



**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS
AVANZADOS DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**

Unidad Mérida

DEPARTAMENTO DE FÍSICA APLICADA

**“Caracterización morfológica y estructural de
cálculos renales de la población del Estado de
Yucatán”**

TESIS

Que presenta:

Teresa Noemi Cruz May

Para obtener el grado de

Doctor en Ciencias

en

Fisicoquímica

Director de Tesis:

Dra. Patricia Quintana Owen

Mérida, Yucatán, México

Mayo de 2022

AGRADECIMIENTOS

A mis sinodales por su tiempo invertido en la revisión de esta tesis, por sus valiosos comentarios y aportaciones.

A la Dra. Patricia Quintana por ser la líder del proyecto, por sus comentarios y consejos, así como marcar la pauta para avanzar en mi investigación.

Al Departamento de Urología del Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, en especial al Dr. Juan Pablo Flores Tapia (jefe del Departamento de Urología) por hacer posible este proyecto, y al Dr. Mario Basulto Martínez por su aportación a la investigación.

Al Dr. Joelis Rodríguez por su valioso trabajo en el área de cristalografía, así como por su tiempo invertido en compartir su conocimiento conmigo, para poder completar parte de esta investigación.

A la M. en C. Amalia Herrera primero por su importante labor la recolección y selección de los datos estadísticos y poblacionales de la investigación gracias al Programa de Jóvenes Construyendo el Futuro y por último por su valiosa amistad.

Al M.C. Daniel Aguilar Treviño por el apoyo técnico en DRX y a la M.C. Dora Huerta por el apoyo técnico en SEM y a todos los técnicos que apoyaron en la realización de los análisis.

Al Laboratorio Nacional de Nano y Biomateriales (FOMIX-Yucatán 2008-108160, CONACYT LAB-2009-01-123913, CONACYT No: 188345 y 204822); por su apoyo financiero al proyecto.

A la Srita. Zhirnay Rodríguez por su gran apoyo durante los trámites académicos y su gran paciencia para explicar los procedimientos de estos trámites.

Al Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Unidad Mérida; por todo el apoyo recibido durante este periodo de tiempo.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología; por el apoyo económico brindado para la realización de mis estudios de posgrado. CVU 705495.

Gracias a Dios por permitirme concluir esta etapa junto a mi familia y su gran apoyo, ya que sin ellos no sería posible realizar este trabajo, en especial a mis hijos por su paciencia y ser la gran motivación de mi vida.

Y a todos aquellos que de algún modo aportaron su granito de arena con la finalidad de concluir esta investigación de manera satisfactoria.

.

RESUMEN

Actualmente en Yucatán existe una alta prevalencia de litiasis, por lo que alrededor del 10% de la población sufre este padecimiento que deteriora la calidad de vida de la población maya del estado de Yucatán, aunado a esta problemática existe muy poca información al respecto de las características de la litiasis en esta región. La litiasis urinaria ha cobrado relevancia a nivel mundial, y es importante analizar la composición de los cálculos renales e identificar los minerales que los componen, así como la etiología de esta enfermedad para desarrollar medidas profilácticas adecuadas. En consecuencia, es necesario un estudio fisicoquímico de las características estructurales de los cálculos renales dentro de la población endémica de Yucatán, que contribuya al análisis multidisciplinario de la litiasis. El presente trabajo consistió en el análisis de 88 fragmentos de cálculos renales de la población Maya en Yucatán a través de diferentes técnicas analíticas como difracción de rayos X, espectroscopia e infrarrojo, microscopia óptica y electrónica de barrido y termogravimetría. Con el análisis microscópico fue posible identificar las formas características de agregación de los cristales, romboédricos y octaédricos para los oxalatos, porosas para los fosfatos y amorfos para los uratos, además se obtuvo su composición elemental mediante EDS. Se aplicó un análisis semicuantitativo a 88 muestras por difracción de rayos X y a través de la base de datos del ICDD, se comparó con el análisis cuantitativo realizado por el método de Rietveld en 22 muestras de piedras de riñón seleccionadas para ese propósito. Las fases fueron clasificadas en oxalatos, ácido úrico, fosfatos y composición mixta. Los componentes principales fueron los oxalatos y fosfatos tanto en el semicuantitativo como el cuantitativo con un 38% y 33.3%, respectivamente. Además, la urecita y la composición mixta representaron el 23.8% y 4.9%, respectivamente. El tamaño de cristalito de las fases se encuentra en el intervalo para la whewellita de 62-105 nm, weddellita 77-162 nm, hidroxiapatita 8-70 nm, para estruvita y ácido úrico los tamaños variaron entre 48-85 nm y 65-78 nm, respectivamente. Los análisis por termogravimetría y espectroscopía infrarroja revelaron que existe la presencia de compuestos orgánicos muy probablemente de origen celular. La morfología de algunos litos permitió realizar un análisis de fases por capas donde se observó que las más cercanas al núcleo presentan mayor cristalinidad

y difieren ligeramente en la proporción de las fases. El análisis estadístico muestra que los fosfatos y los oxalatos son los grupos de mayor prevalencia entre la población Maya de Yucatán; principalmente fueron los adultos de 30-59 años y el sexo más afectado fue el femenino.

De acuerdo con los datos estadísticos recolectados en el periodo 2017 y 2018 de la base de datos del Hospital de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, la mayor prevalencia de casos de urolitiasis intervenidos quirúrgicamente fue mayor en los municipios de Quintana Roo, Tahmek, Chicxulub Pueblo y Teya. Una comparación con el mapa de la dureza del agua del estado de Yucatán sugiere que no existe una relación directa entre este parámetro de la calidad del agua y la alta prevalencia de la litiasis urinaria.

Este trabajo cumplió con identificar la composición de los cálculos renales de los diferentes pacientes, así como su estructura y morfología para entender el proceso de formación del cálculo renal, y aportar información valiosa para determinar la etiología de la urolitiasis en la región del Estado de Yucatán. Estos estudios contribuyen a conocer la relación entre las características de este padecimiento y la composición del cálculo, y brindar apoyo a los pacientes recurrentes de la litiasis urinaria con técnicas apropiadas de acuerdo con cada caso particular.

