

Cristaluria en niños litiásicos que concurren al Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud en el periodo 2011-2013

Crystalluria in lithiasic children who attended to the Institute for Research in health Sciences in the period 2011-2013

Patricia Funes⁽¹⁾, Irene Ruíz⁽¹⁾, Lourdes Rivas⁽¹⁾, Jorge Zenteno⁽¹⁾, Dominich Granado⁽¹⁾, Gloria Echagüe⁽¹⁾, Rosa Guillén⁽¹⁾

RESUMEN

Introducción: La cristaluria es considerada como marcador de sobresaturación urinaria. La naturaleza y características de la misma son de interés clínico para el seguimiento de patologías renales como la litiasis. **Objetivo:** Determinar la frecuencia de cristaluria positiva y los tipos de cristales más frecuentemente observados en muestras de orina de niños con litiasis renal que concurren al laboratorio de Análisis Clínicos del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud durante el periodo 2011-2013. **Materiales y Métodos:** Se evaluaron los resultados de exámenes de orina con pedido de análisis de cristaluria de los niños siguiendo el protocolo descrito por Daudon y cols. Los datos personales fueron mantenidos con estricta confidencialidad. **Resultados:** En el periodo estudiado fueron remitidos 213 menores de edad con diagnóstico de litiasis renal. Refirieron estar bajo algún régimen nutricional 44 (21%) pacientes y con algún tratamiento farmacológico 52 (24.4%) pacientes. De las cristalurias analizadas resultaron positivas el 10% y el cristal más frecuentemente encontrado fue de oxalato de calcio dihidratado. No se encontraron cristales asociados a enfermedades genéticas o medicamentosas. Del total de niños, tan solo 60 (28%) realizaron análisis de cristalurias en varias ocasiones, mientras que el 72 % restante (n= 153) tan solo se realizó la cristaluria basal. **Conclusiones:** Debido a que la litiasis renal es una patología recurrente se puede considerar a la cristaluria como un método sencillo y económico que puede ser propuesto como herramienta útil para el seguimiento de pacientes con litiasis renal de modo a poder aplicar medidas terapéuticas específicas y oportunas.

Palabras clave: Cristaluria, litiasis renal, niños.

ABSTRACT

Introduction: Crystalluria is considered a marker of urine supersaturation, its nature and characteristics are of clinical interest for monitoring diseases such as urolithiasis. **Objective:** To determine the frequency of positive crystalluria and crystals types most frequently observed in urine of children with kidney stones who attended the Clinical Laboratory of the Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud during 2011-2013. **Materials and Methods:** The results of crystalluria analysis following the protocol described by Daudon et al. of all the children were evaluated. Personal data obtained were kept strictly confidential. **Results:** In the three years were referred 213 minors diagnosed with urolithiasis, 44 (21%) of them referred to follow nutritional regimen for lithiasis and 52 (24.4%) patients were receiving pharmacological treatment. Crystals were found in 10% of all samples analyzed and the most frequent crystal founded was dihydrated calcium oxalate. It was not observed rare crystals associated with genetic or drug-induced diseases. Of the children included in this study only 60 (28%) had several crystallurias for follow up, while the remaining 72% (n = 153) only had the basal crystalluria. **Conclusions:** Because nephrolithiasis is a disease with high risk of recurrence, crystalluria can be considered to be a simple and cheap method that can be a useful tool for monitoring patients with kidney stones in order to apply specific therapeutic measures.

Keywords: Crystalluria, urolithiasis, kids.

1. Departamento de Bioquímica Clínica. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Universidad Nacional de Asunción. San Lorenzo, Paraguay.

Correspondencia: Dra. Patricia María Funes Torres. E-mail: patfunes@yahoo.com.ar

Conflicto de intereses: Los autores declaran no poseer conflicto de intereses.

Recibido: 07/04/2016; Aceptado: 23/08/2016.

<http://dx.doi.org/10.18004/ped.2016.agosto.123-128>

INTRODUCCIÓN

La cristaluria es considerada como un marcador de sobresaturación urinaria. La naturaleza y las características de la cristaluria espontánea son de interés clínico para el seguimiento de patologías renales como la litiasis. El estudio se realiza siguiendo un protocolo de análisis dirigido a minimizar los efectos de estos factores externos favorecedores de formación de cristales y por tanto pretende reflejar las condiciones internas del paciente^(1,2).

