

## ARTÍCULO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

**Litiasis de origen genético: el aporte de la espectroscopía infrarroja como herramienta diagnóstica**

Genetic lithiasis: the contribution of infrared spectroscopy as a diagnostic tool

**Arminda Giménez<sup>1</sup>**, **Patricia Funes<sup>1</sup>**, **Dominich Granado<sup>1</sup>**, **Lourdes Rivas<sup>1</sup>**, **Liliana Sosa<sup>1</sup>**, **Irene Ruíz<sup>1</sup>**, **Gloria Echagüe<sup>1</sup>**, **Esteban Ferro<sup>2</sup>**, **Rosa Guillén<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup> Universidad Nacional de Asunción, Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. San Lorenzo, Paraguay.<sup>2</sup> Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Cátedra de Bioquímica. Asunción, Paraguay.**Correspondencia:** Rosa Guillén; correo electrónico: [rnguillen@gmail.com](mailto:rnguillen@gmail.com)**Editor responsable:** Dra. Miriam Espinola-Canata**Cómo referenciar este artículo:** Giménez A, Funes P, Granado D, Rivas L, Sosa L, Ruíz I, Echagüe G, Ferro E, Guillén R. Litiasis de origen genético: el aporte de la espectroscopía infrarroja como herramienta diagnóstica. Rev. salud publica Parag. 2022; 12(1):32-38.

Recibido el 07 de febrero de 2022, aprobado para publicación el 02 de marzo de 2022

**RESUMEN**

Las litiasis de origen genético son causadas por patologías hereditarias raras, en las que la acumulación de compuestos en orina se asocia con la formación de cálculos urinarios recurrentes, generando consecuencias perjudiciales para el paciente. La espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) es una metodología de referencia en el análisis y la identificación inequívoca de compuestos presentes en los cálculos urinarios. El presente estudio tuvo el objetivo de describir el empleo de la técnica FTIR y su importancia como herramienta diagnóstica de las litiasis de origen genético en el Paraguay. El diseño fue observacional descriptivo y fueron analizados mediante FTIR cálculos urinarios provenientes de 740 pacientes con datos demográficos y clínicos. Del total, 104 fueron niños y 636 adultos. Se identificaron cálculos relacionados a patologías genéticas en 7 (0,9%) pacientes, siendo 5 de cistina y 2 de xantina, permitiendo el diagnóstico definitivo de cistinuria y xantínuria, respectivamente. La localización más común de los cálculos fue el riñón, el modo de eliminación más frecuente la cirugía y el de mayor tamaño tuvo 24x19x13 mm, siendo considerado como voluminoso. Fueron remitidos cálculos del primer episodio de 5 pacientes y de recidiva de 2 pacientes. El diagnóstico preciso de estas litiasis genéticas pudo realizarse gracias a la técnica FTIR, que permitió el conocimiento de la causa subyacente y orientar la elección de medidas terapéuticas específicas abocadas a disminuir el riesgo de recidivas y mejorar el nivel de vida de los pacientes afectados.

**Palabras clave:** Litiasis, FTIR, cistina, xantina, Paraguay.**ABSTRACT**

Lithiasis of genetic origin is caused by rare hereditary pathologies, in which the accumulation of compounds in urine is associated with the formation of recurrent urinary stones, generating detrimental consequences for the patient. Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) is a reference methodology in the analysis and unambiguous identification of compounds present in urinary calculi. The aim of this study was to describe the use of the FTIR technique and its importance as a diagnostic tool for genetic lithiasis in Paraguay. The design was observational descriptive and was analyzed by FTIR urinary stones from 740 patients with demographic and clinical data. Of the total, 104 were children and 636 adults. Stones related to genetic pathologies were identified in 7 (0,9%) patients, 5 of cystine and 2 of xanthine, allowing the definitive diagnosis of cystinuria and xanthinuria, respectively. The most common location of the stones was the kidney, the most frequent form of removal was surgery and the largest had 24x19x13 mm, considered as voluminous. Were submitted stones of the first episode of 5 patients and recurrence of 2 patients. The accurate diagnosis of these genetic lithiasis was possible by means of the FTIR technique, which allowed knowledge of the underlying cause and to guide the choice of specific therapeutic measures aimed at decreasing the risk of recurrence and to improve the standard of living of patients.

