

# EL SEDIMENTO URINARIO : ¿QUÉ HAY DE NUEVO EN ALGO TAN VIEJO?

Fernando Dalet

## RESUMEN

En su conjunto, el sedimento urinario es el análisis biológico más solicitado por la corporación médica. La ayuda que puede proporcionar un sedimento de orina técnicamente bien hecho y profesionalmente mejor valorado es incuestionable. Sin embargo, la experiencia indica que la masificación producida últimamente en las peticiones analíticas ha influido negativamente en la atención que requiere su práctica. En los últimos tres lustros se han producido sustanciosos avances en la interpretación y valoración patológica de los elementos observados, que revalorizan su práctica y reclaman de nuevo mayor atención. Estos incluyen: los **hematíes** con la caracterización de aquellas alteraciones morfológicas específicas que indican su origen glomerular, los **cilindros** con aproximaciones de su configuración molecular y el planteamiento de la hipótesis evolutiva de los cilindros céreos, los **microbiontes** con el nuevo concepto de bacteriuria significativa, la homo/heterogeneidad de la etiología según la modalidad de infección urinaria y los nuevos uropatógenos de mayor interés, y finalmente, los **cristales** con el desarrollo de parámetros morfo-cristalográficos que permiten acotar con sobresaliente aproximación su significado patológico y valorar el riesgo litógeno.

## PALABRAS CLAVE

Sedimento de orina - Novedades - Dismorfia - Estructura cilindros - Infecciones urinarias - Valoración cristalurias

## SUMMARY

Overall, urinary sediment examination is the most widely requested biological test among the medical profession. Its value is undeniable when properly performed and accurately assessed. However, experience shows that recent mass testing has detracted from the care required to perform a proper urine sediment examination. Substantial progress has been made in the past 15 years as regards the interpretation and pathological assessment of observed formed elements. It are included : erythrocytes, with characteristic morphologic alterations indicating glomerular origin; casts, with approximate molecular configuration information and the hypothesis of waxy cast origin; bacteria, with the new concept of significant bacteriuria, etiology according to urinary infection modality and new interesting uropathogens: and crystals, with new morphocystalografic parameters enabling more precise assessment of their pathological significance and of stone former risk.

## KEY WORDS

Urinary sediment - What's new - Dysmorphia - Cast Structure - Urinary Infections - Crystalluria assessments

## INTRODUCCION

Escribía el profesor L. Cifuentes en el prologo de su libro "El Laboratorio del Urólogo" hace ahora casi un cuarto de siglo *"No hay tema menor en Medicina que no tenga un especial atractivo y que no pueda crecer en significación e importancia si se acierta a adivinar su escondida trascendencia. La información que proporciona al Urólogo la observación microscópica directa del sedimento urinario es insospechadamente fecunda, mucho más de lo que en general se admite"*(1).

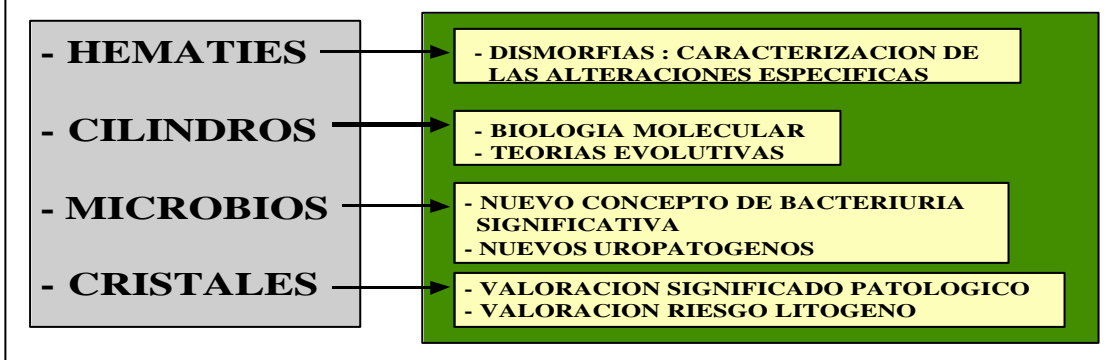
No hay mejor manera para empezar este artículo que la idea que transmiten las palabras del insigne urólogo, inquieto investigador que siempre estuvo muy cerca y entendía muy bien a los profesionales que dedican su vida al laboratorio.

Las especialidades medico-quirúrgicas de Nefrología y Urología son sin duda las que demandan con mayor interés la practica de un sedimento urinario. Decía el Dr G. Del Rio (2) que *"Toda la patología que se deriva de ambas, incide en mayor o menor grado en el árbol urinario y, con toda lógica, se expresa del mismo modo en la orina. La ayuda que se puede proporcionar a estos especialistas con un sedimento de orina técnicamente bien hecho y profesionalmente mejor valorado es incuestionable"*. El resto de la Medicina también precisa por diversos motivos de tal método analítico, lo que incrementa todavía mas su importancia. Así, todos los protocolos prequirúrgicos exigen, entre otros datos, un control citobacteriológico de la orina. El utillaje necesario para realizar la prueba es sencillo y económico, uno tiene la sensación de hallarse ante uno de los análisis biológicos más solicitados y fáciles de ejecutar, al menos en teoría. Parodiando la famosa frase de sir Winston Churchill se podría decir que *"nunca tantos (diferentes especialistas clínicos) pueden obtener tanto (posibles hallazgos) por tan poco"*.

La experiencia indica que la masificación que se ha producido en las ultimas dos décadas en las peticiones analíticas, ha influido negativamente en la atención que requiere la practica de un sedimento urinario. En el ultimo lustro han aparecido programas informáticos cada vez más completos que ofrecen útiles herramientas de consulta interactiva que facilitan la enseñanza del sedimento urinario a los estudiantes y residentes inexpertos (3,4,5).

En la última década y media se han producido sustanciosos avances en la interpretación y valoración patológica de los elementos observados, que a continuación van a ser brevemente comentados (Tabla I), y que revalorizan su práctica y reclaman de nuevo mayor atención.

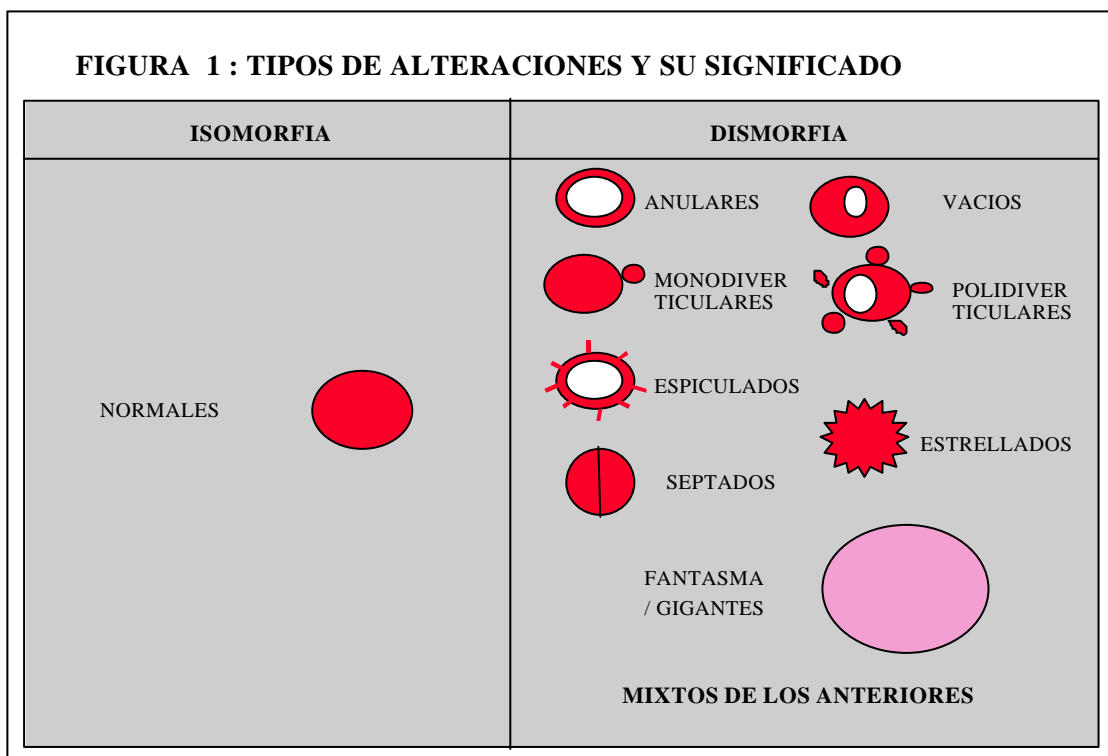
TABLA I : NOVEDADES EN EL SEDIMENTO URINARIO