La orina es un medio biológico cuya composición cambia de forma dinámica, dentro de sus componentes existen sustancias que actúan como inhibidores o promotores de cristalización. La presencia de cristales refleja un desequilibrio entre promotores e inhibidores de cristalización. El proceso de precipitación de sales en la orina puede ser favorecido por cambios de pH, temperatura y concentración de la orina⁽²⁻⁴⁾.

La formación de cristales es el paso inicial para la generación de cálculos renales. Los cristales son estructuras que aparecen en la orina bajo formas geométricas características y definidas, o bien como sales amorfas. Algunos cristales son dependientes del pH urinario, predominan en orinas ácidas: oxalato cálcico dihidratado (weddelita), oxalato cálcico monohidratado (wewellita) y ácido úrico, mientras que en orinas neutras a alcalinas incluyen a diversos fosfatos como: hidroxipatita, carboxipatita, fosfato octocálcico, brushita (fosfato ácido de calcio) y estruvita (fosfato amónico magnésico). Otros tipos son independientes del pH y menos frecuentes como: 2,8-dihidroxi-adenina, cistina, xantina, tirosina, leucina e incluso medicamentos. Las cristalurias de origen medicamentoso suelen originarse como consecuencia de dosis elevadas de los mismos⁽⁵⁻⁷⁾.

Investigaciones acerca de presencia de cristaluria en distintos países muestran diversos hallazgos, así un estudio en Venezuela en niños y adolescentes reveló una frecuencia de cristaluria en el 49% de la población estudiada y el tipo de cristal predominante encontrado fue el oxalato de calcio⁽²⁾. En Iraq se realizó un estudio acerca de tipos de cristales observados en un grupo de pacientes de 9 a 60 años en el cual no se encontró diferencia significativa en la frecuencia de cristaluria según los distintos grupos etarios⁽⁸⁾ sin embargo en otro estudio en Marruecos en el 2006 en adultos se observó una frecuencia de cristaluria de 25,4% y además se encontró que aumentaba levemente con la edad y en el sexo masculino en relación al femenino⁽⁹⁾.

Se considera al estudio de la cristaluria espontánea una fuente esencial de información para seguimiento sencillo y eficaz en los pacientes que padecen de litiasis urinaria⁽⁷⁾. Se recomienda para aquellos pacientes diagnosticados un seguimiento de como mínimo tres cristalurias al año. La presencia de cristalurias en orinas seriadas de un mismo paciente estudiadas cada cierto tiempo resulta importante debido a que la frecuencia de cristaluria positiva varía en enfermos con litiasis en relación a sujetos sanos. Un índice de cristaluria, definido como la relación de cristalurias positivas sobre el total de muestras examinadas para un paciente dado, mayor a 0.50 es indicativo de actividad litogénica persistente y de riesgo de recurrencia⁽¹⁾.

En el Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (IICS) se ha implementado el análisis de la cristaluria desde el año 2007, siguiendo un protocolo estandarizado y validado internacionalmente por Daudon y colaboradores⁽¹⁾, constituyéndose así en el único laboratorio a nivel nacional que ofrece esta técnica innovadora. Los primeros resultados nacionales dieron a conocer datos de frecuencia de cristaluria en pacientes que concurren al laboratorio del IICS en un año⁽¹⁰⁾ sin embargo no existen estudios publicados acerca de frecuencia de cristaluria espontánea en niños litiasicos por lo cual el objetivo del presente trabajo fue determinar la frecuencia de cristaluria positiva e identificar los tipos de cristales más frecuentemente observados en niños litiasicos que concurren al laboratorio de análisis clínicos del IICS durante los años 2011-2013.