**Keywords:** Lithiasis, FTIR, cystine, xanthine, Paraguay.

## INTRODUCCIÓN

Las litiasis de origen genético se encuentran asociadas a enfermedades metabólicas hereditarias poco comunes<sup>(1)</sup>. Las personas que padecen este tipo de patologías suelen sufrir su primer episodio de litiasis a edades tempranas, generalmente en la primera década de la vida, siendo frecuente la aparición varios episodios litiásicos debido a la agresividad y elevada tasa de recidivas que pueden conducir una falla renal terminal y la pérdida del riñón, con graves efectos en su calidad de vida<sup>(2)</sup>.

En este contexto, es esencial la instauración del tratamiento específico para evitar las consecuencias devastadoras. Debido a la base genética de la afección, el tratamiento debe ser aplicado de por vida y para implementarlo se requiere el diagnóstico oportuno de la patología<sup>(2,3)</sup>.

Las litiasis de origen genético se asocian a fallas en el metabolismo o en el transporte de diversas sustancias. Incluyen por ejemplo a la cistinuria, hiperoxaluria primaria, xantínuria, entre otras. En estos casos los cálculos se forman por la acumulación y cristalización urinaria de compuestos específicos, como el oxalato de calcio monohidratado en la hiperoxaluria primaria, cistina en la cistinuria, xantina en la xantínuria y 2,8 - dihidroxiadenina en la deficiencia de adenina fosforribosiltransferasa, por lo que la identificación de los componentes del cálculo es esencial para el diagnóstico<sup>(1)</sup>.

La presencia de cálculos de cistina a nivel del tracto urinario se asocia a episodios de alta recurrencia y puede generar obstrucción, infección urinaria, hasta llevar a una enfermedad renal crónica. El hallazgo de este tipo de cálculos es diagnóstico de la cistinuria<sup>(4,5)</sup>. Esta enfermedad con base autosómica recesiva cuya prevalencia mundial es de aproximadamente 1 en 7000, se caracteriza por una acumulación de la cistina, lisina, arginina y ornitina en la orina, debido a un defecto en la reabsorción epitelial de estos aminoácidos a nivel del riñón y el tracto gastrointestinal, con un riesgo de precipitación y formación de cálculos urinarios de cistina debido a su baja solubilidad urinaria<sup>(4)</sup>.

La espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) constituye una poderosa herramienta que permite la identificación de los componentes de los cálculos urinarios. Esta metodología es considerada como una técnica de referencia internacional en el análisis de los cálculos, pues permite distinguir de manera inequívoca al compuesto presente y de esta manera realizar el diagnóstico definitivo de la patología genética<sup>(6-8)</sup>.

Debido a las implicancias clínicas de este tipo de litiasis para los pacientes afectados, el aporte del diagnóstico preciso se considera invaluable. En este trabajo presentamos el uso de la técnica de FTIR como herramienta de diagnóstico de litiasis genéticas en Paraguay.

### Objetivo

Describir el empleo de la técnica FTIR y su importancia como herramienta diagnóstica de las litiasis de origen genético en Paraguay.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Diseño de estudio y población

El diseño del estudio fue observacional descriptivo de corte transversal con muestreo no probabilístico de casos consecutivos, en el que se incluyeron cálculos urinarios provenientes de pacientes paraguayos de ambos sexos que concurrieron al Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (IICS) con pedido médico de análisis morfológico de los cálculos en el periodo comprendido entre el año 2006 a mayo del 2021 y que se encontraban preservados en el biobanco de la línea de investigación de litiasis renal del departamento de Bioquímica Clínica del IICS. Fueron incluidas muestras de cálculos urinarios provenientes de 740 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión del presente estudio. Los datos demográficos y clínicos de los pacientes se obtuvieron de registros secundarios correspondientes a la encuesta que se realiza de rutina ante el pedido médico de análisis de cálculos.

