 primary hyperoxaluria, a global crystalline volume of less than 500 mm^3/mm^3 is associated with a lower risk of tubular plugging with calcium oxalate crystals, while in patients with cystinuria, a volume Global lens less than 3000 mm^3/mm^3 , is associated with an absence of recurrence of cystine stone lithiasis.

Keywords: urine, crystals, crystalluria, pathological significance, lithogenic risk.

Introducción

Los cristales urinarios son elementos que se forman eventualmente en la orina por la precipitación de un mineral, sal, sustancia o compuesto, debido a su presencia en elevada concentración, alteraciones del flujo urinario, cambios de pH y/o temperatura. La cristalluria es un hallazgo frecuente, siendo los cristales de oxalatos de calcio, ácidos úrico y uratos, fosfatos de calcio, estruvita, aminoácidos (cistina, tirosina y leucina), purinas (2,8-dihidroxiadenina y xantina) y fármacos (sulfamidas, indinavir, atazanavir, aciclovir, etc.), las principales categorías de cristales encontradas en las muestras de orina (1).

En la mayoría de los casos la precipitación de cristales de oxalato de calcio, ácido úrico, uratos y fosfato amorfo, es causada por sobresaturación transitoria de la orina, ingestión de alimentos y/o por los cambios de temperatura y/o pH urinario. Sin embargo, en una minoría de los casos la cristalluria puede asociarse a condiciones patológicas heredadas o adquiridas que

cursan con un exceso tubular renal de minerales (calcio, fósforo), aminoácidos (cistina, tirosina, leucina), purinas y sus derivados (2,8-dihidroxiadenina, xantina, ácido úrico), metabolitos endógenos (colesterol, bilirrubina, etc), así como a terapia farmacológica (sulfamidas, aciclovir, triamtereno, piridoxilato, primidona, etc.) e intoxicaciones (etilenglicol, tolueno, etc.), conjuntamente con alteración del flujo urinario y/o cambios de pH, capaces de producir cristalluria (2).

La sobresaturación de la orina con minerales, sales, aminoácidos, purinas y otros compuestos metabólicos endógenos, así como drogas y tóxicos exógenos, puede promover la cristalización dentro del compartimiento tubular y causar obstrucción tubular y lesión de las células epiteliales tubulares hasta la necrosis. Estos procesos tubulares desencadenan inflamación y edema intersticial, que finalmente desembocan en fibrosis renal. Así mismo, la cristalización de estas sustancias puede generar nefrocalcinosis y urolitiasis, las cuales se presentan con nefropatía obstructiva y muchas veces

cólico renal, los cuales ocasionan una extensa lesión nefronal y de las vías urinarias. Ambos mecanismos patogénicos están involucrados en el deterioro agudo y crónico de la función renal evidenciado en los pacientes con cristalluria patológica (3).

La patogenicidad relacionada con el tipo de cristalluria presente, se divide en tres grandes grupos. El primero de ellos está conformado por estructuras siempre significativas como los cristales de cistina, tirosina, leucina, 2,8-dihidroxiadenina, xantina, estruvita y carbonato cálcico, entre otros. El segundo está conformado por estructuras potencialmente significativas como el oxalato de calcio, ácido úrico, fosfato cálcico y sulfamidas, mientras que el tercer grupo incluye elementos que actúan como posibles focos litógenos, los cuales comprenden todos los anteriores más algunos fármacos como indinavir y triamtereno. La valoración patológica de los cristales siempre significativos no tiene mayor dificultad que su correcta identificación. En cambio, aquellos elementos que son potencialmente significativos, cuya presencia puede ser fisiológica o patológica como el oxalato de calcio, ácido úrico y fosfato de calcio, presentan casi siempre dificultades en su interpretación (4).

En el presente artículo se expone una breve revisión acerca de la valoración de la cristalluria en relación a su significado patológico y el riesgo litogénico, como una herramienta para el diagnóstico etiológico de ciertas patologías, y el pronóstico de aparición o recurrencia de la litiasis renal.

Desarrollo

Valoración de la cristalluria

La valoración de la cristalluria incluye la evaluación de aspectos cualitativos relacionados a la fase cristalina y morfología de los cristales urinarios patológicos o potencialmente patológicos, conjuntamente con la evaluación de aspectos cuantitativos relacionados al tamaño y espesor de los cristales, la tasa de maclación y agregación, la numeración y cantidad de los cristales, y la frecuencia de aparición de la cristalluria en el paciente; como herramienta para el diagnóstico etiológico de ciertas patologías, muchas de ellas asociadas con la litiasis renal y/o el deterioro agudo o crónico de la función renal, y para establecer el riesgo litogénico y el pronóstico de aparición o recurrencia de litiasis renal (4).

Aspectos cualitativos de la cristalluria: fase cristalina y morfología. Significado patológico.

La identificación de las formas cristalinas de los cristales de oxalato de calcio, ácido úrico y fosfato de calcio proporciona información importante que puede orientar hacia condiciones fisiopatológicas específicas, algunas de las cuales adicionalmente cursan con formas graves nefrolitiasis y de nefrocalcinosis.

Los cristales de oxalato de calcio se presentan en el sedimento urinario en dos formas diferentes, la forma de dihidratada (weddellita) y la forma monohidratada (whewellita) (Figura 1), gracias a una sobresaturación de la orina debida principalmente a una excesiva una concentración de calcio y oxalato, así como una baja concentración de inhibidores como el citrato y magnesio (5,6).

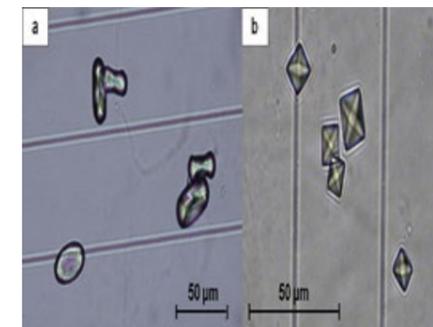


Figura 1. Cristales de oxalato de calcio (400X, microscopía óptica de luz). (a). Típicos Cristales ovalados de whewellita con un núcleo deprimido. (b) Cristales bipiramidales (octaédricos) de weddellita. Fuente: Michel Daudon, Vincent Frochot, Dominique Bazin, Paul Jungers. Crystalluria analysis improves significantly etiologic diagnosis and therapeutic monitoring of nephrolithiasis. Comptes Rendus Chimie. 2016; 19 (11-12): 1514-1526.

En la orina el predominio de cristales de whewellita, los cuales tienen formas ovaladas con una parte deprimida en el centro, se asocia con un aumento de la concentración de oxalato ($> 0,3 \text{ mmol/L}$), conjuntamente con una concentración relativamente baja de calcio (relación molar de calcio/oxalato urinario < 5). Por lo que una cantidad abundante de estos cristales es altamente sugestiva de hiperoxaluria (7).

El oxalato es un ácido dicarboxílico que proviene

principalmente del metabolismo endógeno y solo una pequeña parte de la dieta. Se produce en el hígado a partir del glioxalato, generado en el metabolismo intermedio de la glicina, hidroxiprolina y glicolato. La detoxificación del glioxalato se realiza mayormente por la enzima alanin-glioxalato amino transferasa (AGT) en el peroxisoma del hepatocito humano, la cual cataliza la transaminación de alanina y glioxalato a piruvato y glicina empleando la vitammina B6 como cofactor (8).

Entre las causas más serias de hiperoxaluria se encuentra el defecto autosómico recesivo de la enzima alanina-glioxalato aminotransferasa (hiperoxaluria primaria tipo I), la cual cursa con una excesiva excreción urinaria de oxalato (> 45 mg/día/1,73 m²) y de glicolato, por lo que también recibe el nombre de aciduria glicólica. Adicionalmente, puede presentarse hiperoxaluria primaria por defecto autosómico recesivo de otras dos enzimas involucradas en el metabolismo del glioxilato, como la deficiencia de la enzima glioxalato reductasa/hidroxipiruvato reductasa, denominado Hiperoxaluria primaria tipo II, el cual cursa con un aumento de excreción urinaria de oxalato y L-glicerato; y la deficiencia de la enzima 4-OH-2-oxoglutarato aldolasa, denominado Hiperoxaluria primaria tipo III, que se presenta con un amplio rango de eliminación urinaria de oxalato. Así mismo, existen otras situaciones denominadas hiperoxalurias secundarias debidas a la ingesta abusiva de precursores del oxalato y el aumento de la absorción intestinal de oxalato (hiperoxaluria entérica), las cuales generalmente son menos graves y no suelen desarrollar oxalosis sistémica (9).

En la hiperoxaluria, el oxalato aumenta de 7 a 10 veces más que el calcio el producto de solubilidad en la cristalización del oxalato cálcico. Por tanto, la hiperoxaluria aumenta significativamente la probabilidad de precipitación del oxalato cálcico. En la hiperoxaluria primaria tipo I y II el aumento de la producción endógena de oxalato genera hiperoxaluria, urolitiasis, nefrocalcinosis y lesión renal. En los pacientes no tratados, la muerte sobreviene hacia los 20 años por insuficiencia renal. La oxalosis, que se define como el depósito extrarrenal de oxalato cálcico, se produce cuando existe insuficiencia renal con un aumento del oxalato plasmático. Los depósitos de oxalato cálcico en estos pacientes aparecen en primer lugar en los vasos sanguíneos, la médula ósea, y con el tiempo se observan en todo el organismo. La hiperoxaluria secundaria es más frecuente que la primaria, puede producirse en pacientes con un aumento de la ingesta

de oxalatos (el oxalato aparece en altas concentraciones en el té, café, espinacas y ruibarbo), de sus precursores, como la vitamina C, en aquellos que padecen déficit de piridoxina y en pacientes con malabsorción intestinal.

La hiperoxaluria entérica abarca trastornos como la enfermedad inflamatoria intestinal, la insuficiencia pancreática, las enfermedades biliares, en los que existe una malabsorción gastrointestinal de ácidos grasos, que se unen al calcio intraluminal y forman sales que se excretan en las heces. Normalmente, el calcio forma un complejo con el oxalato y reduce la absorción de éste, pero, si no hay calcio disponible, se produce un aumento de la absorción de oxalato libre (10).

En relación a los cristales de oxalato de calcio, a diferencia de lo que ocurre con los cristales de whewellita, el predominio de cristales de weddellita en la orina se asocia principalmente con hipercalcemia conjuntamente con una relación de concentración normal o ligeramente aumentada de calcio (relación molar de calcio/oxalato urinario > 14) (11).

Cuando existe una concentración de calcio excesiva en la orina (> 3,8 mmol /L), los cristales de weddellita se presentan octaédricos como dos pirámides planas unidas en sus bases. Sin embargo, a medida que aumenta la concentración de calcio (y se superan los 6 mmol /L), la interfaz entre las pirámides se agranda, dando lugar a cristales de weddellita dodecaédrico que se presentan como dos piramidales con una zona gruesa entre las dos pirámides (12).