MATERIALES Y MÉTODOS

El diseño del estudio fue observacional descriptivo y retrospectivo con muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Durante los años 2011 a 2013 fueron analizadas muestras de orina emitidas en ayunas por 213 niños litiasicos de ambos sexos con edad de 1 hasta 14 años, de estos niños 153 (72%) se realizaron sólo cristaluria basal y 60 (28%) si fueron sometidos a análisis seriados de cristalurias de control. Los mismos concurren al laboratorio de Análisis Clínicos del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud con pedido médico de análisis de cristaluria. Se contó con el permiso correspondiente de las autoridades para acceder al archivo de fichas clínicas. El manejo de los datos personales de los niños se realizó bajo códigos resguardando en todo momento la confidencialidad de los mismos. Cada uno de los participantes recibió de forma individual

el informe correspondiente al análisis de cristaluria realizado en su momento, siendo estos datos suficientes para la toma de decisiones terapéuticas por parte del médico tratante. No fue necesaria la toma de muestras biológicas adicionales ni la exposición a riesgo alguno de los niños participantes, ya que los análisis de cristaluria fueron realizados en base a pedido médico previo. Para analizar los datos se utilizó estadística descriptiva con el paquete estadístico Epi Info versión 3.5.3 (CDC, EEUU).

El análisis de cristaluria fue realizado según criterios de Daudon y cols, los datos obtenidos de este procedimiento analítico incluyeron identificación de cristales de cada especie así como volumen, densidad y el pH de la muestra de orina⁽¹⁾. La encuesta realizada a los pacientes fue registrada en fichas especiales que contenían datos como edad, sexo, presencia de alguna patología, consumo de medicamentos e información acerca de algún régimen nutricional específico para tratamiento de litiasis. No se incluyeron en este trabajo aquellos pacientes cuyas encuestas presentaron datos incompletos, así como aquellos pacientes con cuadros clínicos como hipercalciuria o infecciones urinarias sin diagnóstico de litiasis.

RESULTADOS

En el periodo de tres años fueron remitidos al laboratorio de Análisis Clínicos del IICS 213 menores de edad con diagnóstico de litiasis renal y pedido médico de cristaluria, de los cuales 113 eran niños (53.1%) y 100 niñas (46.9%) con edades medias de 9 ± 3 años y de 9 ± 4 años respectivamente.

En este grupo de pacientes litiásicos estudiados, el 79 % de los pacientes seguía sus hábitos nutricionales habituales mientras que refirieron estar bajo algún régimen nutricional para litiasis 44 (21%) pacientes al momento de la realización de la cristaluria y con algún tipo de tratamiento farmacológico 52 (24.4%) pacientes. Al analizar la encuesta encontramos que 76 pacientes refirieron síntomas tales como: hematuria en 26 (34%), infecciones urinarias a repetición en 17 (22%) y cólicos renales en 10 (13%) y otros en 20 (31%).

El análisis de las muestras de orina emitidas en ayunas mostró una densidad media de $1,022 \pm 8$ g/mL. El 72% presentó valores de densidad mayor a 1,015 g/mL, considerado como punto de corte de dilución da la orina. Los valores de pH oscilaron entre 4,5 y 8,1 con un valor medio de $6,0 \pm 0,7$. En la **tabla 1** se observan dichos parámetros diferenciados por sexo.

Tabla 1. Valores medios de densidad, volumen y pH urinario de las muestras estudiadas.

	Total (n = 213)	Niños	Niñas	P
Densidad (g/mL)	$1,022 \pm 8$	$1,023 \pm 7$	$1,022 \pm 8$	NS
Volumen (mL)	110 ± 95	118 ± 110	101 ± 74	NS
pH urinario	$6,0 \pm 0,7$	$6,0 \pm 0,7$	$6,1 \pm 0,7$	NS

El análisis del total de muestras de los pacientes (n=213) mostró que presentaron cristalurias positivas en la primera lectura 21 (10%) de ellos. Los cristales observados en la primera lectura fueron de oxalato de calcio dihidratado en 19 pacientes (**Figura 1A**), de ácido úrico en 1 paciente (**Figura 1B**) y en dos pacientes se encontró oxalato de calcio monohidrato combinado con el oxalato de calcio dihidratado (**Figura 1C**). No se encontraron cristales poco frecuentes asociados a patologías genéticas como cistina, tirosina o de origen medicamentosos en ningún grupo de pacientes (**Tabla 2**).

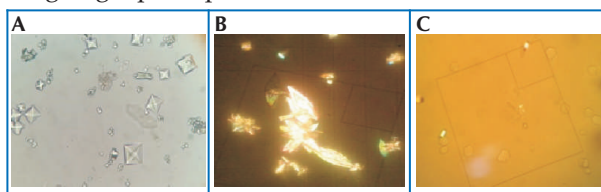


Figura 1. Cristales observados en muestras de orina emitidas en ayunas. Microscopía de luz blanca y polarizada (40x) A. Cristales de oxalato de calcio dihidratado. B Cristales de ácido úrico. C Cristales de oxalato de calcio mono hidratado con oxalato dihidratado.

