



Evaluación de la cristaluria en la población que asiste a un Laboratorio Clínico (UNIDEME)

J. Villalobos ¹.

V.L. Colina ².

T. Mijares ³.

Z. Villalobos ⁴.

A. Blanco ⁵.

¹Cátedra de Fisiología, Escuela de Medicina Luis Razetti y Sección de Investigación Cardio-Renales, Universidad Central de Venezuela

²Cátedra de Fisiología, Escuela de Medicina Luis Razetti y Sección de Investigación Cardio-Renales, Universidad Central de Venezuela
leticolster@gmail.com

³Cátedra de Fisiología, Escuela de Medicina Luis Razetti y Sección de Investigación Cardio-Renales, Universidad Central de Venezuela

⁴Cátedra de Fisiología, Escuela de Medicina Luis Razetti y Sección de Investigación Cardio-Renales, Universidad Central de Venezuela

⁵Cátedra de Fisiología, Escuela de Medicina Luis Razetti y Sección de Investigación Cardio-Renales, Universidad Central de Venezuela

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 23 de Junio del 2008 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

El análisis de los cristales en el sedimento urinario, así como la calciuria y la uricosuria pueden ser de gran utilidad en el estudio de pacientes con litiasis urinaria, ya que la nefrolitiasis es una

patología que se origina como producto de la sobresaturación urinaria. Debido a que se desconoce la relación exacta entre la cristaluria y la nefrolitiasis, el objetivo de este estudio fue determinar si existía alguna asociación entre el número de cristales y la edad, sexo, pH urinario y densidad urinaria de una población que asiste a un laboratorio clínico general. Se analizaron 1018 muestras recientes de orina simple, 782 de grupo control y 236 grupo experimental; y se utilizaron cintas reactivas colorimétricas para la determinación rápida del pH y la densidad urinaria de dichas muestras, corroborando esta última, con un refractómetro portátil para orinas y se evaluó la presencia o no de cristales mediante la observación al microscopio de luz del sedimento urinario. En conclusión se observó una relación entre los diferentes tipos de cristales y los parámetros evaluados, encontrándose una mayor producción de cristales a edades tempranas; con respecto al sexo, sólo para los cristales de fosfatos amorfos (74.07%) fue mayor en el sexo femenino y para los cristales de urato de amonio (85.71%) que se observaron casi exclusivamente en el sexo masculino y la mayor formación de cristales se observó en pH relativamente ácidos (entre 5 y 6), a excepción de los cristales de fosfatos amorfos que se observaron en pH relativamente alcalinos (pH=8); y los mismo se puede concluir para el parámetro de densidad urinaria, en donde se observaron los cristales a densidades urinarias normales (1.010-1.025 mg/ml), a excepción nuevamente de los cristales fosfatos amorfos que se observaron en orinas diluidas (51.8%). Podemos inferir que este estudio nos permitió definir los parámetros que podrían incidir en la población en estudio para desarrollar cristaluria y en aquellos factores que puedan prevenir la formación de cálculos renales.

PALABRAS CLAVE: Cristaluria, nefrolitiasis, pH urinario, densidad urinaria, grupo etario, sexo.

EVALUATION OF CRYSTALLURIA IN THE POPULATION ATTENDING A CLINICAL LABORATORY (UNIDEME)

SUMMARY

The analysis of crystalluria, calciuria and uricosuria in the urine sediment, can be very useful in the study of patients with urinary stones, as nephrolithiasis is a condition that is caused by urinary oversaturation. Because it is not known the exact relationship between crystalluria and nephrolithiasis, the objective of this study was to determine whether there was any association between the number of crystals and: age, sex, urinary pH and urinary density of a population that attends a clinical laboratory. A relationship was found between different types of crystals and the parameters evaluated, there was increased production of crystals at early ages. Excretion of amorphous phosphate crystals (74.07%) was higher in females, and urate ammonium crystals (85.71%) were observed exclusively in males. Increased formation of crystals was observed in relatively acidic pH (between 5 and 6), with the exception of amorphous phosphate crystals that were observed in relatively alkaline pH (pH = 8). In regard to urinary density, most crystals were observed at normal urinary densities (1.010-1.025 mg / ml), with the exception of amorphous phosphate crystals that were observed in dilute urine (51.8%). These results could be useful in preventing or correcting certain factors predisposing to urinary stones.