La hipercalcemia responsable de la presencia de cristales de weddellita puede ser absorptiva, renal o resortiva. El trastorno primario en la hipercalcemia absorptiva es la hiperabsorción intestinal de calcio, el cual puede deberse a un aumento de la síntesis extrarrenal acelerada de la 1,25 dihidroxi-vitamina D3 por los macrófagos del tejido granulomatoso, lo que aumenta el transporte de calcio desde el intestino hacia el líquido extracelular en patologías como la sarcoidosis, tuberculosis y enfermedades por hongos; o por un incremento en la sensibilidad a la 1,25 dihidroxivitamina D, como ocurre en el Síndrome de Williams, trastorno autosómico dominante debido a mutaciones en el gen que codifica el receptor de la 1,25 dihidroxivitamina D3, que generan una actividad biológica exagerada del receptor de la 1,25 dihidroxivitamina D3 en los órganos efectores.

La hipercalcemia renal consiste en la alteración de la reabsorción tubular renal de calcio. Las pérdidas renales

de calcio provocan una hipocalcemia, que induce un aumento de la producción de hormona paratiroidea (PTH), con incremento de la absorción intestinal de calcio (la cual se encuentra deprimida en los pacientes con insuficiencia renal crónica, debido a la deficiente alfa 1 hidroxilación renal de la 25 hidroxivitamin D3), y de la movilización de los depósitos cálcicos, principalmente del tejido óseo por efectos de la PTH, como un intento compensatorio para mantener los niveles de calcio sérico dentro del rango normal a expensas de la desmineralización ósea (Hiperparatiroidismo secundario). Por su parte, la hipercalcemia resortiva es poco frecuente y se observa en pacientes con un hiperparatiroidismo primario, generalmente debido a la presencia de adenomas paratiroides, hiperplasia benigna de la glándula paratiroides ó carcinoma paratiroideo. En el hiperparatiroidismo primario el exceso de secreción de hormona paratiroidea estimula la absorción intestinal de calcio y la movilización de los depósitos cálcicos, principalmente desde el tejido óseo. Adicionalmente, la hipercalcemia resortiva puede presentarse en la enfermedad de Jansen, trastorno autosómico dominante generado por mutaciones en el gen del receptor de la PTH, que se caracteriza por una actividad biológica excesiva del receptor de la PTH en los órganos efectores, lo cual conlleva a una incrementada reabsorción ósea de calcio en presencia de concentraciones normales de PTH y ausencia de adenomas paratiroides, hiperplasia benigna de la glándula paratiroides ó carcinoma paratiroideo (13,14).

En relación a la morfología de los cristales de whewellita, algunos casos pueden presentarse como hexágonos estrechos o pastillas, lo que sugiere la presencia de una intoxicación por etilenglicol (15).

El etilenglicol es un hidrocarburo derivado del etanol, el cual es un líquido viscoso, no volátil, incoloro, higroscópico, de sabor dulce y soluble en agua, que normalmente se usa como principal ingrediente en muchos productos anticongelantes automotrices. La intoxicación por etilenglicol generalmente es accidental, aunque también puede ser intencional, y representa una urgencia médica en la que se observa acidosis metabólica con brecha aniónica amplia, aumento de la osmolaridad sérica, cristaluria de monohidrato de oxalato de calcio y lesión renal aguda (16).

Al igual que la intoxicación por etilenglicol, la intoxicación por tolueno también puede dar lugar a la aparición de cristales en orina. El tolueno es un

hidrocarburo aromático, líquido y de olor agradable que se produce a partir del benceno, el cual es uno de los solventes más utilizados en la industria, a partir del cual se fabrican el 2,4,6-trinitrotolueno (TNT), gasolina, pegamento, pinturas acrílicas, barnices, lacas, diluyentes de pintura, adhesivos, colorantes y detergentes, entre otros. La toxicidad puede ocurrir por inhalación accidental o deliberada o por absorción directa a través de la piel, sin embargo, la causa más frecuente y generalizada de intoxicación es la inhalación de pegamento, la cual debido a los efectos eufóricos del tolueno es adictiva. Una vez en el organismo, el tolueno se acumula principalmente en el cerebro y el hígado. Como producto final de su metabolización hepática se genera el ácido hipúrico que se excreta a través del riñón. En la orina el ácido hipúrico puede precipitar en orinas ácidas en forma de prismas o placas alargadas de color amarillo-castaño o incoloras, que pueden aparecer aisladas o en grupos (Figura 2). En la intoxicación aguda y crónica con tolueno se produce lesión reversible o permanente del sistema nervioso central, el corazón, el hígado y los pulmones. Adicionalmente, se producen otras complicaciones como rabdomiólisis, acidosis metabólica con acumulación de lactato y acidosis tubular renal (17).



Figura 2. Cristales de ácido hipúrico (400X, microscopía óptica de luz). Fuente: Mundt, Lillian; Shanahan, Kristy. Graff. Análisis de orina y de los líquidos corporales. México: Panamericana; 2011.

En relación al oxalato de calcio, se sabe que la cristalización de este compuesto en la orina depende poco del pH urinario (18). Sin embargo, se observa que un pH urinario superior a 6,5 se asocia con una menor frecuencia de cristaluria de oxalato de calcio dependiente del calcio (weddellita), probablemente debido a una mayor actividad citrato (19).

El citrato o ácido cítrico es un ácido tricarbónico con tres funciones ácidas ionizables, de las cuales los pKa son 3,13, 4,76 y 6,40, respectivamente. En consecuencia, el nivel de pH puede influir en la ionización del citrato, lo que hace que el citrato sea más eficaz en la orina neutra o alcalina para formar complejos con iones de calcio que el citrato en una orina más ácida. Además, en la orina alcalina el citrato es capaz de formar cantidades mayores de iones $[CaCitPO_4]^{4-}$ que son solubles, reduciendo así significativamente la sobresaturación de la orina y como resultado una reducción significativa de la aparición de cristales de weddellita en un rango de $pH > 7,0$ (20). Adicionalmente, se han observado concentraciones significativamente más bajas de calcio y de la relación molar calcio/creatinina en orinas alcalinas ($pH > 7,0$), en relación a orinas ácidas (pH 5 a 6,5), lo que sugiere que la excreción de calcio es más reducida en las orinas alcalinas. Es importante destacar que un elevado nivel de creatinina urinaria en pacientes con cristaluria de weddellita para todos los valores de pH urinario, sugiere una diuresis más baja o una insuficiente ingesta de agua antes de acostarse. Por lo tanto, una alcalinización moderada de la orina podría beneficiar a los formadores de cálculos de oxalato de calcio al reducir el riesgo de cristalización de weddellita, especialmente en pacientes con pronunciada hipercalcemia (21).

Al igual que el oxalato de calcio, los cristales de ácido úrico se presentan principalmente en la orina en forma anhídrida, monohidratada y dihidratada. La forma anhídrida y monohidratada se observan con poca frecuencia, cristalizan en orina ácida y se presentan como grandes cristales poligonales con un aspecto monocromático en luz polarizada. Por su parte, la forma dihidratada es la más comúnmente encontrada en las muestras de orina, la cual cristaliza a un pH muy bajo (de 5,25) y se presenta con diversas morfologías, típicamente como cristales hexagonales en forma de almendra, con una característica apariencia policromada en luz polarizada (Figura 3). Este tipo de cristaluria sugiere la presencia de sobresaturación de la orina con ácido úrico a un pH persistentemente ácido, como ocurre en la gota metabólica primaria por defectos genéticos de las enzimas Fosforribosil Pirofosfato sintetasa, Glicina Fosforribosil Pirofosfato y/o Hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa; o secundaria en pacientes con linfoma, leucemia o enfermedad mieloproliferativa, especialmente por la lisis celular inducida por la quimioterapia o la radiación (22), o en pacientes con un defectuoso proceso de amoniogénesis renal, tal y como



Figura 3. Cristales de ácido úrico (400X, microscopía óptica de luz y polarizada). Fuente: Mundt, Lillian; Shanahan, Kristy. Graff. Análisis de orina y de los líquidos corporales. México: Panamericana; 2011.

se observa en el síndrome metabólico y diabetes tipo 2 (23).

Adicionalmente, a las formas anhídrida, monohidratada y dihidratada, el ácido úrico puede precipitar en forma amorfa (urato amorfo) en presencia de una elevada concentración del ion urato a pH moderadamente ácido (Figura 4).

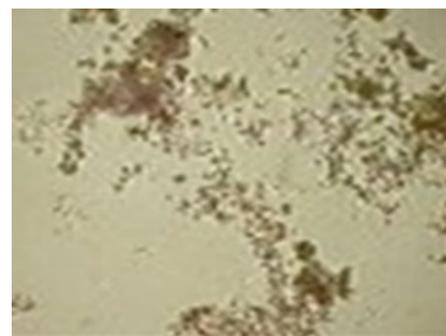


Figura 4. Urato amorfo (400X, microscopía óptica de luz). Fuente: Mundt, Lillian; Shanahan, Kristy. Graff. Análisis de orina y de los líquidos corporales. México: Panamericana; 2011.

A pesar que el riesgo litogénico por ácido úrico aumenta considerablemente cuando su excreción supera los 1.000 mg/día (24), el principal determinante de su solubilidad es el pH urinario. El pH del plasma (7,35-7,45), permite que la mayoría del ácido úrico plasmático se encuentre

disociado en forma de urato; sin embargo, el pH de la orina (5,0-5,5) hace que sólo pueda disociarse como urato de alta solubilidad el 50% del ácido úrico presente, mientras que el 50% restante no disociado tiene una solubilidad mucho menor y es el principal componente de la litiasis por ácido úrico. Se ha descrito que con el pH urinario habitual de 5,35, el límite de saturación del ácido úrico en la orina es de 20 mg/dl (10 mg/dl de ácido úrico no disociado); a un pH de 6,0 el límite de solubilidad aumenta a 100 mg/dl (1 gr por litro de orina excretado), y supera los 1.200 mg/l con pH de 6,5 (25,26).

Entre las sales de urato más frecuentemente observadas en la orina se encuentra el urato anhídrido de hidrógeno de amonio o urato amónico (biurato de amonio). Son cristales que precipitan en un rango de pH comprendido entre 6,3 y 7,0, y que presentan con diversas morfologías, una de ellas como cuerpos esféricos, de color marrón y una marcada estriación radial, que se relacionan con una excesiva producción de amonio tubular secundario a una acidosis metabólica, y otra como formaciones aciculares de color marrón, que se agrupan en haces; los cuales a su vez se agregan en gránulos de tamaño variable y adquieren aspecto espiculado de alto riesgo litogénico, y se relacionan con la superproducción de iones amonio secundaria a una infección del tracto urinario con gérmenes urolíticos, y episodios diarreicos en donde las pérdidas gastrointestinales de agua y electrolitos causan una disminución de volumen, acidosis intracelular y excreción urinaria de amoníaco, que promueve la formación de cristales de urato amónico (Figura 5) (27).

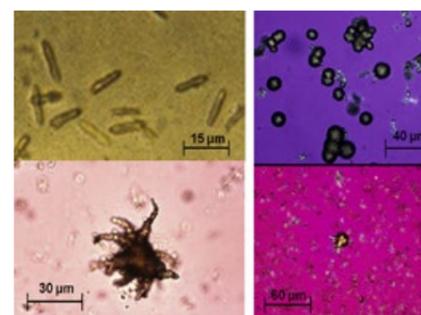


Figura 5. Varias formas de cristales de urato anhídrido hidrógeno de amonio (biurato de amonio) (400X y 100X, microscopía óptica de luz y polarizada). Fuente: Michel Daudon, Vincent Frochot, Dominique Bazin, Paul Jungers. Crystalluria analysis improves significantly etiologic diagnosis and therapeutic monitoring of nephrolithiasis. Comptes Rendus Chimie. 2016; 19 (11-12): 1514-1526.