Tabla 2. Número y tipo de cristales observados en la primera lectura.

Tipo de cristales	Total (n=22)	Niños (n=8)	Niñas (n=14)
Ácido úrico	1	-	1
Oxalato de calcio dihidratado	19	8	11
Oxalato de calcio monohidratado	2	-	2

Si bien la recomendación del uso de cristalurias como herramienta de seguimiento de pacientes litiásicos es la repetición del estudio al menos tres veces al año, observamos que del total de niños incluidos en este trabajo tan solo 60 (28%) realizaron análisis de cristalurias en varias ocasiones, mientras que el 72% restante (n=153) tan solo realizó la cristaluria basal. Al estudiar al grupo de los 60 pacientes sometidos a reiteración de análisis de cristalurias para seguimiento de la patología, observamos que 28 (46.7%) se realizaron una vez por año, 24 (40%) dos veces al año y tan sólo 8 (13.3%) 3 veces al año. De este grupo de pacientes 13 pacientes presentaron cristalurias positivas en una o más de las cristalurias realizadas y 47 de ellos presentaron cristalurias negativas tanto en los dosajes basales como en los controles. El número de cristalurias positivas basales y de control en dichos niños se observa en la **tabla 3**.

Tabla 3. Cristalurias de niños con seguimiento (n=60).

Cristaluria Basal	Cristaluria Control	
	Positiva	Negativa
Positiva	1 (1,7%)	7 (11,7%)
Negativa	5 (8,3%)	47 (78,3%)

Cabe destacar que de estos pacientes el 37% (22/ 60) estaba siguiendo tratamiento farmacológico, donde el citrato fue el medicamento de elección en el 77% (17/ 22) de los mismos y además el 23% (14/60) refería seguir un régimen nutricional.

DISCUSIÓN

La investigación de la cristaluria es un método de bajo costo y una herramienta de gran valor para el monitoreo de enfermedades asociadas a la formación de cálculos renales, así como el análisis de riesgo de recurrencia y debe realizarse siguiendo estrictamente un protocolo apropiado y validado internacionalmente⁽¹¹⁾. En Paraguay hemos implementado este método desde el año 2007 y llama poderosamente la atención el elevado número de niños con diagnóstico de litiasis que concurrieron a nuestro laboratorio en un periodo de tiempo de apenas 3 años al comparar con trabajos realizados en otros países como por ejemplo en Cuba donde en un periodo de 2 años fueron estudiados sólo 76 pacientes litíasicos, o uno en España donde en 13 años tan solo fueron estudiados 69 pacientes o a otro en Iran en donde en 9 años llegaron a ser estudiados 271 niños⁽¹²⁻¹⁴⁾. A pesar de que la litiasis renal es una patología relativamente poco frecuente en la infancia varios autores reportan un aumento debido a cambios nutricionales, ambientales y climáticos^(12,15). En este aspecto es importante tener en cuenta que factores como clima caluroso y el tipo de alimentación propia de nuestro país con elevada cantidad de proteínas, hidratos de carbono y sal podría favorecer procesos de litiasis renal tanto en niños como también en adultos.

Tanto la frecuencia similar en ambos géneros como la media de la edad de los pacientes participantes coincide con hallazgos de autores como González Herrero y cols en el 2014⁽¹³⁾ que reportan igual incidencia de presentación de la enfermedad en niños tanto en el sexo masculino como en el femenino y a estudios en niños litíasicos en Croacia en el 2013⁽¹⁶⁾ y en Paraguay en el 2009⁽¹⁷⁾.

Los síntomas principales referidos por los pacientes fueron la hematuria y las infecciones urinarias a repetición. En la edad pediátrica la litiasis urinaria tiene presentaciones clínicas variadas si bien la hematuria y el dolor abdominal son las manifestaciones habituales,

se describe una proporción mayor de formas asintomáticas o con manifestaciones atípicas⁽¹⁸⁾.