KEY WORDS: crystalluria, nephrolythiasis, urinary pH, urinary density, age group, sex

EVALUACIÓN DE LA CRISTALURIA EN LA POBLACIÓN QUE ASISTE A UN LABORATORIO CLÍNICO (UNIDEME)

INTRODUCCIÓN

El examen de orina es un procedimiento rápido que proporciona información para el diagnóstico y/o el pronóstico de padecimientos sistémicos y enfermedades originadas en las vías urinarias¹. El análisis de los cristales en el sedimento urinario, así como la calciuria y la uricosuria pueden ser de gran utilidad en el estudio de pacientes con litiasis urinaria, ya que la nefrolitiasis es una patología que se origina como producto de la sobresaturación urinaria. Con frecuencia, la orina está sobresaturada con varias sales, de ahí que la formación de cristales sea muy frecuente tanto en los llamados sujetos "formadores", como en los no "formadores" de cálculos, e incluso pueden llegar a estar ausentes en las orinas de pacientes formadores de cálculos. Es por esta razón que la cristaluria no distingue entre los sujetos formadores de cálculos y las personas sanas³. Sin embargo, la formación de la litiasis renal es una condición patológica y refleja una forma específica de biomineralización. Tanto el proceso de formación de los cristales urinarios como el proceso de litiasis, se originan bajo el control de las macromoléculas orgánicas. La diferencia entre la formación del cristal en el tracto urinario y la litiasis, está en el proceso de retención de las partículas orgánicas: el núcleo del cristal se agrega fuertemente a partículas muy grandes para pasar libremente a través de los túbulos (Teoría de la Partícula Libre), o porque los cristales se forman anormalmente adherentes a la superficie de la célula tubular (Teoría de la Partícula Fija)². El proceso para que se establezca la nefrolitiasis, requiere de la retención persistente de los cristales en el riñón⁵, y se observa que su incidencia se está incrementando en los países tropicales, así como en la mayoría de los países occidentales⁶. Dado que las consecuencias de la nefrolitiasis podrían ser muy graves, ya que las mismas pueden llevar a la pérdida de la función renal, de manera progresiva y sostenida, es que se planteó como objetivo principal del presente trabajo conocer como es la incidencia de la cristaluria en una población que asiste a un laboratorio clínico general.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se evaluaron 1018 exámenes de muestras recientes de orina simple de una población escogida al azar, que asistió al laboratorio clínico UNIDEME (Unidad de Detección de Medicamentos y Química Clínica) de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela. En estos análisis se incluyeron individuos de ambos sexos, de cualquier edad, raza y condición social. Para evaluar la presencia o no de cristaluria, se observó el sedimento urinario mediante el empleo de un Microscopio de Luz, y para estudiar si la cristaluria estaba relacionada con la edad, el sexo, el pH urinario y la densidad urinaria, se emplearon cintas reactivas colorimétricas (Combur Test®), para la evaluación de los dos últimos parámetros, en conjunto con un refractómetro portátil para orinas LE-290, modelo REF-302, para confirmar las densidades urinarias. La población evaluada se dividió en un grupo control, formado por aquellos individuos que no presentaron cristaluria, y un grupo experimental, formado por pacientes con cristaluria. El análisis estadístico se realizó con estadística descriptiva, frecuencia y porcentaje; además se analizaron los datos empleando tablas de contingencia basadas en pruebas de Chi-cuadrado para evaluar la independencia y la tendencia de las variables considerándose significativo un valor de $p < 0.05$, con la ayuda del programa estadístico GraphPad InStat ®.