### Asuntos éticos

Este trabajo contó con la aprobación del Comité Científico y de Ética del IICS (código P31/2019). En el presente estudio todos los datos personales de los pacientes fueron mantenidos en estricta confidencialidad, manejados con códigos e introducidos en una base de datos con acceso exclusivo de los investigadores del proyecto. No se requirieron muestras biológicas adicionales que las necesarias para métodos de diagnósticos rutinarios y solicitados por los médicos tratantes y no constituyó ningún riesgo para la salud de los pacientes.

### Recolección de datos clínicos y demográficos

Los datos clínicos y demográficos de cada paciente fueron obtenidos a partir de fichas de encuestas proveídas por el IICS, realizadas en el momento de la remisión de las muestras para su análisis.

### Análisis morfoconstitucional de los cálculos urinarios

Se realizó el análisis morfoconstitucional empleando la lupa estereoscópica (Motic SMZ 140, China) y los cálculos fueron clasificados en tipos morfológicos mediante la aplicación del protocolo y criterios descritos por Daudon y colaboradores<sup>(9)</sup>.

Posteriormente se llevó a cabo el análisis FTIR aplicando la técnica de la pastilla traslúcida de bromuro de potasio (J.T. Baker, India). La pastilla de cada muestra fue analizada en los espectrofotómetros infrarrojos Nicolet iS5 (Thermo Scientific, EE. UU.) e IRPrestige 21 (Shimadzu, Japón) en el rango espectral de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$  para la obtención del espectro infrarrojo que fue comparado con espectros patrón de bibliotecas publicadas por Nguyen y Daudon de forma a identificar la composición del cálculo<sup>(10)</sup>.

### Asuntos estadísticos

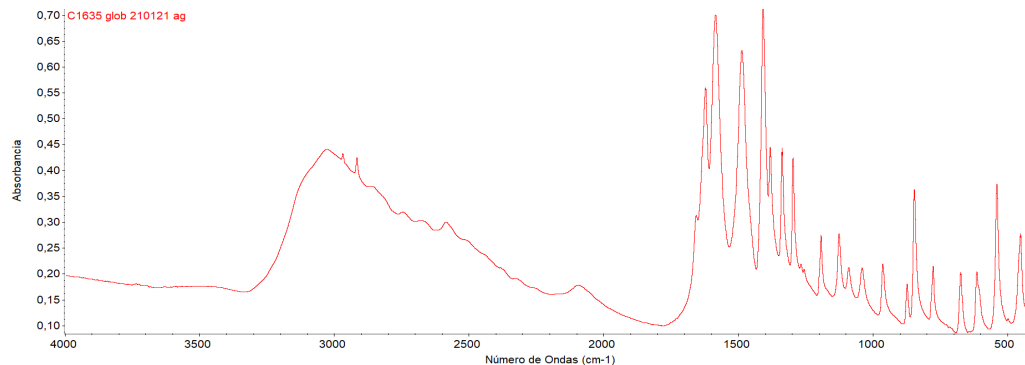
Los datos obtenidos fueron almacenados en una base de datos utilizando una planilla electrónica (Microsoft Excel, 2016). El análisis estadístico se realizó aplicando herramientas de

estadística descriptiva y los resultados cuantitativos fueron presentados mediante frecuencias absolutas, porcentajes, medias y desviaciones estándar.

**RESULTADOS**

Del total de pacientes (n=740), el 14% (n=104) fueron niños y el 86% (n=636) adultos. Un total de 7 (0,9%) poseía cálculos de composición asociada a enfermedades genéticas específicas, correspondiendo 5 (0,7%) de ellos a pacientes del sexo femenino y 2 (0,2%) al masculino con una media de edad de 17±13 años.

El análisis FTIR realizado identificó como componente a la cistina en los cálculos de 5 pacientes, generando estos un espectro infrarrojo típico como el que se observa en la Figura 1. La frecuencia general de litiasis genéticas debidas a cistina en el presente estudio fue de 0,7%, siendo 2 (1,9%) provenientes de niños (n=104) y 3 (0,5%) de adultos (n=636), de los cuales 4 pacientes remitieron cálculos del primer episodio y 1 de recidiva. La media de edad de pacientes cistinúricos pediátricos fue de 6±5 y de 30±9 años en adultos. Los datos detallados concernientes a cada una de estas muestras pueden ser observados en la Tabla 1.