Un elevado porcentaje de niños presentaron valores de densidad urinaria superiores a 1.015 g/mL, siendo este analito considerado como indicador de dilución aproximada de la orina⁽⁷⁾. Por encima del valor de corte citado, se considera que la orina se vuelve más concentrada y por lo tanto es mayor el riesgo de sobresaturación de la misma con la consiguiente aparición de cristales⁽⁶⁾. La ausencia de cristales en los niños en estudio a pesar de los valores elevados de densidad puede deberse al mantenimiento del equilibrio mediante la acción de compuestos inhibidores de cristalización.

Debido a que la formación de cristales tiende a ser dependiente del pH, es útil conocerlo al efectuar el examen de orina⁽¹⁹⁾. En los pacientes estudiados observamos que el pH en los niños sufrió una tendencia hacia un valor de pH ácido. El pH ácido encontrado pudo deberse a la alimentación de los mismos, ya que por ejemplo una dieta rica en proteínas de origen animal se asocia a un pH urinario bajo así como una dieta vegetariana con alimentos ricos en citrato incrementa el pH urinario⁽²⁰⁾.

La frecuencia de cristaluria positiva encontrada en este estudio fue menor que las reportadas por otros autores en países como Venezuela donde Acuña y colaboradores encontraron en edad preescolar y escolar cristalurias positivas del 33,2% y 24.6% respectivamente⁽⁶⁾, sin embargo hay que tener en cuenta que éstos autores han reportado presencia de cristales desde el sedimento de orina simple, por tanto sus resultados pueden estar afectados por factores externos como la temperatura ambiente y el tiempo de demora del análisis de la muestra, los cuales si son minimizados dentro del protocolo estandarizado descrito por Daudon^(1,11).

Al analizar la baja frecuencia de cristalurias positivas encontradas en este estudio, es importante recalcar que cerca de un cuarto de los niños ya contaban con tratamiento farmacológico, así mismo como un quinto restante estaba siguiendo regímenes nutricionales especiales al momento de realizar la cristaluria basal. Por tanto los resultados podrían indicar el buen manejo clínico con óptimos resultados en el control de los desequilibrios de base, siendo este hecho extremadamente positivo para disminuir el riesgo de recidiva en los pacientes. La modificación dietética puede reducir el riesgo de recurrencia de litiasis renal por ello resulta necesario realizar una detallada anamnesis alimentaria al

paciente, orientada a identificar posibles hábitos alimentarios que estén favoreciendo el desarrollo de cálculos y con ello implementar un régimen dietético adecuado⁽²¹⁾. El citrato fue el medicamento que consumía la mayoría de los pacientes sometidos a tratamiento farmacológico. En pacientes con hipocitraturia primaria o secundaria y en aquellos con desórdenes en la acidificación, que provocan un pH urinario persistentemente ácido con formación de cálculos urinarios, el tratamiento con citrato de potasio es efectivo al aumentar el pH urinario⁽²²⁾.

El oxalato de calcio fue el cristal predominante encontrado en la población estudiada. La presencia de este tipo de cristales está asociada generalmente a condiciones de exceso de promotores como la hipercalcemia e hiperoxaluria o déficit de inhibidores como la hipocitraturia⁽²³⁾. Si bien se reconoce como limitación de este estudio el no contar con estudios metabólicos paralelos, un trabajo previo de evaluación metabólica de niños litiasicos paraguayos mostró como factores litogénicos de riesgo más frecuentes hipocitraturia, hipomagnesuria, hipercalcemia e hipercalcemia⁽¹⁷⁾. Si bien se encontró una baja frecuencia de niños con cristales de ácido úrico, es importante destacar que la uricosuria pero sobre todo el pH urinario bajo son factores determinantes para la formación de este tipo de cristales⁽²⁴⁾.

La utilidad del estudio de cristaluria empleada para el monitoreo de pacientes con litiasis renal radica en la realización seriada de la determinación con una frecuencia mínima de tres al año según lo recomendado por Daudon y colaboradores. De hecho se propone que un índice de cristaluria mayor a 0,5, definido como la relación del número de cristalurias positivas y el número total de muestras analizadas es indicador de un proceso de cristalización activa que conlleva un mayor riesgo de recidivas^(5,11,25). Al analizar los resultados de cristalurias de control observamos que una paciente presentó cristalurias positivas persistentes aun cuando después de iniciado tratamiento. En la cristaluria de control se observó el mismo tipo cristal, en mayor cantidad y de mayor tamaño comparado con la cristaluria basal, además de la aparición concomitante de otro tipo de cristal. Por tanto en este caso puntual los resultados podrían estar indicando la necesidad de reajustar la terapéutica con la finalidad de llegar a una cristaluria negativa.