RESULTADOS

De los 1018 exámenes de orina evaluados, 782 (76.82%) no presentaron cristaluria (grupo control), y 236 (23.18%) exámenes de orina mostraron algún tipo de cristal (grupo experimental). La población general evaluada tenía una edad comprendida entre 1 año y mayores de 80 años; la edad promedio era de 34.5 ± 5.6 años de edad; pero tal como se observa en la Fig. 1, la mayoría de la población estaba comprendida entre 21 a 50 años (45.42%); el 60.21% la población era de sexo femenino (Fig. 2); el 87.88% de la población general presentó un pH urinario entre 5 y 6 (Fig. 3), y el 73.34% de la misma mostró una densidad urinaria entre 1.010 a 1.020 mg/ml (Fig.4),

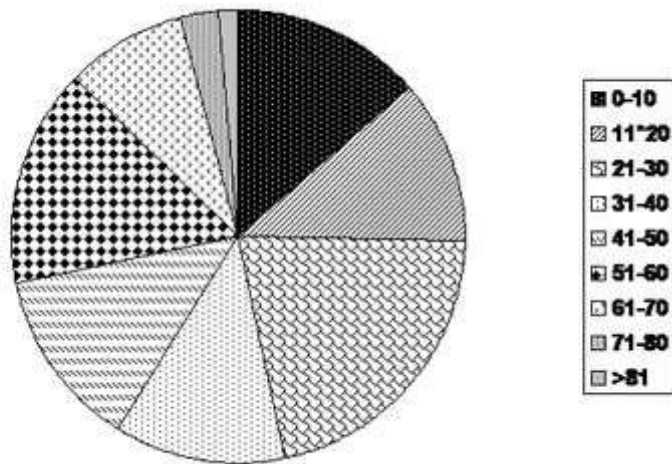


Fig. 1.- Distribución Porcentual por grupo etario de la población que asiste al laboratorio clínico para la evaluación de cristaluria (n =1018)

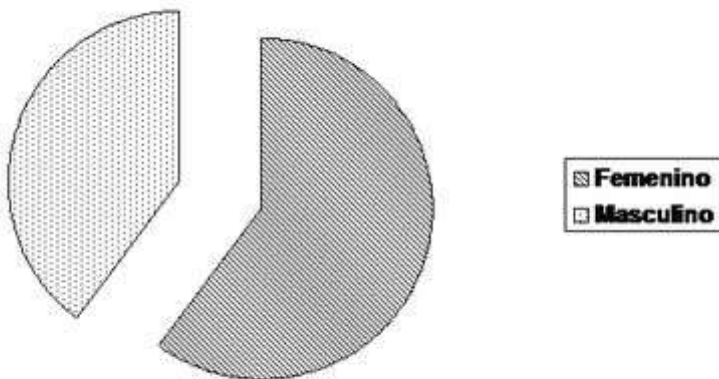


Fig. 2.- Distribución Porcentual de acuerdo al sexo de la Población General que asiste al Laboratorio Clínico para evaluación de Cristaluria (n=1018)

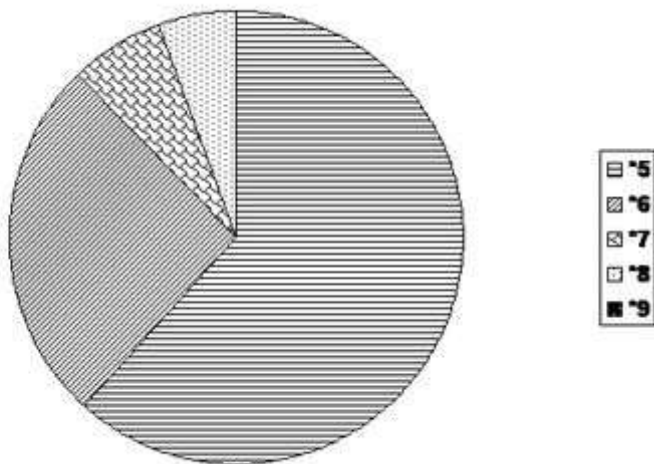


Fig. 3.- Distribución porcentual de acuerdo al pH urinario de la población que asiste al laboratorio clínico para la evaluación de cristaluria (n =1018)