## Dismorfias : caracterización de las alteraciones específicas glomerulares





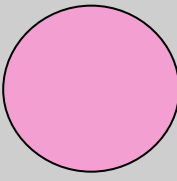

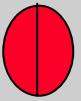


Las patologías que afectan al glomérulo son básicamente las de causa nefrológica (glomerulonefritis, síndrome nefrótico, púrpuras, lupus eritematoso, amiloidosis, nefroangioesclerosis, nefropatías secundarias a paraproteínas, gota, diabetes, hipertensión y dislipemias, etc.), mientras que las post-glomerulares incluyen todas las entidades urológicas, tales como procesos invasivos extra o intrínsecos (neoplasias), infecciosos (tuberculosis, cistitis), litásicos a cualquier nivel, obstructivos (adenoma prostático, malformaciones congénitas) y congestivos (ciertos tipos de cistopatías y prostatitis). El laboratorio dispone de una técnica de fácil ejecución, económica y no invasiva para determinar la procedencia de la hematuria. De hecho pocas técnicas de laboratorio son tan fáciles de realizar y a la vez proporcionan tan importantes datos al clínico. Así, los hematíes se han clasificado en **Glomerulares o Dismórficos** y en **Post-glomerulares o Isomórficos**.

Al principio (década de los ochenta), el termino **Isomorfia** se adjudicó exclusivamente a los hematíes sin alteraciones morfológicas (normales), siendo todos los demás denominados como **Dismorfia** (Figura 1). Como se produjeron bastantes discrepancias entre los resultados de laboratorio y el diagnóstico clínico (especificidad  $\cong$  80%) fue necesario investigar la existencia de alteraciones que no fueran específicas de lesión glomerular. Para ello, se experimentó "in vitro" con hematíes normales para provocarles alteraciones artificiales al exponerlos controladamente a distintas situaciones físico-químicas. Todas ellas eran posibles tanto en fisiología humana como en las condiciones de trabajo de un laboratorio. Se incluyeron variaciones osmolares (orinas hiper / hiposmolares), electrolíticas, de pH, velocidad de centrifugación y tiempo de demora en el análisis. La intención fue ver cuales de las alteraciones morfológicas eran reproducibles "in vitro". Estos ensayos experimentales y la correlación con los casos clínicos evidenciaron cuales eran las alteraciones específicas que solo se producían por el paso del hematíe a través de la unidad filtrante y cuales otras eran inespecíficas que se producían por manipulaciones en el laboratorio (6,7,8,9,10).



Son alteraciones específicas (**Dismorfia**) los hematíes *Anulares*, *Polidiverticulares*, *Vacios*, *Espiculares* y *Mixtos* (combinaciones de los anteriores). Pertenecen al grupo de **Isomorfia** los hematíes *Normales* y las alteraciones inespecíficas tales como los hematíes : *Estrella*, *Gigantes*, *Fantasma* y *Septados*. Los hematíes *Monodiverticulares* se encuentran casi siempre en los casos de **dismorfia** junto con las otras alteraciones mencionadas. Sin embargo, el hecho de que una centrifugación a velocidad excesivamente elevada puede producir artificialmente hematíes monodiverticulares debe poner en aviso al investigador de que su especificidad es baja y por tanto no deben ser considerados como dismórficos cuando se hallan en solitario. Adquieren valor en caso de encontrarlos junto con otras alteraciones morfológicas específicas. Es necesario añadir que más del 95% de los casos de **dismorfia** pueden observarse de forma concomitante varios tipos de alteraciones (Figura 2)(Foto 1).

**FIGURA 2 : TIPOS DE ALTERACIONES Y SU SIGNIFICADO ACTUAL**

ISOMORFIA		DISMORFIA	
NORMALES			ANULARES
ESTRELLADOS			VACIOS
FANTASMAS			POLIDIVERTICULARES
SEPTADOS			ESPICULADOS
MONODIVERTICULARES		MIXTOS DE LOS ANTERIORES	

La sensibilidad del método con microscopio de contraste de fases es del 96,0% y la especificidad usando la nueva clasificación de las alteraciones alcanza el 98,1% si se observa solo un tipo de alteración específica, del 98,4% si se observan dos y del 99,95% si se observan tres.

Si se utiliza un contador de partículas (citómetro de flujo), la sensibilidad no varía, pero la especificidad (80-85%) es menor respecto al método microscópico. Se ha demostrado que elevadas concentraciones de ciertos cationes (hipercalcemia) inducen la formación de alteraciones microcíticas en los hematíes normales, que el contador clasifica en el área de la dismorfia. Al contrario, algunas alteraciones dismórficas (en especial los polidiverticulares) producen hematíes de tamaño igual o superior a los normales, siendo clasificados en el área de las isomorfias. Este inconveniente no invalida el método (sobre todo frente a grandes cantidades de muestras), pero sí sugiere que los casos dismórficos deberían ser controlados bajo observación microscópica.

## Cilindros : biología molecular y teorías evolutivas

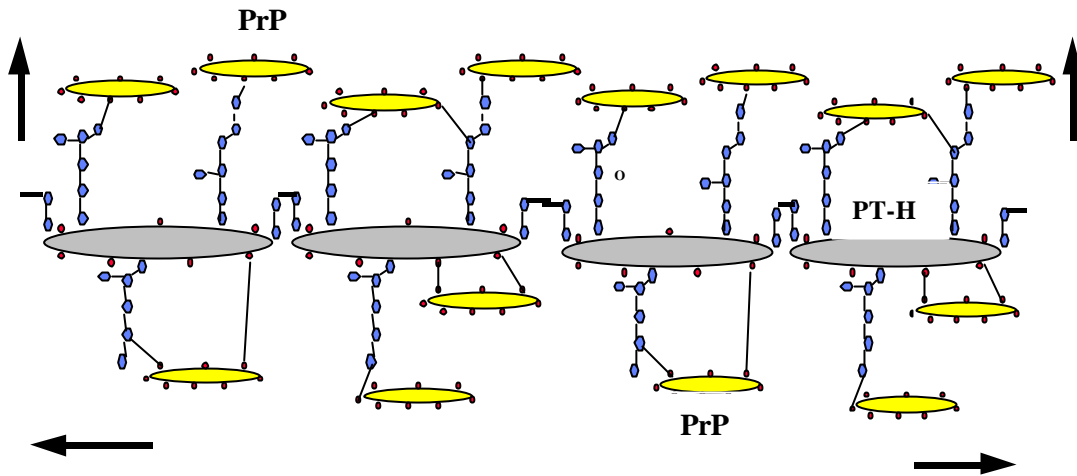
Los cilindros urinarios fueron originalmente encontrados por Henle en 1842 y Ravidá hizo en 1867 la primera descripción de su naturaleza y formación : *Los cilindros son probablemente los productos de un exudado albuminoso de los vasos sanguíneos con hinchazón y destrucción epitelial*". Actualmente la idea no ha variado demasiado y se definen como cilindros verdaderos los moldes interiores tubulares (distal, proximal, colectores) compuestos por proteínas coaguladas de diverso origen. Contienen numerosos restos moleculares activos por lo cual son muy propensos a interactuar con una amplia variedad de compuestos o estructuras que se encuentren concomitantemente en la orina. Existe en la literatura suficiente evidencia para definir que los cilindros se forman a nivel de los túbulos renales.