**Figura 1.** Espectro infrarrojo característico de los cálculos de cistina

**Tabla 1.** Datos de pacientes con cálculos urinarios de cistina (n=5)

Caso N°	Sexo <sup>a</sup>	Edad	Localización del cálculo	N° de elementos <sup>b</sup>	Dimensiones (mm) <sup>c</sup>	Modo de eliminación	Síntomas	Episodio litíasiaco
1	F	40	Riñón	3	22x18x12	Cirugía	Cólicos	Primero
2	F	25	Riñón	1	5x4x4	Litotricia extracorpórea	Infección urinaria, cólicos	Primero
3	F	25	Riñón	30	11x10x8	NLPC <sup>e</sup>	Sin datos	Recidiva
4	F	10	Riñón	1	24x19x13	Cirugía	Sin datos	Primero
5	M	2	Vejiga	2	23x12x6	Cirugía	Hematuria	Primero

<sup>a</sup>F: femenino; M: masculino.

<sup>b</sup>Cantidad de elementos o fragmentos remitidos por el paciente.

<sup>c</sup>Dimensiones del cálculo urinario, correspondientes a medidas del largo, ancho y profundidad, respectivamente.

<sup>e</sup>En las fichas no constaban los datos de sintomatología correspondientes a 2 de los casos.

<sup>e</sup>Nefrolitotomía percutánea.

**Tabla 2.** Datos de pacientes con cálculos de xantina (n=2)

Caso N°	Sexo <sup>a</sup>	Edad	Localización del cálculo	N° de elementos <sup>b</sup>	Dimensiones (mm) <sup>c</sup>	Modo de eliminación	Síntomas	Episodio litíasiaco
1	M	11	Riñón	1	12x8x6	Cirugía	Hematuria, cólicos	Recidiva
2	F	7	Riñón	1	15x12x7	Cirugía	Cólicos	Primero

<sup>a</sup>F: femenino; M: masculino.

<sup>b</sup>Cantidad de elementos o fragmentos remitidos por el paciente.

<sup>c</sup>Dimensiones del cálculo urinario, correspondientes a medidas del largo, ancho y profundidad, respectivamente.



**Figura 2.** Cálculo urinario de xantina.

Con relación a los síntomas, se observó la presencia de cólicos, infecciones urinarias y hematuria, mientras que no se contó con estos datos en 2 casos. En cuanto a la localización de estos cálculos, se dio a nivel renal preferentemente. Todos los cálculos de cistina requirieron de alguna intervención urológica para su remoción, siendo la más común la cirugía. Los cálculos para cuya extracción se realizaron cirugías tuvieron dimensiones considerables, siendo entre ellos la máxima de 24x19x13 mm y la mínima de 22x18x12 mm.

El caso de recidiva litiásica se observó en un paciente femenino de 25 años de edad (Tabla 1, casos 2 y 3), que había sido sometida a litotricia extracorpórea (LEC) en su primer episodio y en el episodio recidivante tuvo que ser sometida a nefrolitotomía percutánea (NLPC) para remover el cálculo.

Por otro lado, los cálculos de xantina tuvieron una estructura morfológica como la que puede ser observada en la Figura 2 y se detectaron en 2 niños (0,2% de población general, 1,9% de población pediátrica). 1 de sexo masculino y 1 de sexo femenino, con una media de edad de  $9\pm 3$  años. La localización en ambos casos se dio a nivel renal, el modo de eliminación fue la cirugía y la dimensión mayor entre los cálculos fue de 15x12x7 mm. Los detalles relacionados a los pacientes xantínúricos pueden ser observados en la Tabla 2.