ABSTRACT

At present in the state of Yucatán there is a high prevalence of urinary lithiasis, about ten percent of the total population suffer this illness, therefore lithiasis reduces the life quality in the Maya population. Urinary lithiasis has become relevant worldwide, and it is important to analyze the composition of kidney stones and identify the minerals that compose them, as well as the etiology of this disease to develop adequate prophylactic measures. Consequently, a physicochemical study of the structural characteristics of kidney stones within the endemic population of Yucatan is necessary, which contributes to the multidisciplinary analysis of lithiasis. The present work consists of the analysis of 88 kidney stone fragments from patients of the Maya population in Yucatan through X-ray diffraction, infrared spectroscopy, optical microscopy, scanning electron microscopy and thermogravimetric analysis. The microscopical observations give a variety of crystal forms, like octahedric and tetrahedric crystal for oxalates, porous structures for phosphates and amorphous forms or urate type calculi, in addition, the elemental composition was obtained by EDX analysis. A semi-quantitative phase analysis was applied by X-ray diffraction to 88 samples and were compared with the quantitative phase analysis, calculated by the Rietveld refinement method in selected 22 kidney stones. Results were classified into oxalates, uric acid, phosphates, and mixed compounds. In the semi-quantitative analysis by XRD the main compounds were oxalates (36.4%) and phosphates (37.5%), very similar to the ones obtained by Rietveld refinement which revealed that oxalates (38.1%) and phosphates (33.3%) were the main phases. Average crystallite size of the mineralogical phases was measured, and it was found that whewellite ranges between 62-105 nm, weddellite 77-162 nm, hydroxyapatite 8-70 nm, struvite and uric acid varied between 48-85 nm and 65-78 nm, respectively. Thermogravimetric analysis and infrared spectroscopy give information about the presence of organic compounds probably related to cellular tissues. The morphology of some renal calculi allowed to do a layer analysis by XRD and FT-IR technics which contribute important information about the crystallization process, because the inner layers show that the mineral phases have a higher crystallization. Statistical analysis showed that phosphates and oxalates were the most

abundant mineral phases in Maya population, another important data was that higher incidence in 30-59 years adults and a higher incidence in women.

According to the statistical data during the 2017 and 2018 provided by the High Specialty Hospital of the Yucatan Peninsula, the highest prevalence of surgically treated urolithiasis cases was in the municipalities of Quintana Roo, Tahmek, Chicxulub Pueblo and Teya. A comparison with the water hardness map of Yucatán suggests that there is no direct relationship between the water quality parameter and the high prevalence of urinary lithiasis.

This work allowed us to identify the composition of kidney stones from different patients, as well as their structure and morphology to understand the process of kidney stone formation and provide valuable information to determine the ethiology of urolithiasis in the region of the States of Yucatan. These studies help to understand the relationship between the characteristics of this condition and the composition of the stone and provide support to recurrent patients with urinary lithiasis with appropriate techniques according to each case.

Contenido

RESUMEN	v
ABSTRACT	vii
INTRODUCCIÓN	13
CAPITULO 1_LITIASIS URINARIA	15
1.1 El sistema urinario.....	15
1.2 Litiasis urinaria	19
1.3 Historia de la litiasis	24
1.4 Antecedentes sobre el estudio de litiasis	27
1.4.1 Internacional	27
1.4.2 Continente americano.....	36
1.4.3 Nacional.....	39
CAPITULO 2_CONCEPTOS BASICOS DE CRISTALOGRAFIA.....	43
2.1 Generalidades.....	43
2.2 Difracción de rayos X de polvos y el método de Rietveld	48
2.2.1 Utilidad de la difracción de rayos X.....	48
2.3 Refinamiento de estructuras cristalinas por el método de Rietveld.....	49
2.3.1 Parámetros para refinar en el método de Rietveld	52
2.4 Funciones principales del programa Fullproof	53
2.4.1 Funciones de perfil.....	53
2.4.2 Consideraciones para la parte experimental.....	55
2.4.3 Limitaciones del método de Rietveld	56
CAPITULO 3_METODOLOGIA.....	57
3.1 Obtención de los cálculos	57
3.2 Métodos analíticos	57
3.2.1 Estudio morfológico macro y microscópico (MO y SEM/EDS).....	57

3.2.2 Espectroscopía de infrarrojo (FT-IR).....	58
3.2.3 Difracción de rayos X (DRX).....	58
3.2.4 Refinamiento estructural por el método de Rietveld	58
3.2.5 Análisis termogravimétrico.....	59
CAPITULO 4 RESULTADOS	61
4.1 Análisis morfológico óptico y microscópico	61
4.2 Microscopía electrónica de barrido por SEM-EDS	66
4.3 Caracterización espectroscópica FT-IR	74
4.3.1 Infrarrojo estratificado	80
4.4 Difracción de rayos X (DRX)	82
4.4.1 Análisis mineralógico de los cálculos renales por capas	88
4.4.2 Análisis cuantitativo por el método de refinamiento Rietveld	91
4.5 Análisis termogravimétrico	96
CAPITULO 5 DISTRIBUCION DE LA LITIASIS EN LOS MUNICIPIOS DEL ESTADO DE YUCATAN	101
CONCLUSIONES.....	115
PERSPECTIVAS Y TRABAJO A FUTURO.....	119
REFERENCIAS.....	121
ANEXO A: LISTA DE DEFINICIONES	135
ANEXO B: TABLA DE GRUPOS ESPACIALES, REDES DE BRAVAIS Y GRUPOS PUNTUALES.....	137

INTRODUCCIÓN

Actualmente, la prevalencia de litiasis en la población del estado de Yucatán, México es de alrededor del 10%, lo cual representa un grave problema de salud a nivel local, puesto que la calidad de vida de los pacientes con litiasis se ve considerablemente reducida debido a las complicaciones que conlleva [1]. Esta enfermedad genera un tremendo impacto económico debido a los altos costos para el tratamiento de infecciones urinarias frecuentes, intervenciones quirúrgicas y la progresión de la insuficiencia renal crónica, lo que lleva a la pérdida de uno o los dos riñones. En Yucatán el 59.6% de los casos sometidos a nefrectomía es a causa de la litiasis urinaria [2]. En consecuencia, el Sistema de Salud Pública se ve limitado para enfrentar a las necesidades de todos los pacientes, y mucho menos encontrar donantes de órganos.

Los cálculos renales son materiales policristalinos compuestos de diferentes minerales, que han crecido lo suficiente como para no poder ser eliminados de manera natural por el organismo, de tal modo que permanecen en el riñón o dentro del sistema urinario. Este hecho ocurre principalmente porque en el organismo se da el ambiente apropiado para la nucleación y posterior formación de un nido por depósitos de cristales alrededor de un núcleo de manera asintomática para el portador de este padecimiento, presentando dificultad para detectar la presencia de los cálculos renales hasta tener una sintomatología clínica (dolor, sangrado, etc.) o que se desarrollen a un tamaño suficientemente grande para ser detectados por técnicas de imagenología médica [3].

Las principales fases cristalinas y minerales encontradas en los cálculos renales son oxalatos mono y dihidratado, whewellita ($\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) y weddellita ($\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) respectivamente; fosfatos como la brushita ($\text{Ca}(\text{PO}_3\text{OH}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), whitlockita ($\text{Ca}_9\text{Mg}(\text{PO}_3\text{OH})(\text{PO}_4)_6$), estruvita ($\text{Mg}(\text{NH}_4)(\text{PO}_4) \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), hidroxiapatita ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$), hidroxiapatita carbonatada ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_x(\text{CO}_3)_{3-x}(\text{OH})$); y varios otros compuestos derivados del ácido úrico como la uricita, que es ácido úrico anhidro ($\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$), o dihidratado ($\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) y también el urato ácido de amonio también conocido como marchettiita ($\text{NH}_4\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3$).