La composición de los cilindros ha sido y, en ciertos aspectos, aun es confusa y controvertida. Contribuye a este estado de cosas la inexistencia de estudios moleculares clarificadores (5,11,12,13). Actualmente se sabe que la matriz fundamental de un cilindro esta compuesta por la gelificación de una glicoproteína excretada por el epitelio columnar de la porción ascendente post-asa de Henle del túbulo distal, denominada con el nombre de sus descubridores como proteína de Tamm-Horsfall (PT-H), pero que clásicamente también recibe otros nombres tales como Uromodelina y Uromucoide. Es el derivado proteico más abundante en la orina de sujetos normales y está presente en los riñones de todos los mamíferos placentarios. Posee un contenido en carbohidratos del 30% y en su forma monomérica pesa 80kD. La especificidad renal de PT-H hace pensar a los investigadores que su función tiene que ser muy importante para este órgano, sin embargo su exacto cometido es todavía enigmático, aunque a lo largo del tiempo se le han ido atribuyendo de forma mas o menos demostrada varias acciones : preventivo de infecciones urinarias (impide la adherencia bacteriana), preventivo de la agregación cristalina en la litiasis, detoxificante renal citoquinico (liga y neutraliza diversas citoquinas), protector osmótico (recuérdese que en el asa de Henle se alcanza hasta 1.800 mOs/Kg, osmolaridad que bajo ningún concepto resistiría el epitelio) y componente matriz de los cilindros (14,15,6,17,18).

Entre sus propiedades físico-químicas exhibe la capacidad de polimerizarse dando lugar a geles hidrofílicos de pesos moleculares altísimos y con gran contenido acuoso que recubren y tapizan todos los epitelios del árbol urinario (columnar, transicional y escamoso) con varios micrones de espesor. La capacidad de gelificación se incrementa por varios factores entre los que destacan la presencia de cationes cálcico y sodio, albúmina, medios de radiocontraste y proteína de Bence-Jones. El gel formado es transparente y en consecuencia invisible al microscopio óptico, por lo que en individuos sanos no se observan en el sedimento urinario, ni siquiera usando contraste de fases. Tanto en su core proteico como en sus cadenas oligosacarídicas laterales existen numerosos grupos químicos (-COOH, -OH, -NH<sub>2</sub>) residuales aptos para interacciones covalentes o incluso iónicas con otros compuestos. En caso de lesión glomerular y dependiendo de su grado se pierde paulatinamente la selectividad de la unidad filtrante, de tal forma que progresivamente deja pasar proteínas plasmáticas (PrP) de mayor peso molecular. Estas últimas también poseen restos químicos reactivos, por lo que en buena lógica entre ambas sustancias se producirán diversas interacciones. En una segunda fase, la captación paulatina de moléculas proteicas del ultrafiltrado cambia en mayor o menor medida, dependiendo de la concentración existente, las condiciones físico-químicas del entorno mediante el cual el gel pierde agua y cuando se alcanza el punto isoeléctrico se produce la coagulación (Figura 3).

FIGURA 3

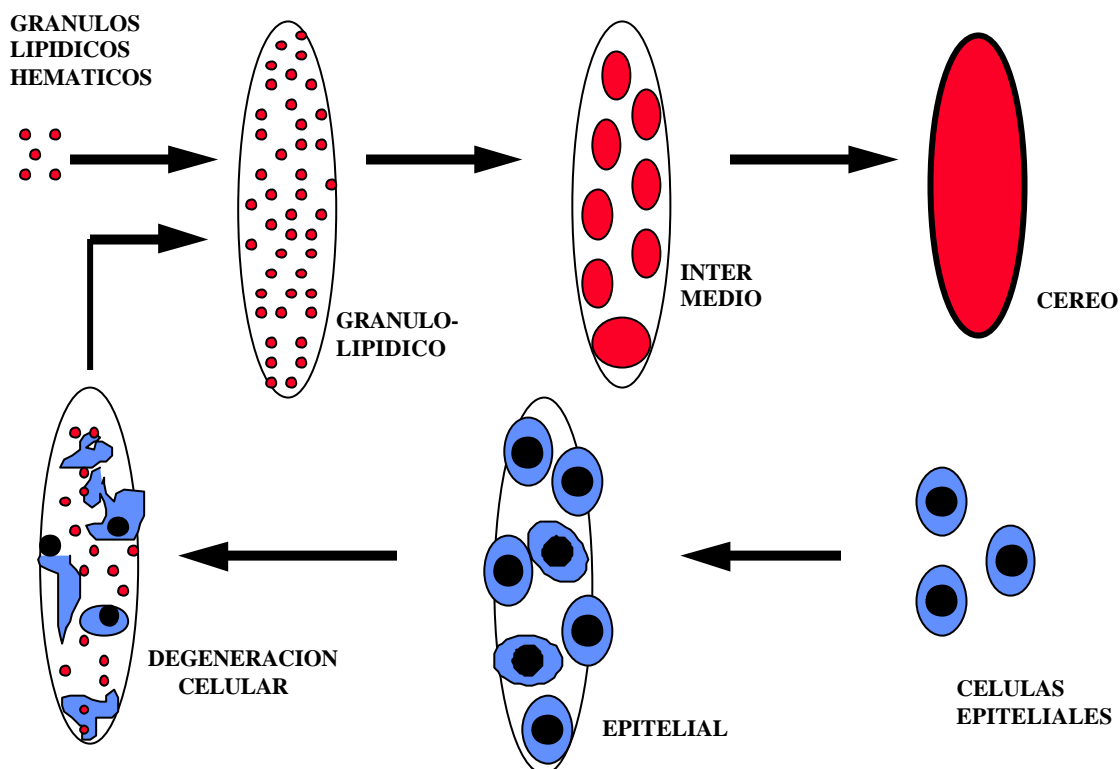
CONFIGURACION MOLECULAR FINAL DE UN CILINDRO



El complejo formado exhibe una área cortical con gran capacidad reactiva, por lo que puede captar en su trayecto hacia el exterior elementos de la más diversa índole (células epiteliales, leucocitos, hematíes, gránulos minerales o lipídicos), dan lugar a los distintos tipos de cilindros. Sin embargo, estudios con anticuerpos monoclonales no han podido ratificar para el cilindro céreo una configuración molecular parecida, por lo que son los cilindros más enigmáticos tanto en su formación como en su composición molecular. La hipótesis más barajada en la actualidad es que el cilindro céreo sería el resultado evolutivo de la degeneración de cilindros epiteliales (previo paso por la fase de gránulo-lipídico), o bien, la modificación molecular de los cilindros lipídicos de origen plasmático (Figura 4). La evolución molecular de los cilindros gránulo-lipídicos hacia los céreos vendría determinada por la unión seriada y progresiva de los gránulos lipídicos para formar un cada vez mayor componente graso. Este desequilibrio fomentaría el proceso de fusión grasa, acelerándolo progresivamente al perder capacidad de ionización y transformando cada vez más el cilindro inicial en un componente apolar. La consecuencia sería una deshidratación y desionización del gel acuoso de la matriz original compuesta por proteína de Tamm-Horsfall, una progresiva invasión del cilindro por material lipídico hasta acabar en el recubrimiento a modo de película. Esta remodelación molecular de la superficie por componente graso comporta profundos cambios en la relación de los cilindros céreos con el medio acuoso que los rodea. Explicaría su aspecto seco estando en un ambiente hidrófilo, su mayor contrastación respecto del medio y su elevada birrefringencia.

FIGURA 4

## HIPOTESIS DE LA FORMACIÓN Y EVOLUCION A UN CILINDRO CEREO



### Novedades en Infecciones Urinarias

#### - Nuevo concepto de Bacteriuria Significativa

Conocida la posibilidad de que los mismos agentes etiológicos actúen como simples agentes contaminantes de la orina, ha hecho necesario en las infecciones del tracto urinario la introducción del concepto de bacteriuria significativa que se define como aquel número mínimo de bacterias para considerar la existencia de una infección.

En 1956 Kass dió a conocer sus famosas cifras para la valoración del número de unidades formadoras de colonias (UFC) y su interpretación. En ellas se definió que los urocultivos con más de 100.000 UFC/ml eran positivos, entre 10.000-100.000 UFC/ml dudosos y menos de 10.000 UFC/ml debían ser considerados negativos. Durante cerca de cuatro décadas estas cifras han constituido el pilar de valoración de todos los analistas, aun a pesar de que en bastantes ocasiones no coincidían con la clínica.

Estas discrepancias fueron el motivo principal para que se iniciara un estudio a escala internacional en busca de una mejor correlación. A partir de 1992 y después de 8 años de recogida de datos a cargo de varios grupos internacionales, estas cifras han sido considerablemente modificadas por el Comité de Expertos de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (2,19,20,21). En infecciones urinarias no complicadas los recuentos han descendido marcadamente, mientras que se mantienen para las infecciones complicadas, en especial para los pacientes portadores de sondas (Tabla II).