A diferencia de los cristales de urato de hidrógeno de amonio, los cristales de otras sales de urato como el urato de hidrógeno de sodio, urato de hidrógeno de calcio o urato de hidrógeno de magnesio son menos frecuentemente observados, y cuando aparecen generalmente lo hacen en orinas neutras o alcalinas. Al igual que los cristales de ácido úrico dihidratado encontrados en algunas orinas ácidas hiperuricosúricas, los cristales de urato de hidrógeno de sodio (urato monosódico), pueden ser observados en algunas muestras de orinas neutras o alcalinas de pacientes con gota, especialmente aquellos tratados con agentes alcalinizantes de la orina (citrato potásico, bicarbonato de sodio, etc.). En estos pacientes, los uratos de sodio pueden presentarse en forma amorfa o en forma de agujas finas o prismas delgados incoloros o amarillentos, que se presentan en grupos o racimos, los cuales muestran birrefringencia negativa en luz polarizada (Figura 6) (28).

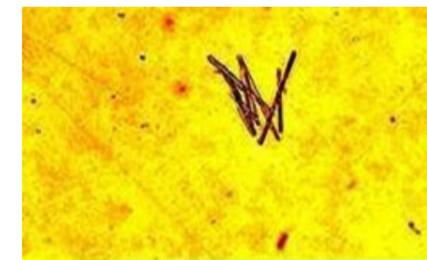


Figura 6. Cristales de urato de hidrógeno de sodio (urato monosódico) (400X, microscopía óptica de luz). Fuente: Mundt, Lillian; Shanahan, Kristy. Graff. Análisis de orina y de los líquidos corporales. México: Panamericana; 2011.

En relación a los cristales de fosfato, el fosfato de calcio puede presentarse como fosfato de calcio carbonatado amorfo, carbapatita y brushita. Todas estas formas de cristales de fosfato de calcio dependen del pH y normalmente se forman en orinas con pH mayores a 6,4.

Los cristales de carbapatita (carbonato de calcio) se presentan principalmente en orinas hipercalcémicas con un pH normal entre 5,8 a 6,5, mientras que los cristales de fosfato de calcio carbonatado amorfo (fosfato amorfo) se presenta en orinas con un pH alto ($> 6,6$) y concentraciones normales o casi normales de calcio y fosfato. Los cristales de carbapatita se observan como esferas, esferas apareadas como mancuernas o masas granulares de gran tamaño incoloras o con poca coloración oscura (Figura 7), mientras que los cristales de fosfato de calcio carbonatado amorfo, se presenta

similares a los uratos amorfos, pero su aspecto granular es más fino y de color más blanquecino (Figura 8).



Figura 7. Aglomerados de esferas y placa translúcida irregular de carbonato de calcio (carapatita)(400X, microscopia Óptica de luz). Fuente: Michel Daudon, Vincent Frochot, Dominique Bazin, Paul Jungers. Crystalluria analysis improves significantly etiologic diagnosis and therapeutic monitoring of nephrolithiasis. Comptes Rendus Chimie. 2016; 19 (11–12): 1514-1526

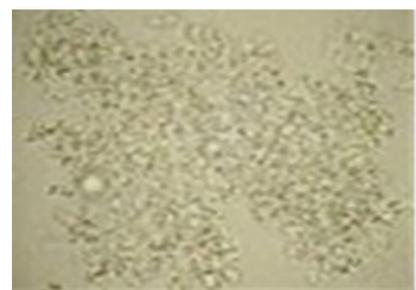


Figura 8. Fosfato de calcio carbonatado amorfo (Fosfato amorfo) (400X, microscopia óptica de luz). Fuente: Mundt, Lillian; Shanahan, Kristy. Graff. Análisis de orina y de los líquidos corporales. México: Panamericana; 2011.

Por su parte los cristales de brushita (fosfato de calcio) se encuentran principalmente en la orina con hipercalcemia e hiperfosfatemia marcada y un pH cercano a 6,4. Además, a diferencia de otros cristales de fosfato de calcio, la brushita se asocia a menudo con una concentración disminuida de citrato y, en consecuencia, con una alta relación molar calcio/citrato, en promedio 8,28, significativamente más elevada que el 3,99 encontrado para otros cristales de fosfato de calcio (29).

La hipocitraturia consiste en una excreción baja de citrato, que es un inhibidor de la formación de cristales y cálculos de calcio. El citrato forma complejos solubles con

el calcio, lo cual reduce la saturación urinaria de oxalato y fosfato calcido, y por otro lado, inhibe la agregación y el crecimiento del cristal. Algunos trastornos como la diarrea crónica, la malabsorción intestinal y la acidosis tubular renal pueden provocar hipocitraturia (30).

La acidosis tubular renal (ATR) es un síndrome en el que existe un trastorno del equilibrio ácido básico de origen renal. Puede clasificarse en 4 tipos, la acidosis tubular tipo 2 o acidosis tubular proximal (ATR_p), que obedece a la pérdida de bicarbonato por los riñones por un defecto en la reabsorción tubular proximal del mismo; la ATR tipo 1 o acidosis tubular distal (ATR_d), también denominada ATR tipo clásica, que ocurre por una falla en la excreción de hidrogeniones en los túbulos distales y colectores; la acidosis tubular tipo 3, que consiste en la combinación de defectos de reabsorción de HCO₃⁻ tanto en el túbulo proximal como en el distal; y la acidosis tubular tipo 4 que cursa con hipercalcemia debido a la resistencia al efecto de la aldosterona o a un déficit de esta hormona.

En la ATR de tipo 1, la nefrona distal no segrega iones hidrógeno en el túbulo distal, por lo que el pH urinario nunca es inferior a 5,8 y se produce acidosis hiperclorémica hipopotasémica. Los pacientes presentan cristaluria, nefrolitiasis y nefrocalcinosis por fosfato cálcico además de debilidad muscular y osteomalacia. La ATR de tipo 1 puede ser un trastorno autosómico dominante, por Mutaciones en dos de las subunidades de la V-ATPasa (ATPasa vacuolar o H⁺-ATPasa), proteína transportadora de hidrogeniones y en el intercambiador de HCO₃⁻/Cl⁻, AE1; pero con mayor frecuencia es secundario y se asocia a enfermedades sistémicas como la Vasculitis (síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico etcétera), enfermedad de Fabry, osteopetrosis, hepatitis crónica activa, enfermedad de Wilson, cirrosis hepática, cirrosis biliar primaria, anemia de células falciformes, hipertiroidismo, desnutrición, pielonefritis crónica, trasplante renal; administración de medicamentos como amiloride, anfotericina B, litio, analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, topiramato, antibióticos macrólidos y tóxicos, como el tolueno (31).

En la orina los cristales de brushita se presentan como prismas largos y delgados incoloros que pueden ordenarse formando rosetas o estrellas similares a los cristales de sulfatos de calcio de orinas acidas (Figura 9 y 10). En orinas neutras pueden ser confundidos con cristales de sulfonamidas, con la diferencia de que estos se pueden diluir en ácido acético. Adicionalmente,

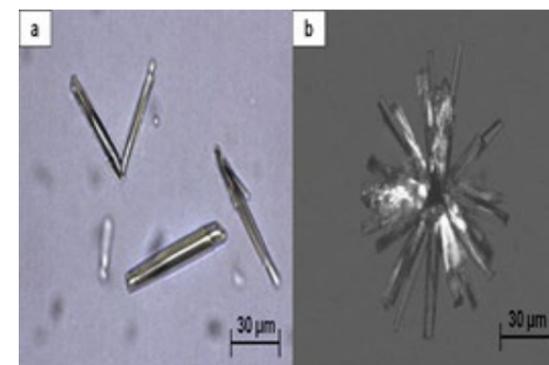


Figura 9. Cristales de Fosfato de calcio (Brushita). (a) Cristales de brushita en forma de varilla (400X, microscopi óptica de luz). (b) Agregado de cristales de brushita (400X, microscopia polarizada). Fuente: Michel Daudon, Vincent Frochot, Dominique Bazin, Paul Jungers. Crystalluria analysis improves significantly etiologic diagnosis and therapeutic monitoring of nephrolithiasis. Comptes Rendus Chimie. 2016; 19 (11–12): 1514-1526.



Figura 10. Agregado de cristales de Sulfato de calcio (400X, microscopia Óptica de luz). Fuente: Mundt, Lillian; Shanahan, Kristy. Graff. Análisis de orina y de los líquidos corporales. México: Panamericana; 2011.

la brushita se puede presentar en forma de placa. Los prismas, aislados o en rosetas son birefringentes en luz polarizada mientras que no así las placas. La presencia de cristales de brushita en grandes cantidades es un hallazgo muy infrecuente, que debería impulsar la búsqueda de hiperparatiroidismo primario (32).

Los cristales de fosfato amónico magnésico (estruvita o fosfato triple) se forman en orinas alcalinas en presencia de elevadas concentraciones de amonio. Las muestras normales de orina reciente contienen muy poca concentración de amonio, por ende, la presencia de grandes concentraciones de amonio en orinas recientes se asocia a la presencia de actividad ureásica

bacteriana (33). Es por ello, que el hallazgo de cristales de estruvita, incluso en pequeñas cantidades en una orina marcadamente alcalina (pH > 7) es indicativa de infección del tracto urinario (ITU) por microorganismos productores de ureasa, generalmente *Proteus mirabilis* o ciertas cepas de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas* y con menos frecuencia *Corynebacterium urealyticum*, responsable de cistitis incrustante y/o pielitis. El hallazgo de cristales de estruvita incluso en ausencia de una infección urinaria manifiesta debe impulsar un análisis bacteriológico cuidadoso de la orina para identificar el microorganismo responsable (34).

Los cristales de estruvita suelen aparecer como prismas incoloros, ortorrómbicos (es decir, con tres ejes desiguales que se cruzan en ángulos rectos), típicamente en forma de “tapa de ataúd” (Figura 11). A menudo tienen tres, seis o más lados, y suelen poseer extremos romos. Los cristales de estruvita de seis caras a veces se consideran por error como cristales de cistina, pero a diferencia de la cistina, los cristales de fosfato amónico magnésico aparecen junto con otras formas de estruvita, y se disuelven inmediatamente después de la acidificación con ácido acético diluido (35).

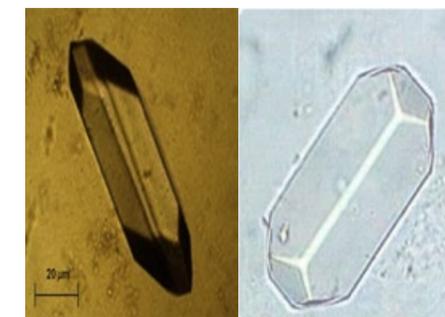


Figura 11. Típico cristal de estruvita en forma de ataúd (400X, microscopia óptica de luz). Fuente: Michel Daudon, Vincent Frochot, Dominique Bazin, Paul Jungers. Crystalluria analysis improves significantly etiologic diagnosis and therapeutic monitoring of nephrolithiasis. Comptes Rendus Chimie. 2016; 19 (11–12): 1514-1526.

