



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO

Informe final de investigación previo a la obtención del título de LICENCIADA EN
CIENCIAS DE LA SALUD EN LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO.

TRABAJO DE TITULACIÓN

Determinación de cristales en orina como predictor de riesgo litogénico.

Autora: Lislely Jazmina Peña Sánchez

Tutor: Mgs. Félix Atair Falconi Ontaneda

Riobamba- Ecuador

2021

REVISIÓN DEL TRIBUNAL

Los miembros del tribunal de graduación del proyecto de investigación de título: **“Determinación de cristales en orina como predictor de riesgo litogénico”**. Presentado por Lisley Jazmina Peña Sánchez, dirigido por Mgs. Félix Atair Falconi Ontaneda, una vez escuchada la defensa oral y realizado el informe final del proyecto de investigación con fines de graduación, escrito en el cual se ha constatado el cumplimiento de las observaciones realizadas, remite la presente para el uso y custodia de la biblioteca de la Facultad de Ciencias de la Salud de la UNACH.

Para la constancia de lo expuesto firman:

Mgs. Ximena Robalino Flores

Presidenta del tribunal



Firma

Mgs. Eliana Martínez

Miembro del Tribunal



Firma

Mgs. Iván Peñafiel

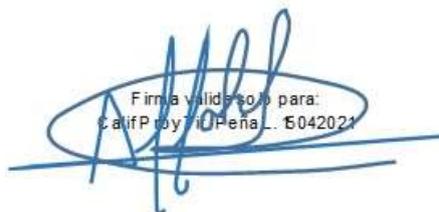
Miembro de Tribunal



Firma

CERTIFICACIÓN

Yo, Félix Atair Falconi Ontaneda, docente de la Carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico, en calidad de tutora del presente trabajo de titulación con el tema: **“Determinación de cristales en orina como predictor de riesgo litogenico”**. Propuesto por la estudiante: Lisley Jazmina Peña Sánchez egresadas de la Carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico de la Facultad de Ciencias de la Salud, luego de haber realizado las debidas correcciones, certifico que se encuentra apta para la defensa pública del proyecto. Es todo cuanto puedo certificar en honor a la verdad facultando al interesado hacer uso del presente para los trámites correspondientes.



Firma validada para:
CalifPto y Tit Peña... 6042021

Mgs. Félix Atair Falconi Ontaneda.

Docente de la carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico

AUTORÍA DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

La responsabilidad del contenido de este trabajo de graduación, corresponde exclusivamente a su autora Lisley Jazmina Peña Sánchez con cédula de identidad 160047038-7 y Tutor Mgs. Félix Atair Falconi Ontaneda, y el patrimonio intelectual de la misma a la Universidad Nacional de Chimborazo.



Lisley Jazmina Peña Sánchez

160047038-7

DEDICATORIA

A Dios por darme la vida, la sabiduría y la fuerza para cumplir con uno de mis objetivos ya que todo se hace con su voluntad.

A mi madre, por ser el apoyo más importante y por demostrarme siempre su cariño y amor incondicional.

A mi hijo, por ser la razón de haber empezado y culminado mis estudios, que a pesar de la distancia siempre me brindó la fortaleza para seguir adelante.

A mis hermanas por haber fomentado buenos valores en mí, por haberme apoyado y animado a cumplir este reto.

Lisley Jazmina Peña Sánchez

AGRADECIMIENTOS

A la institución, la Universidad Nacional de Chimborazo que me dio la oportunidad de desarrollarme académicamente y de realizarme como profesional.

Mi más sincero agradecimiento a los docentes, que con dedicación impartieron sus conocimientos desde el primer día de clases guiándome hacia el camino del saber, durante el período académico.

A mi tutor de tesis Mgs. Félix Falconí, con su colaboración, bondad, paciencia y conocimientos, quien me ayudó en el desarrollo del siguiente trabajo, así como en mi vida académica.

INDICE

DEDICATORIA.....	i
AGRADECIMIENTOS.....	ii
RESUMEN.....	iv
ABSTRACT.....	¡Error! Marcador no definido.
CAPÍTULO I.....	1
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPITULO II.....	13
METODOLOGÍA.....	13
Diagrama de flujo para la búsqueda bibliográfica.....	17
CAPÍTULO III.....	18
DESARROLLO.....	18
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	18
3.1. Clasificación de los tipos de cristales en orina y riesgo litogénico.....	18
3.2. Cristales en orina de mayor prevalencia causantes de litiasis renal.....	22
3.3. Cristales en orina acorde a factores de riesgo litogénico.....	26
CONCLUSIONES.....	31
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31
ANEXOS.....	38

RESUMEN

La cristaluria, marcador de sobresaturación urinaria, depende de la concentración de sales y del pH urinario. Afecta principalmente al riñón y tracto urinario inferior con repercusiones agudas o crónicas importantes. En la actualidad, la litiasis renal es la patología más frecuente asociado a cálculos de calcio, la mayoría compuestos principalmente de oxalato de calcio, y con menos frecuencia, de fosfato de calcio. Los usuarios pueden someterse a pruebas de laboratorio básicos, con especial atención en la evaluación del sedimento urinario. Para ello, se realizó un estudio de revisión basado en 40 fuentes bibliográficas actualizadas y reconocidas por la comunidad científica, en inglés y español, encontradas en bases de datos como PubMed, Scopus, Google académico, Lilacs, Embase, etc. con el objetivo de discutir sobre los cristales urinarios considerados como predictores de riesgo litogénico. Se encontró que la aparición excesiva de cristaluria y la formación de cálculos depende de factores urinarios, dietéticos, consumo de fármacos, antecedentes genéticos, condiciones médicas, y embarazo. Además, según los estudios analizados la prevalencia de los diferentes componentes de los cálculos en la nefrolitiasis, varía con la edad y género, resultando el cristal más frecuente en varones adultos jóvenes y adultos, piedras de ácido úrico más recurrente en adultos mayores, estruvita y citrato en mujeres jóvenes. Conocer el tipo de cristal es fundamental para al médico, ya que orienta en el post-diagnóstico, la terapéutica clínica y/o quirúrgica óptima para cada caso, y reconoce los posibles factores de riesgo litogénico según la evidencia del compuesto del cálculo encontrado.

PALABRAS CLAVE: Cristaluria, riesgo litogénico, litiasis renal, tipos de cristales, cálculos.

ABSTRACT

Crystalluria, a marker of urinary supersaturation, depends on the concentration of salts and urinary pH. It mainly affects the kidney and lower urinary tract with significant acute or chronic repercussions. At present, renal lithiasis is the most frequent pathology associated with calcium stones, the majority mainly composed of calcium oxalate, and less frequently, calcium phosphate. Patients can undergo basic laboratory tests, with particular attention to evaluating urinary sediment. For this, a bibliographic review study was carried out based on 40 literary sources updated and recognized by the scientific community, in English and Spanish, found in databases such as PubMed, Scopus, academic Google, Lilacs, Embase, etc. to discuss urinary crystals considered as predictors of lithogenic risk. Excessive crystalluria and stone formation was found to depend on urinary and dietary factors, drug use, genetic background, medical conditions, and pregnancy. In addition, the prevalence of the different components of the stones in nephrolithiasis varies with age and gender, being the most frequent calcium oxalate in young adult men and adults, uric acid stones more recurrent in older adults, struvite and citrate in young women. Knowing the type of crystal is essential for the doctor since it guides the diagnosis, the optimal clinical or surgical therapy for each case, and recognizes the possible lithogenic risk factors according to the evidence of the stone compound found.

Keywords: Crystalluria, lithogenic risk, kidney stones, types of crystals, stones.

Reviewed by:
Mgs. Sonia Granizo Lara.
English professor.
c.c. 0602088890

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

La presencia de cristales en orina llamado cristaluria se considera un marcador de sobresaturación urinaria, que derivan de diferentes sustancias, producto de trastornos metabólicos, enfermedades hereditarias o algunos fármacos. Las características del mismo varían y son de gran importancia clínica cuando éstas son abundantes, ya que nos orientan en el diagnóstico de posibles trastornos renales y/o padecimientos sistémicos⁽¹⁾ ⁽²⁾. En el examen microscópico de orina puede presentarse como material amorfo o como verdaderos cristales⁽¹⁾.

Para la investigación de la cristaluria es necesario implementar un protocolo que incluye la entrega de una muestra de orina correctamente tomada para ser procesada en laboratorio, el uso de un microscopio bien equipado con luz polarizada, conocer el pH urinario preciso, y un examen completo del sedimento urinario, donde se incluye a los cristales, detallando su identificación, cuantificación y medición de tamaño. En caso de cristales inusuales es necesario el uso de la espectroscopia infrarroja⁽²⁾.

El depósito de estos cristales se da en los riñones, debido a la alta concentración de iones y moléculas que se alcanza a nivel de los túbulos renales y el intersticio durante el proceso de la filtración⁽³⁾.

La función del riñón en la filtración de sangre y la producción de orina se produce mediante una combinación de permeabilidad de carga y tamaño en la membrana basal glomerular, reabsorción y excreción de moléculas por medio de un sistema tubular complejo incrustado en un gradiente iónico. Este procedimiento sistémico proporciona al riñón una preferencia a la saturación del sustrato y la nucleación de cristales en la nefrona⁽³⁾ ⁽⁴⁾.

Normalmente los cristales en orina se relacionan con al hábito alimenticio, la temperatura corporal, la ingesta de agua, entre otros; pero cuando existe una cantidad excesiva de los mismos se debe a algunas patologías que requieren ser atendidas de manera oportuna⁽⁵⁾.

Entre las patologías relacionadas con cristaluria, la nefrolitiasis es el trastorno de mayor prevalencia, con tasas que oscilan entre el 7 y el 13% en América del Norte, entre el 5 y el 9% en Europa y entre el 1 y el 5% en Asia. A causa de las altas tasas de cálculos nuevos y recurrentes, el manejo clínico y/o quirúrgico de los cálculos es costoso y la enfermedad tiene un alto nivel de morbilidad aguda y crónica⁽⁶⁾. En Ecuador, según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), en el año 2014 se estimó alrededor de 12.000 ingresos hospitalarios debido a este trastorno urológico; de ellos, la mayoría fueron hombres⁽⁷⁾.

Un estudio basado en la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) estimó que el 19% de los hombres y el 9% de las mujeres serán diagnosticados con un cálculo renal a la edad de 70 años⁽⁸⁾.

Los últimos datos de la NHANES de 2007 a 2010 encontraron un aumento continuo en la prevalencia al 8.8% en la población de los Estados Unidos. Las posibles causas que pueden estar contribuyendo a este incremento en la prevalencia de cálculos incluyen cambios en los hábitos alimenticios con la consiguiente aparición de la obesidad y diabetes mellitus; además el incremento de las temperaturas y las mejoras en la utilización de las técnicas de diagnóstico por imagen⁽⁸⁾.

Aunque la nefrolitiasis es una patología frecuente, la información general y de alta calidad sobre las tasas de recurrencia de cálculos es escasa. La tasa de intermitencia de estas piedras renales es del 10% al 30% a los tres a cinco años, entre los pacientes con cálculos idiopáticos de oxalato de calcio⁽⁹⁾.

En otro estudio se encontró una tasa de recurrencia más alta de aproximadamente el 15% al año, del 35% al 40% a los 5 años y del 50% a los 10 años, y fue más alta en hombres que en mujeres. Esta variabilidad se debe, en parte, a las diferencias en la sensibilidad de los diferentes tipos de modalidades de imagen⁽¹⁰⁾. La tasa global de recurrencia de cálculos depende de factores como el historial previo de cálculos, incluyendo la composición y el tipo de tratamiento⁽⁹⁾.

La frecuencia en la composición de los diferentes cálculos en los adultos se da principalmente por oxalato de calcio en un 70% a 80% de los casos, seguido de fosfato de calcio con el 15%, ácido úrico con el 8%, cistina con el 1% a 2%, y estruvita con el 1% ⁽¹¹⁾.

Este efecto litogénico se describe como el conjunto de procedimientos fisicoquímicos y biológicos que provocan la sobresaturación de la orina y la consiguiente formación de cálculos urinarios⁽¹²⁾.