La principal recomendación es que estas nuevas cifras para que expresen todo su valor predictivo, tienen que correlacionarse siempre con el número de células inflamatorias presentes en la orina (leucocituria). Estas nuevas cifras, por una parte, se ajustan mucho más a la realidad clínica, pero, por otra, complican bastante la labor al analista. Más que nunca una recogida adecuada de la muestra y su rapidez en el análisis adquieren una importancia trascendental.

**TABLA II : NUEVO CONCEPTO DE BACTERIURIA SIGNIFICATIVA**

MODALIDAD CLINICA	UFC/ml ORINA
CISTITIS SIMPLE	> 100
CISTITIS HEMORRAGICA	> 100
CISTITIS RECURRENTE	> 100
PIELONEFRITIS AGUDA	> 1000
PROSTATITIS AGUDA	CUALQUIER RECUENTO ENTEROBACTERIAS
BACTERIURIA ASINTOMATICA	> 100.000
INFECCIONES COMPLICADAS	> 100.000
BACTERIURIA DEL CATETER	> 100.000

#### - Homogeneidad / Heterogeneidad en la etiología

Los microbios uropatógenos en las infecciones urinarias no complicadas (infección urinaria en un aparato urinario previamente sano) son muy restringidos y homogéneos (Tabla III). Corresponden en su gran mayoría (85-95% de los casos) a cultivos puros (>90%) de bacilos gramnegativos (*E.coli*: 80-90%, *P. mirabilis*: 5-10% y *Klebsiella spp.*: 1-5%) y cocos grampositivos (*S. saprophyticus* 10-15%) y *Enterococo* 1-3%). En cambio, los agentes etiológicos de las infecciones urinarias complicadas (infección en un aparato urinario con alteraciones morfo-funcionales) son más prolíficos e incluyen a bacilos gramnegativos, cocos grampositivos y bacilos grampositivos. Más de 30 especies microbianas se disputan la supremacía o pueden encontrarse en los pacientes con infecciones urinarias complicadas. El estudio al microscopio de frotis teñidos (tinción de Gram) del sedimento urinario no capacita para aventurar predicciones sobre los uropatógenos probables más allá de la diferenciación morfológica (bacilos, cocos) y tintorial (grampositivos y gramnegativos). Es por ejemplo completamente imposible distinguir a nivel morfológico entre distintos tipos de bacilos gramnegativos. La posibilidad de preparaciones mixtas es bastante más elevada (40-50% de los casos), por lo que deben ser valorados con precaución. Si el enfermo es **portador de sondas** a cualquier nivel del aparato urinario, la etiología acaba por complicarse del todo y la posibilidad de preparaciones mixtas supera el 80% de los casos, siendo además frecuente la presencia de levaduras. En estos casos, la etiología no está cerrada y existe una periódica aparición en la literatura de nuevas especies responsables (2,22,23,24).

**TABLA III : CARACTERISTICAS ETIOLOGICAS DIFERENCIALES  
DE LAS INFECCIONES URINARIAS**

	NO COMPLICADAS	COMPLICADAS
ESPECTRO	RESTRINGIDO	AMPLIO
ADHERENCIA	BASICA	OCASIONAL
PREVALENCIA	UNIFORME	VARIABLE
VARIACION GEOGRAFICA	NINGUNA	CONTINUA
VARIACION CRONOLOGICA	MUY ESCASA	CONTINUA
RESISTENCIAS	PUNTUALES	GENERALES
EVOLUCION RESISTENCIAS	LENTA	RAPIDA
OTROS FACTORES VIRULENCIA	PRESENTES	CASUALES

**- Nuevos uropatógenos**

El grupo más interesante en el campo urológico es el denominado *Corynebacterium D-2* (*C. urealyticum*), que como su nombre indica posee una elevada actividad ureásica, que se ha relacionado con la cristaluria de estruvita (fosfato amónico-magnésico), tanto a nivel renal (litiasis coraliforme) como vesical (cistitis incrustante). Posee una elevada resistencia a los antimicrobianos que incluye a beta-lactámicos, aminoglicosidos y fluoquinolonas. Se ha sugerido que su presencia debería ser sospechada en aquellas muestras con orinas alcalinas, leucocituria, cristaluria de estruvita y cultivos de orina negativos a las 24 horas de incubación, o bien, por su gran habilidad para adherirse a superficies inertes, en aquellos enfermos portadores de longevos catéteres urinarios o intravasculares. En estos últimos pueden ser el foco primario de bacteriemias. La incidencia aparentemente es muy baja y quizás sea consecuencia de las dificultades en su aislamiento (25,26,27,28).

**Cristalurias : valoración de su significado patológico y riesgo litógeno**

La patología relacionada con el tipo de cristaluria se divide en tres grandes grupos : estructuras siempre significativas (2,8-Dihidroxi-adenina, cistina, tirosina, leucina, estruvita, urato amónico, xantina, carbonato cálcico), estructuras potencialmente significativas (oxalatos, ácido úrico y sus sales, fosfato cálcico, apatitas y sulfamidas) y elementos que actúan como posibles focos litógenos (todos los anteriores mas Indinavir y Triamterene). La valoración patológica de los cristales siempre significativos no tiene mayor dificultad que su correcta identificación. En cambio, aquellos elementos que son potencialmente significativos, cuya presencia puede ser fisiológica, dietética o patológica, presentan casi siempre dificultades en su interpretación.

Desde finales de la década de los ochenta varios grupos de investigadores (29,30,31,32,33) han ido perfilando distintas propiedades de los cristales que puedan orientar al analista y al clínico acerca de la validez y significado real de los cristales. Estas características, que deben ser valoradas **en orinas frescas**, sirven además para definir en todas las cristalurias su participación en un proceso litógeno o para controlar

un tratamiento farmacológico. Por el momento se han propuesto cinco parámetros que analizan sendas propiedades morfo-cristalográficas de los cristales (Tamaño, Espesor, Numero, Tasa de maclación y Tasa de agregación) y un indicador (Frecuencia) que corresponde al clínico. Por un lado, se trata de minimizar el impacto de cristalurias de compuestos potencialmente patológicos, pero que son secundarias a regímenes dietéticos, conservación de la orina a temperaturas inadecuadas que facilitan la cristalización y las demoras en el análisis. La predicción de una alteración metabólica o de un riesgo litógeno se incrementa potencialmente conforme aumenta de forma concomitante el número de factores presentes. Por otro, se pretende usar este baremo para controlar los beneficios de un tratamiento.

### **Tamaño**

Se considera en los compuestos potencialmente significativos que la presencia de unidades cristalinas superiores a 20-25  $\mu\text{m}$  para los oxalatos cálcicos dihidratado y monohidratado y  $>100 \mu\text{m}$  para Ácido úrico y Fosfato cálcico hidrogenado indican la existencia de alteraciones patológicas (litiasis + alteraciones metabólicas o alteraciones metabólicas solitarias) (Foto 2, 3 y 4).

### **Espesor**

La visión en todos los compuestos que cristalizan en unidades prismáticas (oxalato cálcico monohidratado, ácido úrico, fosfato cálcico) de la cara correspondiente al tercer eje cristalográfico (habitualmente no visible por la delgadez del prisma) constituye un signo inequívoco para una valoración patológica, puesto que indica que se están dando en la orina los condicionantes idóneos para el desarrollo y crecimiento del cristal. En el caso del oxalato cálcico dihidratado (OCD), el espesor se manifiesta por el crecimiento prismático de la cara de unión de las dos pirámides dando una unidad cristalina dodecaédrica frente a la habitual cristalización octaédrica. Es el mejor signo para definir la cristaluria de OCD como patológica (litiasis + severa hipercalciuria o severa hipercalciuria aislada)(Fotos 5 y 6).

### **Número**

La presencia por campo microscópico (ocular x7, objetivo x40) de mas de 5 cristales es un factor predictivo de patología. Debe ser informado como "Abundantes" consignando el número aproximado medio entre paréntesis. Este parámetro carece de importancia en presencia de cristales o maclas gigantes, porque su tamaño excede a menudo a la del campo microscópico y suelen contarse  $\leq 1$  cristales por campo, dando una falsa sensación de normalidad. La valoración del riesgo se adscribe entonces a los demás factores con marcado énfasis en el correspondiente al tamaño o al espesor.