## DISCUSIÓN

La frecuencia general de litiasis por cistina en el presente estudio fue similar a lo reportado en Argentina<sup>(11)</sup>, pero menor que en Noruega<sup>(12)</sup>. Mientras que la observada en población

pediátrica fue similar a los datos reportados en Italia y en Estados Unidos<sup>(13,14)</sup>, pero menor que en Portugal<sup>(15)</sup> y superior que en Pakistán<sup>(16)</sup>. Por otro lado, en adultos, este estudio reportó frecuencias mucho menores que en otros países, tales como en Omán y en Italia<sup>(17,18)</sup>.

Los síntomas asociados a este tipo de litiasis pueden tener su inicio a cualquier edad, algunos pacientes pueden desarrollar síntomas a edades tempranas, no obstante, en otros casos esto ocurre en la segunda o la tercera década de la vida<sup>(1)</sup>. En el caso de la cistinuria, la litiasis suele ir acompañada de náuseas, dolor abdominal, hematuria e infecciones urinarias a repetición pudiendo llegar hasta una falla renal que requiera diálisis<sup>(19)</sup>.

La necesidad de aplicación de cirugía abierta en aquellos cálculos de tamaño elevado fue coincidente con lo descrito por un estudio anterior publicado en Paraguay por Guillén y colaboradores, pues los cálculos de tamaño pequeño e inferiores a 10 mm de largo pueden ser eliminados de manera espontánea generalmente, sin embargo, aquellos superiores a 10 mm de largo requieren de algún procedimiento urológico que permita su eliminación, con la aplicación de la cirugía en los mayores a 20 mm<sup>(20)</sup>. No obstante, es un hecho llamativo que pacientes pediátricos hayan sido sometidos a cirugía abierta, debido a las complicaciones propias de este procedimiento a las cuales estuvieron expuestos<sup>(21,22)</sup>.

Si bien el diagnóstico de la cistinuria podría realizarse mediante el análisis de la cristaluria o por el dosaje de cistina en orina, ambos métodos están sujetos a la limitación de que la concentración de cistina varía ampliamente en respuesta a la alimentación, por lo



tanto, estos hallazgos pueden ser intermitentes. Por otro lado, el análisis de la composición del cálculo urinario permite identificar el componente del mismo y realizar el diagnóstico inequívoco<sup>(5)</sup>.

El tratamiento de la cistinuria se realiza mediante medidas aplicadas a la dieta y farmacológicas. El adecuado manejo de la dieta incluye la disminución del consumo de sal y alimentos que contengan aminoácidos metionina y cisteína y el aumento en la ingesta de líquidos, además, se emplean alcalinizantes urinarios como bicarbonato y citrato de forma a aumentar la solubilidad de la cistina, y en caso de que estas medidas no sean efectivas, es posible recurrir a medicamentos tales como la mercaptopropionilglicina o la D-penicilamina<sup>(4,23-25)</sup>. Además, el seguimiento de los pacientes debe ser realizado de forma a verificar el cumplimiento del objetivo de las medidas aplicadas, mediante el examen de la orina buscando que el pH sea mayor a 6,5 y la evaluación de la cristaluria seriada investigando la presencia de cristales de cistina y la determinación del volumen cristalino global para cistina (VCG) donde la meta es lograr valores menores a 3000  $\mu\text{m}^3/\text{mm}^3$  que se asocia a un bajo riesgo de recurrencia<sup>(26,27)</sup>.

En el caso de la xantina, el porcentaje de cálculos hallados con este componente en población general coincidió con lo reportado en Turquía<sup>(28)</sup>, pero en población pediátrica fue menor a lo descrito en Pakistán<sup>(29)</sup>.

La identificación de esta sustancia en los cálculos permitió diagnosticar la xantinuria, un desorden metabólico con una incidencia que varía desde 1 en 6000 a 1 en 69000 personas, causado por el defecto hereditario en la enzima xantina oxidoreductasa, que genera la acumulación de su sustrato, la xantina, cuya insolubilidad se asocia a un elevado riesgo de precipitación y de formación de cálculos en las vías urinarias<sup>(30)</sup>. Se ha descrito que más del 40% de las personas con xantinuria desarrollan urolitiasis y con ello las complicaciones propias de esta patología, que pueden incluir una falla renal que requiera diálisis, trasplantes e incluso conducir a la muerte del paciente<sup>(31)</sup>.