Por tanto, el proceso de la litogénesis tiene dos etapas primordiales: la cristalogénesis que incluye el período de formación de los cristales en una persona normal o con predisposición a la litiasis, y calculogénesis que aparece únicamente en los pacientes litiásicos y revelan procedimientos de retención, agregación y conversión de los cristales, que conducen el crecimiento, formación, y la transformación de los diferentes tipos de cálculos⁽¹²⁾ ⁽¹³⁾. Para ello, es fundamental conocer los factores y mecanismos generadores de la cristalización y la retención cristalina para adoptar una conducta médica eficaz de la enfermedad litiásica y probablemente, también para reducir su incidencia en la población general a través de medidas higiénico dietéticas apropiados y oportunas⁽¹³⁾ ⁽¹⁴⁾.

El proceso de cristalización en consecuencia es producto del desequilibrio de tres factores etiológicos: sobresaturación, promotores de la cristalización o nucleación cristalina, e inhibidores de la cristalización⁽¹⁴⁾ ⁽¹⁵⁾.

La sobresaturación es la fuerza que impulsa un cambio de fase, de sal diluida a sólido, donde el sistema esta sobresaturado con respecto a un soluto cuando lo contiene en cantidades superiores al producto de solubilidad, esto quiere decir que para productos de sobresaturación mayor a 1 lleva a la formación de cristales y estos se disuelven si ese valor es menor a 1⁽¹⁵⁾.

Los causantes de la cristalización o nucleación cristalina consisten en sustancias que facilitan la formación de cristales. Estas sustancias tienen la capacidad de actuar como núcleo para que se pueda el cristalizar. Existen dos tipos de nucleación: nucleación homogénea y nucleación heterogénea⁽¹⁵⁾.

La nucleación homogénea se produce a un nivel crítico de sobresaturación. Son núcleos con estructuras cristalinas que no se disuelven, los núcleos persisten debido a que el tiempo de tránsito de la orina a través de la nefrona es mucho mayor. Este proceso es una de las causas de la aparición de la litiasis renal⁽¹⁶⁾.

Por el contrario, la nucleación heterogénea se produce en niveles bajos de saturación. Se forman a partir de partículas sólidas que atraen y retienen en la superficie de los cristales que se van a constituir. Por ejemplo, el oxalato cálcico puede ser nucleador heterogéneo del ácido úrico por lo que se puede dar una litiasis mixta oxalúricas núcleo está compuesto de ácido úrico o de oxalato de calcio⁽¹⁶⁾.

Finalmente, los inhibidores de la cristalización son sustancias que dificultan, impiden o intervienen en alguna de las etapas para la formación de cristales, entre ellos está el pirofosfato y citrato^{(14) (15)}.

La naturaleza y las características de la cristaluria, como se mencionó anteriormente son indicativas de anomalías bioquímicas o patologías cuando son abundantes, y pueden ser detectadas fácilmente mediante su examen elemental y microscópico de orina (EMO) procesado y analizado de forma manual por un laboratorista o usar otro tipo de técnicas necesarias que requieran mayor precisión en el análisis de los cristales ^{(5) (17)}.

El emo ofrece información valiosa acerca de la función renal, el equilibrio ácido/base e hidroelectrolítico, y sirve de apoyo en la orientación diagnóstica de posibles alteraciones metabólicas, renales o extrarenales. Su interpretación del laboratorista se basa en tres componentes básicos: físicos, químicos y microscópicos, los mismos que están estrechamente relacionados⁽¹⁾.

Los resultados fidedignos del uroanálisis depende de una correcta toma de muestra de orina para la interpretación apropiada en sus tres aspectos. En el análisis físico se describe el aspecto, el color y el olor; y con la ayuda de tiras reactivas se analiza el examen químico, que determina la concentración de sustancias con reporte de resultados cualitativos y semicuantitativos, se

determina el pH, la densidad urinaria, nitritos, leucocitos, bacterias, proteínas, glucosa, cetonas, urobilinógeno, bilirrubinas y sangre. Para el análisis microscópico, se requiere del sedimento urinario, donde se observan células renales, bacterias, hematíes, leucocitos, piocitos, cilindros, moco, hongos, hifas, cristales, células epiteliales, entre otros ⁽¹⁾ ⁽¹⁸⁾.

Para el estudio del sedimento urinario se debe observar con el objetivo de 10 dioptrías con un barrido en general, donde se pueden hallar cilindros y células del epitelio renal, luego se observa con el objetivo de 40 dioptrías y se reporta los elementos encontrados, como leucocitos, eritrocitos, cristales, etc.⁽¹⁾.

La microscopía de contrastes de fases es una de las técnicas utilizada a menudo en el estudio del sedimento urinario porque permite distinguir con mayor precisión estructuras como células epiteliales, cilindros, cristales, bacterias, entre otros. Su sistema óptico especial permite distinguir fases, que se traducen en diferencias de amplitud de onda que pueden ser detectadas por el ojo humano como diferencias de intensidad luminosa⁽¹⁸⁾.

Por otro lado, el microscopio con luz polarizada se genera con el uso de un lente del mismo nombre sobre una fuente de luz visible. El lente polarizado, dejando pasar aquella que están en un solo plano, posteriormente un segundo polarizador ubicado sobre el primer filtro, que orienta la iluminación de manera perpendicular a este, haciendo que el alumbrado sea bloqueado y que el campo que se examina por medio del ocular sea opaco. Si un cristal con doble refracción es acomodado entre los polarizadores, la iluminación es distribuida en longitudes de onda de mayor y menor tamaño. Algunos de estos rayos traspasan el segundo polarizador y los cristales se observarán iluminados en el campo pardo⁽¹⁶⁾ ⁽¹⁸⁾.

Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) identifica formas específicas de nefrolitiasis, como cálculos de tipo común hechos de oxalato de calcio o de fosfato de calcio que se combina con la clasificación morfológica. La identificación FTIR selectiva de la composición del núcleo, la parte media y la superficie de cada cálculo permite identificar el proceso litogénico iniciador y los factores que posteriormente contribuyeron al crecimiento del cálculo⁽¹⁷⁾.

Cualquiera de las técnicas descritas en microscopía apoyan en la identificación de los diferentes cristales en orina con la mejor precisión posible para el apoyo diagnóstico de patologías cristalinas. Los posibles trastornos relacionados con el hallazgo de cristales en orina son: litiasis renal, calcificaciones cardiovasculares, sialolitiasis, gota, cetonuria, condrocalcinosis, hiperoxaluria, pseudopodagra aguda, síndrome nefrótico, enfermedades hepáticas⁽²⁾⁽¹⁹⁾.

También existen nefropatías cristalinas, cuyo término se aplica a los patrones de lesión renal que comparten el hallazgo distintivo de cristales abundantes, que con mayor frecuencia involucran los túbulos y el intersticio. Su presentación clínica puede ser aguda o crónica y se caracteriza principalmente por el desarrollo de insuficiencia renal, que en la mayoría de las veces son irreversibles, con requerimiento dialítico. Inicialmente, pueda presentarse con proteinuria siendo típicamente subnefrótica, y hematuria que paradójicamente no se acompaña de la formación de cilindros de glóbulos rojos⁽²⁰⁾.

Según la composición de los cristales o el entorno clínico en el que se forman, estas nefropatías cristalinas se dividirán en cuatro amplias categorías, con el objetivo de ayudar al patólogo a identificar con precisión el material y sugerir el diagnóstico diferencial adecuado. En este grupo de trastornos se incluyen a las nefropatías cristalinas observadas en el contexto de disproteinemia, inducidas por fármacos, relacionadas con el depósito de calcio y nefropatías cristalinas en formas metabólicas y genéticas. Todas estas patologías son particularmente desafiantes porque requieren que el patólogo deduzca la naturaleza de los cristales a partir de una variedad de características particulares⁽²⁰⁾⁽²¹⁾.

Hay diferentes tipos de cristales que nos aproximan al diagnóstico definitivo. Las calcificaciones cardiovasculares se relacionan con la formación de fosfato de calcio en los tejidos cardiovasculares; la sialolitiasis es una patología poco común asociado a la aparición de cálculos que provocan obstrucción a nivel de las glándulas salivales; la gota, conocida antiguamente como la enfermedad de los reyes, se caracteriza por presentar hiperuricemia que desencadena la formación de cristales a nivel de articulaciones o cálculos de urato de monosódico⁽¹⁸⁾⁽²¹⁾.

La cetonuria se relaciona con la presencia de cristales de cistina, responsable de la litiasis en adultos y niños; la condrocalcinosis es una patología caracterizada por la acumulación de pirofosfato cálcico en los cartílagos; la hiperoxaluria se da por exceso de oxalato en sangre y en orina, siendo el riñón la vía primaria de desecho del mismo; la pseudopodagra aguda es un trastorno articular poco frecuente, parecido a la gota causado por acumulación de cristales de fosfato de calcio; el síndrome nefrótico dado por cristales de colesterol; enfermedades hepáticas relacionada con la presencia de tirosina, leucina y bilirrubinas, y finalmente la litiasis renal, muy usual en la práctica clínica, caracterizado por la aparición de cálculos de diferente composición, siendo el más frecuente de oxalato de calcio⁽²¹⁾.

Así mismo, la cristaluria puede tener utilidad diagnóstica en otros entornos clínicos como la presencia de cristales de fosfato de amonio y magnesio compatible con infecciones, la combinación de Insuficiencia renal aguda y cristales de oxalato de calcio, que pueden sugerir la ingestión de etilenglicol, la presencia de un mayor número de cristales de ácido úrico asociados con la lesión renal aguda, lo que puede sugerir un síndrome de lisis tumoral^{(5) (21)}.

Igualmente, la cristaluria farmacológica demostró que puede producir una precipitación dentro de los túbulos renales. Con microscopía de orina, este efecto secundario grave de los medicamentos puede ser detectado a tiempo, porque los cristales a menudo están presentes en la orina. La lista de fármacos que causan cristaluria ha aumentado de sulfonamidas, que ahora se utilizan en dosis altas para las infecciones causada por especies de *Pneumocystis* y *Nocardia*, a incluir otros medicamentos como amoxicilina, ciprofloxacina, aciclovir e indanavir, y otras categorías de medicamentos^{(17) (21)}.

La mayoría de los cristales causados por fármacos tienen una forma característica, como la apariencia de choque de trigo en caso de las sulfonamidas, los cristales de escoba parecidos a un cepillo con el uso de amoxicilina, los cristales en estrella o aguja en caso de tomar ciprofloxacina, etc.^{(22) (23)}

La lista de medicamentos que pueden causar cristaluria sigue creciendo a medida que aumentan los medicamentos en el mercado. En los últimos años, sulfametoxazol, valaciclovir, atazanavir,

duranavir, sulfasalazina y metotrexato se ha asociado a cristaluria, la mayoría de ellos reconocido por su inusual morfología y la posible progresión a insuficiencia renal aguda⁽²³⁾.

De todas las patologías descritas, la urolitiasis hoy en día es una patología crónica con gran impacto en la calidad de vida. La prevalencia y recurrencias cada vez es mayor, con repercusiones importantes en el estado socioeconómico del sistema de salud⁽⁴⁾. Según un estudio colombiano del 2016, aproximadamente 13 de cada 1.000 egresos hospitalarios se deben a litiasis renal y ureteral, siendo una causa recurrente de admisión hospitalaria debido a posibles complicaciones que pueden desencadenarse⁽²⁴⁾.

Secuencialmente, las formaciones de los cálculos urinarios involucran: la saturación urinaria, la supersaturación, la nucleación, el crecimiento de cristales y finalmente la formación de cálculos. Los productos formados, normalmente pasan a través del tracto urinario, pero en ciertos casos el tamaño alcanza dimensiones grandes que provocan una obstrucción del sistema de drenaje renal, ocasionando molestias como dolor cólico intenso, sangrado, infección o incluso falla renal, lo que obliga al paciente acudir a la emergencia⁽²⁵⁾.