Por su parte, los cristales de cistina se presentan como placas hexagonales con lados iguales o no, incoloras y refringentes que aparecen aisladas, en rosetas o acúmulos de grandes dimensiones en orinas con pH ≤ 6 (Figura 12). Son patognomónicos de individuos con cistinuria, un trastorno genético hereditario autosómico recesivo que se caracteriza por un defecto

en el transportador intestinal y renal de cistina y tres aminoácidos dibásicos (ornitina, arginina y lisina), lo que provoca una excesiva excreción urinaria de estos compuestos. La cistina debido a su baja solubilidad precipita en las orinas ácidas (36). Básicamente, el trastorno no se asocia a enfermedad clínica intestinal, pero trae como consecuencia la ausencia de reabsorción de cistina en el túbulo proximal renal produciendo un exceso de cistina insoluble a pH urinario (ya que el punto isoeléctrico de la cistina es 5,0), lo que trae como consecuencia la formación de una red insoluble estable de cistina, que genera cristales y cálculos renales. Los cristales de cistina aparecen en un 50% de los casos de los pacientes con cistinuria, por lo que su identificación es de gran importancia diagnóstica para este trastorno (37).

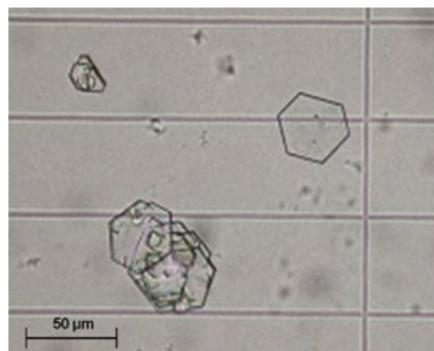


Figura 12. Típico cristal de cistina (400X, microscopía óptica de luz). Fuente: Michel Daudon, Vincent Frochot, Dominique Bazin, Paul Jungers. Crystalluria analysis improves significantly etiologic diagnosis and therapeutic monitoring of nephrolithiasis. Comptes Rendus Chimie. 2016; 19 (11-12): 1514-1526.

A parte de los cristales de cistina, en la orina pueden aparecer otros cristales relacionados a trastornos genéticos y errores innatos del metabolismo como el 2,8 dihidroxiadenina, xantina, tirosina y leucina

Los cristales de 2,8-dihidroxiadenina se presentan como pequeños cristales redondos (de unos 5 mm de diámetro), que muestran una cruz negra central característica (aspecto de "cruz de Malta") en microscopía polarizante (Figura 13). Estos cristales se encuentran en pacientes con deficiencia de adenina fosforribosil transferasa (38, 39), y pueden ser responsables de cristalización intersticial progresiva que conduce a insuficiencia renal terminal (40, 41, 42).

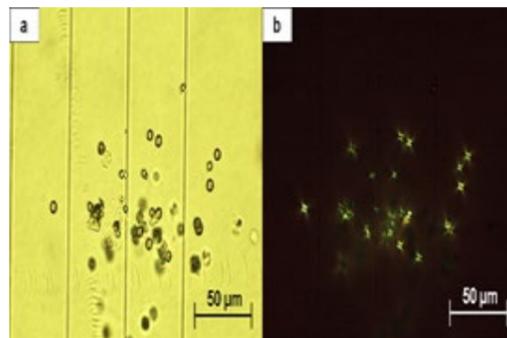


Figura 13. Pequeños cristales esféricos de dihidroxiadenina: (a) microscopía de óptica de luz (400X); (b) microscopía polarizada (400X). Fuente: Michel Daudon, Vincent Frochot, Dominique Bazin, Paul Jungers. Crystalluria analysis improves significantly etiologic diagnosis and therapeutic monitoring of nephrolithiasis. Comptes Rendus Chimie. 2016; 19 (11-12): 1514-1526.

Por su parte, los cristales de xantina, que es un compuesto generado durante el catabolismo de los nucleótidos de purina, se presentan como granulaciones de color marrón amarillento refringentes (Figura 14), en la orina de pacientes con deficiencia hereditaria de xantina oxidasa, enzima encargada de la conversión de la xantina en ácido úrico para su excreción a través de la vía renal e intestinal, y pacientes con gota metabólica, tratados a largo plazo con alopurinol, inhibidor competitivo de la xantina oxidasa (43).

En relación a los cristales de tirosina, se presentan en la orina como agujas muy finas altamente refringentes, que aparecen en grupos o acumulos de color negro (Figura 15), en la tirosinemia por deficiencia autosómica

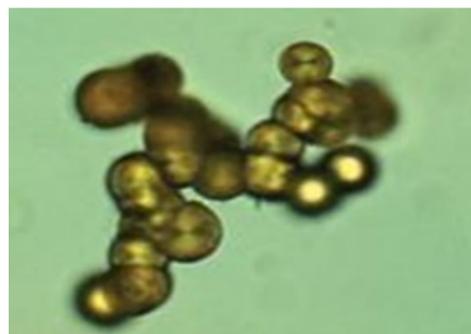


Figura 14 Cristales de xantina (400X, microscopía óptica de luz). Fuente: Mundt, Lillian; Shanahan, Kristy. Graff. Análisis de orina y de los líquidos corporales. México: Panamericana; 2011.

recesiva de Fumarilacetato hidrolasa (tirosinemia Ia), Maleilacetato Isomerasa (tirosinemia Ib), Tirosina aminotransferasa (tirosinemia II), o 4-hidroxifenilpiruvato dioxi-genasa (tirosinemia III), que se encuentran en la ruta catabólica de la tirosina hasta acetyl CoA, la cual cursa con la acumulación de tirosina y sus metabolitos en la sangre y líquidos orgánicos (44).

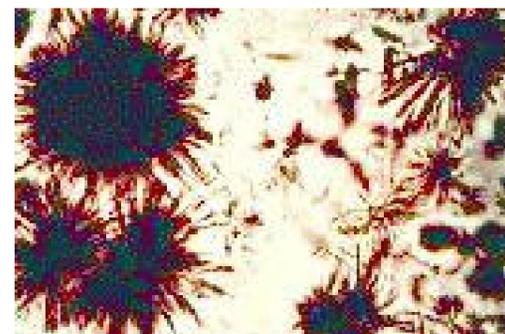


Figura 15. Cristales de tirosina (400X, microscopía óptica de luz). Fuente: Mundt, Lillian; Shanahan, Kristy. Graff. Análisis de orina y de los líquidos corporales. México: Panamericana; 2011

En cuanto a los cristales de leucina se presentan como esferas o esferoides oleosos, altamente refractarios, de color pardo amarillento que poseen círculos concéntricos con estrías radiales (Figura 16). La leucina puede acumularse en la sangre y aparecer en la orina en los pacientes con "enfermedad con orina olor a jarabe de arce" (MSUD por sus siglas del inglés *Maple Syrup Urine Disease*), debida a una deficiencia autosómica recesiva de la enzima descarboxilasa de cetoácidos de cadena

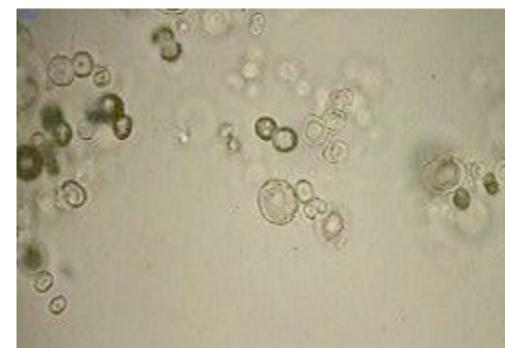


Figura 16. Cristales de leucina (400X, microscopía óptica de luz). Fuente: Mundt, Lillian; Shanahan, Kristy. Graff. Análisis de orina y de los líquidos corporales. México: Panamericana; 2011.

ramificada, que cataliza la descarboxilación oxidativa mitocondrial de los cetoácidos alfa cetoisocaproico, alfa ceto-beta-metilvalérico y alfa-cetoisovalérico, que provienen de la transaminación citosólica de los aminoácidos de cadena ramificadas, leucina, isoleucina y valina, respectivamente. En estos pacientes se encuentra un incremento en sangre y orina de los aminoácidos ramificados (leucina, isoleucina y valina) y de los correspondientes alfa-cetoácidos, lo que da a la piel y orina un olor a jarabe de arce o miel de maple (45).

Por su parte, algunos fármacos, principalmente agentes antimicrobianos o antivirales, pueden cristalizar en la orina cuando se utilizan en dosis altas durante varios días y, a veces, durante períodos prolongados (46), pudiendo ser responsables de la formación de cálculos o, a veces, de una fuerte precipitación tubular e insuficiencia renal aguda (47-52).

En un paciente que se presenta con insuficiencia renal oligúrica aguda sin causa obvia, la búsqueda inmediata de cristaluria en la poca orina que se pasa puede permitir un diagnóstico adecuado mediante la identificación de los cristales característicos del fármaco. El establecimiento rápido de medidas terapéuticas apropiadas, como la modulación del pH urinario y la hidratación, a menudo obtendría la recuperación de la función renal incluso en pacientes con insuficiencia renal grave (53).

Varias sulfamidas que se emplean como antibióticos, antiparasitarios y coccidiostáticos como el sulfametoxazol, la sulfadiazina y la sulfabenzamida pueden inducir cristaluria. El Clorhidrato de N-acetilsulfametoxazol, el principal metabolito del sulfametoxazol en gran parte utilizado para el tratamiento de las infecciones del tracto urinario en combinación con trimetoprima, forma cristales en orina ácida. Sus cristales con forma losangica se asemejan al ácido úrico dihidrato, y aquellos con una forma hexagonal u ovalada pueden confundirse con cristales de cistina o whewellita, pero a diferencia de estos son altamente solubles en acetona. Por su parte, la N-acetilsulfadiazina, el principal metabolito de la sulfadiazina utilizada en el tratamiento de la toxoplasmosis cerebral, también cristaliza en orina ácida (Figura 17). De igual manera, otros agentes antibacterianos como aminopenicilinas (particularmente ampicilina y amoxicilina), fluoroquinolonas (como la ciprofloxacina), y más raramente cefalosporinas (como la ceftriaxona), pueden generar cristaluria intratubular (Figura 18) (54-63).

Los agentes antivirales son actualmente una causa común de cristaluria, especialmente indinavir y ahora

atazanavir. Estas antiproteasas, ampliamente utilizadas en la terapia de pacientes con VIH, se excretan sin modificación en una cantidad equivalente al 12% de la dosis a través de la orina, manteniéndose solubles a un pH inferior a 5,5, precipitando a pH superiores en forma de haces muy grandes de agujas (150-250 mm o más). Es importante destacar que, aunque la cristaluria de indinavir suele ser en forma de placas o estrellas abundantes con grandes agregados, los cristales de atazanavir suelen estar dispersos y mal agregados (Figura 19) (64-69).