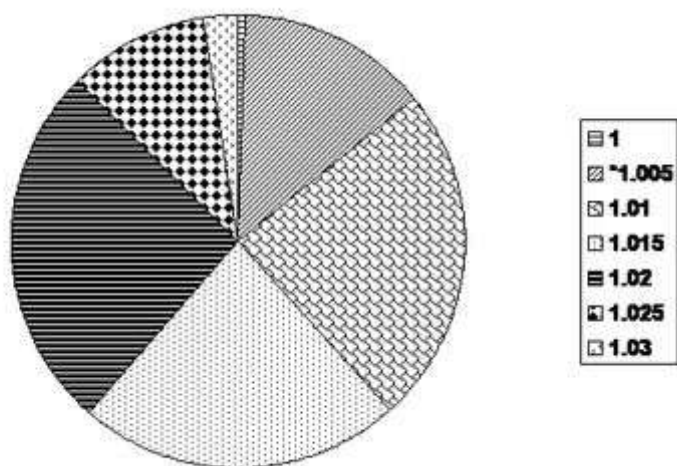


Fig. 4.- Distribución porcentual de acuerdo a la densidad urinaria de la población que asiste al laboratorio clínico para la evaluación de cristaluria (n =1018)

es de hacer notar que estas dos últimas variables se encontraban dentro del rango fisiológico. En relación a los resultados de la población perteneciente al grupo denominado experimental se observó que los tipos cristales encontrados eran de: uratos amorfos, oxalato de calcio, fosfatos amorfos, ácido úrico, urato de amonio, urato de sodio y mixtos. En la Tabla 1 se muestra la frecuencia de cada uno de ellos. El 76.04% de los cristales eran principalmente del tipo de cristales de uratos amorfos (52.07%) y de oxalato de calcio (23.97%).

<i>Tipo de cristal</i>	<i>Porcentaje (%)</i>
Uratos amorfos	52.07
Oxalato de calcio	23.97
Fosfatos amorfos	11.16
Ácido úrico	6.20
Urato de amonio	2.89
Urato de sodio	1.23
Mixto	2.48

Tabla 1.-Porcentaje de los diferentes tipos de cristales en las muestras de orina (n =236)

Los resultados individuales según la edad, el sexo, el pH y la densidad urinaria, para cada uno de los tipos de cristales examinados en las muestras de orina del grupo experimental se pueden observar en cada una de las siguientes Figuras: 5, 6, 7 y 8, respectivamente.

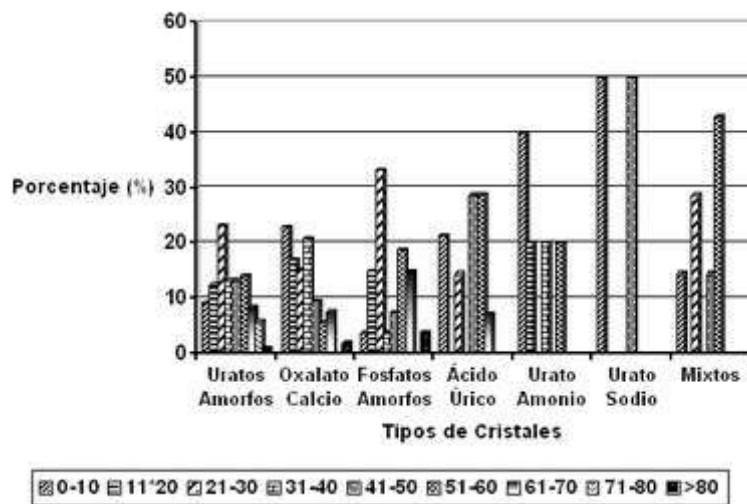


Fig. 5.- Distribución Porcentual del Tipo de Cristal Urinario por Grupos Etarios (n = 236)