En México, la composición de los cálculos renales solamente ha sido estudiada en el norte del país, particularmente en Monterrey, Nuevo León. En ese estudio, 475 muestras fueron recolectadas durante 3 años consecutivos y analizadas por cristalografía, de acuerdo con los autores se encontró que la mayoría de los cálculos renales (> 50%) presentaron una composición solo de oxalato de calcio o en combinación con fosfato de calcio [4]. En el sureste de México, en Yucatán los datos proporcionados por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) indican que la prevalencia de litiasis urinaria es mayor respecto a otras zonas del país [2]. Por tal motivo, en este trabajo se analiza por primera vez la composición de los cálculos renales para profundizar acerca de su fisiopatología, para relacionar los datos con el proceso de litogénesis y su relación con la alta prevalencia de este padecimiento dentro de la población del estado de Yucatán. Acorde con las estadísticas del Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán (HRAEPY) se reporta que cerca del 15% de todos sus procedimientos quirúrgicos pertenecen a pacientes de litiasis urinaria, y a su vez estos representan un 90% de los procedimientos realizados por el Departamento de Urología, siendo aproximadamente 2500 pacientes anuales. En esto radica la importancia de estudiar tanto factores externos como internos relacionados a esta enfermedad desde un punto de vista multidisciplinario, que incluye la caracterización estructural de todos los componentes. Este trabajo contribuirá en determinar la composición de los cálculos renales en Yucatán para proporcionar la información que en un futuro permita relacionarlo con causas étnicas y/o genéticas, y de esta manera se podrán definir los tratamientos específicos dentro de la población local, y en años posteriores, modificar hacia acciones de prevención más efectivas.

CAPITULO 1

LITIASIS URINARIA

1.1 El sistema urinario

De acuerdo con el Atlas de Histología [5] el sistema urinario se conforma por varios órganos: los riñones, dos uréteres, la vejiga y la uretra, cuya función principal es regular parte de la homeostasis de los seres vivos al realizar el filtrado de la sangre. Los riñones son dos glándulas que secretan la orina, los uréteres la conducen, la vejiga la almacena y al final la uretra evacua la orina fuera del cuerpo (Figura 1). Los riñones se encuentran a ambos lados, en la parte alta de la pared abdominal, en el retroperitoneo, y en contacto con la última costilla por su cara posterior. Cada riñón presenta un borde convexo y otro cóncavo proyectado hacia la línea media, donde se forma una incisura profunda denominada hilio. Por este sitio entran y salen vasos, nervios, y contiene la parte ensanchada del uréter llamada pelvis renal [5]. El riñón presenta dos polos: superior e inferior.

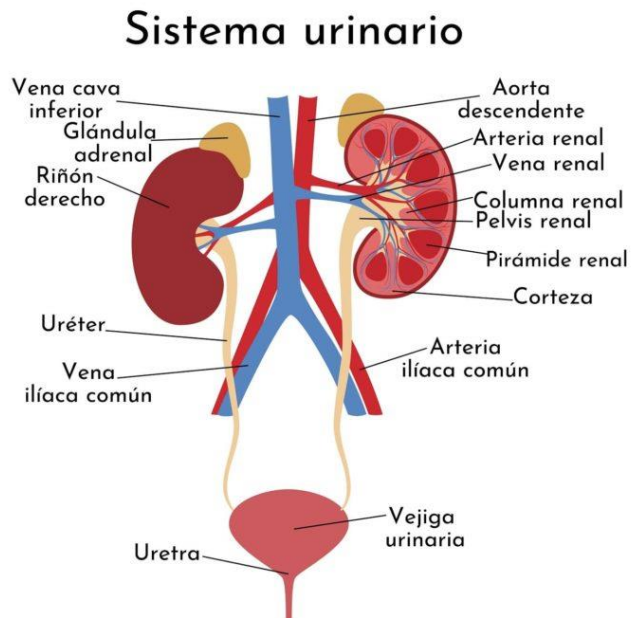


Figura 1 Sistema urinario. (Tomado de <https://www.lifeder.com/sistema-urinario/> consultado 20-12-21)

En el polo superior de cada riñón se localiza una glándula suprarrenal, incluida en una gruesa capa de tejido adiposo [6–8]. Además de la función reguladora y de filtrado, los riñones también poseen una función endocrina, ya que ahí se sintetiza y secreta la renina, que junto con la aldosterona participa en la regulación de la presión arterial; también se secreta la eritropoyetina, que regula la eritropoyesis (formación de eritrocitos), entre otras más. En la Figura 2 se observa un diagrama de las principales partes del riñón, donde se puede distinguir mejor la corteza que es la capa exterior y rojiza, y la médula que se encuentra dentro del riñón.

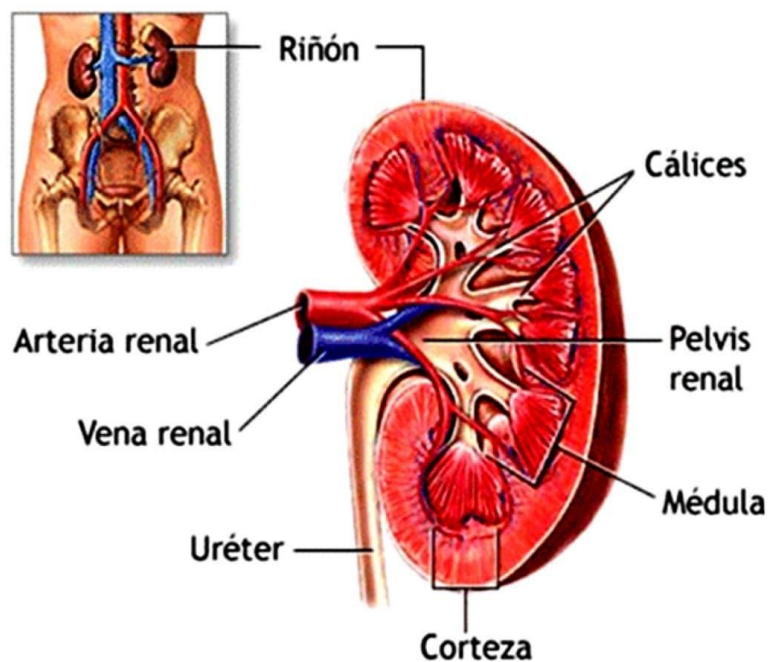


Figura 2 Anatomía del riñón (Tomado de <https://slidetodoc.com/sistema-renal-el-aparato-urinario-o-excretor-es/> consultado 20-12-21)

El aparato urinario tiene una función reguladora, que participa en la conservación de la osmolaridad, volumen hídrico corporal, pH del medio interno y controla el equilibrio ácido-base mediante su función metabólica, capaz de producir amoniaco para evitar la acidificación excesiva de la orina y la sangre.