Si bien la xantinuria ha sido reportada como una patología genética poco común en niños, un estudio llevado a cabo por Umair y colaboradores describió un caso de falla renal aguda en un niño de 1 año de edad asociada a estos cálculos recurrentes, lo cual indica la relevancia de un diagnóstico preciso de forma a tomar medidas terapéuticas adecuadas y oportunas<sup>(32)</sup>.

La xantinuria cursa con niveles disminuidos ácido úrico en sangre y en orina, sin embargo, estos hallazgos que no son considerados patológicos de por sí, a menudo pasan desapercibidos en evaluaciones rutinarias. El estudio de las purinas para detectar las altas concentraciones de xantina en la orina no se encuentra disponible a nivel nacional por lo que no puede implementarse como método diagnóstico. Como se muestra en estos casos, fue la formación de cálculos urinarios y su análisis, con la identificación de la xantina como componente lo que permitió el diagnóstico definitivo<sup>(30)</sup>.

En estas situaciones, implementar el manejo correcto es crucial y para el tratamiento de la xantinuria se recomienda aplicar una dieta con bajo contenido de purinas y alto consumo de líquidos

para la prevención de la recurrencia de los cálculos<sup>(30,31)</sup>. Además, puede recurrirse a la administración oral de citrato de potasio para favorecer la excreción de este inhibidor de la cristalización en la orina y prevenir la formación de nuevos cálculos urinarios<sup>(33)</sup>.

En ambos tipos de litiasis genéticas identificadas en este estudio, la presencia de cálculos y su eliminación no se asocia a una cura, en cambio existe una elevada posibilidad de recidivas constantes si no se realiza un diagnóstico oportuno y un manejo adecuado del paciente afectado, acarreado con ello una disminución en la calidad de vida, aumento de gastos en internación, y la necesidad de múltiples intervenciones quirúrgicas que puede contribuir al daño renal y a la necesidad de extirpación del riñón afectado<sup>(23,24)</sup>.

Para instaurar el manejo adecuado de estas patologías es necesaria la identificación correcta de la etiología, momento en el cual el papel que cumple el laboratorio se vuelve invaluable pues permite conocer la causa asociada a las litiasis mediante el análisis del cálculo<sup>(2)</sup>. La espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) es la técnica aceptada a nivel mundial como referencia para el análisis de los cálculos urinarios debido a sus innumerables ventajas tales como su elevada sensibilidad, capacidad de detectar todos los componentes de los cálculos incluyendo compuestos metabólicos y la ínfima cantidad de muestra requerida para el análisis<sup>(6,34)</sup>.

Por lo tanto, las mediciones mediante FTIR son esenciales en el análisis de los cálculos urinarios, pues brindan información inequívoca sobre la composición del mismo y su etiología, ya que permiten identificar el componente que lo conforma y la fase cristalina presente, proveyendo datos relevantes para el diagnóstico etiológico y la orientación de la selección de la mejor terapia de acuerdo a la condición subyacente<sup>(35,36)</sup>. Tal como en estos casos la determinación de la composición por este método fue clave y permitió identificar a la xantina y la cistina como componentes de los cálculos y diagnosticar la patología asociada en cada caso.

## CONCLUSIONES

La realización del presente estudio permitió describir el empleo y la importancia de la espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) como herramienta diagnóstica de las litiasis de origen genético. Mediante la aplicación de esta técnica se logró identificar 7 casos de litiasis genéticas, sirviendo para el diagnóstico definitivo de las mismas, posibilitando el conocimiento de la causa específica y orientar la elección de las medidas terapéuticas adecuadas en cada caso.