### **Tasa de maclación**

Se define como macla al crecimiento conjunto de dos o más cristales siguiendo una ley (plano, centro o eje de macla), de tal forma que ciertas direcciones reticulares son paralelas mientras otras están en posición inversa (Foto 7, 8, 9 y 10). La formación de maclas y su porcentaje relativo se esgrime como una propiedad de valor patogénico y elevado riesgo litógeno. En este sentido, cuanto más alta sea la facilidad de una sustancia para maclarse y más alta sea su tasa real de maclación en la muestra mayor será el riesgo. Este parámetro incluye a todas las cristalurias. Es importante utilizar orinas frescas y consignar en el informe la tasa aproximada que se observa de cristales maclados. Acido úrico, cistina, fosfato bicálcico, oxalato cálcico monohidratado e indinavir son los compuestos de mayor capacidad de maclación, seguidos de oxalato cálcico dihidratado, sulfamidas y triamterene.

## Tasa de agregación

La presencia de microagregados de unidades cristalinas o de sus maclas se considera como un factor de muy alto riesgo litógeno (34,35,36,37,38,39,40)(Foto 11, 12, 13 y 14). Es evidente que la agregación de maclas constituye el máximo riesgo. Este parámetro incluye a todas las cristalurias. Recientes estudios (41) han postulado que la agregación cristalina esta mediada por la presencia de una proteína que actúa como puente de unión entre las unidades o maclas cristalinas. Debe consignarse en el informe si se observan agregados y la cantidad aproximada. Atención a la velocidad de centrifugación (no sobrepasar las 1.500 rpm, ni el tiempo de tres minutos), porque un exceso tiende a fracturar los agregados induciendo a un error de interpretación.

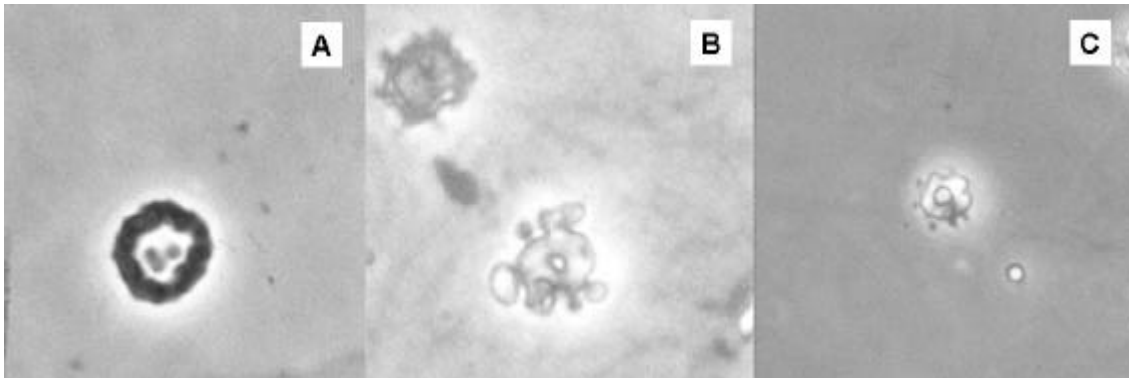
## BIBLIOGRAFIA

1. CIFUENTES L. El laboratorio del Urólogo. Barcelona: Salvat; 1974.
2. DALET F, DEL RIO G. Infecciones Urinarias. Madrid: Panamericana; 1997.
3. PHILIPS C, HENDERSON PJ, MANDEL L y cols. Teaching the microscopic examination of urine sediment to second year medical students using the Urinalysis-Tutor computer program. Clin Chem 1998; 44:1692-700
4. UNIVERSIDAD DE WASHINGTON. Urinalysis-Tutor. Washington: AACC; 1995.
5. DALET F. Sedimento Urinario: Tratado y Atlas. Madrid: Safel Ed; 2000.
6. DALET F, SEGOVIA T, DEL RIO G y cols. Alteraciones morfológicas de los eritrocitos en la orina : Su importancia en el diagnostico del origen de las hematurias. Rev Clin Esp 1987;181:246-53.
7. SAYER J, McCARTHY MP, SCHMIDT JD. Identification and significance of dysmorphic versus isomorphic hematuria. J Urol 1990;143:545-8.
8. KOHLER H, WANDEL E, BRUNCK B. Acanthocyturia : a characteristic marker for glomerular bleeding. Kidney Int 1991;40:115-20.
9. ROTH S, RENNER E, RATHERT P. Microscopic hematuria : Advances in identification of glomerular dysmorphic erythrocytes. J Urol 1991;146:680-4.
10. CROMPTON CH, WARD PB, HEWITT IK. The use of urinary red cell morphology to determine the source of hematuria in children. Clin Nephrol 1993;39:44-9.
11. LINDNER LE, HABER MH. Hyaline casts in the urine : Mechanism of formation and morphologic transformations. Am J Clin Pathol 1983;80:347-52.
12. LINDNER LE, VACCA D, HABER MH. Identification and composition of types of granular urinary casts. Am J Clin Pathol 1983;80:353-8.
13. JACOBS DS, DE MOTT WR, WILLIE GR. Urinalysis and Clinical microscopy. En : Jacobs DS, Kasten BL, DeMott WR, Wolfson WL "Laboratory Test Handbook". 2ª edition. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990.

14. DALL'OLIO F, DE KANTER FJJ, VAN DEN EIJDEN DH. Structural analysis of the preponderant high-mannose oligosaccharide of human Tamm-Horsfall glycoprotein. *Carbohydr Res* 1988;178:327-32
15. HORTON JK, DAVIES M, WOODHEAD JS, WEEKS Y. A new and rapid immunochemiluminometric assay for the measurement of Tamm-Horsfall glycoprotein. *Clin Chim Acta* 1988;174:225-38.
16. JACOBS DS, DE MOTT WR, WILLIE GR. *Urinalysis and Clinical microscopy*. En : Jacobs DS, Kasten BL, DeMott WR, Wolfson WL "Laboratory Test Handbook". 2ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990.
17. KUMAR S, MUCHMORE A. Tamm-Horsfall protein - Uromodulin (1950-1990). *Kidney Int* 1990;37:1395-401.
18. RYALL RL, HORNETT RM, HIBBERD CM y cols. Effects of chondroitin sulphate, human serum albumin and Tamm-Horsfall mucoprotein on calcium oxalate crystallization in undiluted human urine. *Urol Res* 1991;19:181-188.
19. KASS EH. Asymptomatic infections of the urinary tract. *Am Ass Phys* 1956;69:56-63.
20. RUBIN RH, SHAPIRO DE, ANDRIOLE VT y cols. Evaluation of a new anti-infective drugs for treatment of urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 1992;15(suppl. 1):216-27.
21. STAMM WE, HOOTON TM. Management of urinary tract infections in adults. *New Engl J Med* 1993;28:1328-34.
22. DALET F, DEL RIO G. Etiología y características demográfico-clínicas de las Infecciones Urinarias no complicadas. *Act Fund Puigvert* 1991;10,4:241-54.
23. DALET F, SEGOVIA T. Evaluation of a new agar in Uricult-Trio for rapid detection of *E. coli* in urine. *J Clin Microbiol* 1995;33:1395-139.
24. KUNIN CM. *Urinary Tract Infections*. 2ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997.
25. SORIANO F, PONTE C, SANTAMARIA M, AGUADO JM et al. *Corynebacterium* group D-2, a cause of alkaline encrusted cystitis : Report of four cases and characterization of the organism. *J Clin Microbiol* 1985;21:788-92.
26. SORIANO F, AGUADO JM, PONTE C y cols. Urinary tract infection caused by *Corynebacterium* group D-2: Report of 82 cases and review of the literature. *Rev Infect Dis* 1990;12:1019-34.
27. ELCUAZ R, PERERA Y ALAMO Y y cols. Infección del tracto urinario causada por *C. urealyticum*. *Inf Infecc Microbiol Clin* 1995;13:66-7.
28. JANDA WM. *Corynebacterium* species and the Coryneform bacteria. Part I : New and emerging species in the genus *Corynebacterium*. *Clin Microbiol Newsletter* 1998;20:41-52.
29. CAUDARELLA R, RIZZOLI E, MALAVOLTA N y cols. Cristallurie urinaire : un probleme a debattre. *Acta Urol Belgica* 1986;54:49-56.