Como ya se ha visto, los procesos que se producen en el riñón son básicamente de filtración, reabsorción y secreción, los cuales son responsables de que la sangre del cuerpo humano tenga un equilibrio en el pH y la concentración de sustancias

adecuadas. Dentro del ambiente del sistema urinario se pueden encontrar iones de sales solubles que se filtran del organismo, entre ellas se pueden encontrar iones de sodio (Na^+), calcio (Ca^{+2}), potasio (K^+), magnesio (Mg^{2+}) hidronios e hidroxilos y compuestos orgánicos, principalmente urea o ácido úrico [9–11]. En casos de afecciones al riñón o al organismo en general suelen presentarse otros compuestos dentro de la orina, sirviendo de referencia para que los médicos puedan determinar la presencia de una enfermedad en el paciente.

Analizar la orina permite evaluar el buen funcionamiento del cuerpo humano, puesto que sus funciones influyen sobre la homeostasis del organismo siendo útiles para la eliminación de sustancias tóxicas producidas por el metabolismo celular o por otras causas como la ingesta de drogas, medicamentos y alcohol; en un examen general de orina también se evalúa la regulación del control electrolítico para la excreción principalmente de sodio y potasio, así como el equilibrio ácido-base y la presión arterial, a través de la regulación hídrica [9,12,13]. Todo lo anterior señala la importancia de mantener en perfecto equilibrio el ambiente urinario y por ende también el equilibrio general en la sangre.

La variación en la concentración de los componentes de la orina puede traer consigo diferentes afecciones que se mencionarán más adelante, por lo que cuantificar esas variaciones es importante para la medicina, tan importante como el estudio de tejidos o los estudios de sangre. Estas variaciones dentro de la orina como líquido de desecho se pueden medir mediante un análisis general de orina, donde se evalúan los componentes principales y su concentración, así como la presencia de compuestos indeseados. Además revela si existe un desequilibrio en el organismo y ayuda a los médicos a definir las posibles causas de enfermedades relacionadas con el sistema urinario [9]. En el examen general de orina se evalúa el aspecto fisicoquímico y el microscópico. El examen fisicoquímico evalúa las propiedades organolépticas y mediante tiras reactivas se examina: la densidad, pH, glucosa, proteínas, bilirrubina, urobilinógeno, hemoglobina, cuerpos cetónicos y nitritos. El examen microscópico del sedimento urinario evalúa la presencia o ausencia de células, bacterias y componentes cristalinos. Sumado al examen general de orina,

se puede determinar la concentración de iones importantes para la formación de cálculos en el sistema urinario, a partir de un análisis bioquímico que consta de 14 parámetros principales: contenido de sodio (Na), potasio (K), amonio (NH_4^+), calcio (Ca), magnesio (Mg), cloruro (Cl⁻), sulfato (SO_4^{2+}), fosfato (PO_4^{3-}), oxalato ($\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$), citrato ($\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7^{3-}$), urato ($\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3^-$), creatinina, nivel de pH y densidad. De este modo y con los análisis mencionados se puede conocer la proporción que existe entre promotores e inhibidores de la formación de piedras, donde los principales promotores iónicos de los cálculos renales son el oxalato ($\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$), calcio (Ca^{2+}), fosfato (PO_4^{3-}), amonio (NH_4^+) y urato ($\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3^-$); y los principales inhibidores son el magnesio (Mg^{2+}) y el citrato ($\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7^{3-}$), estos dos últimos reducen la posible formación de cálculos, ya que estos componentes entran en interacción competitiva actuando como agentes ligantes o iones de sustitución [14].

Con base en lo anterior se puede observar que el equilibrio del ambiente urinario es muy delicado y depende de muchos factores dietarios, genéticos y de hábitos del individuo, por lo que el sistema urinario se ve afectado fácilmente si no se tienen los hábitos adecuados, incluso si no existe un volumen de orina de al menos 2 L por 24 h; y todo cambio fuera de los parámetros apropiados para el correcto funcionamiento del organismo se ve reflejado en pruebas clínicas de laboratorio. Sin embargo, son muchas y variadas las afecciones que puede padecer el sistema urinario y los riñones; entre las principales se encuentran las infecciones recurrentes, el acumulamiento o precipitación de los iones disueltos por cambios en el pH urinario, piedras en los riñones, y en el peor de los casos falla renal asociada [15–17].

La nefrolitiasis es una enfermedad prevalente en todo el mundo, con tasas que oscilan entre el 7 y el 13% en América del Norte, entre el 5% y el 9% en Europa y entre el 1% y el 5% en Asia; mientras que la incidencia va desde los 5.4 hasta los 80 casos por cada 10,000 habitantes [18,19]. El problema de la litiasis urinaria es que frecuentemente es asintomática y por lo tanto se detecta tardíamente, tiempo suficiente como para que el cálculo crezca y requiera una intervención quirúrgica. Los cálculos son el resultado de trastornos metabólicos, dieta, anomalías del tracto

urinario y predisposición genética, junto con factores externos. Los cálculos a base de oxalato de calcio son los más comunes, menos frecuentes son los de estruvita, ácido úrico y cistina. Por otro lado, los cálculos de estruvita están relacionados con infecciones de tipo bacterianas del tracto urinario, y son más comunes en pacientes con infección del tracto superior [20]. La litiasis urinaria es una definición general para esta enfermedad, existen términos muy similares como la litiasis renal, nefrolitiasis o urolitiasis, aunque a veces se usan indiscriminadamente cada una tiene significado propio. La litiasis renal y nefrolitiasis se refieren a la formación de cálculos o piedras en la cavidad renal o dentro de los riñones, mientras que la urolitiasis se refiere a todo el sistema urinario incluido la vejiga y los conductos, dentro de los cuales también se puede presentar crecimiento de piedras [20,21]. En términos más generales dentro de esta tesis nos referiremos al padecimiento como litiasis urinaria o urolitiasis.

1.2 Litiasis urinaria

La litiasis urinaria (LU) se define como la presencia de uno o más cálculos en las vías urinarias, es de etiología múltiple en la que contribuyen factores hereditarios, ambientales, dietéticos, anatómicos, metabólicos o infecciosos [22]. El problema principal que presenta la urolitiasis es que en las primeras etapas esta enfermedad se desarrolla de forma asintomática y silenciosa, por lo que el paciente se da cuenta de su enfermedad sólo cuando el cálculo ya está formado y comienza a obstruir las actividades normales del organismo o a causar molestias como el cólico renal, el sangrado al orinar y las infecciones recurrentes. El diagnóstico temprano es la mitad del tratamiento exitoso, por lo que el análisis bioquímico de la composición iónica de la orina es muy importante para combatir la urolitiasis, debido a que proporciona un panorama general del equilibrio dentro del sistema urinario, que junto con un registro de sexo, edad y diuresis suele ser la primera herramienta para determinar la presencia de litiasis en el paciente. Muchas veces se requiere del apoyo de la imagenología médica para determinar si existe o no la presencia de un cuerpo extraño dentro de los riñones o el sistema urinario. La combinación de todos los análisis y de estos parámetros puede confirmar la posible formación de cálculos [8,14,23,24].