Los cálculos renales pueden contener una variedad de materiales cristalinos y no cristalinos. El conocimiento de la composición de un cálculo influye en las decisiones clínicas. Los materiales cristalinos más comunes que se encuentran en los cálculos renales son: el oxalato de calcio, el fosfato de calcio, el ácido úrico y la estruvita. En ocasiones, una piedra puede estar formado por más de un componente cristalino. Los materiales no cristalinos que se encuentran en los cálculos incluyen proteínas y sangre. Algunos laboratorios incluso informan la composición del nido (si está presente) por separado de la composición del cuerpo del cálculo⁽²⁶⁾.

Para determinar la composición del cálculo se utilizan diversos enfoques; entre los más utilizados están: el análisis químico húmedo, la difracción radiográfica y, a veces, la espectroscopia infrarroja, que se considera el "estándar de oro"⁽¹⁷⁾ ⁽²²⁾.

Usualmente, existen varios factores litogénicos que ocurren simultáneamente en la formación de cálculos renales. La composición micro y macroestructural del cálculo depende de factores

modificables como: aspectos urinarios, dietéticos, y consumo de fármacos; factores no modificables como: antecedentes familiares, factores genéticos, condiciones médicas y ciertos factores ambientales⁽²⁷⁾.

Los cálculos más frecuentes cuando hablamos de litiasis renal es el fosfato cálcico y oxalato cálcico que comparten algunos factores de riesgo, como: el volumen de orina bajo, el calcio urinario alto y el citrato urinario bajo⁽²⁸⁾.

El oxalato urinario más alto es un riesgo para los cálculos de oxalato de calcio, mientras que el pH de la orina más alto (alcalino) es un factor de riesgo para los cálculos de fosfato de calcio. El volumen y el pH urinario más bajos comprometen en la formación de cálculos de ácido úrico. El enfoque para la prevención, diagnóstico, o tratamiento de cálculos depende de la composición del cálculo; por ello, es esencial que se haga todo lo posible para recuperar un cálculo eliminado y enviarlo para su análisis en laboratorio^{(28) (29)}.

Los hábitos alimenticios desempeñan un papel fundamental en la progresión de cristales a cálculos, principalmente al afectar la composición de la orina. Estudios de la última década sugieren que la importancia de los factores de riesgo dietéticos específicos varía según la edad y el sexo⁽³⁰⁾.

Factores dietéticos que influyen en la formación de cálculos son: ingesta de líquidos, calcio, oxalato, potasio, sodio, proteína animal, sacarosa, fructosa y vitamina C. La menor ingesta de líquidos, calcio, y potasio y una mayor ingesta de oxalato, sodio, sacarosa, fructosa, vitamina C y posiblemente proteína animal se asocian con mayor riesgo en la consolidación de cálculos de calcio⁽³¹⁾.

Los tipos de líquidos consumidos también puede influenciar en el riesgo. A ingesta de líquidos inferior dará lugar a una producción de orina inferior, promoviendo así la formación de cálculos mediante el aumento de la concentración de sustancias litogénicos tales como calcio y oxalato⁽³²⁾.

La ingesta de calcio es paradójica, con una disminución del riesgo con un aumento de calcio en la dieta y un aumento o ningún cambio en el riesgo con los suplementos de calcio. Normalmente, el calcio ingerido se absorbe en los intestinos y luego se excreta en la orina; la proporción absorbida es mayor en pacientes con hipercalciuria⁽³³⁾. Aunque esto sugiere que una dieta rica en calcio podría promover la enfermedad de cálculos, se observa el efecto contrario, ya que el riesgo de formación de cálculos parece reducirse tanto en hombres como en mujeres. Por el contrario, los suplementos de calcio pueden aumentar ligeramente la propensión a formar cálculos, al menos en mujeres mayores^{(33) (34)}.

Un mayor consumo de proteína animal y una menor ingesta de frutas y verduras aumentan el riesgo de cálculos de ácido úrico al reducir el pH de la orina y aumentar la generación de ácido úrico^{(28) (30)}.

En un estudio longitudinal sobre los riesgos vinculados a la dieta y estilos de vida, publicado en la *Journal of Urology*, participaron 192.000 pacientes y los resultados determinaron que los factores de riesgo fueron: el índice de masa corporal (IMC), la ingesta de líquidos, la dieta DASH (Enfoques Alimentarios para Detener la Hipertensión), la ingesta de calcio y la ingesta de bebidas azucaradas. Los factores de riesgo modificables mencionados representaron más de la mitad de los eventos de cálculos renales. Es determinante la relación causal, para evitar la aparición de cálculos se debe reducir esos factores⁽³⁵⁾.

También se menciona que existe evidencia de susceptibilidad genética al desarrollo de la enfermedad de cálculos de calcio, a pesar que los antecedentes familiares son indistintos de los factores genéticos y ambientales⁽²⁷⁾. Desde la opinión de expertos, múltiples loci genéticos podrían afectar la absorción, reabsorción y excreción de calcio, así como la absorción de oxalato; y absorción-excreción de citrato. El receptor sensible al calcio, las proteínas de unión estrecha, canales de calcio en el intestino y el riñón, el receptor de vitamina D, la vitamina D 24-hidroxilasa, los transportadores de fosfato e intercambiadores de oxalato están involucrados con los genes específicos⁽³⁶⁾.

Por otro lado, varias condiciones clínicas se asocian con mayor riesgo de formación de cálculos como: hiperparatiroidismo primario, hipertensión arterial, gota, diabetes mellitus, obesidad, riñón esponjoso medular, acidosis tubular renal distal, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino corto, resección intestinal o cirugía de derivación gastrointestinal⁽²¹⁾.

Por todo lo mencionado, la investigación de la cristaluria juega un papel importante ya que es una herramienta económica y valiosa para la detección y el seguimiento de enfermedades heredadas y adquiridas asociadas con la formación de cálculos urinarios o el deterioro de la función renal aguda o crónica por precipitación de cristales intrarrenales⁽²⁵⁾.

Esta revisión bibliográfica se centra en el estudio específico de los cristales urinarios como factor predictivo de patologías litogénicas. Entre los diferentes métodos de detección de cristales en orina, el examen microscópico manual del sedimento urinario, en el que se incluye el estudio de la cristaluria es el método más económico, sencillo y al alcance de todos los laboratorios, y de mucha utilidad para el personal médico en caso de pacientes litiasicos, ya que permite detectar, de forma más precoz y sencilla, tanto la recidiva de la enfermedad como la alteración de la función renal secundaria a depósito de cristales^{(3) (25)}.

La última guía (2020) de la Sociedad Europea de Urología considera que conocer la composición de los cálculos es de vital importancia, incluso antes de decidir el método de extracción terapéutica, en función del historial médico del paciente, el análisis de los antecedentes de cálculos del paciente o vinculados a factores genéticos, ambientales, enfermedades, etc., saber la unidad de Housfield (UH) del cálculo en la tomografía computarizada (TC) sin contraste, ya que los cálculos con densidades mayores a 1000 UH y con alta homogeneidad en la TC sin contraste tienen menos probabilidades de desintegrarse por litotricia por ondas de choque (evidencia fuerte)⁽³⁷⁾.

La importancia del conocimiento de los cristales en orina y su composición radica en la asociación con litiasis urinaria, renales y otras patologías vinculadas al sedentarismo, obesidad y malos hábitos alimenticios, como es el síndrome metabólico⁽³⁸⁾.

Existen varios estudios que se revisaron en esta investigación, que afirman que los malos estilos de vida juegan un papel preponderante en la formación de cálculos^{(27) (28) (38)}. Los diferentes tipos de cristales son el producto de un conjunto de factores precipitantes que confieren un riesgo litogénico diferente en cada paciente⁽¹³⁾.

Se suman las enfermedades crónicas no transmisibles (diabetes mellitus, hipertensión, dislipidemia, obesidad), considerados como la epidemia del siglo XXI, para que aumente el riesgo litogénico. Por ejemplo, la hipertensión arterial esencial se asocia con mayor riesgo de formación de cálculos de calcio y ácido úrico⁽³⁸⁾. Los mecanismos fisiopatológicos posibles que explican el incremento de riesgo se debe a una menor excreción urinaria de citrato, mayor calcio urinario, mayor oxalato urinario, mayor sobresaturación de oxalato cálcico y mayor sobresaturación urinaria de ácido úrico^{(38) (39)}.

De igual manera, el riesgo litogénico en pacientes diabéticos puede estar relacionado en parte con una mayor excreción urinaria de calcio, y un pH urinario bajo que predispone a la aparición de nefrolitiasis por ácido úrico^{(24) (40)}.

De allí la trascendencia de este trabajo de investigación, cuyo objetivo consiste en la discusión sobre los cristales presentes en orina reportadas en artículos de investigación científica, para considerarlos como predictor de riesgo litogénico. Para ello, será necesario organizar la información científica recopilada a través de la búsqueda de internet destacando la clasificación de los tipos de cristales en orina que pueden ser causante del riesgo litogénico, tipificar los cristales en orina de mayor prevalencia reportados como causantes de litiasis renal, y comparar la cristaluria acorde a los factores de riesgo litogénico publicados en la literatura científica vigente.

CAPITULO II

METODOLOGÍA

En este proyecto de investigación se realizó una revisión bibliográfica sistemática, con el objeto de investigar sobre los cristales en orina considerarlos como predictor de riesgo litogénico. Se utilizaron términos de búsqueda, en español e inglés: “*cristaluria*”, “*cristales en orina*”, “*tipos de cristales en orina*”, “*nefropatías cristalinas*”, “*litiasis renal*”, “*epidemiología y recurrencia de litiasis renal*”, “*riesgo litogénico*”, “*factores de riesgo en nefrolitiasis*”, “*microscopia en orina*”, a las búsquedas se adjuntaron operadores booleanos. La única revisora fue la autora de este proyecto de investigación. Las variables fueron: cristales presentes en la orina (variable independiente), y riesgo litogénico (variable dependiente). Ver también Anexo 1.

Se aplicaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Los criterios de inclusión:

- Textos publicados entre 2011 y 2021 (últimos 10 años).
- Investigaciones en humanos.
- Idioma inglés o español.
- Textos que contengan las palabras claves.

Los criterios de exclusión:

- Textos no accesibles (no gratuitos).
- Artículos sin el DIO o PMID para descargarlo gratuitamente.
- Textos repetidos en dos o más bases de datos (ejemplo mismo documento en Pubmed y Scopus, se excluye uno de ellos).
- Textos contradictorios a las palabras claves.
- Textos publicados antes del 2011.

Como estrategia de búsqueda se acudieron principalmente a fuentes secundarias (bases de datos) para acceder a los artículos originales (fuentes primarias). Estas fuentes secundarias revisadas fueron bases de datos científicas como: Medline/Pubmed, Scopus, Embase, Lilacs, Redalyc y

google académico; además, páginas oficiales del INEC, Ministerio de Salud Pública (MSP), y Organización Mundial de la Salud (OMS).

Se planteó como pregunta de investigación ¿Cuáles son los cristales en orina identificados en el examen microscópico que pueden ser predictor de riesgo litogénico de acuerdo a la literatura científica?, se identificaron algunos términos básicos para ser aplicado en un lenguaje controlado empleando el tesoro específico de cada base de datos. Por ejemplo, MESH en caso de Pubmed, aplicando operadores booleanos (And, Or, Not):

```
crystalluria [All Fields] OR (crystals [All Fields] AND "urine"[MeSH Terms] AND ("nephrolithiasis"[MeSH Terms] OR nephrolithiasis [Text Word]))
```

Compilado los documentos, se accedieron a descargar los textos de revistas de acceso gratuito o libre disponibles, o en su defecto se usó la página SCI-HUB donde a través del código DOI o PMID del artículo se pudo descargar gratuitamente.

El tipo de estudio empleado tiene un alcance descriptivo que implicó observar y detallar información a partir de las fuentes bibliográficas ligadas a la temática descrita. Es un diseño documental donde se garantiza la investigación bibliográfica realizada en fuentes académicas y certificadas, de tal forma que permita la veracidad de la información recolectada.

El enfoque del estudio fue mixto, es decir cualitativo y cuantitativo, se basó en la recolección de datos relacionados al tema, respondió a la interrogante planteada y realizó una interpretación oportuna de los mismos. La cohorte del estudio fue transversal, la recolección y análisis de los documentos bibliográficos correspondió a los últimos diez años, aún vigentes en páginas webs oficiales reconocidas. De acuerdo a la cronología de los hechos, el estudio fue retrospectivo por considerarse información válida anterior al año actual.