Por otra parte, 5(8,3%) pacientes presentaron cristalurias basales negativas y posteriormente positivas, por lo que a pesar de no presentar riesgo aparente en la evaluación basal volvieron a presentar

riesgo de cristalización posteriormente. Es aquí en donde la cristaluria tiene la ventaja de poner en evidencia cambios que ocurren en un medio tan dinámico como lo es la orina, con un protocolo de análisis sencillo y se destaca la importancia de realizar por lo menos tres controles al año, de modo a realizar reajustes del tratamiento en caso necesario. Otra posibilidad también sería el abandono o incumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes y con ellos la reaparición de los factores de riesgo de cristalización. Además, otro grupo de pacientes presentó cristalurias basales positivas y éstas fueron negativas en los controles, siendo un indicador en este caso de la disminución del riesgo de recidiva que podría ser resultante del tratamiento ya sea farmacológico o nutricional efectivo. Observamos que la mayoría de los pacientes presentaron todas las cristalurias negativas, tanto las basales como las de control, por lo tanto se puede decir que los mismos en el momento de realizarse el estudio no presentaban riesgo de cristalización y por tanto de actividad de la enfermedad constituyéndose así la cristaluria como un método de seguimiento útil de terapéutica, indicando en estos últimos tratamiento adecuado.

Debido a que la litiasis renal es una patología con alto riesgo de recurrencia es fundamental el empleo de métodos eficientes para la detección de riesgo de litogénesis de forma a orientar el tratamiento de forma específica. En este contexto se puede considerar a la cristaluria como un método sencillo y barato que puede ser propuesto como una herramienta útil para el seguimiento de los pacientes con litiasis renal de modo a poder aplicar medidas terapéuticas específicas y oportunas.

CONCLUSIONES

El tipo de cristal más frecuentemente encontrado fue de oxalato de calcio. La baja frecuencia de cristalurias positivas encontradas en este trabajo refleja el buen manejo clínico de los pacientes por parte de sus médicos tratantes. La implementación en Paraguay del análisis de cristaluria siguiendo protocolos internacionales permitió su empleo en el seguimiento de niños litiasicos.

AGRADECIMIENTOS

A los integrantes del departamento de Bioquímica Clínica de Instituto de Investigaciones por colaborar con el procesamiento de muestras y el registro de datos de los pacientes. A los médicos de centros públicos y privados que depositan su confianza en nuestro trabajo.