La LU inicia con un cambio en las condiciones ambientales urinarias y suele pasar por las mismas etapas en casi todos los pacientes:

- 1era etapa: sobresaturación de la orina dentro de las nefronas donde se lleva a cabo el intercambio iónico principal (Figura 3), debido a que la orina consta de diferentes tipos de iones o moléculas, durante esta etapa la orina se convierte en una solución sobresaturada, e incluso se pueden observar cristales en una muestra de orina mediante el microscopio, dado que los componentes tienden a precipitarse con mayor facilidad.
- 2da etapa: germinación cristalina, donde se ha precipitado un grano que se conoce como semilla esto a causa de la etapa 1, y posteriormente comienza su crecimiento, esto puede ocurrir dentro de los túbulos, en la papila o en la médula renal (Figura 3) y por ello algunos iones o moléculas dejarán de estar en solución para formar parte del nuevo sólido.
- 3era etapa: aumento de tamaño de las partículas formadas, ya sea por el crecimiento de los cristales o por su agregación, como suele ocurrir en algunos fenómenos naturales donde después de colocar una semilla cristalina en una solución acuosa desencadena la cristalización, de la misma manera una vez que se ha roto el equilibrio iónico de la orina y se ha favorecido la formación de una semilla, el crecimiento de cristales sobre ésta es prácticamente inevitable.
- 4ta etapa: finalmente ante la formación de una semilla o núcleo cristalino más grande de lo que puede disolverse, los sólidos cristalinos se retienen en un túbulo renal, en la pared de la papila o en las vías urinarias. A partir del núcleo constituido el cálculo crecerá por cristalización local o por aumento de tamaño de los cristales por encima del grado de sobresaturación urinaria, formando posiblemente capas o agregados [25].

Se han identificado 4 diferentes procedimientos de formación de piedras en los riñones: a) la formación en solución en los cálices o sistemas colectores renales; b) crecimiento sobre los conductos de Bellini; c) el crecimiento sobre placas

intersticiales de hidroxapatita (placas de Randall) y d) la formación de microlitos dentro de los ductos colectores medulares [24].

En el primer método propuesto para la formación de cálculos, es decir núcleos cristalinos dentro de la solución de orina, puede deberse a múltiples factores como se ha mencionado en cuanto al desequilibrio de la orina, sin embargo, la evidencia clínica es casi nula. Si bien no significa que no sea así pero los médicos no se explican la formación de cálculos en solución; aunque es bien sabido que los análisis de orina muestran claramente la formación de microcristales [13], las causas de esta teoría señalan que la liberación de células epiteliales puede estar relacionada con la nucleación y posterior crecimiento de los cálculos renales en solución [24,26]. En la Figura 4 la primera vía (1) representa la formación de "partículas libres", ya sea en el sistema de recolección del riñón o a lo largo de la nefrona (asterisco). Por otro lado, hablando de soluciones acuosas, suelen seguir el principio de Le Chatelier por lo que si existen cambios de condiciones en la solución se propiciarán reacciones, para contrarrestar el cambio y alcanzar el equilibrio químico nuevamente; la cristalización de un determinado compuesto tiene lugar cuando las condiciones dentro de un medio, bajo una temperatura, presión y sobresaturación, son energéticamente favorables para que los constituyentes formen uniones permanentes y alcancen nuevamente el equilibrio, y eso podría ocurrir en medio del sistema urinario.

El segundo método (Figura 4) es la formación de cálculos en los ductos de Bellini, la cual, ciertamente es frecuente entre los formadores de cálculos, ya que durante las cirugías se encuentran tapones de cálculos en los ductos de Bellini dilatados, que a veces migran al espacio urinario. La segunda vía requiere que se formen núcleos de cristales en el lumen de una nefrona en los sitios de lesión celular, lo que da como resultado la adhesión y el crecimiento de los cristales. En esta ilustración, la unión del cristal se produjo en la apertura de un conducto de Bellini, y un tapón de material cristalino se proyecta hacia un cáliz menor. Por lo que se puede suponer que debido a la naturaleza de las caras abiertas de tales tapones (Figura 4, camino 2) que están constantemente bañados por orina y por lo tanto expuestos

a oxalato de calcio y fosfato de calcio en gran concentración propiciaría la nucleación de hidroxapatita u oxalato de calcio, produciendo así un cálculo naciente adherido que posteriormente se desprende [24,26,27]. Y una vez que se desprende o incluso adherido podría ir creciendo a medida que las condiciones sean favorables para ello, tales crecimientos excesivos podrían desprenderse y crecer dentro de un cáliz para alcanzar tres o más milímetros y presentarse como el paso de una piedra.

El tercer método propuesto para la formación de cálculos se relaciona con la formación de las placas de Randall (Figura 4), la cual se presenta en las membranas de los conductos de Henle como micro esferulitos en láminas aún sin cristales de hidroxapatita, es decir en forma no cristalina de fosfato de calcio. Una pequeña área de tejido renal se lesiona, lo que conduce a la formación de una calcificación llamada "placa de Randall". Esta pequeña calcificación se encuentra por detrás de la superficie del sistema colector y en la papila renal, luego migra al espacio intersticial de la papila renal y puede actuar como una "semilla" que conduce al desarrollo posterior de un cálculo renal. En la Figura 3 se pueden observar las estructuras del riñón involucradas en la formación de las placas de Randall. Si el epitelio que cubre la placa está dañado, se acumulan cristales de oxalato de calcio. Se cree que el espacio intersticial entre el asa de Henle y la papila es el sitio principal de fijación del cálculo (Figura 4, camino 3) [24,26,28].

La cuarta teoría propuesta para la formación de cálculos renales se limita a la formación de microlitos dentro de los ductos colectores medulares internos y hasta ahora, sólo se han observado en la cistinuria, se trata de pequeñas "piedras" redondas no adheridas dentro de los ductos colectores dilatados. Los microlitos de cistina de aproximadamente 1 a 2 mm de diámetro están presentes en los extremos distales del conducto colector medular interno y se quitan fácilmente si los conductos se perforan con un láser. Los ductos de Bellini también pueden obstruirse con cistina, pero sin estar adheridos dentro de sus túbulos, por lo que se pueden quitar con facilidad [24,26,29].