Se empleó un método de estudio teórico, se dispuso de un proceso para la recopilación de información científica y se realizó el análisis-síntesis del contenido de los artículos más relevantes.

Los procedimientos utilizados durante la investigación fueron:

- La revisión bibliográfica que inició con la búsqueda e identificación de la literatura científica reconocida en el campo de la salud, usando las palabras claves ya definidas en relación al tema y objetivo de investigación.
- Con ayuda de los filtros de las bases de datos científicas revisadas, se realizó un screening, especificando los criterios de inclusión para facilitar la búsqueda. En caso de la página de Pubmed, se usó la herramienta MESH (Medical Subject Heading) para la búsqueda de información.
- Se descargaron todos los textos completos elegibles como: artículos científicos (revisiones bibliográficas, metaanálisis, estudios clínicos controlados, estudio de casos, etc.), libros actuales y vigentes, guías y manuales publicados por expertos después de que obtuvieron los consensos necesarios. Se revisaron páginas web oficiales y de entidades vinculadas a la ciencia de la salud con referencia al hallazgo de cristales en orina como predictor de riesgo litogénico.
- Se realizó la lectura de los textos descargados, buscando respuestas a la interrogante del problema planteado, se destacaron los documentos más relevantes para su posterior análisis de cada una de ellas.
- En base a los objetivos específicos, se formularon otras interrogantes que permitieron responder y realizar los cuadros descriptivos y sintetizarlos para la presentación de los resultados con su respectiva explicación.

La población del estudio de investigación planteado estuvo conformada por todos los textos recopilados (libros, artículos, manuales, guías, consensos de expertos, etc.) que fueron publicados en los últimos diez años. Para ello, se aplicó las estrategias de búsqueda en las páginas electrónicas académicas oficiales reconocidas por la comunidad científica en el campo de las Ciencias Médicas y sobretodo Laboratorio Clínico, tales como: Scopus, Google

Académico, PubMed, etc. así como páginas web oficiales del INEC, MSP, OMS, etc., que facilitaron la información ligada al presente tema de investigación.

La población total obtenida constó de 152 textos que encajaron con el tema de investigación; de ellos, se tomó una muestra (n=40) para la lectura completa de los mismos y su posterior inclusión en referencias bibliográficas. El tipo de muestreo aplicado fue no probabilístico, ya que se seleccionaron de manera cuidadosa y aplicando los criterios de inclusión y exclusión los textos que fueron usados de muestra; concretamente se discriminaron los más representativos, es decir, aquellos dieron respuesta a los objetivos planteados para esta investigación.

El método de muestreo intencional o de conveniencia fue el más factible para la selección de la muestra, porque se buscó artículos, libros, guías, etc., bajo los siguientes criterios: 1) que sean representativos cualitativa y cuantitativamente, 2) que cuenten con las características necesarias para dar respuesta a la pregunta de investigación planteada por la autora, 3) filtrar intencionalmente los textos de la población o universo a los que se tuvo acceso en las diferentes bases de datos científicas revisadas.

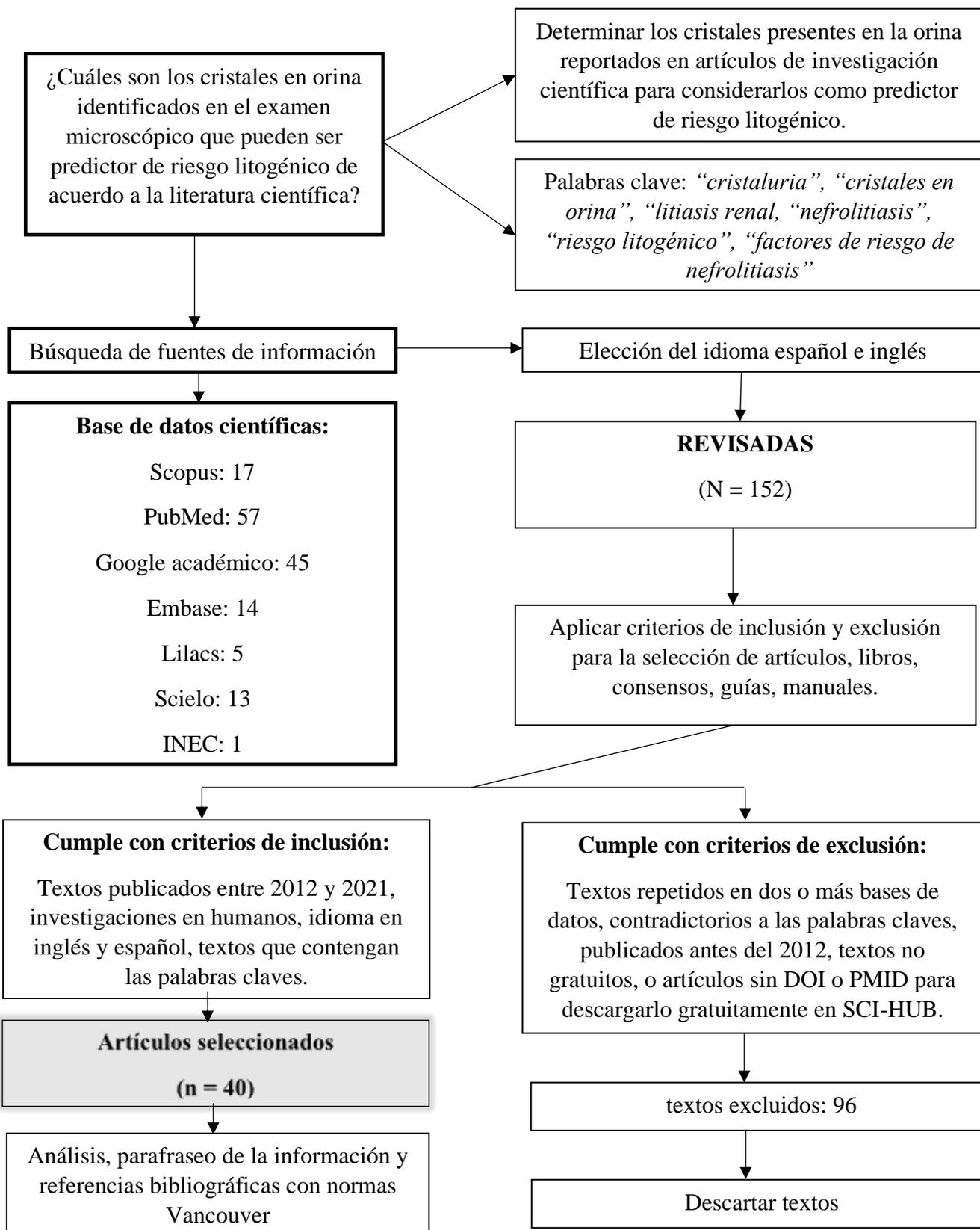
Para el procesamiento estadístico se procedió a examinar cuantitativamente los contenidos de los materiales bibliográficos seleccionados y se procedió a interpretar los resultados para acumular evidencia científica.

Para procesar los datos concernientes a esta investigación se usaron fichas nemotécnicas, fichas bibliográficas, mapas conceptuales y flujogramas que apoyan la organización de los datos discriminados.

Los materiales empleados para el logro de este proyecto de investigación fueron: computadora portátil, internet, plataformas virtuales, escritorio, hojas de papel bond, esferos y el instructivo para la elaboración del informe final del proyecto de investigación de revisión bibliográfica.

No existieron conflictos bioéticos porque la muestra no fue de origen biológico, se respetaron las normas éticas de la investigación científica. Los resultados de la investigación fueron empleados con fines no maleficentes.

Diagrama de flujo para la búsqueda bibliográfica



CAPÍTULO III

DESARROLLO

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Clasificación de los tipos de cristales en orina y riesgo litogénico

La formación de cristales en la orina depende de una variedad de elementos predisponentes, incluido el grado de concentración de las moléculas, el pH urinario y la presencia de inhibidores de la cristalización⁽¹²⁾. Los factores de riesgo modificables y no modificables del paciente confieren cierto riesgo litogénico que le pueden llevar a desarrollar diferentes patologías⁽¹³⁾.

Hay varios cristales en orina: oxalato de calcio, sulfato de calcio, cistina, ácido úrico, ácido hipúrico, colesterol, leucina, urato amorfo, tirosina, fosfato amorfo, fosfato de calcio, fosfato triple, carbonato de calcio, y buriato de amonio⁽¹³⁾⁽⁴¹⁾. (También ver Anexo 2) Estos cristales pueden conducir a la formación de piedras pequeñas en el sistema urinario hasta cálculos mayores de 20mm de largo, considerados voluminosos y coraliformes que se impactan en la pelvis renal, comprometiendo la capacidad funcional del riñón⁽⁴²⁾.

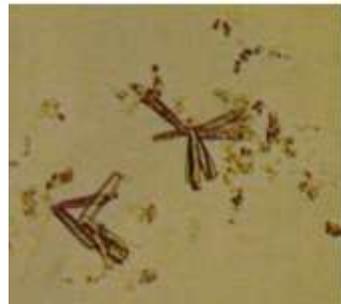
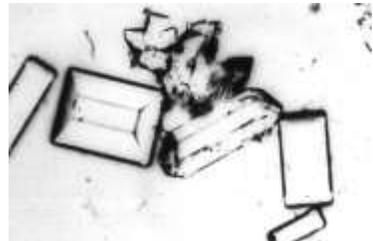
Vale destacar que durante la formación de agregados cristalinos, uno de los procesos críticos en la patogénesis de los cálculos, involucra interacciones entre cristales, predominantemente oxalato de calcio monohidrato, y constituyentes urinarios, como las proteínas, que sirven como un pegamento adhesivo entre los cristales en los cálculos⁽⁴³⁾

En el estudio de Rimer et. al., menciona algunos polianiones, proteínas urinarias nativas y las mezclas de macromoléculas aisladas de orina normal, como elementos que se unen fuertemente a las superficies de los cristales y que generalmente inhiben la nucleación, el crecimiento y la agregación de oxalato de calcio monohidrato⁽⁴³⁾

En la tabla 1, se identifica la clasificación de los principales cristales en orina, sus características generales y posibles patologías y/o riesgo litogénico que confieren los cristales⁽²⁾ ⁽¹⁸⁾ ⁽²⁵⁾ ⁽⁴¹⁾:

Tabla 1. Clasificación de los cristales en orina

Cristales	Características	Patologías y riesgo litogénico	Ilustración gráfica
Ácido úrico	Son pleomórficos y suelen aparecer como placas rómbicas o rosetas. Son de color amarillo o marrón rojizo y se forman sólo en una orina ácida (pH 5,5 o menos) ⁽¹⁸⁾	Nefropatía aguda por ácido úrico, Nefropatía crónica por urato y Nefrolitiasis por ácido úrico. Gota Cristales de ác. úrico asociado a lesión renal aguda sugiere síndrome de lisis tumoral	 <p data-bbox="1122 667 1450 695"><i>Cortesía de Gary C Curhan, MD, ScD</i></p>  <p data-bbox="1117 982 1458 1056">cristales de ácido úrico vistos bajo luz polarizada. <i>Cortesía de Frances Andrus, BA, Victoria Hospital, London, Ontario</i></p>
Oxalato de calcio	Los cristales de oxalato de calcio, que no dependen del pH urinario, pueden aparecer en forma monohidrato con un aspecto característico de "pesa de gimnasia", en forma de "aguja" o en forma dihidrato como una estructura envolvente ^{(2) (25)}	Nefrolitiasis por oxalato de calcio. La combinación de insuficiencia renal aguda y cristales de oxalato de Ca pueden sugerir la ingestión de etilenglicol ⁽⁴¹⁾ .	 <p data-bbox="1101 1325 1471 1451">Oxalato de Ca monohidrato en forma de mancuerna (flecha larga) y de oxalato de Ca dihidrato en forma de sobre (flechas cortas). <i>Cortesía de Frances Andrus, BA, Victoria Hospital, London, Ontario.</i></p>  <p data-bbox="1101 1686 1471 1776">Visto bajo luz polarizada que muestra cristales gruesos de monohidrato de oxalato de Ca en forma de aguja. <i>Cortesía de W Merrill Hicks, MD</i></p>

Fosfato de calcio	solo se forman en una orina relativamente alcalina y tienen una estructura característica similar a aguja o palillos ⁽²⁾	Nefrolitiasis por fosfato de calcio	
Cristales de Cistina	En forma hexagonal patognomónico de cistinuria ⁽²⁾ .	Cálculos de cistina	
Cristales de fosfato de magnesio y amonio (estruvita)	Muy soluble en ácidos, ligeramente soluble en agua. Puede ser transparente blanco, amarillo, marrón, o gris brillante. Tiene forma de "tapa de ataúd" ⁽²⁾ Normalmente la orina está saturada con fosfato de amonio. La formación de estruvita se da cuando aumenta la producción de amoníaco y aumenta el pH urinario (en caso de infecciones), lo que disminuye la solubilidad del fosfato ^{(18) (41)}	Asociado a infección de vías urinarias por un organismo productor de ureasa, como <i>Proteus</i> o <i>Klebsiella</i> ⁽¹⁸⁾ .	 