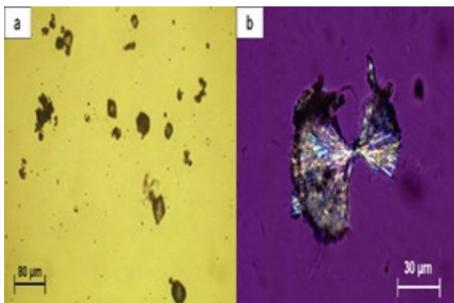


Figura 17. (a) Cristales de hidrocloreto de N-acetilsulfametoxazol que se asemejan a cristales de ácido úrico deshidratado (400X, microscopía óptica de luz). (b) Cristales agregados de N-acetilsulfadiazina (400X microscopía polarizada). Fuente: Michel Daudon, Vincent Frochot, Dominique Bazin, Paul Jungers. Crystalluria analysis improves significantly etiologic diagnosis and therapeutic monitoring of nephrolithiasis. Comptes Rendus Chimie. 2016; 19 (11-12): 1514-1526.

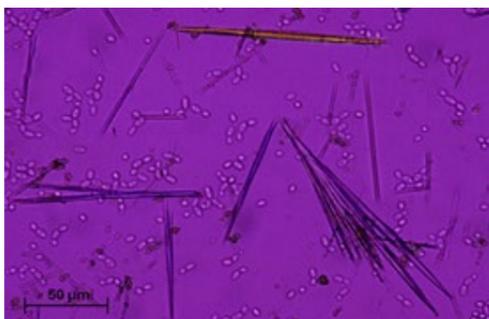


Figura 18. Cristales de amoxicilina (400X, microscopía polarizada). Fuente: Michel Daudon, Vincent Frochot, Dominique Bazin, Paul Jungers. Crystalluria analysis improves significantly etiologic diagnosis and therapeutic monitoring of nephrolithiasis. Comptes Rendus Chimie. 2016; 19 (11-12): 1514-1526.



Figura 19. Cristales de fármacos antiproteasas utilizados para tratar pacientes con VIH. (A) y (b) Agregados de cristales de monohidrato de indinavir (400X, microscopía polarizada). (C) y (d) Cristales en forma de aguja de atazanavir (400X, microscopía óptica de luz). Los cristales se asocian comúnmente con células blancas (flecha). Fuente: Michel Daudon, Vincent Frochot, Dominique Bazin, Paul Jungers. Crystalluria analysis improves significantly etiologic diagnosis and therapeutic monitoring of nephrolithiasis. Comptes Rendus Chimie. 2016; 19 (11-12): 1514-1526.

Por su parte, el aciclovir utilizado para el tratamiento de las infecciones por virus del herpes, también forma cristales con el aspecto de agujas largas y delgadas birrefringentes que pueden formar agregados (Figura 20) (70-73). De igual manera, se ha informado que el felbamato, un fármaco anticonvulsivo, cristaliza en la orina (74,75).

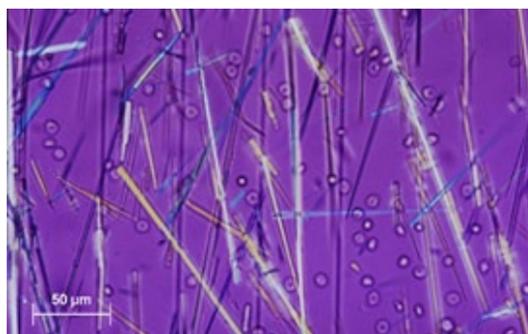


Figura 20. Cristales de aciclovir en forma de aguja (400X, microscopía polarizante). Fuente: Michel Daudon, Vincent Frochot, Dominique Bazin, Paul Jungers. Crystalluria analysis improves significantly etiologic diagnosis and therapeutic monitoring of nephrolithiasis. Comptes Rendus Chimie. 2016; 19 (11-12): 1514-1526.

Aspectos cuantitativos de la cristaluria: tamaño, espesor, tasa de maclación, tasa de agregación, número, cantidad y frecuencia. Riesgo litogénico.

Adicionalmente a la identificación morfológica se han propuesto cinco parámetros cuantitativos que analizan propiedades morfo-cristalográficas de los cristales en relación al tamaño, espesor, tasa de maclación, tasa de agregación, número y cantidad, conjuntamente con un indicador de frecuencia de aparición de la cristaluria. La evaluación conjunta de estos parámetros permite predecir la presencia de una alteración metabólica y el riesgo litogénico de un paciente con cristaluria. La predicción de una alteración metabólica y del riesgo litógeno se incrementa potencialmente conforme aumenta de forma concomitante el número de factores o parámetros presentes (76).

Frecuencia

La cristaluria se encuentra con mayor frecuencia en los formadores de cálculos que en las personas sanas, aunque algunos cristales pueden encontrarse en la orina recién emitida de personas que no forman cálculos, especialmente durante las horas posteriores a una comida. Dado que existe una relación necesaria entre la precipitación de cristales urinarios y la formación de cálculos, es razonable que el riesgo de formación de cálculos aumente con una mayor frecuencia de cristaluria. La cristaluria sostenida es indicativa de la persistencia de una enfermedad formadora de cálculos y altamente predictiva de la recurrencia de cálculos. La presencia de cristales en el 50% o más de las muestras de orina se asocia con la recurrencia de los cálculos en el 87% de los casos, mientras que la recurrencia de los cálculos se observa solo en aproximadamente 9% de los pacientes con cristaluria menos frecuente. Adicionalmente, alrededor del 90% de los formadores de cálculos recurrentes exhiben cristales en al menos el 50% de las muestras de orina (77).

En consecuencia, algunos autores han propuesto el "Índice de cristaluria", definido como la relación entre el número de muestras de orina que contienen cristales y el número total de muestras examinadas en un paciente dado, empleando un índice de cristaluria de 0,50 como valor umbral indicativo de actividad litogénica persistente y riesgo de recurrencia de cálculos, entendiendo que en la práctica clínica, el intervalo de tiempo entre dos exámenes sucesivos de muestras de orina debe ser de aproximadamente 6 meses (o menos en el caso de una nefrolitiasis activa), para un seguimiento optimizado de los pacientes (78).

Tamaño y espesor

Se considera en los compuestos potencialmente significativos que la presencia de unidades cristalinas superiores a 20-25 μm para los oxalatos cálcicos dihidratado (weddelita) y monohidratado (whewellita) y >100 μm para ácido úrico y fosfato cálcico hidrogenado indican la existencia de alteraciones patológicas (litiasis más alteraciones metabólicas o alteraciones metabólicas solitarias) (Figura 21, 22 y 23) (76).

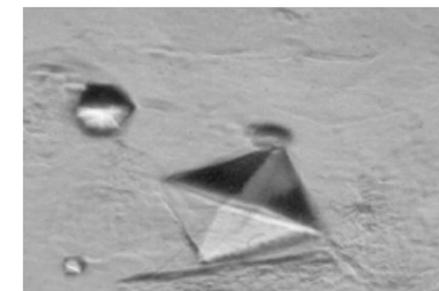


Figura 21. Cristal gigante (>35 μm) de Oxalato cálcico dihidratado octaédrico con perfecta configuración bipiramidal tetragonal (400X, microscopía interferencial). Se asocia significativamente con hipercalcurias y litiasis. Fuente: Dalet, Fernando. El sedimento urinario: ¿qué hay de nuevo en algo tan viejo?. Act Fund Puigvert 1999;18(3):135-48.

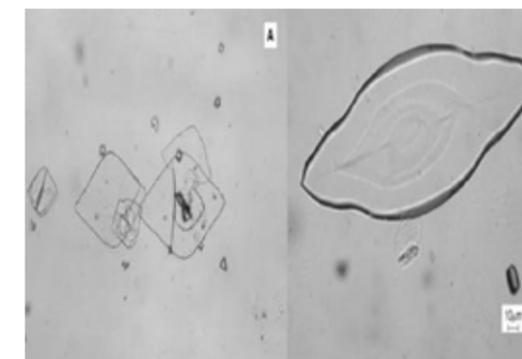


Figura 22. Cristales de ácido úrico. (A) Tamaño mediano (40-50 μm) (400X, microscopía interferencial). (B) Tamaño gigantesco (longitud eje mayor >150 μm) que se asocia significativamente con hiperuricosuria y litiasis (200X, microscopía interferencial). Fuente: Dalet, Fernando. El sedimento urinario: ¿qué hay de nuevo en algo tan viejo?. Act Fund Puigvert 1999;18(3):135-48.

Así mismo, la visión en todos los compuestos que cristalizan en unidades prismáticas (oxalato cálcico monohidratado, ácido úrico, fosfato cálcico) de la

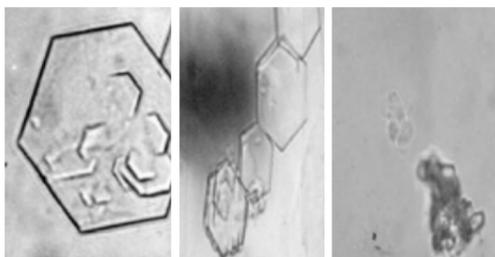


Figura 23. Cristales de Cistina (400X, microscopia inferencial). Pequeño (15-20 μm), mediano (50-60 μm) y grande (>100 μm). En este caso concreto, la determinación del tamaño y número se utiliza para controlar la eficacia del tratamiento farmacológico. Fuente: Dalet, Fernando. El sedimento urinario: ¿qué hay de nuevo en algo tan viejo?. Act Fund Puigvert 1999;18(3):135-48

cara correspondiente al tercer eje cristalográfico (habitualmente no visible por la delgadez del prisma), constituye un signo inequívoco para una valoración patológica, puesto que indica que se están dando en la orina los condicionantes idóneos para el desarrollo y crecimiento del cristal. En el caso del oxalato cálcico dihidratado, el espesor se manifiesta por el crecimiento prismático de la cara de unión de las dos pirámides dando una unidad cristalina dodecaédrica frente a la habitual cristalización octaédrica. Es el mejor signo para definir la cristaluria de oxalato de calcio dihidratado como patológica (severa hiper calciuria más litiasis o severa hiper calciuria aislada) (Figura 24 y 25) (76).

Tasa de maclación y agregación

Se define como macla al crecimiento conjunto de dos o más cristales siguiendo una ley (plano, centro o eje de macla), de tal forma que ciertas direcciones reticulares son paralelas mientras otras están en posición inversa (Figura 26, 27, 28 y 29) (76).

La formación de maclas y su porcentaje relativo se esgrime como una propiedad de valor patogénico y elevado riesgo litogénico. En este sentido, cuanto más alta sea la facilidad de una sustancia para maclarse y más alta sea su tasa real de maclación en la muestra mayor será el riesgo. Este parámetro incluye a todas las cristalurias, sin embargo, el ácido úrico, cistina, fosfato bicálcico, oxalato cálcico monohidratado e indinavir son los compuestos de mayor capacidad de maclación, seguidos de oxalato cálcico dihidratado, sulfamidas y triamterene. Adicionalmente, la presencia de microagregados de unidades cristalinas o de sus maclas se considera como un factor de muy alto riesgo litogénico para todas las cristalurias (Figura 30, 31, 32 y 33) (76).