## Colaboración de los autores:

**Arminda Gimenez:** Procesamiento de muestras, cargado de base de datos, análisis estadístico, redacción del borrador de manuscrito. **Patricia Funes:** Análisis estadístico. **Dominich Granado:** Procesamiento de muestras. **Lourdes Rivas:** Cargado de base de datos. **Liliana Sosa:** Cargado de base de datos. **Irene Ruíz:** Cargado de base de datos. **Gloria Echague:** Cargado de base de datos. **Esteban Ferro:** Revisión del manuscrito. **Rosa Guillén:** Diseño del protocolo de investigación, Obtención de acuerdos interinstitucionales y fondos de financiación del

proyecto, procesamiento de muestras y análisis de espectros FTIR, revisión de resultados, redacción del borrador de manuscrito y del manuscrito final.

#### Fuente de financiamiento:

El presente trabajo fue financiado con fondos del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT).

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cochat P, Pichault V, Bacchetta J, Dubourg L, Sabot JF, Saban C, *et al.* Nephrolithiasis related to inborn metabolic diseases. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(3):415–24.
- Edvardsson VO, Goldfarb DS, Lieske JC, Beara-Lasic L, Anglani F, Milliner DS, *et al.* Hereditary causes of kidney stones and chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(10):1923–42.
- Goldstein R, Goldfarb DS. Early Recognition and Management of Rare Kidney Stone Disorders. *Urol Nurs.* 2018;37(2):81.
- Chillarón J, Font-Llitjós M, Fort J, Zorzano A, Goldfarb D., Nunes V, *et al.* Pathophysiology and treatment of cystinuria. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6(7):424–34.
- Eggermann T, Venghaus A, Zerres K. Cystinuria: an inborn cause of urolithiasis. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7(19):1–1.
- Gràcia-García S, Millán-Rodríguez F, Rousaud-Barón F, Montañés-Bermúdez R, Angerri-Feu O, Sánchez-Martín F, *et al.* Por qué y cómo hemos de analizar los cálculos urinarios. *Actas Urol Esp.* 2011;35(6):354–62.
- Williams JC, Gambaro G, Rodgers A, Asplin J, Bonny O, Costa-Bauzá A, *et al.* Urine and stone analysis for the investigation of the renal stone former: a consensus conference. *Urolithiasis.* 2020;49(1):1–16.
- Khan AH, Imran S, Talati J, Jafri L. Fourier transform infrared spectroscopy for analysis of kidney stones. *Investig Clin Urol.* 2018;59(1):32–7.
- Daudon M, Bader C, Jungers P. Urinary calculi: Review of classification methods and correlations with etiology. *Scanning Microsc.* 1993;7(3):1081–106.
- Nguyen Q, Daudon M. Infrared and Raman Spectra of Calculi. Paris: Elsevier; 1997. 349 p.
- Spivacow FR, Del Valle E, Lores E, Rey PG. Kidney stones: composition, frequency and relation to metabolic diagnosis. *Med (Buenos Aires).* 2016;76(6):343–8.
- Kravdal G, Helgø D, Moe MK. Kidney stone compositions and frequencies in a Norwegian population. *Scand J Urol.* 2019;53(2–3):139–44.
- Gabrielsen J, Laciak R, Frank E, McFadden M, Bates C, Oottamasathien S, *et al.* Pediatric urinary stone composition in the United States. *J Urol.* 2012;187(6):2182–7.
- D'Alessandro M, Gennaro G, Tralongo P, Maringhini S. Fourier transform infrared analysis of urinary calculi and metabolic studies in a group of Sicilian children. *Iran J Kidney Dis.* 2017;11(3):209–16.
- Andrade J, Bota S, Francisco T, Santos R, Neto G, Abranches M. Nephrolithiasis in a portuguese pediatric population. *Port J Nephrol Hypertens.* 2018;32(3):258–67.
- Imran K, Zafar M, Fatima N, Ozair U, Sultan S, Hasan S. Chemical composition of stones in paediatric urolithiasis. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2017;29(4):630–4.