Cortesía de Jimenez J, Ruiz G. Estudio de elementos formes de la orina.

Cortesía de la Escuela de Medicina de Harvard.

Cortesía de Menor, C. y Calvo, M. Formación de cristales de estruvita. Revista de Minerale, 6 ⁽¹⁾, 66-67.

Cortesía de la Escuela de Medicina de Harvard.

Los cristales urinarios también pueden clasificarse de acuerdo al pH en orina. Sabemos que la concentración de ion hidrógeno, expresado como el pH urinario influye en la formación de cristales, debe ser medido con un pHmetro o con el uso de tiras reactivas que permitan una precisión de 0,1 unidades de pH^{(1) (41)}.

Normalmente, el valor del pH en orina varía entre 4.5 y 8, siendo levemente ácida o neutra. Este parámetro cambia según pH sanguíneo o equilibrio ácido/base sistémico, la función renal y en menor proporción según los hábitos dietéticos, fármacos y el tiempo de exposición de la muestra antes de ser procesada^{(1) (41)}.

El pH de la orina se usa con mayor frecuencia clínicamente en pacientes con acidosis metabólica. La respuesta renal apropiada a la acidemia es aumentar la excreción de ácido urinario, con un pH urinario por debajo de 6. Los valores bajos pueden observarse en caso de dietas hiperproteicas, cetoacidosis diabética, fiebre, acidosis respiratoria, infecciones por *Escherichia coli*, aciduria por ácido mandélico y fosfórico, uso de fármacos como espironolactona, aines y anfotericina B^{(18) (23)}.

Al contrario, la orina es alcalina cuando su pH supera los 6,5 en caso de consumo de alimentación vegetariana, uso de diuréticos, alcalosis respiratoria, náuseas y vómitos abundantes, acidosis tubular renal distal y en caso donde la urea se transforme a amoníaco y por ende se incrementa el pH, como por ejemplo, las infecciones producidas por cualquier patógeno que produzca ureasa, como el *Proteus mirabilis*, donde puede resultar un pH urinario por encima de 7 a 7,5, incluso si la acidificación urinaria por el riñón es normal⁽¹⁸⁾.

El pH es el valor principal del examen de orina para el diagnóstico y tratamiento en cerca de 80% de los casos de litiasis renal. Valores muy bajos induce la formación de cálculos de ácido úrico y un pH urinario alto conduce a la formación de cálculos de fosfato de calcio ⁽²⁵⁾

En resumen, los cristales en orina precipitan a valores diferentes de pH y pueden clasificarse de la siguiente manera^{(1) (18) (25)}:

Tabla 2: Clasificación de los cristales de orina según el pH urinario

Orinas ácidas (pH <7):	
Cristales de ácido úrico	Se encuentran en leucemias, fiebre, gota y procesos catabólicos de nucleoproteínas ⁽¹⁾⁽²⁵⁾
Cristales de uratos amorfos	Presentes en estados febriles
Cristales de oxalato cálcico	Relacionados a dietas con ajo, naranja, tomate y en patologías como la diabetes mellitus, hepatopatías y litiasis ⁽¹⁾⁽²⁵⁾
Orinas alcalinas (pH >7):	
Cristales de carbonato cálcico	Se asocia a dieta vegetariana y a infecciones urinarias.
Cristales de fosfato - ácido cálcico	Aparecen en hiperfosfaturia, hipercalciuria, obstrucciones urinarias y en pacientes con catéter vesical ⁽¹⁾⁽²⁵⁾
Cristales de fosfatos triples - fosfato-amonio-magnesio, urato de amonio, fosfato y carbonato calcio	Cuando existe infección urinaria por bacterias productoras de amonio hay probabilidad de formación de cálculos coraliformes de fosfatos triples o estruvita ⁽¹⁸⁾ .

3.2. Cristales en orina de mayor prevalencia causantes de litiasis renal

Primeramente, para la determinación de cristales es importante que la muestra sea tomada recientemente y que se conserve a 37°C o a temperatura ambiente, verificando que no descienda a menos de 20°C, ya que el número de cristales y el tamaño puede aumentar ⁽¹⁸⁾.

Homogenizar la muestra de orina por inversión en tubo, evitando la centrifugación del mismo, y observar en una cámara con luz polarizada. En el informe de laboratorio, se debe incluir varios criterios que sólo aplica a algunas especies cristalinas como: la naturaleza química de los cristales, naturaleza y tamaño, abundancia y frecuencia de la cristaluria, facies cristalina, tasa de agregación, y tasa de maclación ^{(18) (41)}.

La prevalencia general de los cálculos renales va en aumento. En Estados Unidos aumentó del 3,2 en 1980 al 10,1% en 2016 ⁽¹⁰⁾. En América Latina los casos nuevos parecen ser más altos; de acuerdo al género, el riesgo de padecer litiasis renal llega alrededor de 20% en varones y 5 a 10% en mujeres ⁽²⁴⁾

Probablemente, el sexo femenino tiene concentraciones más bajas en orina de calcio, oxalato y ácido úrico y más altas de citrato que los varones; por ello, la presencia de cálculos renales es menor en ellas. Sin embargo, los factores de riesgo condicionados por los estilos de vida, como la obesidad, constituye un agravante metabólico para el crecimiento progresivo de litiasis renal en este género^{(24) (44)}. Los niños y adolescentes muestran una baja incidencia en la formación de cálculos de todas las composiciones de cristales en orina⁽²⁴⁾.⁽³⁰⁾

Los cálculos predominantes en la nefrolitiasis son los de oxalato de calcio (70 a 80%), puede encontrarse en forma de monohidrato y dihidrato. Esta piedra también puede estar presente en combinación con ácido úrico o fosfato de calcio. Generalmente crece en una placa de Randall (compuesta de fosfato de calcio) en la punta papilar, un laboratorio que examina la composición del nido puede informar un cálculo con un nido de fosfato de calcio excéntrico, generalmente 5% y un cuerpo de oxalato de calcio en 95%^{(28) (40)}

En el estudio de Usman KD, Golan S, Abdin T, Livne PM, Pode D, Duvdevani M, et al. se incluyeron 401 hombres (74,5%) y 137 mujeres (25,5%), con una proporción entre hombres y mujeres de 2,9:1 y una edad media de 48 años. En la población estudiada se definió que el oxalato de calcio monohidrato (74,2%) fue el componente de los cálculos predominantes, seguido de fosfato cálcico (36,6%). Según el sexo, encontraron diferencias significativas en la composición de los cálculos; el oxalato de calcio monohidrato fue el componente predominante en varones, (77,3%), al igual que el oxalato de calcio dihidrato (38,2%). Al contrario, las piedras de estruvita fue encontrado preferentemente en mujeres (35,7%), relacionado con mayor prevalencia de infecciones urinarias en éste género⁽⁴⁵⁾.

Según los grupos de edad, el oxalato cálcico dihidrato disminuye con la edad en cerca de la mitad de los pacientes menores de 20 años a solo una cuarta parte en mayores de 60 años. La proporción de cálculos de cistina en menores de 20 años fue seis veces mayor que la ocurrencia general de cistina (14,3% vs 2,2%)⁽⁴⁵⁾.

Un estudio colombiano, reporta que tanto hombres como mujeres fueron propensos a desarrollar cálculos entre 20 y 79 años de edad. El sexo masculino presentó más eventos de nefrolitiasis

(58% del total); al contrario la mayoría de las mujeres entre los rangos de edad entre 10 a 19 años (63%) y 20 a 29 años (62%) muestran cálculos⁽²⁴⁾

Según datos de los ciclos de NHANES 2007 a 2016, la prevalencia de los cálculos fue del 5,1% en los hombres de 20 a 39 años, en comparación con el 19,7% en los hombres de 80 años o más. Igualmente, la prevalencia fue del 5,8% en mujeres de 20 a 39 años, en comparación con el 10,6% en mujeres de 80 años o más^{(10) (46)}.

Entre los hombres, la incidencia de cálculos es de aproximadamente 2 por 1000 por año en los menores de 40 años, aumenta a aproximadamente 4 por 1000 por año en los pacientes de 40 a 60 años y luego disminuye con la edad. Entre las mujeres, la incidencia es de aproximadamente 2 por 1000 por año entre las menores de 40 años y disminuye con la edad a aproximadamente 1,5 por 1000 por año. Sin embargo, incluso un hombre o una mujer de 80 años puede presentar un primer cálculo^{(47) (48)}.

Estudios actuales, demostraron que la urolitiasis en la tercera edad son pocos, sólo el 10 a 12% de las referencias hospitalarias por esta patología⁽⁴⁶⁾. Sin embargo, es el grupo etario más propenso a sufrir complicaciones, especialmente los que tienen más de 60 años, debido a infecciones de vías urinarias y enfermedades urológicas concomitante^{(48) (49)}.

La frecuencia de diferente composición de los cálculos en los adultos es la siguiente ⁽³⁰⁾:

- Oxalato de calcio: 70 a 80%
- Fosfato de calcio – 15%
- Ácido úrico – 8%
- Cistina - 1 a 2%
- Estruvita – 1%
- Varios - <1%

La mayoría de los tipos de cristales causantes de nefrolitiasis se da en los varones a excepción de los cálculos de cistina y estruvita. El grupo etaria predominante fueron los adultos jóvenes y adultos, con la particularidad del ácido úrico que en tres poblaciones (norteamericanos, israelíes y tunecinos) coincidieron que los adultos mayores son los más afectados con este tipo de cristal^{(30) (44) (45)}.

Tabla 3. Cristales en orina de mayor prevalencia reportados como causantes de litiasis renal según edad y género.