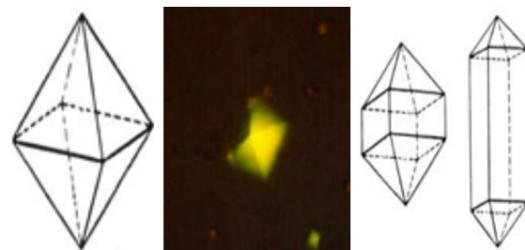


Figura 24. Cristales de Oxalato de Calcio dihidratado. (A) Figura de la bipiramide tetragonal (hábitat octaédrico) del Oxalato cálcico dihidratado. (B) Ejemplo de Oxalato cálcico dihidratado octaédrico gigante (200X, microscopia polarizada). (C) Figuras de la bipiramide tetragonal con crecimiento prismático moderado y muy acusado de la base de unión interpiramidal adquiriendo el tipo dodecaédrico. Constituye un signo inequívoco de patología que se asocia a una hiper calciuria severa (>10 mmol/24h) con o sin litiasis. (D) Ejemplos de Oxalato cálcico dihidratado dodecaédrico. Fuente: Dalet, Fernando. El sedimento urinario: ¿qué hay de nuevo en algo tan viejo?. Act Fund Puigvert 1999;18(3):135-48

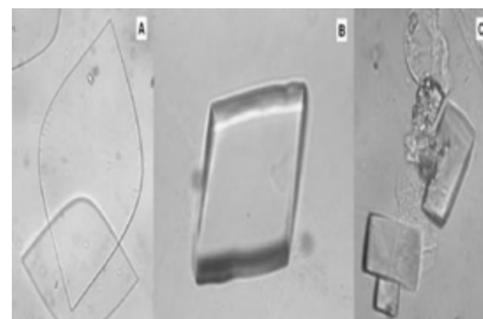


Figura 25. Cristales de ácido úrico (400X, microscopia inferencial). (A) Cristal de ácido úrico “fino”, en el cual no se detecta crecimiento del prisma rombico. (B) Cristal de ácido úrico “grosso”. Obsérvese el crecimiento del prisma rombico que puede cifrarse en un espesor de 2-4 μm . (C) Cristal de ácido úrico “muy grosso” con un crecimiento del orden de 15 μm . Este aspecto tetragonal al microscopio puede inducir a confusión cuando en realidad lo que sucede es que el cristal al ser tan grosso ha girado 90°C y descansa sobre una cara rectangular del prisma rombico. Constituye un excelente signo para una valoración patológica de la cristaluria que se asocia metabólicamente a una hiperuricosuria con o sin litiasis. Fuente: Dalet, Fernando. El sedimento urinario: ¿qué hay de nuevo en algo tan viejo?. Act Fund Puigvert 1999;18(3):135-48

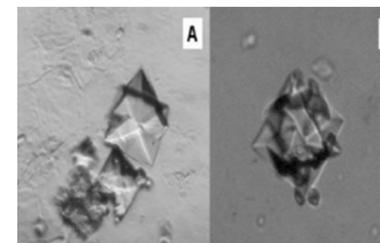


Figura 26. (A) Macla simple (dos unidades cristalinas) gigante de Oxalato cálcico dihidratado (400X, microscopia interferencial). (B). Macla compuesta de al menos 5 unidades cristalinas en crecimiento conjunto (400X, microscopia interferencial). Fuente: Dalet, Fernando. El sedimento urinario: ¿qué hay de nuevo en algo tan viejo?. Act Fund Puigvert 1999;18(3):135-48

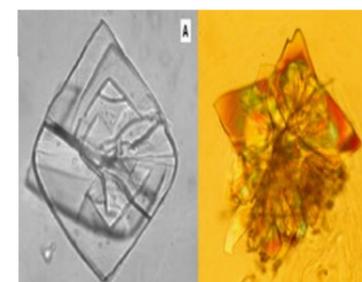


Figura 27. (A) Macla gigante compuesta de ácido úrico (400X, microscopia inferencial). (B) Macla gigantesca que acoge a innumerables unidades cristalinas en crecimiento conjunto. Como los hemiorboides están expuestos a la luz polarizada en distintos ángulos adquieren colores de extinción diferentes (200X, microscopia polarizada). Fuente: Dalet, Fernando. El sedimento urinario: ¿qué hay de nuevo en algo tan viejo?. Act Fund Puigvert 1999;18(3):135-48

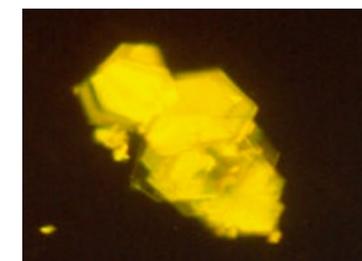


Figura 28. Macla gigante compuesta en estratos o escalera característica de los cristales de Cistina (400X, microscopia polarizada). Constituye un claro significativo signo de riesgo litiasico que se complementa con la existencia de una hiper cistinuria >500 mg/24h. Fuente: Dalet, Fernando. El sedimento urinario: ¿qué hay de nuevo en algo tan viejo?. Act Fund Puigvert 1999;18(3):135-48

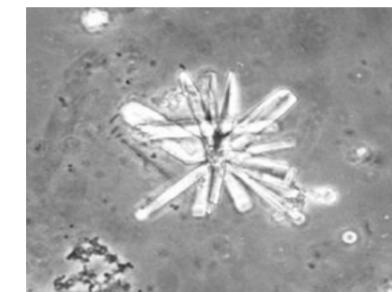


Figura 29. Macla gigante de Brushita (Fosfato cálcico hidrogenado) compuesta por la unión sobre un punto central de los primas monoclinicos (400X, microscopia contraste de fase). Hallazgo característico en los casos de litiasis por Brushita y asociado a hiper calciuria e hiper oxaluria. Fuente: Dalet, Fernando. El sedimento urinario: ¿qué hay de nuevo en algo tan viejo?. Act Fund Puigvert 1999;18(3):135-48

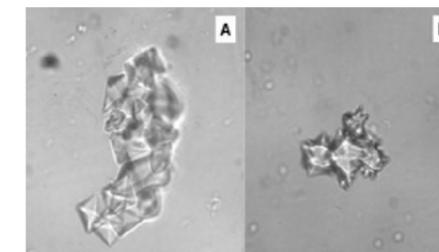


Figura 30. (A) Agregado de cristales de Oxalato cálcico dihidratado (200X, microscopia contraste de fase). (B) Agregado de maclas de cristales de Oxalato cálcico dihidratado (200X, microscopia contraste de fase). Constituye el máximo riesgo litogénico. Fuente: Dalet, Fernando. El sedimento urinario: ¿qué hay de nuevo en algo tan viejo?. Act Fund Puigvert 1999;18(3):135-48

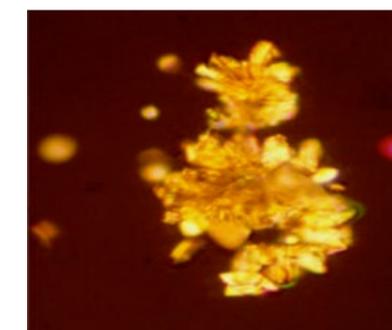


Figura 31. Agregado gigantesco (alrededor de 500 μm) de cristales de ácido úrico (100X, microscopia polarizada). Muy alto riesgo litogénico. Fuente: Dalet, Fernando. El sedimento urinario: ¿qué hay de nuevo en algo tan viejo?. Act Fund Puigvert 1999;18(3):135-48

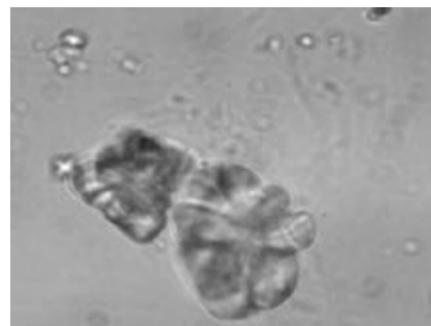


Figura 32. Agregado de maclas de Oxalato cálcico monohidratado (400X, microscopia polarizada). Muy relacionado con litiasis e hiperoxalurias. Fuente: Dalet, Fernando. El sedimento urinario: ¿qué hay de nuevo en algo tan viejo?. Act Fund Puigvert 1999;18(3):135-48.

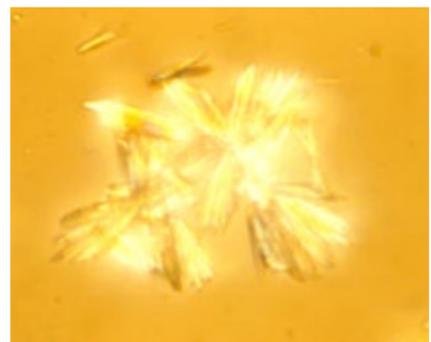


Figura 33. Agregado gigantesco de maclas de Indinavir (100X, microscopia polarizada). Su visión constituye el máximo riesgo para una litiasis. Fuente: Dalet, Fernando. El sedimento urinario: ¿qué hay de nuevo en algo tan viejo?. Act Fund Puigvert 1999;18(3):135-48.

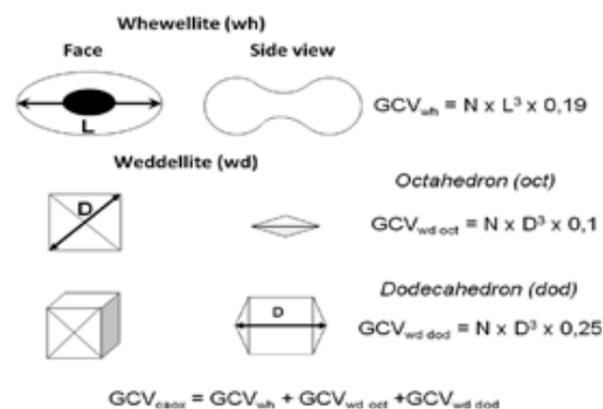
Número y cantidad

La desaparición de la cristaluria es el mejor indicador de una actividad litogénica bien controlada. Este resultado generalmente se alcanza en pacientes con formas comunes de calcio o nefrolitiasis. Sin embargo, la desaparición total de la cristaluria es un objetivo difícil de conseguir en enfermedades genéticas, como la hiperoxaluria primaria y la cistinuria, que tienen un proceso de cristalización permanente y muy activo. En estas enfermedades graves, una disminución parcial en la cantidad de cristales presentes en las muestras de orina es un objetivo más alcanzable a menudo suficiente para reducir la formación de cálculos.