30. CAUDARELLA R, RIZZOLI E, MALAVOLTA N. Crystalluria study in patients with recurrent calcium lithiasis. 3rd Congress on Analysis of Urinary Calculi and Clinical Interpretations, Bordeaux; 1993.
31. WINKENS RAG, WIELDERS JPM, DEGENAAR CP et als. Calcium oxalate crystalluria, a curiosity or a diagnostical aid. J Clin Chem Clin Biochem 1988 ;26:653-4
32. DAUDON M. Criteres d'interpretation d'une cristallurie. Eurobiol. 1993;27:63-72.
33. DAUDON M. La cristaluria. En : Laboratorio y Clinica". Madrid: Publicaciones AEFA; 1995.
34. ERWIN DT, KOK DJ, ALAM J, VAUGHN J, COKER O, CARRIERE BT, LINDBERG J. Calcium oxalate stone agglomeration reflects stone-forming activity : Citrate inhibition depends on macromolecules larger than 30 kilodalton. Am J Kidney Dis 1994;24:893-900.
35. SOHNEL O, GRASES A. Fine structure of calcium oxalate monohidrate renal calculi. Nephron 1993;63:176-82.
36. FOGAZZI GB. Crystalluria : A neglected aspect of urinary sediment analysis. Nephrol Dial Transplant 1996;11:379-87.
37. HESS B, KOK DJ. Nucleation, growth, and aggregation of stone-forming crystals. En : FL Coe, MJ Flavus, CY Pak, JH Parks, GM Preminger "Kidney stones : Medical and Surgical management". Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996.
38. BALAJI KC, MENON M. Mechanism of stone formation. Urol Clin North Am 1997;24:1-11.
39. WALTON RC, KAVANAGH JP, RAO PN. Chemical analysis and crystallization properties of urine samples from stone formers and controls. In : Rodgers AL, Hibbert BE, Hess B, Khan SR, Preminger GM (EDS) "Urolithiasis 2000". vol. 1, p.60-2. University of CAPE TOWN; 2000.
40. HIBBERT B, RODGERS AL. Nucleation and Aggregation are the principal crystallization mechanisms in normal and stone-formers' urine : In vitro studies. In : Pak CYC, Resnick MI, Preminger GM "Urolithiasis 1996". Dallas: Millet The Printer; 1996. p. 339-40.
41. RYALL RL. Urinary inhibitors of calcium oxalate crystallization and their potential role in stone formation. World J Urol 1997;15:155-64.

## FOTOS

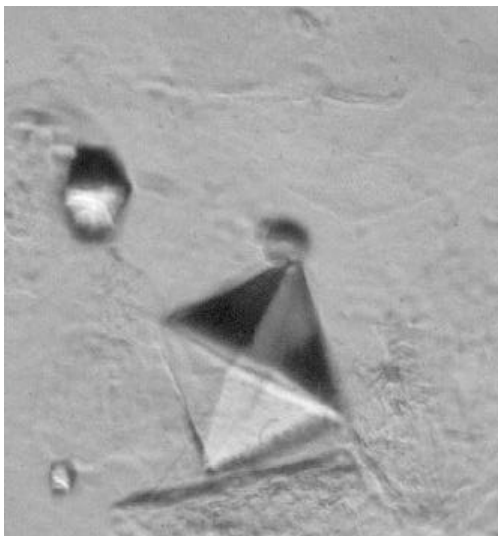


**Foto 1**  
(oc x7, obj x40, contraste de fases)

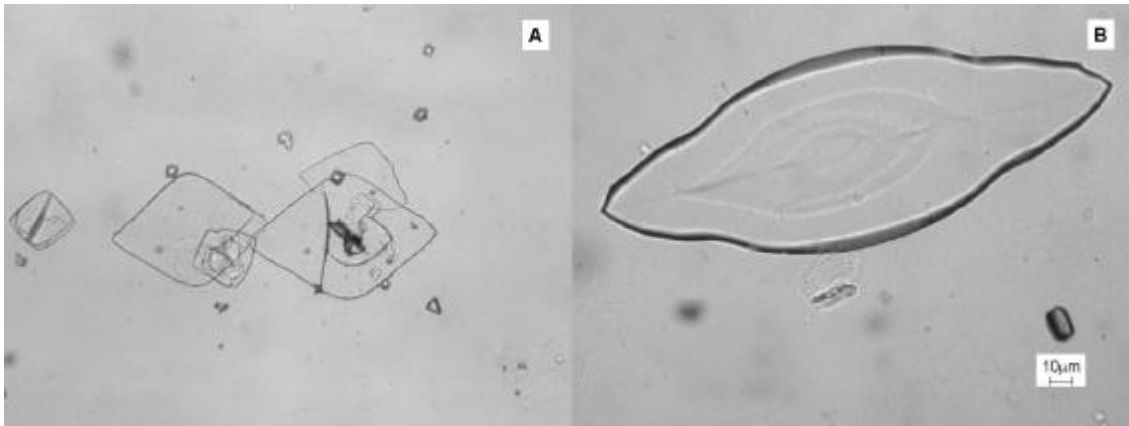
A – **Hematie anular**. Se trata de hematies con un acusado plegamiento del citoplasma central que en proyección vertical aparecen como un anillo en el que ambos bordes, exterior e interior, se hallan perfectamente definidos. En el círculo interior puede observarse restos del citoplasma fuertemente plegados.

B – **Hematie polidiverticular**. Cuando la lesión en la membrana citoplasmica es difusa, se debilita en diferentes puntos y se producen numerosas prolongaciones diverticulares fáciles de observar.

C – **Hematie espiculado**. Muestra gran similitud con el anterior, del que se diferencia porque las excrecencias citoplasmicas son más pequeñas y numerosas. Es posible que la unión de varias espiculas produzca un divertículo y en realidad se trate de un precursor de un polidiverticular.



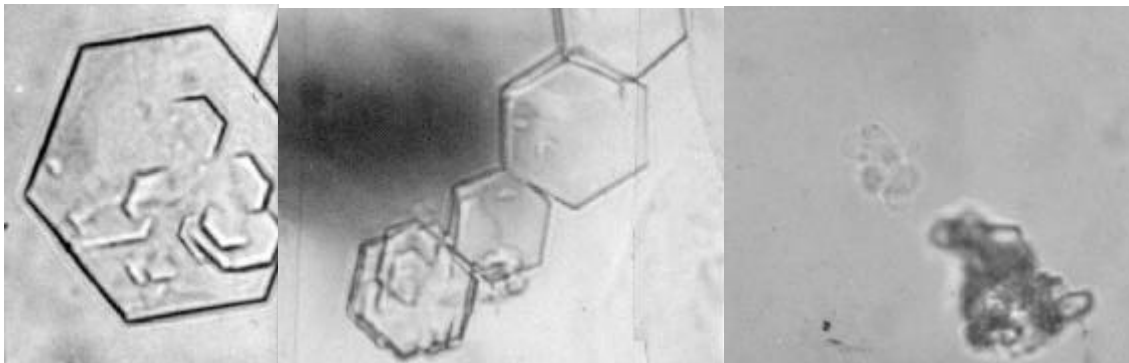
**Foto 2**  
(oc. x10, obj. x40, microscopia interferencial)  
Cristal gigante (>35µm) de Oxalato cálcico dihidratado octaedrico con perfecta configuración bipyramidal tetragonal. Se asocia significativamente con hipercalcurias y litiasis.