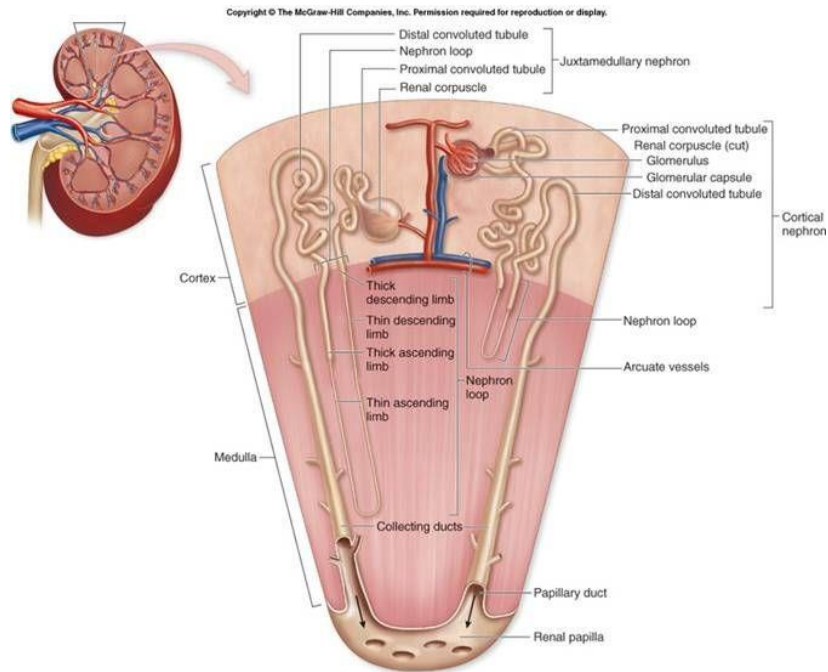


Figura 3 Acercamiento de las nefronas y los segmentos involucrados en la filtración de la sangre por el riñón. (Tomada de <https://slideplayer.info/slide/13775129/> consultado 19-12-21)

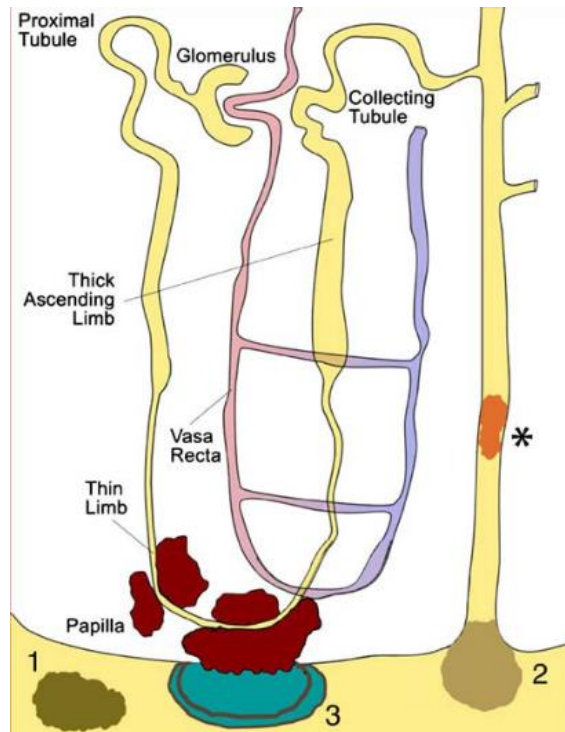


Figura 4 Ilustración de tres vías para la formación y el crecimiento de cálculos renales [26].

De acuerdo con la literatura estas son las principales teorías de formación de cálculos renales, cabe aclarar que incluso una mezcla de estas teorías podría darse como resultado de las individualidades del organismo de cada paciente. Como se mencionó antes, los ductos medulares internos y los conductos de Bellini están muy relacionados pero la principal diferencia entre estos dos caminos es que los cálculos en formación en los ductos de Bellini suelen estar adheridos y por lo tanto dejar evidencia de adherencia en la papila del riñón, mientras que la formación en los ductos internos medulares que se ha observado prácticamente en pacientes de cistinuria suelen ser piedras redondas sin adhesión a las paredes o la papila [24].

1.3 Historia de la litiasis

A lo largo de la historia se han encontrado evidencias del conocimiento de esta enfermedad, se tienen registros de más de 1000 años de antigüedad relacionado con la litiasis urinaria y de vesícula. La historia de la urolitiasis se remonta casi desde el comienzo de la civilización. Se han encontrado momias preservadas de alrededor de 7000 años de antigüedad con este padecimiento. A lo largo de la antigüedad, en la medicina egipcia, mesopotámica y del Lejano Oriente, el paciente necesitaba presentar un síntoma para dar seguimiento hacia el tratamiento. Cuando se presentaba la urolitiasis o litiasis la medicina mesopotámica recomendaba el consumo de algunos minerales como cáscaras de huevos de avestruz [17,30].

Con el tiempo el reconocimiento de la enfermedad, así como el tratamiento y la estandarización del procedimiento necesario para extirpar la piedra del riñón fue mejorando. En la India, China, Babilonia y Grecia se hallaron textos antiguos que describían procedimientos quirúrgicos de litotomía perineal transversal [17]. Este procedimiento se registró en textos griegos del siglo I d.C., en particular los de Rufus de Éfeso, autor de la primera monografía sobre “Enfermedades del riñón y la vejiga” (c. 80- 90 d.C.) [31] y en su descripción antigua más detallada en el séptimo volumen de “De Medicina” (c. 10-20 d. C.) por el enciclopedista Celso (25 a. C.-50 d. C.) [32].

De los mismos textos, Rufus y Celso describen métodos para aliviar el dolor, así como diuréticos naturales provenientes de plantas. También Dioscórides (Siglo I d.C.) describió 29 plantas utilizadas para disolver o facilitar la expulsión natural de

las piedras. Además de los diuréticos mencionados por Rufus, Dioscórides incluye manzanilla, laurel, chirivía, menta, fenogreco, diente de león y ajeno, entre otros. Además de sus propiedades diuréticas, se recomendaron las plantas por supuestas propiedades relajantes musculares (raíz de grava, hortensias) o para aliviar la irritación de las mucosas [17].

Los minerales también fueron recomendados por Galeno, como el polvo que se encuentra en esponjas, y Avicena (980-1037) como las cáscaras de huevo, conchas de caracoles, cenizas de escorpiones. En cuanto a los procedimientos de intervención quirúrgica, debido a la ausencia de las condiciones necesarias para llevarse a cabo, tenían como consecuencia una alta mortalidad y morbilidad. A partir de la aparición de la Escuela de Salerno, los miembros de las órdenes religiosas comenzaron a asumir un papel más importante en la prestación de atención médica y se hicieron conocidos por sus habilidades quirúrgicas. Los monasterios ubicados en un sitio fijo permitían que los enfermos, generalmente los ricos y poderosos, viajaran allí para buscar atención, en lugar de esperar a que los practicantes itinerantes visitaran sus aldeas aisladas. Uno de los paneles de la tumba imperial de Enrique II de Baviera (972-1024) ilustra claramente el papel de los monjes en el "milagro" de cortar para extraer la piedra. Con el creciente interés en la anatomía durante el siglo XVI, la formación quirúrgica comenzó a mejorar y un número cada vez mayor de anatomistas evolucionaron hasta convertirse en cirujanos-anatomistas lo que condujo a un acercamiento gradual entre cirujanos y médicos [17].