Generalmente, la abundancia de la cristaluria se evalúa semicuantitativamente contando el número de cristales por campo de observación de alto aumento

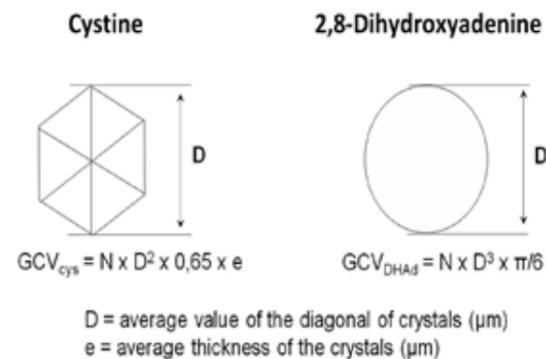
(400X) (más de 5 cristales debe reportarse como “Abundantes” y cuantitativamente por milímetro cúbico (mm³). En este sentido, se ha establecido que una cantidad abundante de cristales de oxalato de calcio monohidratado (whewellita) (> 200/mm³), es altamente sugestiva de hiperoxaluria primaria tipo 1 y se encuentra en prácticamente todos los pacientes con hiperoxaluria primaria no tratados, aunque esta enfermedad puede estar asociada con recuentos más bajos especialmente cuando la concentración de calcio es muy baja (<1 mmol / l).

Así mismo, la presencia de una cantidad abundante de cristales de brushita (> 500/mm³), un hallazgo muy infrecuente, debe impulsar la búsqueda de hiperparatiroidismo primario. Sin embargo, en los casos de formas graves de nefrolitiasis la cantidad de cristales puede evaluarse con mayor precisión determinando su volumen global ocupado por milímetro cúbico (Volumen Cristalino Global), expresado en mm³ / mm³, calculado como el producto del número de cristales por milímetro cúbico multiplicado por el tamaño medio de los cristales en micrómetros y por un factor numérico teniendo en cuenta la forma geométrica de los cristales específicos para cada especie. Las fórmulas propuestas para el cálculo de la abundancia de cristales de whewellita, weddellita, cistina e dihidroxiadenedina se presentan en las figuras 34 y 35 (79).



N = número de cristales / mm³
L = longitud media (mm) de los cristales de whewellita
D = longitud diagonal o (mm) media de los cristales de weddellite

Figura 34. Fórmulas propuestas para el cálculo del volumen cristalino global de cristaluria de oxalato de calcio.



N = número de cristales / mm³

Figura 35. Fórmulas propuestas para el cálculo del volumen cristalino global de cristales de cistina y 2,8-dihidroxiadenina en la orina. Fuente: Michel Daudon, Vincent Frochot, Dominique Bazin, Paul Jungers. Crystalluria analysis improves significantly etiologic diagnosis and therapeutic monitoring of nephrolithiasis. Comptes Rendus Chimie. 2016; 19 (11-12): 1514-1526.

Al comparar los resultados clínicos y las variaciones en el volumen de cristales en muestras de orina seriadas, se han determinado los umbrales asociados con la recurrencia de cálculos en PH1 y cistinuria. En pacientes con PH1, se asocia un volumen de cristal <500 mm³ / mm³, con un menor riesgo de taponamiento tubular con cristales de oxalato de calcio (80), mientras que en los pacientes con cistinuria, el volumen de cristal de cistina > 3000 mm³ / mm³ es predictivo de la próxima recurrencia de cálculos de cistina, mientras que un valor inferior se asocia con una ausencia de recurrencia (81,82).

Conclusiones

La valoración de aspectos cualitativos de la cristaluria como la fase cristalina y morfología de los cristales urinarios patológicos o potencialmente patológicos, permite orientar el diagnóstico etiológico de ciertas entidades clínicas, muchas de ellas asociadas con la litiasis renal y/o el deterioro agudo o crónico de la función renal como la hiperoxaluria primaria o secundaria, hipercalciuria de causa congénita o adquirida, incluyendo el hiperparatiroidismo primario y secundario, intoxicación por etilenglicol o tolueno, hipocitraturia congénita o adquirida, hiperuricosuria primaria o secundaria, trastornos congénitos o

adquiridos del equilibrio ácido básico de origen renal como la acidosis tubular renal tipo 1, infecciones urinarias con incrementada actividad ureásica bacteriana; errores innatos del metabolismo de los aminoácidos como cistinuria, xantínuria, tirosinemia y leucinuria, tratamiento prolongado con altas dosis de antibióticos y antivirales como las sulfamidas, aminopenicilinas, fluoroquinolonas, cefalosporinas, indinavir, atazanavir y Aciclovir, entre otros. Adicionalmente, la valoración de los aspectos cuantitativos relacionados al tamaño y espesor de los cristales, la tasa de maclación y agregación, la numeración y cantidad de cristales, así como la frecuencia de aparición de la cristaluria en el paciente; representan una herramienta valiosa para establecer el riesgo litogénico y el pronóstico de aparición o recurrencia de litiasis renal. En relación a la frecuencia, un índice de cristaluria ≥ 0,50 es indicativo de actividad litogénica persistente y riesgo de recurrencia de cálculos. En cuanto al tamaño y espesor, se tiene que la presencia de unidades cristalinas con tamaños superiores a 20-25 µm para los cristales de oxalato de calcio dihidratado (weddellita) y monohidratado (whewellita) y mayor a 100 µm para ácido úrico y fosfato cálcico hidrogenado, indican la existencia de alteraciones patológicas y mayor riesgo litogénico, mientras que para todos los tipos de cristaluria una mayor facilidad de formación y porcentaje relativo de maclas y agregados es indicativo de riesgo litogénico. En cuanto a la cantidad, se ha establecido que más de 200 cristales de oxalato de calcio monohidratado (whewellita) por mm³, es altamente sugestivo de hiperoxaluria primaria tipo 1, y se encuentra en prácticamente todos los pacientes con hiperoxaluria primaria no tratados, mientras que la presencia de más de 500 cristales de fosfato cálcico (brushita) por mm³, es sugestivo de la presencia de un hiperparatiroidismo primario. Adicionalmente, para los casos de formas graves de nefrolitiasis por cristales de oxalato de calcio dihidratado (weddellita) y monohidratado (whewellita), cistina e dihidroxiadenedina, la cantidad de cristales puede evaluarse con mayor precisión determinando el volumen cristalino gotal en mm³/mm³. En este sentido se tiene que en pacientes con hiperoxaluria primaria tipo 1, un volumen cristalino global menor 500 mm³/mm³, se asocia con un menor riesgo de taponamiento tubular con cristales de oxalato de calcio, mientras que en los pacientes con cistinuria, un volumen cristalino global menor a 3000 mm³/mm³, se asocia con una ausencia de recurrencia de litiasis por cálculos cistina.