**Foto 3**

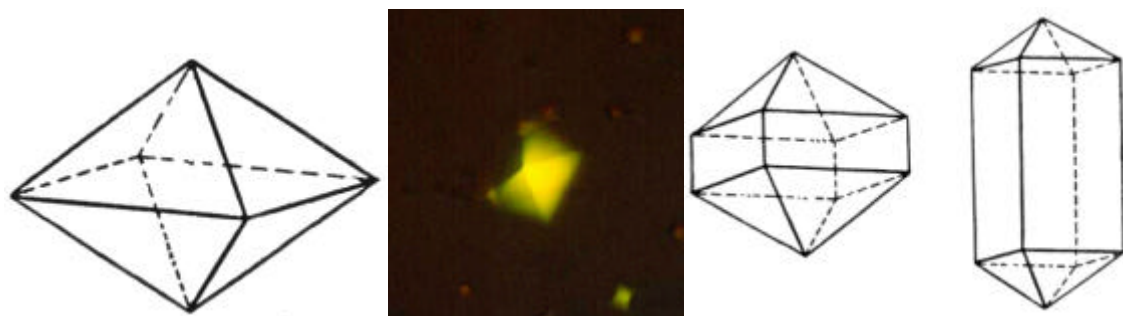
A - Tamaño mediano (40-50 µm) de ácido urico

B - Tamaño gigantesco (longitud eje mayor >150 µm) de un cristal de ácido urico que no cabe en el campo microscópico habitual (400 aumentos) y tuvo que ser fotografiado a menor aumento (obj. x20). Se asocia significativamente con hiperuricosuria y litiasis.



**Foto 4**

Secuencia (oc. x10, obj. x40) de tres tamaños de Cistina : Pequeño (15-20 µm), mediano (50-60 µm) y grande (>100 µm). En este caso concreto, la determinación del tamaño y numero se utiliza para controlar la eficacia del tratamiento farmacológico.



**Foto 5**

A – Figura de la bipiramide tetragonal (hábitat octaedrico) del Oxalato cálcico dihidratado.

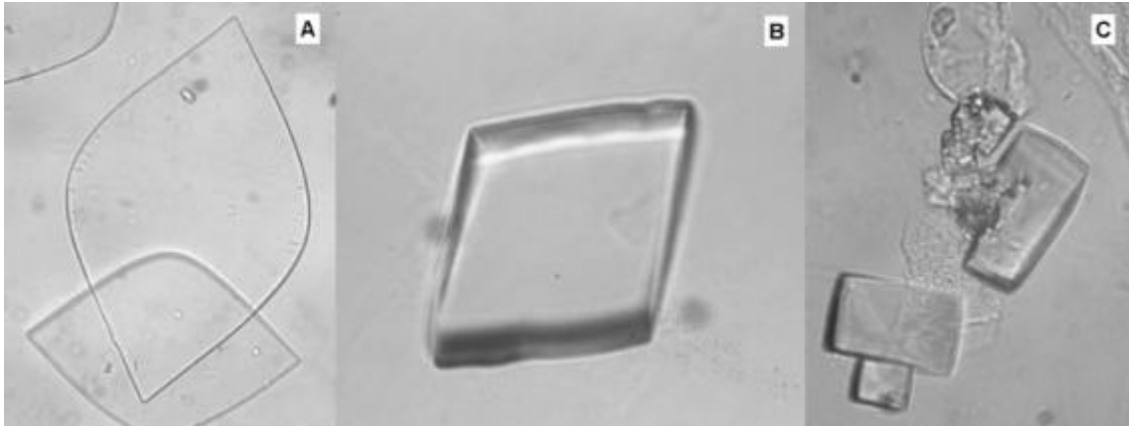
B – Ejemplo de Oxalato cálcico dihidratado octaedrico gigante fotografiado a 200 aumentos con luz polarizada.

C – Figuras de la bipiramide tetragonal con crecimiento prismático moderado y muy acusado de la base de unión interpiramidal adquiriendo el tipo dodecaedrico. Constituye un signo inequívoco de patología que se asocia a una hiper calciuria severa (>10 mmol/24h) con o sin litiasis.

D - Ejemplos de Oxalato cálcico dihidratado dodecaedrico.

D1 - (oc. x7, obj. x40, microscopia interferencial) que correspondería a un desarrollo dodecaedrico moderado de un cristal grande (25-30  $\mu\text{m}$ ). Puede observarse con claridad el crecimiento del prisma base y una de las pirámides tetragonales.

D2 - (oc. x10, obj. x40) cristal dodecaedrico con acusado desarrollo del prisma base, de tal forma que el cristal descansa sobre una de las caras del prisma, mientras que se observa en ambos extremos opuestos las dos pirámides tetragonales.

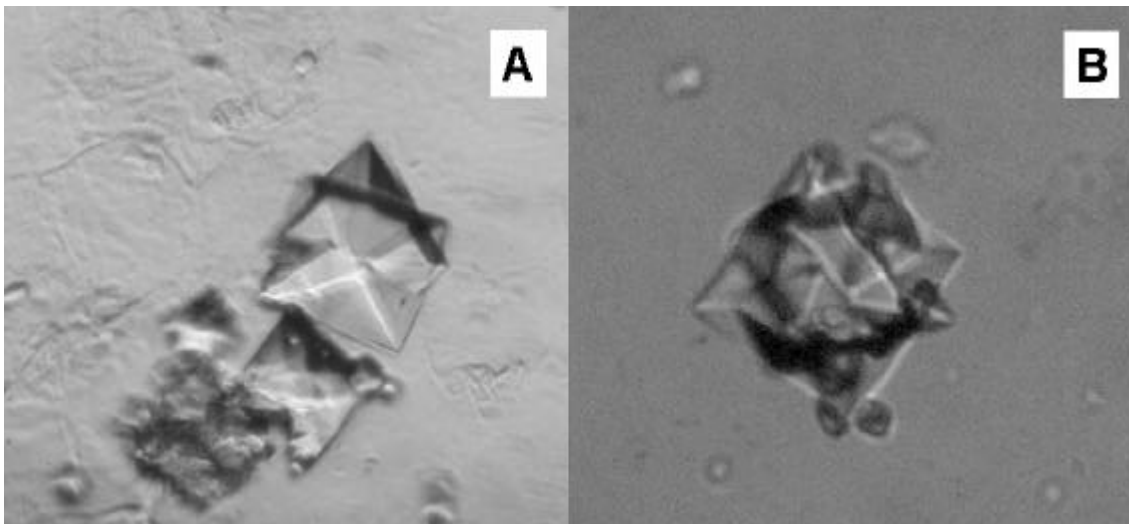


**Foto 6 (oc. x10, obj. x40)**

A – Cristal de ácido urico “fino”, en el cual no se detecta crecimiento del prisma rombico.

B – Cristal de ácido urico “grosso”. Obsérvese el crecimiento del prisma rombico que puede cifrarse en un espesor de 2-4  $\mu\text{m}$ .

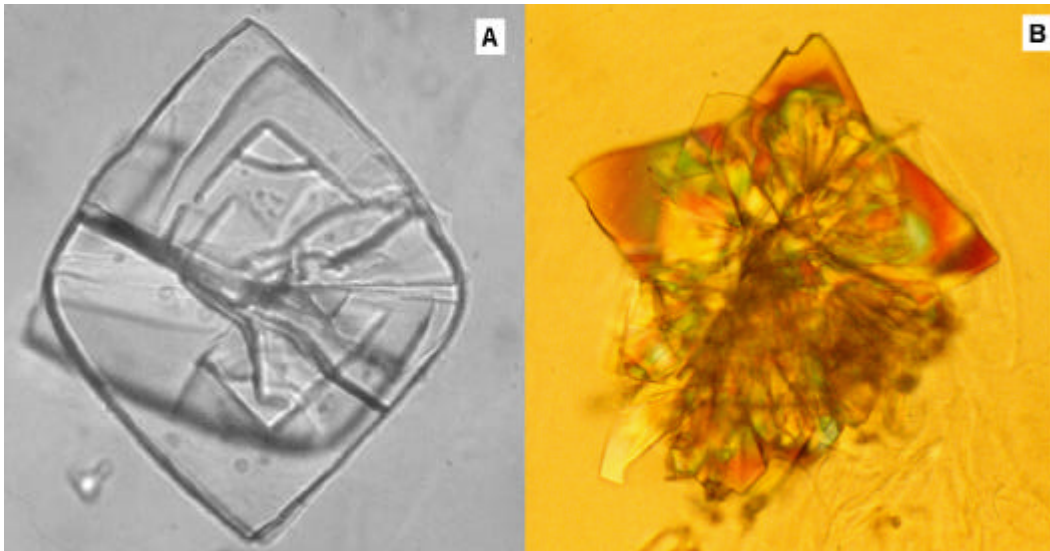
C – Cristal de ácido urico “muy grosso” con un crecimiento del orden de 15  $\mu\text{m}$ . Este aspecto tetragonal al microscopio puede inducir a confusión cuando en realidad lo que sucede es que el cristal al ser tan grueso ha girado 90°C y descansa sobre una cara rectangular del prisma rombico. Constituye un excelente signo para una valoración patológica de la cristaluria que se asocia metabólicamente a una hiperuricosuria con o sin litiasis.