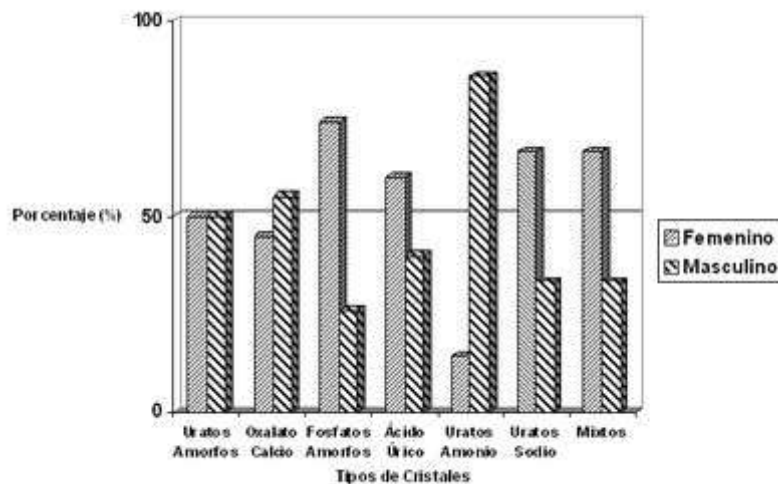


Fig. 6.- Distribución Porcentual del Tipo de Cristal Urinario por Sexo (n = 236)

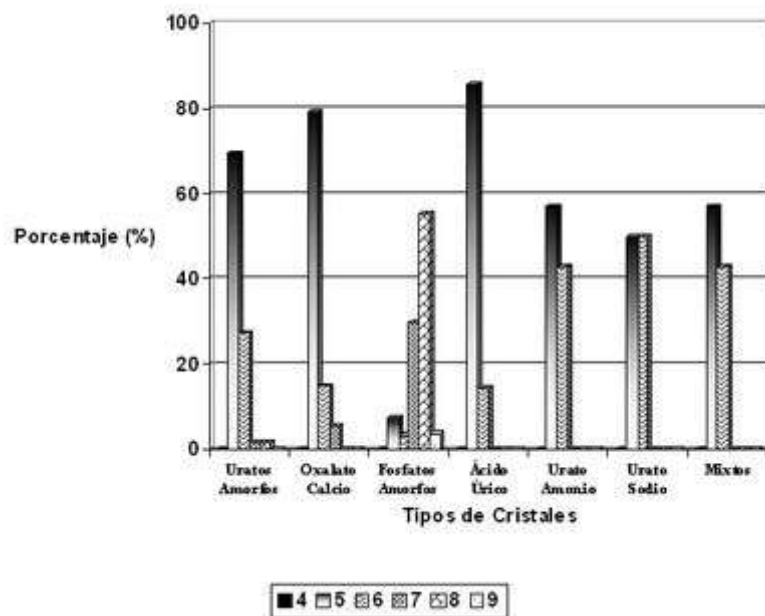


Fig. 7.- Distribución Porcentual del Tipo de Cristal Urinario de acuerdo al pH

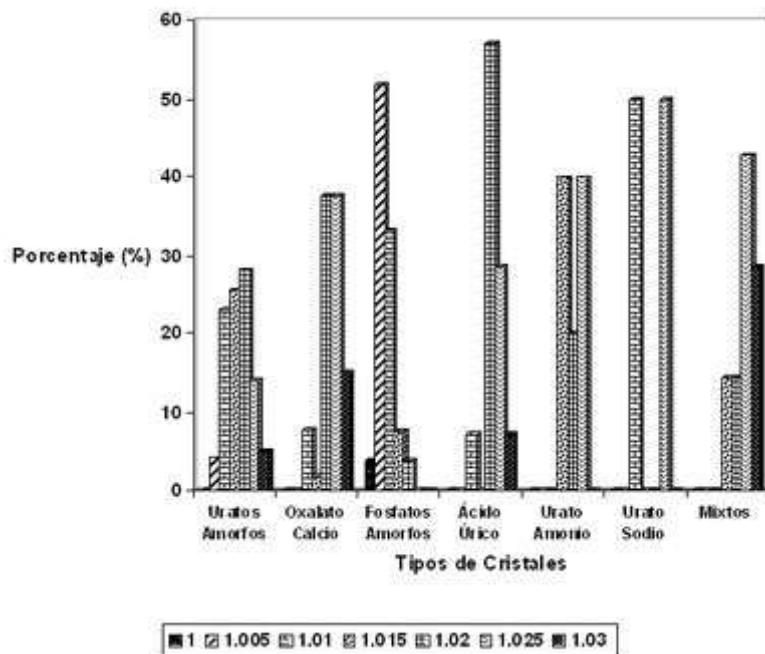


Fig. 8.- Distribución Porcentual del Tipo de Cristal Urinario de acuerdo a la Densidad Urinaria (n= 236)

A partir de dichos resultados se puede decir que para los:

1.- Cristales de Uratos Amorfos.