Cristal	Promedio prevalencia reportados	Edad (años)	Población	Autor (anexo 3)
Oxalato de calcio	66,1%	40 - 70	43.545	(30)
	50%	21 – 46	312	(13)
	8,5%	Adultos	1.071	(50)
	70,9%	42- 47	715	(40)
	33,5%	33- 59	67	(42)
	50%	44	1.508	(11)
	F < M	40 – 49	58.682	(49)
	F < M	45 - 59	1.590	(46)
	F < M	30 -50	SRD	(12) (24)
	F < M	40 - 60	SRD	(25)
	F < M	SRD	SRD	(5) (21) (43) (48)
	35%	SRD	3.906	(33)
	66,7%	SRD	807	(22)
	33,56%	SRD	192.126	(35)
	67,5%	SRD	SRD	(31) (36) (51) (52)
	70% de litiasis renal en pacientes con síndrome metabólico	SRD	SRD	(38)
Oxalato de Calcio	71,15%	40 - 60	423	(45)
	50%	40 – 70	SRD	(6) (47)
Mono-hidrato	F >M	20 - 39	927	(44)
	F >M	35 – 45	404	(2)
Oxalato de Calcio Dihidrato	30%	20 - 40	261	(45)
	SRD	10 - 39	940	(44)
	F >M	6 – 12	213	(27)
	F =M	SRD	SRD	(6)
Fosfato de calcio	35,8%	20 a 40	235	(45)
	19%	27- 55	715	(40)
	F < M	18 - 29	1590	(46)
	SRD	35 - 45	3.869	(53)
		16 a 20% de litiasis renal es por fosfato de calcio. SRD de género ni edad	SRD	(31)
	7,9%	> 70	43.545	(30)

	14,6%	> 60	115	(45)	
	16,7%	37-57	715	(40)	
	50%	54	1.508	(11)	
Ácido úrico	F < M	> 50	SRD	(24)	
	F > M	> 70	672	(44)	
	F < M	> 70	1.590	(46)	
	F < M	Adulto mayor	SRD	(6) (47)	
	SRD	> 60	2.667	(53)	
	14% de litiasis es por Ac. úrico en obesos con síndrome metabólico y 8,9% en no obesos			SRD	(38)
	<hr/>				
	SRD	< 40	43.545	(30)	
Cistina	2,6%	0 -20	73	(45)	
	F > M	10 - 20	SRD	(24)	
	F > M	40 a 69	29	(44)	
	0,14%	SRD	SRD	(54)	
<hr/>					
	3,2%	< 40	43.545	(30)	
Estruvita	6,4%	0-20	51	(45)	
	3,2%	30-50	715	(40)	
	F > M	0- 19	525	(44)	
	F > M	13	1.508	(11)	
	F > M	SRD	SRD	(48)	
	SRD	F= M	40 - 59	13.418	(39)
SRD	8,8%	40 - 59	12.110	(8) (9)	
SRD	4,6%	60 -79	530	(10)	
SRD	71,42%	40 - 49	SRD	(17) (26) (47)(55)	
SRD	23%	SRD	4.462	(32)	
SRD	39,77%	SRD	70.253	(23)	

*M = Masculino; **F = Femenino; ***SRD = sin referencia de datos

3.3. Cristales en orina acorde a factores de riesgo litogénico

Los factores de riesgo litogénicos pueden ser tanto metabólicos y saturaciones urinarias que intervienen en un paciente con un proceso litiásico y formación de cálculos⁽⁵⁰⁾.

De acuerdo con la particularidad del crecimiento se han supuesto cinco parámetros que examinan las propiedades morfo-cristalográficas, se utilizan como referencia para definir su incremento, por lo que se debe reportar siguiendo las características de cada nivel^{(13) (27)}:

1. Riesgo litogénico tipo I: Tamaño
2. Riesgo litogénico tipo II: Espesor y rugosidad
3. Riesgo litogénico tipo III: Número
4. Riesgo litogénico tipo IV: Tasa de duración
5. Riesgo litogénico tipo V: Tasa de agregación.

Para explicar los posibles factores desencadenantes de la litiasis renal, se han descrito diversos elementos predisponentes como: género, edad, etnia, factores genéticos, alteraciones anatómicas, factores hormonales, enfermedades metabólicas, embarazo, estilos de vida, actividad física, estrés, y consumo de fármacos^{(47) (50)}.

Los factores urinarios contribuyen en la formación de diferentes tipos de cristales, y también son considerados elementos de riesgo litogénico fundamentales⁽¹³⁾. Así, los cálculos de fosfato cálcico y oxalato cálcico comparten algunos factores de riesgo, como el volumen de orina bajo, el calcio urinario alto y el citrato urinario bajo⁽⁵¹⁾.

También existen distintos factores de riesgo para cada tipo de cálculo; por ejemplo, el oxalato en orina más alto es un factor de riesgo para los cálculos de oxalato de calcio, mientras que el pH de la orina más alto es un riesgo para los cálculos de fosfato de calcio. El volumen de orina bajo y el pH de la orina más bajo son factores de riesgo de cálculos de ácido úrico^{(51) (52)}.

Por tanto, se encontró que un mayor volumen de orina interfiere en el riesgo litogénico, y se asocia con un menor riesgo de formación de cálculos renales. El objetivo aceptado es una diuresis aproximada de 2,5 litros al día^{(52) (53)}.

En la tabla 4, se resume todos los factores de riesgo litogénicos y los tipos de cristales en orina y cálculos consecuentes resumida de la literatura científica^{(23) (24) (32) (35) (36) (37) (54) (55) (56)}.

Tabla 4. Cristales de orina acorde a factores de riesgo litogénico

Factores de riesgo litogénico	Tipo de cristales en orina
-------------------------------	----------------------------

Género	Masculino ⁽³⁰⁾	Oxalato de calcio, ácido úrico, fosfato de calcio.
	Femenino ⁽³⁰⁾	Estruvita, cistina.
Edad	10 a 20 años ⁽³⁰⁾	Cistina
	30 a 50 años ⁽³⁰⁾	Cálculos de calcio
	Después de los 50 años ⁽³⁰⁾	Ácido úrico
Antecedentes familiares y factores genéticos.	Genes involucrados incluyen el receptor sensible al Ca, proteínas de unión, canales de Ca en el intestino y el riñón, receptor de vitamina D, vitamina D 24-hidroxilasa, transportadores de fosfato e intercambiadores de oxalato ^{(36) (55)}	Cálculos de calcio
Alteraciones anatómicas	Ectasia tubular renal o riñón en esponja, obstrucción de la unión pieloureteral, divertículos o quistes en cálices renales, obstrucción del tracto de salida ureteral, etc. ⁽²⁴⁾ Riñón esponjoso puede causar. calciuria alto, citrato en orina bajo o por la predisposición a la nefrocalcinosis con depósito intersticial de fosfato de calcio ⁽²⁴⁾	Oxalato de calcio, fosfato de calcio
Niveles hormonales	Niveles altos de testosterona provoca eliminación de la expresión de osteopontina de los riñones e incremento urinario de la eliminación de oxalato. Los estrógenos provocan el efecto contrario ⁽²⁴⁾	Oxalato de calcio
Condiciones médicas	Hiperparatoroidismo primario (hiperparatiroidismo secundario NO aumenta riesgo de formación de cálculos) ⁽³⁷⁾	Cálculos de fosfato de calcio, de oxalato de calcio
	Hipertensión arterial ⁽³⁷⁾	Cálculos de Calcio y ácido úrico.
	Gota, debido a orina persistentemente ácida ⁽³⁷⁾	Cálculos de ácido úrico
	Diabetes mellitus relacionado en parte con una mayor excreción urinaria de calcio y pH bajo ⁽³⁷⁾	Nefrolitiasis por ácido úrico
	Obesidad, relacionado con una mayor excreción de ácido úrico y un pH urinario más bajo ⁽³⁷⁾	Nefrolitiasis por ácido úrico
	Enfermedad inflamatoria intestinal, sd. de intestino corto, resección intestinal o cirugía de derivación	Riesgo de cálculos de oxalato de calcio

	gastrointestinal. Aumenta el oxalato urinario por mayor absorción gastrointestinal, reduce el citrato urinario por pérdida de álcalis y volumen de orina por pérdida de líquido gastrointestinal ^{(37) (55)}	
	Infección del tracto urinario por organismos productores de ureasa como <i>Proteus</i> o <i>Klebsiella</i>	Mayor riesgo de cálculos de estruvita
	Cistinuria debido a la escasa solubilidad de la cantidad excesiva de cistina excretada en la orina ⁽³⁷⁾	cálculos de cistina
Embarazo	Por aumento de progesterona que produce estasis urinaria; y incremento de la tasa de filtración glomerular, aumento de Vitamina D, que con llevan a elevar el pH, hipercalciuria, hiperuricosuria ⁽²⁴⁾	Cálculos de calcio
Dieta	Menor ingesta de líquidos, calcio, potasio, y mayor ingesta de oxalato, sodio, sacarosa, fructosa, vitamina C y posiblemente proteína animal.	Se asocian con mayor riesgo de formación de cálculos de calcio.
Patrones dietéticos	Mayor consumo de proteína animal y una menor ingesta de frutas y verduras ^{(24) (35)} . Dieta DASH reduce 40 a 45% incidencia de cálculos renales. Dieta mediterránea reduce enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus y menor riesgo de cálculos renales ^{(54) (56)}	Aumentan riesgo de cálculos de ácido úrico
Consumo de líquidos y bebidas	Poco consumo de líquidos disminuye producción de orina. Cerveza y vino se asocian con menor riesgo de formación de cálculos, posiblemente debido a la inhibición de la liberación de ADH ⁽³²⁾ .	Aumento de concentración de sustancias litogénicas como: calcio y oxalato
Fármacos	Incrementan la tasa de eliminación de componentes naturales que forman cálculos, o por precipitación de principios activos o metabolitos del fármaco en el tracto urinario Topiramato, acetazolamida, glucocorticoides de largo plazo, indinavir, triamtereno, etc. ⁽²³⁾⁽²⁴⁾	Calcio, ácido úrico, estruvita, cálculos radiotrasnparentes

La mayoría de las personas con gran cantidad de calcio en la orina presentan más de un factor de riesgo o anomalías y pueden cambiar de categoría con el tiempo. Para fines clínicos, no es necesario realizar pruebas de carga de calcio o de restricción de calcio ⁽³⁴⁾. En la tabla 5 se detallan los principales riesgos para la formación de cálculos de calcio ^{(33) (53) (56)}

Tabla 5. Razones por las cuales se puede presentar cálculos de calcio

Características	Razones
Urinario	Volumen más bajo
	Calcio más alto
	Oxalato alto (cálculos de oxalato de Ca)
	Menor citrato
	pH alto (cálculos de fosfato de Ca)
Anatómico	Riñón esponjoso medular
	Riñón en herradura
Dieta	Menor ingesta de líquidos
	Calcio dietético más bajo
	Oxalato alto
	Potasio bajo
	Sacarosa más alta
	Sodio más alto
	Mayor fructosa
Mayor vitamina C	
Otras condiciones médicas	Hiperparatiroidismo primario
	Gota
	Obesidad
	Diabetes mellitus
	Acidosis tubular renal distal
	Enfermedad inflamatorio intestinal
	Cirugía bariátrica malabsortiva
Síndrome del intestino corto	

CONCLUSIONES

La cristaluria en cantidades excesivas es una alteración muy frecuente que confiere un riesgo litogénico importante, afecta a hombres y mujeres, y puede presentarse a cualquier edad.

Existen diferentes tipos de cristales en orina como: oxalato de calcio, ácido úrico, fosfato de magnesio y amonio (estruvita), fosfato de calcio; cada uno confiere diferente riesgo litogénico. También puede clasificarse de acuerdo al valor del pH urinario; destaca la orina ácida que favorece la precipitación de ácido úrico cuando el pH es constantemente de 5,5 o menos, y la orina alcalina que promueve la formación de cálculos de fosfato de calcio, generalmente cuando el pH es 6,5 o más.

La patología más frecuente relacionado con la cristaluria es la litiasis renal. La mayoría de artículos coincide en que los cálculos de oxalato de calcio son más prevalentes en esta patología, siendo el género masculino los más afectados, entre la cuarta y sexta década de la vida. Los cristales de ácido úrico son más frecuentes en adultos mayores principalmente varones, y la estruvita es la menos recurrente en la nefrolitiasis, pero si se halla el género femenino es el grupo más afectado.

Si bien es cierto se encontró varios factores que contribuyen en la formación de cálculos que deben ser considerados para valorar el riesgo litogénico, principalmente la dieta, condiciones médicas, antecedentes genéticos, hormonales. Al ser los cálculos de calcio los más frecuentes, es necesario determinar las características urinarias, la estructura anatómica del riñón, valorar la dieta, y otras condiciones médicas conjuntamente con las razones por las cuales se pueden presentar dichos cristales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lozano Triana CJ. Examen general de orina: una prueba útil en niños. *Rev Fac Med.* 30 de marzo de 2016;64(1):137–47.
2. Frochot V. Clinical value of crystalluria and quantitative morphoconstitutional analysis of urinary calculi. :24.
3. Cavanaugh C, Perazella MA. Urine Sediment Examination in the Diagnosis and Management of Kidney Disease: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis.* Febrero de 2019;73(2):258–72.
4. Cohen SM. Crystalluria and Chronic Kidney Disease. *Toxicol Pathol.* Diciembre de 2018;46(8):949–55.
5. Nicholas Cossey L, Dvanajscak Z, Larsen CP. A diagnostician’s field guide to crystalline nephropathies. *Semin Diagn Pathol.* Mayo de 2020;37(3):135–42.
6. Sorokin I, Mamoulakis C, Miyazawa K, Rodgers A, Talati J, Lotan Y. Epidemiology of stone disease across the world. *World J Urol.* Septiembre de 2017;35(9):1301–20.
7. Lugmaña G. INEC 2014.pdf [Internet]. 2014. Disponible en: <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/compendio-estadistico-2014/>
8. Scales CD, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS. Prevalence of Kidney Stones in the United States. *Eur Urol.* Julio de 2012;62(1):160–5.
9. Ferraro PM, Curhan GC, D’Addressi A, Gambaro G. Risk of recurrence of idiopathic calcium kidney stones: analysis of data from the literature. *J Nephrol.* Abril de 2017;30(2):227–33.
10. Chewcharat A, Curhan G. Trends in the prevalence of kidney stones in the United States from 2007 to 2016. *Urolithiasis.* Febrero de 2021;49(1):27–39.