**Foto 7**

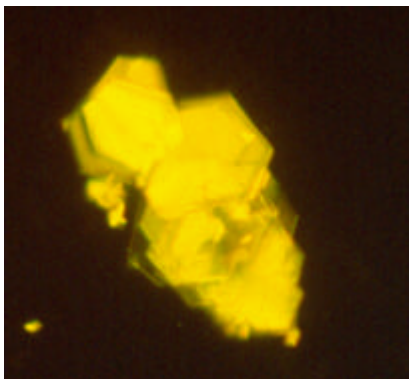
A – Imagen (oc. x7, obj. x40, microscopia interferencial) espectacular de una macla simple (dos unidades cristalinas) gigante de Oxalato cálcico dihidratado.

B – Macla compuesta (oc. x7, obj. x40) de al menos 5 unidades cristalinas en crecimiento conjunto.



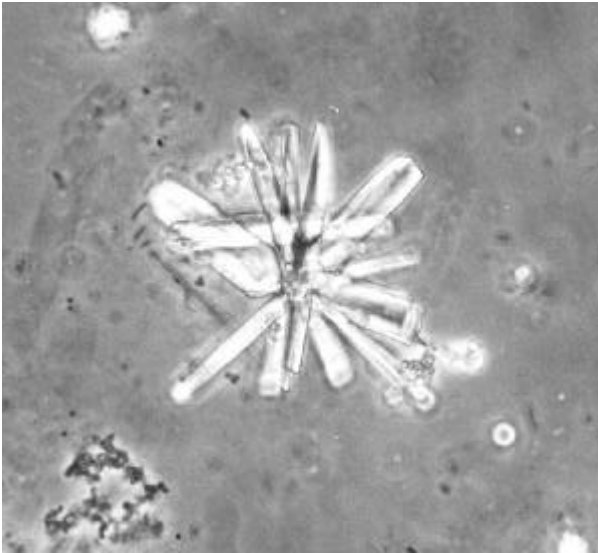
**Foto 8**

A - Macla gigante compuesta (oc. x7, obj. x40) relativamente poco complicada de ácido urico.  
 B - Macla gigantesca (oc. x7, obj. x20) a bajo aumento y luz polarizada que acoge a innumerables unidades cristalinas en crecimiento conjunto. Como los hemirromboides están expuestos a la luz polarizada en distintos ángulos adquieren colores de extinción diferentes dando al conjunto una extremada belleza.



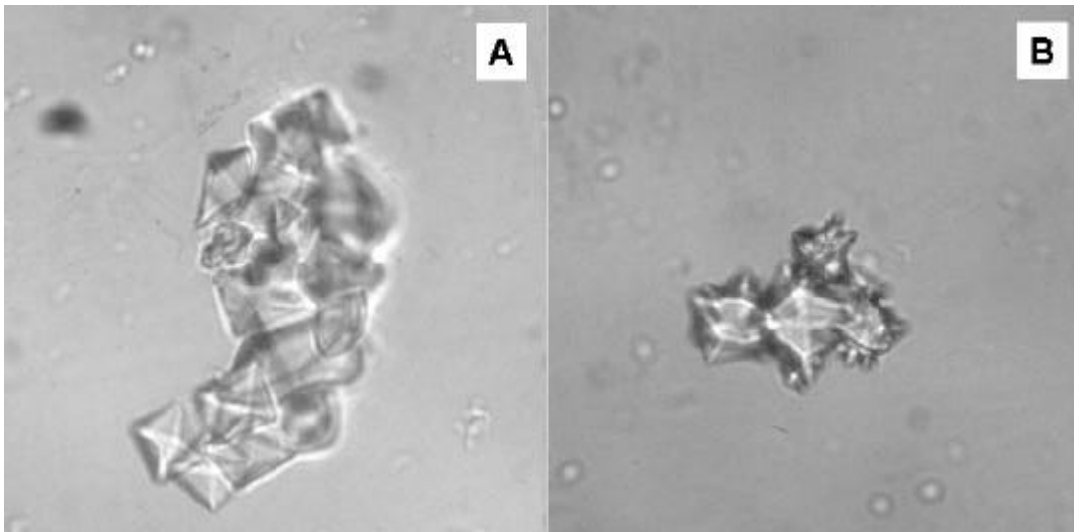
**Foto 9**

Macla gigante (oc. x7, obj. x20, luz polarizada) compuesta en estratos o escalera característica de los cristales de Cistina. Constituye un claro significativo signo de riesgo litiasico que se complementa con la existencia de una hipercistinuria >500 mg/24h.



**Foto 10**

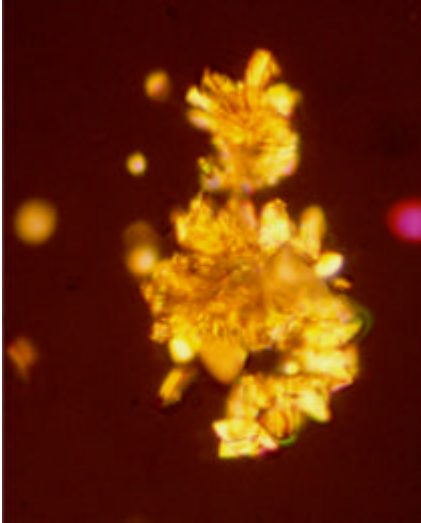
Macla gigante (oc. x7, obj. x20, contraste de fases) de Brushita (Fosfato cálcico hidrogenado) compuesta por la unión sobre un punto central de los primas monoclinicos. Hallazgo característico en los casos de litiasis por Brushita y asociado a hipercalcemia e hiperoxaluria.



**Foto 11**

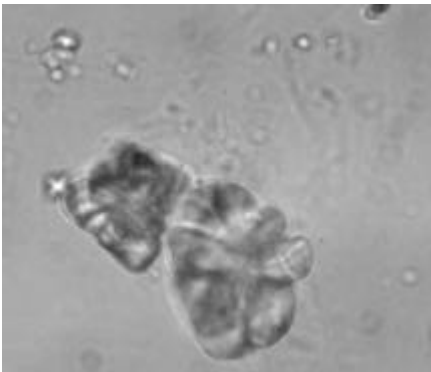
A – Agregado (oc. x7, obj. x20) de cristales de Oxalato cálcico dihidratado.

B - Agregado (oc. x7, obj. x20) de maclas de cristales de Oxalato cálcico dihidratado. Constituye el máximo riesgo litogénico.



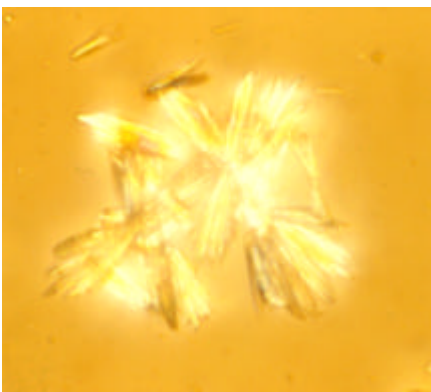
**Foto 12**

Agregado gigantesco (alrededor de 500 $\mu$ m) (oc. x7, obj. x10, luz polarizada) de cristales de ácido urico. Muy alto riesgo litogeno.



**Foto 13**

Agregado (oc. x7, obj. x40) de maclas de Oxalato cálcico monohidratado. Muy relacionado con litiasis e hiperoxalurias.



**Foto 14**

Agregado gigantesco (oc. x7, obj. x10, luz polarizada) de maclas de Indinavir. Su visión constituye el máximo riesgo para una litiasis.

Trabajo revisado y actualizado del publicado con el mismo título en :

Act Fund Puigvert 1999;18(3):135-48

Correspondencia a : F. Dalet  
Departamento de Microbiología  
Instituto de Uro-Nefro-Andrología  
Fundación Puigvert  
C/ Cartagena 340  
08025 – BARCELONA (ESPAÑA)

TF : 93.416.97.00

FAX : 93.416.97.30

E-Mail : [secrecomun@fundacio-puigvert.es](mailto:secrecomun@fundacio-puigvert.es)