Su frecuencia relativa en relación al grupo etario era más o menos uniforme entre los 11 y los 60 años de edad, con un pico máximo entre los 21 a 30 años (23.14%), y la menor incidencia se observó después de los 80 años (0.86%). En relación al sexo, los cristales de uratos amorfos se observaron en la misma proporción en ambos sexos (50% cada uno); y la mayor frecuencia de cristales de uratos amorfos se observó para pH urinarios entre 5 y 6 (69.43 y 27.27%) y la incidencia de ellos era mayor cuando la densidad urinaria estaba entre 1.010 a 1.020 mg/ml (23.14, 25.63 y 28.09%, respectivamente).

2.- Cristales de Oxalato de Calcio

Este tipo de cristal tiene su mayor incidencia en las primeras cuatro décadas de la vida, con una incidencia en niños menores de 10 años de 22.64%, y del 20.75% entre los 31 a 40 años de edad. Predominan en el sexo masculino con un 55.17%, a un pH urinario de 5 (79.25%), y una densidad urinaria promedio de 1.020 y 1.025 mg/ml (37.73% para cada una de las densidades , respectivamente).

3.- Cristales de Fosfatos Amorfos

Este tipo de cristales muestra su mayor proporción (33.34%) entre los 21-30 años de edad; no obstante para el grupo etario entre 11 y 20 años y el de 61 y 70 años se observa una frecuencia relativa de aproximadamente del 14.8%, respectivamente. Este tipo de cristal es predominante en el sexo femenino (74.07%), y muestra una estrecha relación con el pH urinario alcalino (pH = 8) (55.5%). Es de hacer notar que el 85% de los cristales por fosfatos amorfos se observan es en las orinas diluidas (densidad urinaria de 1.005 a 1.010 mg/ml).

4.- Cristales de Ácido Úrico

Los cristales de ácido úrico predominan entre el rango etario de los 41 a 60 años de edad (28.57% para cada grupo respectivamente, en total el 59.14%), aunque se observa un porcentaje importante del 21.42% en niños menores de 10 años. Predomina en individuos de sexo masculino (60%), y cuando el pH urinario es ácido (pH=5) se observa el 85.71% de los estos cristales, lo mismo se puede observar cuando la densidad urinaria está comprendida entre 1.020 y 1.025 mg/ml (57.14% y 28.57%, respectivamente).

5.- Cristales de Uratos de Amonio

Estos cristales predominan en la infancia con un 40%: el otro 60% se distribuye de manera equitativa (20% para cada uno) entre los 11-20 años, los 31-40 años y los 51-60 años de edad. Se observa predominantemente en el sexo masculino (85.71%), a pH urinario fisiológico (pH = 5 (57.1%) y pH = 6 (42.9%)) y con densidades urinarias de 1.015 y 1.025 mg/ml (40% en cada una, respectivamente). Estas últimas variables (sexo, pH y densidad) están muy bien definidas para este tipo de cristal.

6.-Cristales de Uratos de Sodio

En relación a los cristales de uratos de sodio se puede decir que sólo se observa en infantes y en personas entre 41-50 años, y la proporción de los mismos es para el sexo masculino del 33.34% y para el sexo femenino del 66.66%, a pH urinario fisiológico (pH=5-6) y a las densidades de 1.010 y 1.025 mg/ml es del 50% para cada variable, respectivamente.

7.- Cristales Mixtos

Como ya se señaló, este tipo de cristal está constituido por uratos amorfos y oxalato de calcio en más del 50% de los casos. Predomina entre el grupo etario de los 51 a 60 años de edad (42.85%), en el sexo femenino (66.66%), a pH de 5 a 6 (57.14 y 42.86%, respectivamente), y aparecen con la densidad urinaria mayor o igual a 1.015 mg/ml, con una frecuencia mayor cuando la densidad urinaria es de 1.025 mg/ml (42.85%).