- Al - Marhoon M, Bayoumi R, Al Farsi Y, Al Hinai A, Al - Maskary S, Venkiteswaran K, *et al.* Urinary stone composition in Oman: with high incidence of cystinuria. *Urolithiasis.* 2015;43(3):207–11.
- Primiano A, Persichilli S, Gambaro G, Ferraro PM *anue.*, D'Addessi A, Cocci A, *et al.* FT-IR analysis of urinary stones: a helpful tool for clinician comparison with the chemical spot test. *Dis Markers.* 2014;2014:1–5.
- Mattoo A, Goldfarb DS. Cystinuria. *Semin Nephrol.* 2008;28(2):181–91.
- Guillén R, Funes P, Echagüe G. Análisis morfológico de cálculos urinarios voluminosos y colariformes. *Mem Inst Investig Cienc Salud.* 2016;14(2):61–7.
- Barreto L, Jung JH, Abdelrahim A, Ahmed M, Dawkins G, Kazmierski M. Medical and surgical interventions for the treatment of urinary stones in children. *Can Urol Assoc J.* 2019;13(10):334–41.
- Döven SS, Delibaş A, Taşkınlar H, Naycı A. The impact of surgical intervention on renal function in cystinuria. *J Bras Nefrol.* 2018;40(3):256–60.
- Streeper NM, Wertheim ML, Nakada SY, Penniston KL. Cystine stone formers have impaired health-related quality of life compared with noncystine stone formers: A case-referent study piloting the Wisconsin stone quality of life questionnaire among patients with cystine stones. *J Endourol.* 2017;31(S1):S48–53.
- Siener R, Bitterlich N, Birwé H, Hesse A. The impact of diet on urinary risk factors for cystine stone formation. *Nutrients.* 2021;13(2):1–10.
- Grases F, Costa-Bauzá A, Prieto RM. ¿Se puede realmente prevenir la litiasis renal? Nuevas tendencias y herramientas terapéuticas. *Arch Españoles Urol.* 2017;70(1):91–102.
- Guillén Fretes RM. Litiasis renal en Paraguay: herramientas laboratoriales en la identificación de etiología y seguimiento del paciente litiasico. *Mem Inst Investig Cienc Salud.* 2018;16(2):3–5.
- Frochot V, Daudon M. Clinical value of crystalluria and quantitative morphoconstitutional analysis of urinary calculi. *Int J Surg.* 2016;36(Pt D):624–32.
- Karabacak OR, Dilli A, Saltaş H, Yalçinkaya F, Yörükoğlu A, Sertçelik MN. Stone compositions in Turkey: An analysis according to gender and region. *Urology.* 2013;82(3):532–8.
- Zafar M, Ayub S, Tanwri H, Naqvi S, Rizvi S. Composition of urinary calculi in infants: a report from an endemic country. *Urolithiasis.* 2018;46(5):445–52.
- Sebesta I, Stiburkova B, Krijt J. Hereditary xanthinuria is not so rare disorder of purine metabolism. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids.* 2018;37(6):324–8.
- Grases F, Costa-Bauzá A, Roig J, Rodríguez A. Xanthine urolithiasis: Inhibitors of xanthine crystallization. *PLoS One.*

2018;13(8):1–8.

32. Umair M, Hussain SZ, Khan A, Murtaza B, Rehman OF, Nawaz M. Pure xanthine pediatric urolithiasis: A cause of acute renal failure. *Urol Case Reports*. 2021;34(1):1–3.

33. Kaaroud H, Harzallah A, Sayhi M, Bacha M, Khadhar M, Goucha R, *et al.* Inherited kidney stones: A nephrology center experience. *Prog en Urol*. 2019;29(16):962–73.

34. Grases F, Costa-Bauzá A, Ramis M, Montesinos V, Conte A. Simple classification of renal calculi closely related

to their micromorphology and etiology. *Clin Chim Acta*. 2002;322(2):29–36.

35. Denner S, Sobrero S, Fernández V, Brissón C, Marsili S, Taher H, *et al.* Espectroscopía Infrarroja Aplicada al Análisis de los Cálculos Urinarios. *Fabicib*. 2008;12:211–9.

36. Daudon M, Dessombz A, Frochot V, Letavernier E, Haymann JP, Jungers P, *et al.* Comprehensive morpho-constitutional analysis of urinary stones improves etiological diagnosis and therapeutic strategy of nephrolithiasis. *Comptes Rendus Chim*. 2016;19(11–12):1470–91.