11. Singh P, Enders FT, Vaughan LE, Bergstralh EJ, Knoedler JJ, Krambeck AE, et al. Stone Composition Among First-Time Symptomatic Kidney Stone Formers in the Community. *Mayo Clin Proc.* Octubre de 2015;90(10):1356–65.
12. Daudon M. Litogénesis. *EMC - Urol.* Marzo de 2014;46(1):1–14.
13. Vázquez PUM, Álvarez Mad. Crecimiento cristalino y riesgo litogénico. 2015;1(2):5.
14. Robertson WG. Do “inhibitors of crystallisation” play any role in the prevention of kidney stones? A critique. *Urolithiasis.* Febrero de 2017;45(1):43–56.
15. Sánchez I. Modelo fisicoquímico de nucleación y crecimiento de cristales en interfases y membranas biológicas. 2016.
16. Daudon M, Frochot V. Crystalluria. *Clin Chem Lab Med CCLM [Internet].* 1 de enero de 2015 [citado 27 de marzo de 2021];53(s2). Disponible en: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2015-0860/html>
17. Becker GJ, Garigali G, Fogazzi GB. Advances in Urine Microscopy. *Am J Kidney Dis.* Junio de 2016;67(6):954–64.
18. Jiménez García JÁ, Ruiz Martín G. El laboratorio clínico 2 estudio de los elementos formes de la orina, estandarización del sedimento urinario. Cuenca: LABCAM; 2010.
19. Mager R, Neisius A. Aktuelle Konzepte zur Pathogenese von Harnsteinen. *Urol.* Noviembre de 2019;58(11):1272–80.
20. Herlitz LC, D’Agati VD, Markowitz GS. Crystalline Nephropathies. *Arch Pathol Lab Med.* 1 de julio de 2012;136(7):713–20.
21. Luciano RL, Perazella MA. Crystalline-induced kidney disease: a case for urine microscopy. *Clin Kidney J.* 1 de abril de 2015;8(2):131–6.
22. Verdesca S, Fogazzi GB, Garigali G, Messa P, Daudon M. Crystalluria: prevalence, different types of crystals and the role of infrared spectroscopy. *Clin Chem Lab Med*

- [Internet]. 1 de enero de 2011 [citado 27 de marzo de 2021];49(3). Disponible en: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/CCLM.2011.078/html>
23. Daudon M, Frochot V, Bazin D, Jungers P. Drug-Induced Kidney Stones and Crystalline Nephropathy: Pathophysiology, Prevention and Treatment. *Drugs*. Febrero de 2018;78(2):163–201.
 24. García-Perdomo HA, Solarte PB, España PP. Fisiopatología asociada a la formación de cálculos en la vía urinaria. *Urol Colomb*. Mayo de 2016;25(2):109–17.
 25. Gràcia-Garcia S, Montañés-Bermúdez R. Estudio bioquímico del paciente litiásico. El estudio de la cristaluria. :11.
 26. Williams JC, Gambaro G, Rodgers A, Asplin J, Bonny O, Costa-Bauzá A, et al. Urine and stone analysis for the investigation of the renal stone former: a consensus conference. *Urolithiasis*. Febrero de 2021;49(1):1–16.
 27. Funes P, Echagüe G, Ruiz I, Rivas L, Zenteno J, Guillén R. Perfil de riesgo litogénico en pacientes con urolitiasis en Paraguay. *Rev Médica Chile*. Junio de 2016;144(6):716–22.
 28. Grases F. ¿Se puede realmente prevenir la litiasis renal? Nuevas tendencias y herramientas terapéuticas. :12.
 29. Hiperoxaluria primaria. *Nefrología* [Internet]. Abril de 2014 [citado 23 de marzo de 2021];(34). Disponible en: <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2014.Jan.12335>
 30. Lieske JC, Rule AD, Krambeck AE, Williams JC, Bergstralh EJ, Mehta RA, et al. Stone Composition as a Function of Age and Sex. *Clin J Am Soc Nephrol*. 5 de diciembre de 2014;9(12):2141–6.
 31. Sorensen MD, Kahn AJ, Reiner AP, Tseng TY, Shikany JM, Wallace RB, et al. Impact of Nutritional Factors on Incident Kidney Stone Formation: A Report From the WHI OS. *J Urol*. Mayo de 2012;187(5):1645–50.

32. Ferraro PM, Taylor EN, Gambaro G, Curhan GC. Soda and Other Beverages and the Risk of Kidney Stones. *Clin J Am Soc Nephrol*. 7 de agosto de 2013;8(8):1389–95.
33. Tiselius H-G. A hypothesis of calcium stone formation: an interpretation of stone research during the past decades. *Urol Res*. Agosto de 2011;39(4):231–43.
34. Taylor EN, Curhan GC. Dietary Calcium from Dairy and Nondairy Sources, and Risk of Symptomatic Kidney Stones. *J Urol*. Octubre de 2013;190(4):1255–9.
35. Ferraro PM, Taylor EN, Gambaro G, Curhan GC. Dietary and Lifestyle Risk Factors Associated with Incident Kidney Stones in Men and Women. *J Urol*. Octubre de 2017;198(4):858–63.
36. Sayer JA. Progress in Understanding the Genetics of Calcium-Containing Nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol*. Marzo de 2017;28(3):748–59.
37. Türk C, Neisius A, Petřík A, Seitz C, Thomas K, Skolarikos A. EAU Guidelines on Urolithiasis 2020. En: *European Association of Urology Guidelines 2020 Edition* [Internet]. Arnhem, The Netherlands: The European Association of Urology Guidelines Office; 2020. Disponible en: <http://uroweb.org/guideline/urolithiasis/>
38. Domingos F, Serra A. Metabolic syndrome: A multifaceted risk factor for kidney stones. *Scand J Urol*. Octubre de 2014;48(5):414–9.
39. Ando R, Nagaya T, Suzuki S, Takahashi H, Kawai M, Okada A, et al. Kidney Stone Formation is Positively Associated with Conventional Risk Factors for Coronary Heart Disease in Japanese Men. *J Urol*. Abril de 2013;189(4):1340–6.
40. Spivacow FR, Valle EED, Lores E, Rey PG. Kidney stones: composition, frequency and relation to metabolic diagnosis. 2016;6.
41. Vidal V, Fernandez C, Roldan A, et.al. Laboratorio clínico 3. Análisis de las muestras de orina. *LABCAM (Asociación Castellano-Manchega de Análisis Clínicos)*. Vol. 3. 2011. 129–158 p.

42. Guillén R, Funes P, Echagüe G. Morphologic analysis of voluminous and staghorn kidney stones. *Mem Inst Investig En Cienc Salud*. 15 de septiembre de 2016;14(2):61–7.
43. Rimer JD, Kolbach-Mandel AM, Ward MD, Wesson JA. The role of macromolecules in the formation of kidney stones. *Urolithiasis*. Febrero de 2017;45(1):57–74.
44. Alaya A, Nouri A, Belgith M, Saad H, Hell I, Hellara W, et al. Cambios en el tipo de cálculos renales según sexo y edad en pacientes tunecinos. *Actas Urol Esp*. Marzo de 2012;36(3):171–7.
45. Usman KD, Golan S, Abdin T, Livne PM, Pode D, Duvdevani M, et al. Urinary Stone Composition in Israel: Current Status and Variation with Age and Sex—A Bicenter Study. *J Endourol*. Diciembre de 2013;27(12):1539–42.
46. Krambeck AE, Lieske JC, Li X, Bergstralh EJ, Melton LJ, Rule AD. Effect of Age on the Clinical Presentation of Incident Symptomatic Urolithiasis in the General Population. *J Urol*. Enero de 2013;189(1):158–64.
47. Romero V, Akpınar H, Assimos DG. Kidney Stones: A Global Picture of Prevalence, Incidence, and Associated Risk Factors. :11.
48. Khan A. Prevalence, pathophysiological mechanisms and factors affecting urolithiasis. *Int Urol Nephrol*. Mayo de 2018;50(5):799–806.
49. Knoll T, Schubert AB, Fahlenkamp D, Leusmann DB, Wendt-Nordahl G, Schubert G. Urolithiasis Through the Ages: Data on More Than 200,000 Urinary Stone Analyses. *J Urol*. Abril de 2011;185(4):1304–11.
50. Oddsson A, Sulem P, Helgason H, Edvardsson VO, Thorleifsson G, Sveinbjörnsson G, et al. Common and rare variants associated with kidney stones and biochemical traits. *Nat Commun*. Noviembre de 2015;6(1):7975.
51. Pierna M, Abdelgabar M, Fernández-Rivas R, Fernández-Burriel M. Cistinuria: sedimento de orina como herramienta diagnóstica. *Adv lab Med Av En Med Lab*

[Internet]. 25 de junio de 2020 [citado 29 de marzo de 2021];1(2). Disponible en:
<https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/almed-2019-0031/html>

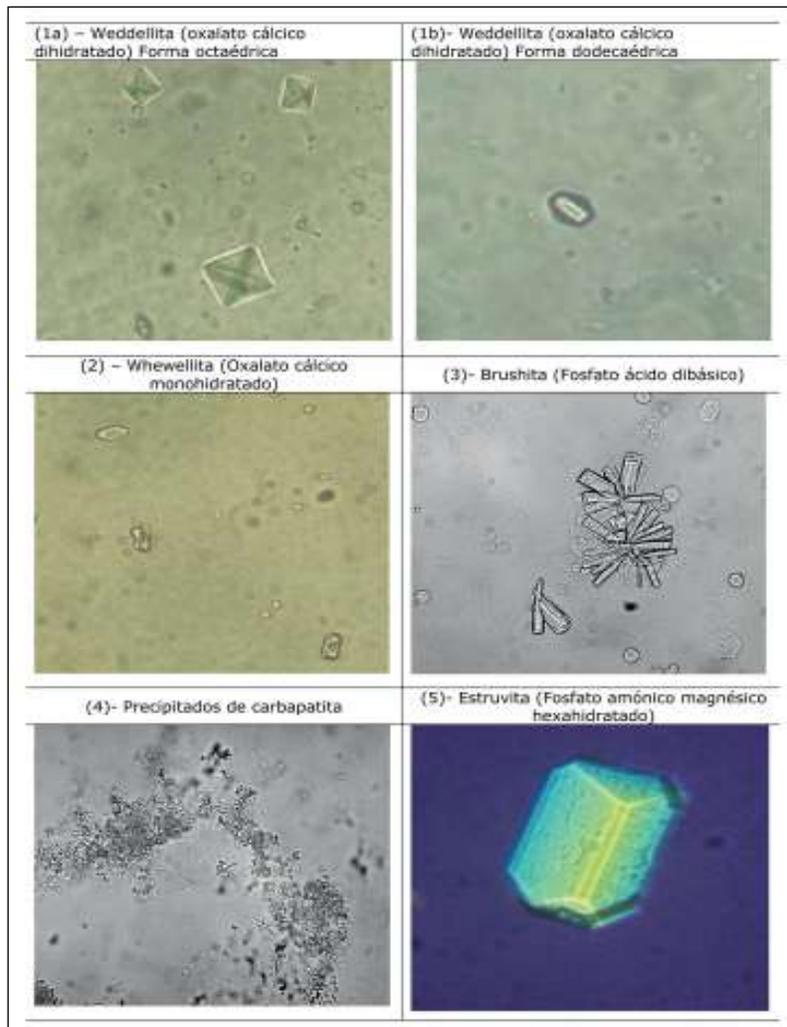
52. Rodríguez JCP. Avances y retos en la fisiopatología y tratamiento de la nefrolitiasis. 2016;(3):7.
53. Sánchez A, Sarano D. Nefrolitiasis. Fisiopatología, evaluación metabólica y manejo terapéutico. 2011;7:40.
54. Leone A, Fernández-Montero A, de la Fuente-Arrillaga C, Martínez-González MÁ, Bertoli S, Battezzati A, et al. Adherence to the Mediterranean Dietary Pattern and Incidence of Nephrolithiasis in the Seguimiento Universidad de Navarra Follow-up (SUN) Cohort. *Am J Kidney Dis*. Diciembre de 2017;70(6):778–86.
55. Paranjpe I, Tsao N, Judy R, Paranjpe M, Chaudhary K, Klarin D, et al. Derivation and validation of genome-wide polygenic score for urinary tract stone diagnosis. *Kidney Int*. Noviembre de 2020;98(5):1323–30.
56. Pearle MS, Goldfarb DS, Assimos DG, Curhan G, Denu-Ciocca CJ, Matlaga BR, et al. Medical Management of Kidney Stones: AUA Guideline. *J Urol*. Agosto de 2014;192(2):316–24.