DISCUSIÓN

El estudio de los cristales en las muestras de orina, sería una prueba de laboratorio importante y clave, debido a que se podría alterar la función renal debido a la presencia de los mismos⁹. Los factores fisicoquímicos que predisponen a la formación de cálculos son complejos y no son del todo comprendidos. El primer paso en la formación de los cristales es la constitución de un núcleo (o nido), compuesto por un cristal que se ha formado espontáneamente (nucleación homogénea) o bien inducido por la presencia de alguna impureza, que puede ser un medio cristalino pre-existente de un compuesto químico diferente (nucleación heterogénea). La cristalización y el crecimiento de un cálculo se produce sólo cuando la concentración de las sustancias constituyentes supera su solubilidad. Sin embargo, no puede discutirse sobre un valor absoluto de solubilidad, ya que ésta depende de muchos otros factores, tales como el pH urinario, la actividad iónica o la presencia de inhibidores o potenciadores de la cristalización⁴. Entonces para que ocurra la formación de una litiasis renal, es indispensable la presencia de cristales, que aunque se considera que puede no tener gran significación patológica, y que puede aparecer en la orina de sujetos sanos, es el inicio de la fisiopatología de la nefrolitiasis. Bucales y col. (1996) observaron que la cantidad de oxalato requerida para inducir la cristalización era significativamente mayor ($p < 0,01$) en mujeres que en hombres, y no observaron en relación al pH del medio, ninguna diferencia significativa entre hombres y mujeres. Además, dichos investigadores utilizando microscopía electrónica pudieron observar cristales individuales más grandes, en la orina de las mujeres, pero un mayor grado de agregación de cristales en la orina de los hombres, lo que los llevó a concluir que la tendencia a la nucleación de los cristales de oxalato de calcio es más importante que la formación de partículas cristalinas más grandes, para formar los cálculos de oxalato de calcio. Para que los cristales originen un cálculo, se requieren condiciones específicas en el microambiente tubular renal, para que suceda el proceso de la nucleación; el cual depende de una variedad de moléculas, tales como la fibronectina, que es un proteoglicano que inhibe la endocitosis de los cristales de oxalato de calcio. Las células tubulares renales como resultado de la estimulación por los mismos cristales de oxalato de calcio, ejercen e inhiben la agregación de dichos cristales y su adhesión a las células tubulares renales y sobresaturan a la fibronectina⁷. Schepers y col. (2002) consideraron que la adhesión de los cristales a la matriz celular puede abarcar más que su simple fijación a los polisacáridos de la superficie de las células tubulares. En condiciones in vivo, los cristales están cubiertos por macromoléculas urinarias que definen las propiedades superficiales de los mismos; este fenómeno puede estar condicionado por el pH del medio: entre pH 5 y 6, las trazas de proteínas se adhieren a los cristales, pero esto no sucede así cuando el pH es 7. A un pH menor de 6, los cristales se unen a las células tubulares renales lesionadas⁸. En este trabajo, los resultados obtenidos muestran que la mayor incidencia de los diferentes tipos de cristales observados, se encuentra entre los pH 5 y 6, a excepción de los cristales de fosfatos amorfos; lo que plantea la necesidad de mantener un epitelio tubular sano, para impedir la adhesión de los cristales. Las variables pH y cristaluria están significativamente asociadas; y de los resultados observados podemos decir que el pH contribuye con la incidencia de la cristaluria de uratos amorfos, oxalato de calcio, ácido úrico, urato de amonio, urato de sodio y mixto, ($p < 0,0001$). El pH entre 5 y 6 no afecta significativamente la cristaluria por uratos amorfos ($p > 0,05$). Con frecuencia se discute sobre la necesidad de mantener una adecuada ingesta hídrica, con el objeto de evitar la saturación de la orina con diversas moléculas litogénicas, lo cual puede ser evaluado a través del parámetro de la densidad urinaria; los resultados evaluados de las muestras de orina señalan que la mayor incidencia de cristaluria ocurre cuando las densidades urinarias están comprendidas