Referencias

- Daudon M, Fochot V. Crystalluria. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(Suppl):S1479-1487. <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2015-0860>.
- Fogazzi G. Crystalluria: a neglected aspect of urinary sediment analysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 379-387. <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.ndt.a027276>
- Mulay SR, Shi C, Ma X, Anders HJ. Novel Insights into Crystal-Induced Kidney Injury. *Kidney Dis (Basel)*. 2018;4(2):49-57. <http://dx.doi.org/10.1159/000487671>.
- Daudon M. Crystalluria. *Nephrol Ther*. 2015;11(3):174-90. <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2015-0860>.
- Kok DJ, Papapoulos SE, Bijvoet OL. Excessive crystal agglomeration with low citrate excretion in recurrent stone-formers. *Lancet*. 1986;1:1056-1058. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(86\)91329-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(86)91329-2)
- Tiselius HG: Aspects on estimation of the risk of calcium oxalate crystallization in urine. *Urol Int* 1991;47:255-259. <http://dx.doi.org/10.1159/000282232>.
- Daudon M. Modeles de cristallisation. En: Jungers P, Daudon M, LeDuc A. (Eds.). *Lithiase Urinaire*. Paris: Flammarion Medecine-Sciences; 1989. p.158.
- Williams AW, Wilson DM. Dietary intake, absorption, metabolism, and excretion of oxalate. *Semin Nephrol* 1990;10(1):2-8.
- Víctor Lorenzo, Armando Torres, Eduardo Salido. Hiperoxaluria Primaria. *Nefrología*. 2014; 34(3): 273-424.
- Badilla J, Herrera J. Litiasis Urinaria en Pediatría. *Revista Médica Sinergia*. 2019;4(1):23-34. <https://doi.org/10.31434/rms.v4i1.167>
- Asplin JR, Lingeman J, Kahnoski R, Mardis H, Parks JH, Coe FL. Metabolic urinary correlates of calcium oxalate dihydrate in renal stones. *J Urol*. 1998;159(3):664-668.
- Daudon M, Jungers P, Lacour B. Intérêt clinique de l'étude de la cristallurie. *Ann Biol Clin*. 2004;62(4):379-393.
- Jamenson L, Fauci A, Kasper D, Hauser L, Longo D, Loscalzo J. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 120va Edición. McGraw Hill; 2019.
- Kliegman R, Stanton B, St Geme J, Shor N. *Nelson Tratado de Pediatría*. 20 va Edición. Barcelona: Elsevier; 2016.
- Daudon M. (Ed.). *EMC-Nephrologie*. Vol.10. Paris: Elsevier Masson; 2013. p.15.
- Cacelín J, Cacelín R. Intoxicación por etilenglicol. *Med Int Méx*. 2017;33(2):259-284.
- Rodríguez C. Intoxicación por tolueno. *Med Leg. Costa Rica*. 2020;37(2):53-62.
- Verplaetse H, Verbeeck RM, Minnaert H, Oosterlinck W. Solubility of Inorganic Kidney Stone Components in the Presence of Acid-Base Sensitive Complexing Agents. *Eur Urol*. 1985;11(1):44-55.
- Unwin RJ, Capasso G, Shirley DG. An overview of divalent cation and citrate handling by the kidney. *Nephron Physiol*. 2004;98(2):15-20. <http://dx.doi.org/10.1159/000080259>.
- Rodgers A, Allie-Hamdulay S, Jackson G. Therapeutic action of citrate in urolithiasis explained by chemical speciation: increase in pH is the determinant factor. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(2):361-369. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfi211>.
- Daudon M, Frochot V, Bazin D, Jungers P. Crystalluria analysis improves significantly etiologic diagnosis and therapeutic monitoring of nephrolithiasis. *Comptes Rendus.Chimie*. 2016;19(11-12):1514-1526. <http://dx.doi.org/>
- Amair P, Pernalet N. Ácido úrico y Nefrología. En: *Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Consenso Venezolano sobre ácido úrico como factor de riesgo cardiovascular*. Caracas: TIPS Imagen y Comunicación 1967, C.A; 2016. p 85-98.
- Mbarki M, Jabrane J, Oussama A, Daudon M. Cristallurie de patients diabétiques. *Progr Urol*. 2005;5:420.
- Yu TF, Gutman AB. Principles of current management of primary gout. *Am J Med Sci*. 1967;254(6):893-907.
- Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW, Sakhae K. Novel insights into the pathogenesis of uric acid nephrolithiasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004;13(2):181-189. <https://doi.org/10.1097/00041552-200403000-00006>.
- Asplin JR. Uric acid stones. *Semin Nephrol*. 1996;16(5):412-24.
- de la Torre P, Villalta V, Sánchez A. Cristales de urato amónico en una orina del servicio de urgencias. *Laboratory Medicine at a glance*. 2018;7:3-6.
- Sociedad Española de Reumatología. Guía de práctica clínica para el manejo de la gota. *SER [Online]* 2015 [Citado 06 abril 2021]. Disponible en: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/09/GPCGota13.pdf>
- Daudon M, Bouzidi H, Bazin D. Composition and morphology of phosphate stones and their relation with etiology. *Urol Res*. 2010;38(6):459-467. <https://doi.org/10.1007/s00240-010-0320-3>.
- Torres A, Balaguer G, Suria S, Concepción M, Valido P, Lorenzo V, et al. Hipocitraturia en la nefrocalcinosis cálcica: su incidencia en formas hipercalcémicas y normocalcémicas. *Nefrología*. 1990;X(2):154-159.
- Muñoz-Arizpe R, Escobar L, Medeiros M. Acidosis tubular renal en niños: conceptos actuales de diagnóstico y tratamiento. *Bol Med Hosp Infant Mex*. [Online]. 2013;70(3):178-194.
- Bouzidi H, de Brauwere D, Daudon M. Does urinary stone composition and morphology help for prediction of primary hyperparathyroidism?. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;26(2):565-572. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq433>
- Romero Pérez, P. Crystalluria masiva asociada a infección urinaria ureolítica: un caso excepcional. *Revista Chilena de Urología*. 2017;82(2):64-71.
- Meria P, Desgrippes A, Arfi C, LeDuc A. Encrusted cystitis and pyelitis. *J Urol* 1998; 160:3-9.
- Chi T, Usawachintachit M, Filippou P, Bayne D, Hu W, Chang H, et al. Significant differences in struvite and cystine stone frequency seen among Chinese nephrolithiasis patients living in North America compared to those living in China. *Transl Androl Urol*. 2016;5(3):375-380. <http://dx.doi.org/10.21037/tau.2016.04.07>
- Bouzidi H, Daudon M. Cystinuria: from diagnosis to follow-up. *Ann. Ann Biol Clin*. 2007;65(5):473-481.
- Cabrera-Morales CM. Cistinuria: diagnóstico y aproximación terapéutica. *Anales Sis San Navarra*. 2011;34(3):53-461.
- Simmonds HA, Van Acker KJ, Cameron JS, Snedden W. The identification of 2,8-dihydroxyadenine, a new component of urinary stones. *Biochem J*. 1976;157(2):485-487.
- Bollée G, Dollinger C, Boutaud L, Guillemot D, Bensman A, Harambat J, et al. Phenotype and genotype characterization of adenine phosphoribosyltransferase deficiency. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(4):679-688. <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2009080808>.
- Stratta P, Fogazzi GB, Canavese C, Airolti A, Fenoglio R, Bozzola C, et al. Decreased kidney function and crystal deposition in the tubules after kidney transplant. *Am J Kidney Dis*. 2010;56(3):585-590. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.12.028>
- Bouzidi H, Lacour B, Daudon M. 2,8-dihydroxyadenine nephrolithiasis: from diagnosis to therapy. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2007;65(6):585-592.
- Hoffmann M, Talaska A, Bocquet JP, Le Monies de Sagazan. H, Daudon M. Acute renal failure and 2,8-dihydroxyadeninuria. *Nephrologie*. 2004;25:297-300.
- Katica M, Ahmed N, Gradasevic N, Salkic A, Dervisevic E. A contribution to the study of crystalluria: significance in the diagnosis of metabolic and renal diseases. *J Adv Vet Bio Sci Tech*. 2020;5(2):81-89.
- Pontón R. Errores congénitos del metabolismo: tirosinemias. *Invenio*. 2004; 7(12): 117-126.
- Busto R, Castellanos M, Font L, Rodríguez E, Rodríguez B. Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce. Caso único en Cuba. *Rev Méd Electrón [Online]*. 2014 [citado el 10 de abril de 2021]; 36(5). Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202014/vol5%202014/tema13.htm>
- Daudon M, Jungers P. Drug-induced renal calculi: epidemiology, prevention and management. *Drugs*. 2004;64(3):245-275. <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200464030-00003>.
- Hanabusa H, Tagami H, Hataya H. Renal atrophy associated with long-term treatment with indinavir. *N Engl J Med*. 1999;340(5):392-393.
- HR Chang, PM Pella. Atazanavir Urolithiasis. *N Engl J Med*. 2006;355(20):2158-2159.
- Izzedine H, M'rad MB, Bardier A, Daudon M, Salmon D. Atazanavir crystal nephropathy. *AIDS*. 2007; 21: 2357-2358. <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0b013e3282f17503>
- Fariña LA, Palou Redorta J, Chechile Toniolo G. Reversible acute renal failure due to sulfonamide-induced lithiasis in an AIDS patient. *Arch Esp Urol*. 1995;48(4):418-419.
- Crespo M, Quereda C, Pascual J, Rivera M, Clemente L, Cano T. Patterns of sulfadiazine acute nephrotoxicity. *Clin Nephrol*. 2000;54(1):68-72.
- Izzedine H, Valantin MA, Daudon M, Mohand HA, Caby F, Katlama C. Efavirenz urolithiasis. *AIDS*. 2007;12;21(14):1992. <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0b013e3282ef792f>
- Zanetta G, Maurice-Estépa L, Mousson C, Justrabo E, Daudon M, Rifflé G, et al. Fosfarnet-induced crystalline glomerulonephritis with nephrotic syndrome and acute renal failure after kidney transplantation. *Transplantation*. 1999;67(10):1376-1378.
- Potter J, Weinberg A, West R. Ampicillinuria and Ampicillin Crystalluria. *Pediatrics*. 1971;48(4):636-639.
- Christakos A, Bowen DK, Doolin EJ, Tasian GE, Kolon TF. Case report: Ampicillin-induced stone formation causing bilateral ureteral obstruction during pelvic surgery. *Urol Case Rep*. 2019;24:100851. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eucr.2019.100851>.
- Couto J, Dos Santos LP, Alves JC, López R, Maldonado C. Amoxicillin Crystalluria: A Rare Side-Effect of a Commonly Prescribed Antibiotic. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2017;4(10):000736. http://dx.doi.org/10.12890/2017_000736.
- Fogazzi GB, Cantù M, Saglimbeni L, Daudon M. Amoxicillin, a rare but possible cause of crystalluria. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(1):212-214.
- Fogazzi G, Garigali G, Brambilla C, Daudon M. Ciprofloxacin crystalluria. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;21(10):2982-2983.
- Thorsteinsson SB, Bergan T, Oddsdottir S, Rohwedder R, Holm R. Crystalluria and ciprofloxacin, influence of urinary pH and hydration. *Chemotherapy*. 1986;32(5):408-417.
- Khan M, Ortega LM, Bagwan N, Nayer A. Crystal-induced acute kidney injury due to ciprofloxacin. *J Nephropathol*. 2015;4(1):29-31. <http://dx.doi.org/10.12860/jnp.2015.06>
- Akl KE, Masri AT, Hjazeeen MM. Acute urine retention induced by ceftriaxone. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011;22(6):1226-1228.
- Mohkam M, Karimi A, Gharib A, Daneshmand H, Khatami A, Ghojvand N, et al. Ceftriaxone associated nephrolithiasis: a prospective study in 284 children. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(5):690-694. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-006-0401-2>

63. Avci Z, Koktener A, Uras N, Catal F, Karadag A, Tekin O, et al. Nephrolithiasis associated with ceftriaxone therapy: a prospective study in 51 children. *Arch Dis Child*. 2004;89(11):1069-1072. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2003.044156>.
64. Daudon M, Estépa L, Viard J, Joly D, Jungers P. Urinary stones in HIV-1-positive patients treated with indinavir. *Lancet*. 1997;349(9061):1294-1295.
65. Famularo G, Di Toro S, Moretti S, De Simone C. Symptomatic crystalluria associated with indinavir. *Ann Pharmacother*. 2000;34(12):1414-1418. <http://dx.doi.org/10.1345/aph.10092>.
66. Gagnon RF, Alli AI, Watters AK, Tsoukas CM. Indinavir crystalluria. *Kidney Int*. 2006;70(12):2047. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5001795>.
67. Viglietti D, Verine J, De Castro N, Scemla A, Daudon M, Glotz D, et al. Chronic interstitial nephritis in an HIV type-1-infected patient receiving ritonavir-boosted atazanavir. *Antiv Ther*. 2010;16:119-121.
68. de Lastours V, Ferrari R, Daudon M, Porcher R, Loze B, Sauvageon H, et al. High levels of atazanavir and darunavir in urine and crystalluria in asymptomatic patients. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(8):1850-1856.
69. Hara M, Suganuma A, Yanagisawa N, Imamura A, Hishima T, Ando M, Atazanavir nephrotoxicity. *Clin Kidney J*. 2015;8(2):137-142. <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfv015>
70. Eterslund NA, Larsen ML, Mygind H. Acyclovir crystalluria. *Scand J Infect Dis*. 1988;20(2):225-228.
71. Becker BN, Fall P, Hall C, Milam D, Leonard J, Glick A, Schulman G. Rapidly progressive acute renal failure due to acyclovir: case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis*. 1993;22(4):611-615.
72. Andrews AR, Yu D, Lyon AW. Diagnostic Challenges with Acyclovir Crystalluria. A Case Study. *EJIFCC*. 2020;31(2):157-163.
73. Mason W, Nickols H. Crystalluria from Acyclovir Use. *N Engl J Med* 2008; 358:e14.
74. Parent X, Schieffer F. Felbamate crystalluria. *Ann. Biol Clin*. 2010; 68(5):609-613.
75. Rengstorff DS, Milstone AP, Seger DL, Meredith TJ . Felbamate overdose complicated by massive crystalluria and acute renal failure. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2000;38(6):667-669.
76. Dalet F. El sedimento urinario: ¿qué hay de nuevo en algo tan viejo?. *Act Fund Puigvert* 1999;18(3):135-148.
77. Daudon M, Cohen-Solal F, Jungers P, in: Kok DJ, Romjin HC, Verhagen PCMS, Verkoelen CF (Eds.). *Euroolithiasis, Proc. 9th European Symposium on Urolithiasis*, Shaker Publishing, Maas- tricht, The Netherlands, 2001, p. 261.
78. Daudon M, Hennequin C, Boujelben G, Lacour B, Jungers P. Serial crystalluria determination and the risk of recurrence in calcium stone formers. *Kidney Int*. 2005;67(5): 1934-1943. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00292.x>.
79. Daudon M, Frochot V, Bazin D, Jungers P. Crystalluria analysis improves significantly etiologic diagnosis and therapeutic monitoring of nephrolithiasis. *Comptes Rendus Chimie*. 2016;19(11-12):1514-1526. <https://doi.org/10.1016/j.crci.2016.04.010>
80. Cochat P, Hulton SA, Acquaviva C, Danpure CJ, Daudon M, De Marchi M, et al. Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrol. Dial. Transpl*. 2012;27(5):1729-1736.
81. Daudon M, Cohen-Solal F, Barbey F, Gagnadoux MF, Knebelmann B, Jungers P. Cystine crystal volume determination: a useful tool in the management of cystinuric patients. *Urol Res*.2003;31(3): 207-211. <http://dx.doi.org/10.1007/s00240-003-0319-0>.
82. Daudon M, Estépa L, Gagnadoux MF, Lacour B, Jungers P, in: Borghi L, Meschi T, Briganti A, Schianchi T, Novarini A (Eds.). *Kidney Stones*. Cosenza: Editoriale Bios; 1999, p. 531.