ANEXOS

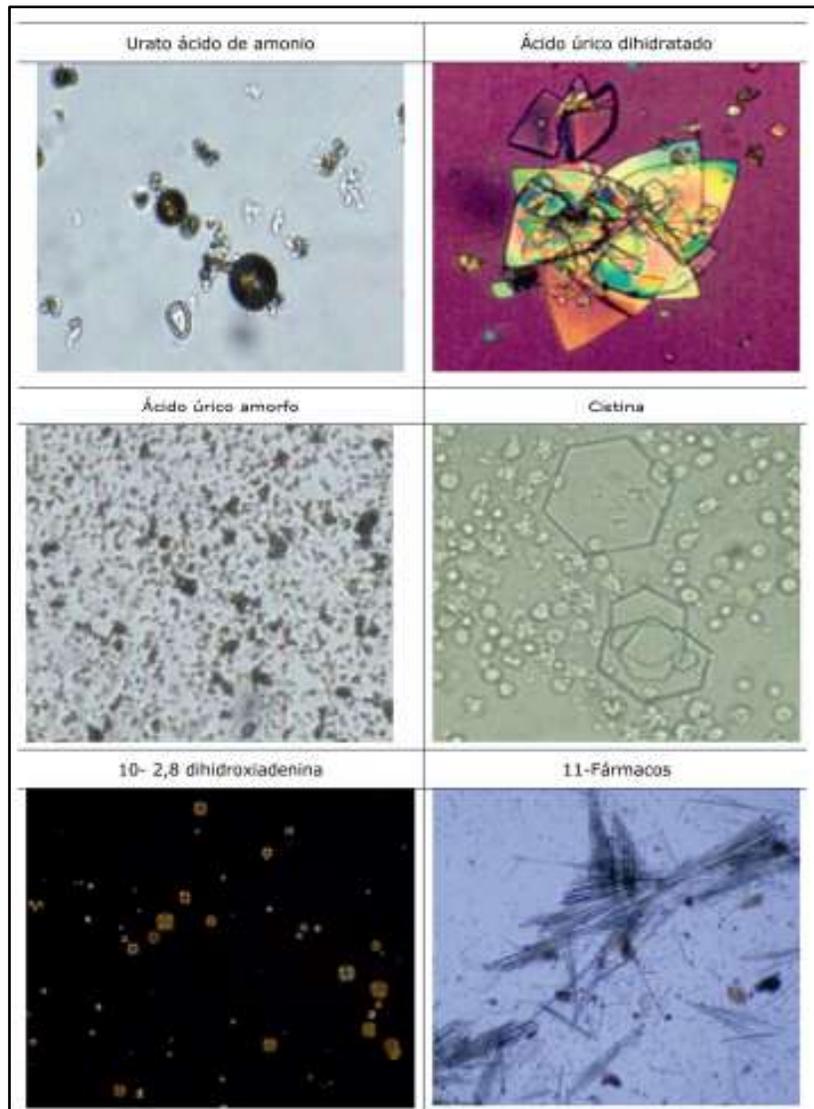
Anexo 1: Operacionalización de las Variables.

Variable	Tipo	Escala	Definición operacional	Indicadores
Cristales presentes en orina	Mixta	Controlada	Si se analiza que tipo de cristal está presente en la orina y si es patológico.	El tipo de cristal más común como predictor de riesgo litogénico.
Riesgo litogénico	Mixta	Controlada	Si los cristales encontrados en orina tienen relación directa con el riesgo litogénico.	Fuentes bibliográficas basadas en cristales y riesgo litogénico.

Anexo 2a: Imágenes de cristales hallados con frecuencia en la orina.



Anexo 2b: Imágenes de cristales hallados con frecuencia en la orina.



Fuente: Gràcia-García S, Montañés-Bermúdez R. Estudio bioquímico del paciente litiásico. El estudio de la cristaluria. :11.

Anexo 3: Codificación de autores de la tabla 3.

Cod.	Autor	Año	Titulo	Revista
2	Frochot V.	2016	Clinical value of crystalluria and quantitative morphoconstitutional analysis of urinary calculi	
5	Nicholas Cossey L, Dvanajscak Z, Larsen CP.	2020	A diagnostician's field guide to crystalline nephropathies.	Semin Diagn Pathol
6	Sorokin I, Mamoulakis C, Miyazawa K, Rodgers A, Talati J, Lotan Y	2017	Epidemiology of stone disease across the world	World J Urol.
8	Scales CD, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS.	2012	Prevalence of Kidney Stones in the United States.	Eur Urol
9	Ferraro PM, Curhan GC, D'Addressi A, Gambaro G.	2017	Risk of recurrence of idiopathic calcium kidney stones: analysis of data from the literature.	J Nephrol
10	Chewcharat A, Curhan G.	2021	Trends in the prevalence of kidney stones in the United States from 2007 to 2016	Urolithiasis
11	Singh P, Enders FT, Vaughan LE, Bergstralh EJ, Knoedler JJ, Krambeck AE, et al.	2015	Stone Composition Among First-Time Symptomatic Kidney Stone Formers in the Community	Mayo Clin Proc.
12	Daudon M.	2014	Litogénesis.	EMC - Urol.
13	Vázquez PUM, Álvarez Mad.	2015	Crecimiento cristalino y riesgo litogénico.	
17	Becker GJ, Garigali G, Fogazzi GB.	2016	Advances in Urine Microscopy	Am J Kidney Dis
21	Luciano RL, Perazella MA.	2015	Crystalline-induced kidney disease: a case for urine microscopy	Clin Kidney J.
22	Verdesca S, Fogazzi GB, Garigali G, Messa P, Daudon M.	2011	Crystalluria: prevalence, different types of crystals and the role of infrared spectroscopy.	Clin Chem Lab Med
23	Daudon M, Frochot V, Bazin D, Jungers P.	2018	Drug-Induced Kidney Stones and Crystalline Nephropathy: Pathophysiology, Prevention and Treatment.	Drugs.
24	García-Perdomo HA, Solarte PB, España PP.	2016	Fisiopatología asociada a la formación de cálculos en la vía urinaria.	Urol Colomb
25	Gràcia-Garcia S, Montañés-Bermúdez R.	2017	Estudio bioquímico del paciente litiásico.	
26	Williams JC, Gambaro G, Rodgers A, Asplin J, Bonny O, Costa-Bauzá A, et al.	2021	Urine and stone analysis for the investigation of the renal stone former: a consensus conference.	Urolithiasis.
27	Funes P, Echagüe G, Ruiz I, Rivas L, Zenteno J, Guillén R.	2016	Perfil de riesgo litogénico en pacientes con urolitiasis en Paraguay.	Rev Médica Chile
30	Lieske JC, Rule AD, Krambeck AE, Williams JC, Bergstralh EJ, Mehta RA, et al.	2014	Stone Composition as a Function of Age and Sex.	Clin J Am Soc Nephrol
31	Sorensen MD, Kahn AJ, Reiner AP, Tseng TY, Shikany JM, Wallace RB, et al.	2012	Impact of Nutritional Factors on Incident Kidney Stone Formation: A Report From the WHI OS.	J Urol.
32	Ferraro PM, Taylor EN, Gambaro G, Curhan GC.	2013	Soda and Other Beverages and the Risk of Kidney Stones.	Clin J Am Soc Nephrol.
33	Tiselius H-G.	2011	A hypothesis of calcium stone formation: an interpretation of stone research during the past decades.	Urol Res.
34	Taylor EN, Curhan GC.	2013	Dietary Calcium from Dairy and Nondairy Sources, and Risk of Symptomatic Kidney Stones.	J Urol.
35	Ferraro PM, Taylor EN, Gambaro G, Curhan GC.	2017	Dietary and Lifestyle Risk Factors Associated with Incident Kidney Stones in Men and Women.	J Urol.
36	Sayer JA.	2017	Progress in Understanding the Genetics of Calcium-Containing Nephrolithiasis.	J Am Soc Nephrol.

38	Domingos F, Serra A.	2014	Metabolic syndrome: A multifaceted risk factor for kidney stones.	Scand J Urol.
39	Ando R, Nagaya T, Suzuki S, Takahashi H, Kawai M, Okada A, et al.	2013	Kidney Stone Formation is Positively Associated with Conventional Risk Factors for Coronary Heart Disease in Japanese Men	J Urol.
40	Spivacow FR, Valle EED, Lores E, Rey PG.	2016	Kidney stones: composition, frequency and relation to metabolic diagnosis.	LABCAM
42	Guillén R, Funes P, Echagüe G.	2016	Morphologic analysis of voluminous and staghorn kidney stones.	Mem Inst Investig En Cienc Salud.
43	Rimer JD, Kolbach-Mandel AM, Ward MD, Wesson JA.	2017	The role of macromolecules in the formation of kidney stones	Urolithiasis
44	Alaya A, Nouri A, Belgith M, Saad H, Hell I, Hellara W, et al.	2012	Cambios en el tipo de cálculos renales según sexo y edad en pacientes tunecinos	Actas Urol Esp
45	Usman KD, Golan S, Abdin T, Livne PM, Pode D, Duvdevani M, et al.	2013	Urinary Stone Composition in Israel: Current Status and Variation with Age and Sex—A Bicenter Study	J Endourol
46	Krambeck AE, Lieske JC, Li X, Bergstralh EJ, Melton LJ, Rule AD.	2013	Effect of Age on the Clinical Presentation of Incident Symptomatic Urolithiasis in the General Population.	J Urol.
47	Romero V, Akpınar H, Assimos DG.	2010	. Kidney Stones: A Global Picture of Prevalence, Incidence, and Associated Risk Factors.	
48	Khan A.	2018	Prevalence, pathophysiological mechanisms and factors affecting urolithiasis	Int Urol Nephrol
50	Oddsson A, Sulem P, Helgason H, Edvardsson VO, Thorleifsson G, Sveinbjörnsson G, et al.	2015	Common and rare variants associated with kidney stones and biochemical traits.	Nat Commun.
51	Pierna M, Abdelgabar M, Fernández-Rivas R, Fernández-Burriel M.	2011	Cistinuria: sedimento de orina como herramienta diagnóstica.	Adv lab Med
52	Rodríguez JCP.	2016	Avances y retos en la fisiopatología y tratamiento de la nefrolitiasis.	
53	Sánchez A, Sarano D.	2011	Nefrolitiasis. Fisiopatología, evaluación metabólica y manejo terapéutico.	
54	Leone A, Fernández-Montero A, de la Fuente-Arrillaga C, Martínez-González MÁ, Bertoli S, Battezzati A, et al.	2017	Adherence to the Mediterranean Dietary Pattern and Incidence of Nephrolithiasis in the Seguimiento Universidad de Navarra Follow-up (SUN) Cohort.	Am J Kidney Dis.
55	Paranjpe I, Tsao N, Judy R, Paranjpe M, Chaudhary K, Klarin D, et al.	2020	Derivation and validation of genome-wide polygenic score for urinary tract stone diagnosis.	Kidney Int.