Cuando comenzó el análisis de la naturaleza química de los cálculos, se prescribieron por primera vez agentes alcalinizantes (carbonato de potasio, citrato de potasio, carbonato de sodio, óxido de calcio) a los pacientes con gota y a los que tenían cálculos. Posteriormente, a medida que se conoció la composición química de las piedras, se intentaron varios disolventes químicos, pero pronto se abandonaron debido a la irritación y ulceraciones que producían en la vejiga. Con los años se fueron perfeccionando las herramientas y el instrumental médico para poder ejecutar con mayor precisión las intervenciones quirúrgicas, hasta la

invención de los rayos X que sirvió para mejorar la habilidad de localizar la piedra. Además, como consecuencia del avance científico y de las técnicas e instrumental químico, para 1820, se había analizado la composición química de la mayoría de las diferentes formaciones de cálculos (Tabla 1). El siglo XVII y el siglo XVIII había suficiente información para compilar manuales sobre el análisis y composición de piedras cuya precisión y métodos siguen siendo válidos hasta el día de hoy, gracias a un auge en la investigación de varios autores, en particular Alexandre Marcet, relacionada con los cálculos renales (1770-1822) [33,34]. En la Tabla 1 se pueden ver las principales aportaciones de diferentes autores al análisis químico de los cálculos renales.

Tabla 1 Principales contribuyentes al análisis químico de piedras de riñón. Tomada de Eknoyan 2004.

A.S. Marggraf	1709-1782	Extrajo fósforo y fosfato de calcio de la orina.
Carl W. Scheele	1742-1786	Aisló ácido lítico de la vejiga y la orina
Antoine F. Fourcroy	1755-1809	Ácido lítico es ácido úrico
Nicolas L. Vaquelin	1763-1829	Sales de amonio de urato en piedras calcio, magnesio, y fosfato de amonio sales de fosfato triple.
William H. Wollaston	1776-1828	Urato de sodio en pacientes con gota
George Pearson	1785-1828	Ácido oxálico Piedras de óxido de cistina Sales de triple fosfato
Alexander Marcet	1770-1822	Piedras de xantina y su relación con xantínuria familiar. Estudios sobre cistinuria
William Prout	1785-1850	Rol de la urea en la sobresaturación

Nota: Fourcroy y Vaquelin en Francia, Wollaston y Pearson en Inglaterra colaboraron y confirmaron cada uno de los resultados de la tercera columna.

Pronto siguieron los estudios metabólicos y, a mediados del siglo XX, estos estudios comenzaron a proporcionar una base científica para el tratamiento médico de los cálculos. Actualmente, se han hecho varios estudios de composición y comparación con análisis metabólicos o cruce de datos de historial clínico con la epidemiología de las regiones, muy útil para el estudio de esta enfermedad que ha aquejado a la humanidad por milenios [18,35–37].

1.4 Antecedentes sobre el estudio de litiasis

1.4.1 Internacional

La litiasis urinaria se ha caracterizado por estar presente en la historia de la humanidad, sin embargo, aún sigue siendo un mal que aqueja a muchas personas y pareciera ir en aumento en el mundo actual globalizado. Se han llevado a cabo diferentes estudios enfocados en mejorar la cirugía, debido a que no se conoce con certeza los factores que desencadenan el crecimiento de los cálculos, lo común suele ser su extracción.

A partir del desarrollo de la química moderna a finales del siglo XVIII se identificó el primer metabolito, ácido úrico, y para 1799 se pudo aislar la urea por Antoine F. Fourcroy (1755—1809) y Nicolas L. Vaquelin (1763—1829). Durante las siguientes cuatro décadas se descifraron científicamente algunas de las posibles implicaciones clínicas y terapéuticas de estos descubrimientos y los científicos se esforzaron por impulsar el uso de la química para resolver problemas clínicos de la medicina. De este modo, los cálculos urinarios fueron la piedra angular principal de la química clínica. Se hicieron múltiples intentos para caracterizarlos, primero en Suecia y luego en Inglaterra y Francia [33].

Alexander Marcet fue un fisicoquímico del Hospital de Guy interesado en las piedras urinarias, organizó una colección de cálculos renales y publicó su más importante trabajo "*An Essay on the Chemical History and Medical Treatment of Calculous Disorders*" en 1817. William Prout publicó en 1821 "*An Enquiry into the Nature and Treatment of Grave Calculus and other Diseases Connected with a Deranged Operation of the Urinary Organs*" y se concentró en el examen del sedimento urinario y propuso que la presencia de arenilla y cálculos eran variaciones de la misma enfermedad [17,33]. Documentó cuidadosamente el efecto de un cambio en la acidez de la orina sobre el color de su sedimento. La mayor parte de la química detallada de los cálculos urinarios se conocía entre 1810 y 1820. En Gran Bretaña, los manuales de Marcet y Prout habían descrito cómo se podían analizar los cálculos. Por tanto, en teoría, cualquier médico podía obtener información que le ayudara a tratar las piedras urinarias.

Alrededor de 1820 algunas personas publicaron resultados terapéuticos y observaciones basadas en la naturaleza química de los cálculos. J.J. Berzélius (1779-1848) publicó un artículo en 1822 relacionado a la destrucción de cálculos renales con calor. J.L. Prevost (1790-1850) y J.B. Dumas afirmaron que para evitar una operación quirúrgica podría ser posible disolver los cálculos mediante electrólisis. F. Magendie (1783-1855) presentó argumentos químicos sobre cómo la orina debe ser alcalinizada o acidificada, dependiendo de la piedra; también subrayó que debe reducirse la ingesta de proteínas para disminuir el contenido de solutos urinarios [33].

Los estudios químicos se siguieron haciendo durante los años siguientes, para ello se utilizaron métodos químicos de análisis en solución pudiendo identificar los componentes del cálculo renal como iones [38]. Como resultado, los diversos compuestos o cristales de sales de oxalato de calcio, apatita y ácido úrico no se pueden distinguir por separado [37]. Por lo que en 1947, Prein y Frondel introdujeron la microscopía de luz polarizada para la identificación de los componentes cristalinos de los cálculos urinarios, y también fueron los primeros en probar la eficacia de la difracción de rayos X para caracterizar e identificar diferentes cálculos urinarios [39]. Quince años después, Herring informó sobre el uso de esta técnica para estudiar 10,000 cálculos urinarios [40]. Las ventajas de la tecnología de difracción de rayos X es que se puede utilizar para determinar la tasa proporcional de componentes cristalinos particulares responsables de la formación del cálculo y, además, proporciona una herramienta bien organizada y confiable para el análisis de cálculos urinarios [3,40,41].