REFERENCIAS

1. Daudon M, Jungers P, Lacour B. Intérêt clinique de l'étude de la cristallurie. *Ann Biol Clin*. 2004;62(4):379-93.
2. Acuña GI, Morón de Salim A, Peña J, Tovar J, Rodríguez M. Cristaluria en una población pediátrica del estado Carabobo, Venezuela. *An Venez Nutr*. 2010;23(2):75-79.
3. Areses Trapote R, Urbieto Garagorri MA, Ubetagoyena Arrieta M, Mingo Monge T, Arruebarrena Lizarraga D. Evaluación de la enfermedad renal litiasica: estudio metabólico. *An Pediatric (Barc)*. 2004;61:418-27.
4. Ramegowda Basavaraj D, Shekhar Biyani Ch, Browning A, Cartledge J. The role of urinary kidney stone inhibitors and promoters in the pathogenesis of calcium containing renal stones. *Eau -Ebu update series*. 2007;5(3):126-36.
5. Daudon M, Hennequin C, Boujelben G, Lacour B, Jungers P. Serial crystalluria determination and the risk of recurrence in calcium stone formers. *Kidney International*. 2005;67:1934-43.
6. Villalobos J, Colina V, Mijares T, Villalobos Z, Blanco A. Evaluación de la cristaluria en la población que asiste a un Laboratorio Clínico (UNIDEME). *VITAE Academia Biomédica Digital [Internet]*. 2008 [cited 2015 Set 20];3 Abril-Junio. Disponible en: http://vitae.ucv.vg/pdfs/VITAE_1337.pdf
7. Jiménez García JA, Ruiz Martín G. El laboratorio clínico 2: estudio de los elementos formes de la orina, estandarización del sedimento urinario. *LABCAM*; 2010.
8. Hassan J. Crystalluria types and incidence in Basra City; southern of Iraq. *Journal of Basrah Researches (Sciences)*. 2011;37(5):72-80.
9. Mbarki M, Oussama A, Elbouadili A, Semmoud A, Berkani M, Touhami M, Jabrane A. Estudio de cristaluria espontánea en una serie de pacientes de la zona de Tadla Azilal en Marruecos. *Arch Esp Urol*. 2006;59(6):653-59.
10. Ruiz I, Funes P, Guillén R, Stanley J, Echague G, Zenteno J, Díaz V, Sosa L, Pistilli N, Rmairez A. Frecuencia de cristaluria espontanea en pacientes con urolitiasis que concurren al IICS-UNA en el periodo 2010-2011. *Revista de la Federación de Químicos del Paraguay*. 2011;12(15):48.
11. Daudon M, Fochot V. Crystalluria. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(Suppl):S1479-87.
12. Silva Rojas M, Rodríguez E, Fernández Quintana L. Comportamiento de la litiasis renal en edades pediátricas. *Revista de Ciencias Médicas La Habana*. 2014;20(3):357-66.
13. González Herrero M, Morante Valverde R, Tordable Ojeda C, Cabezali Barbancho D, López Vázquez F, Gómez Fraile A. Abordaje de la litiasis en tracto urinario en niños. *Cir Pediatr*. 2014;27:135-39.
14. Mohammadjafari H, Barzin M, Salehifar E, Khademi Kord M, Aalae A, Mohammadjafari R. Etiologic and epidemiologic pattern of urolithiasis in North Iran: review of 10-year Findings. *Iran J Pediatr*. 2014;24(1):69-74.
15. Montalvo Avalos C, Gómez Farpon A, Vega Mata N, Lopez Lopez A, Oviedo Gutierrez M, Alvarez Zapico JA. Tratamiento de la urolitiasis pediátrica en nuestro medio. *Cir Pediatr*. 2013;26:119-123.
16. Milošević D, Batinić D, Turudić D; Batinić D, Topalović-Grković M, Pavao Gradiški I. Demographic characteristics and metabolic risk factors in Croatian children with urolithiasis. *Eur J Pediatr*. 2014;173:353-59.
17. Guillén R, Ruíz I, Stanley J, Ramírez A, Pistilli N, Valiente N, Luccini N. Evaluación metabólica de pacientes pediátricos con urolitiasis. *Pediatr (Asunción)*. 2011;38(2):87-92.
18. Halty M, Caggiani M, Giachetto G. Litiasis urinaria en niños hospitalizados. *Arch Pediatr Urug*. 2013;84(2):111-15.
19. Medina-Escobedo M, Salha Villanueva-Jorge S, González-Hoil D, Medina-Escobedo C. Cristaluria por oxalato de calcio y ácido úrico, su relación con el pH, calciuria y uricosuria. *Bioquímica*. 2005;30 (2):47-52.
20. Grases F, Costa-Bauza A, Prieto RM. Renal lithiasis and nutrition. *Nutr J*. 2006;5:23-29.
21. Orozco R, Camaggi C. Evaluación metabólica y nutricional en litiasis renal. *Rev Med Clin Condes*. 2010;21(4):567.
22. Del Valle E, Spivacow F, Negri A. Citrato y litiasis renal. *Medicina (Buenos Aires)*. 2013;73:363-68.
23. Jungers P, Daudon M, Conort P. Lithiase rénale: diagnostic et traitement. *Paris: Flammarion Médecine - Sciences*; 1999. 219 p.
24. Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease. *J Clin Invest*. 2005;115(10):2598-608.
25. Daudon M, Frochot V, Bazin D, Jungers P. Crystalluria analysis improves significantly etiologic diagnosis and therapeutic monitoring of nephrolithiasis. *Comptes Rendus Chimie [Internet]*. 2016 [cited 2016 Jun 20]; En prensa. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crci.2016.04.010>