entre 1.020 y 1.025 mg/ml, a excepción de los cristales de fosfatos amorfos, en los que se observa la cristaluria en las orinas diluidas (densidad = 1.005 mg/ml). Es de destacar el hecho que cuando la densidad era de 1.030 mg/ml, muy pocas muestras de orinas analizadas presentaron cristaluria. Según Robertson (2003), el problema de la nefrolitiasis en los países tropicales está agravado por la baja ingesta de líquido, y la alta pérdida hídrica debido a la temperatura ambiente y a las pérdidas gastrointestinales. Desde el punto de vista clínico, el parámetro de densidad urinaria es orientadora del estado de hidratación de un individuo, es por ello que de la población estudiada se puede concluir que ninguno presentó aparentes signos urinarios de deshidratación. Las dietas acidogénicas y ricas en cereales, conducen a la formación de orinas con alto contenido de amonio y de uratos, produciendo como consecuencia la formación de cristales y litiasis de uratos ácidos de amonio ⁵. En la población estudiada, la cristaluria más frecuentemente observada es de los cristales de uratos amorfos, con una distribución más o menos uniforme en los diferentes grupos etarios y en segundo lugar está la cristaluria por oxalato de calcio, que normalmente está asociada con dietas vegetarianas; lo anterior permite inferir que nuestra población fundamenta su alimentación en dietas ricas en vegetales predominantemente cetogénicas.

En conclusión se observó una relación estadísticamente significativa entre los diferentes tipos de cristales y los parámetros evaluados, encontrándose una mayor producción de cristales a edades tempranas. Es importante mencionar los elevados porcentajes de cristales de oxalato de calcio, ácido úrico y urato de amonio en niños menores de 10 años. La población infantil representó el 13.5% del total de los sujetos evaluados con cristaluria (n=236). En relación a los tipos de cristales de acuerdo al sexo, el mayor porcentaje de cristales se observó en el sexo femenino y, específicamente, los cristales más abundantes fueron los de fosfatos amorfos (74.07%) a excepción de los cristales de urato de amonio (85.71%) que se observaron casi exclusivamente en el sexo masculino ($p < 0.0001$); la mayor formación de cristales se observó en valores de pH relativamente ácidos (entre 5 y 6), a excepción de los cristales de fosfatos amorfos que se observaron en valores de pH relativamente alcalinos (pH=8); y lo mismo se puede concluir para el parámetro de densidad urinaria, en donde se observaron cristales a densidades urinarias normales (1.010-1.025 mg/ml), a excepción nuevamente de los cristales fosfatos amorfos que se observaron en orinas diluidas (51.8%).

Este estudio nos permite definir la tendencia de nuestra población para desarrollar cristaluria, conociendo aún más nuestra epidemiología, e incidir desde el punto de vista clínico en los factores que predisponen para su formación como son la dieta y el estado de hidratación.

REFERENCIAS

- 1.- Bradley M. and Schumann B. Estudio de la orina. En: Bernard J Threatte G. (eds). Diagnóstico y tratamiento clínico para laboratorio. 4ta. Ed. España: Salvat Editores; 1992: 471-568.
- 2.- Hess B. Nutritional aspects of stone disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;Dec; 31(4):1017-1030
- 3.- Hess B, Ryall RL, Kavanagh JP, Khan SR, Kok DJ, Rodgers AL. and Tiseleus HG. Methods for measuring crystallization in urolithiasis research: why, how and when? *Eur Urol* 2001 Aug; 40(2):220-230

- 4.- Peter Pletka. Nefrolitiasis. En: Burton David Rose (eds). Fisiopatología de las Enfermedades Renales. 1ra Edición. Mc Graw-Hill 1985: pag 696.
- 5.- Robertson WG. Renal stone in the tropics. Semin Nephrol 2003 Jan; 23(1):77-87.
- 6.- Schepers MS, van der Boom BG, Romijin JC, Schröder FH. and Verkoelen CF. Urinary crystallization inhibitors do not prevent crystal binding. J Urol 2002 Apr; 167 (4):1844-1847)
- 7.- Tsujihata M, Miyake O, Yoshimura K, Kakimoto K, Takahara S. and Okuyama A. Comparison of fibronectin content in urinary macromolecules between normal subjects and recurrent stone formers. Eur Urol 2001.Oct; 40(4):458-462.
- 8.- Wiessner JH, Hung LY and Mandel NS. Crystal attachment to injured renal collecting duct cells: influence of urine proteins and pH. Kidney Internat 2003. Apr; 63(4):1313.1320