En 1968 se estudiaron cálculos urinarios de diferentes colecciones y diferentes periodos entre 1770 y 1960 por el método de difracción de rayos X, que en aquel entonces comenzaba a tener un auge en las ciencias y la mineralogía, y se concluyó que a través de los años fueron disminuyendo los cálculos de vejiga e incluso en la postguerra se llegaron a desaparecer en algunos lugares de Europa, además de que se identificaron diferencias en la composición por edad, sexo y distribución geográfica y periodo [42]. En el mismo estudio las personas más jóvenes tenían una

tendencia a cálculos de oxalato, mientras que los adultos de 20 a 80 años tenían una incidencia mayor de cálculos de ácido úrico, y para ese entonces los cálculos de vejiga ya no se presentaban en la población de Gran Bretaña. Durante los años 70 Sutor y colaboradores estuvieron trabajando con la caracterización de los cálculos renales utilizando la técnica de difracción de rayos X como principal apoyo para la determinación de la composición y obtuvieron resultados muy interesantes; primero caracterizaron los cálculos de 979 pacientes de los cuales 175 habían logrado expulsar el cálculo por sí solos, y al analizarlos concluyeron que era más fácil expulsar un cálculo de oxalato puro por ser los más livianos en peso [43]; Sutor también aportó conocimiento sobre la composición de los cálculos de diferentes colecciones de diferentes ubicaciones geográficas como las de Irlanda del Norte, Sudáfrica y de Gran Bretaña obteniendo diferencias en composición entre poblaciones, edad y sexo, y demostrando la utilidad de la difracción de rayos X [44–47].

Con relación a los estudios de espectroscopia infrarroja, que consiste en irradiar la muestra mediante pulsos de láser IR para causar vibraciones atómicas; los espectros de absorción de la piedra se registran y analizan para determinar la composición elemental [48]. La espectroscopia infrarroja (IR) fue aplicada por primera vez al análisis de cálculos por Beischer en 1955 y desde entonces se ha convertido en un método popular y confiable para el análisis cuantitativo de cálculos *in vitro* [37,49]. Otra técnica que se ha utilizado es la termogravimetría (TGA) para analizar cálculos, y los autores respectivos han confirmado su capacidad para producir resultados cuantitativos rápidos y precisos, en 1976 Rose *et. al* analizaron 502 cálculos renales y con la obtención de sus resultados rápidos y cuantificables determinaron las proporciones de oxalato de calcio mono y dihidratado [50,51].

A lo largo de la década de los 80's el análisis de las piedras o cálculos renales volvió a retomar la idea de la litogénesis y el proceso de formación de los cálculos, así como su composición y posible tratamiento. En 1988 Wandt *et. al* al evaluar los elementos traza de cálculos urinarios, concluyeron que el análisis de difracción de rayos X proporciona datos elementales cuantitativos precisos que se pueden utilizar

en estudios destinados a determinar la composición de la piedra [52]. Desde el punto de vista médico, el análisis cuantitativo de cada componente mineral de los cálculos renales y de su distribución espacial aporta una información muy importante para determinar el origen del cálculo y su tratamiento [37]. Asimismo, en algunas nefrolitiasis específicas y agudas como la cistinuria y la deficiencia de adenina fosforribosiltransferasa, el análisis de cálculos suele ser la forma más rápida y fiable de diagnóstico [10,11]. Los trabajos en difracción de rayos X fueron complementarios para conocer más acerca de la composición de los minerales que constituyen los litos urinarios, Torres Ramirez *et. al*, evaluaron 804 cálculos renales mediante difracción de rayos X, espectroscopia de infrarrojo, método químico cualitativo y microscopía y obtuvieron resultados que indicaban que el 51.32% de los pacientes formaron cálculos esencialmente oxálicos, el 28.31% úricos, el 19.46% fosfatados y el 0.44% de cistina, en una población española y son comparables a los resultados obtenidos por Sutor para países industrializados [46,53].

Durante los años que siguieron se emplearon varias técnicas y métodos para la caracterización e identificación de la composición de los cálculos. En 1995 surgió la tomografía computarizada reportada por primera vez por Smith *et. al*, la cual brindaba imágenes más precisas de los cálculos renales y se convirtió en la herramienta por excelencia para diagnosticar a todos los pacientes con cólicos renales [38]. Por otro lado, se siguieron mejorando las técnicas de espectroscopia de infrarrojo, la difracción de rayos X, la termogravimetría, entre otras, para poder brindar un estudio cuantitativo y cualitativo con mayor exactitud. Para 1995 Gould informó acerca de técnicas de IR mejoradas para analizar cálculos urinarios [38]. Posteriormente, la aplicación combinada de la técnica de espectroscopia IR y Raman al análisis de cálculos urinarios, utilizada por Carmona *et. al* en 1997, propusieron que algunas de las bandas características son muy útiles para fines analíticos, lo que sugiere además la adaptabilidad de los métodos de espectroscopia al análisis rutinario de cálculos [54]. Paluszkiewicz *et. al*, en el mismo año relacionaron la composición estructural de los cálculos renales, determinada por FT-IR y FT-Raman, con la composición elemental de los cálculos

determinada mediante espectroscopia de emisión de rayos X inducida por protones y emisión atómica [37]. La espectroscopia Raman comenzó a tomar importancia para este tipo de estudios, ya que presenta ventajas muy parecidas al infrarrojo y puede utilizarse como complemento de otras técnicas para el análisis de cálculos [37]. En 1999 Grases *et. al*, estudiaron el papel que desempeña el urato de sodio y el urato de amonio en la urolitiasis a través de pruebas *in vitro* de soluciones de urato y otros iones, determinó que a concentraciones de alta sobresaturación se forman cristales con morfología característica de esferulitos y a baja saturación los cristales de urato adquieren morfología en forma de agujas dispersas. Se compararon los resultados con el estudio de la estructura de cálculos renales constituidos principalmente por urato de amonio, lo que demostró patrones similares en los que coexisten esferulitas, cristales individuales en forma de aguja y una masa amorfa de urato de amonio con abundante materia orgánica en estructuras no organizadas [55].

Para el año 2000 ya se tenía de nuevo una amplia gama de información acerca de la composición de los cálculos, y algunas de las interacciones que existen entre las sales que conforman las piedras renales, además se trató de estandarizar las técnicas para obtener resultados más confiables y exactos [38,56,57]. Kasidas *et. al*, compararon la calidad de los análisis de cálculos renales de varios laboratorios de Gran Bretaña, donde la mejor exactitud se obtuvo con las técnicas de difracción de rayos X y espectroscopia de infrarrojo comparada con los métodos de análisis químico en solución [38].

En el 2001 Kourambas *et. al*, realizaron una caracterización metabólica de 100 pacientes formadores de cálculos renales, con el análisis mediante espectroscopia de infrarrojo (FT-IT) y microscopia de luz polarizada, con la finalidad de obtener un perfil terapéutico para sus pacientes de manera personalizada acorde al tipo de cálculo y anomalías metabólicas, concluyendo que la composición del cálculo debe ser parte integral del estudio metabólico de los pacientes [58].

En 2003 Grases, quien ya había trabajado con los uratos, expuso una investigación del comportamiento sinérgico entre algunos inhibidores de cristalización (fitato,

pirofosfato y citrato) que mejoran la inhibición del crecimiento de cristales de fosfato como la hidroxiapatita y la brushita, donde utilizó técnicas de difracción de rayos X y microscopía electrónica para caracterizar los cristales; a partir de sus resultados propuso que deben crearse metodologías para estudiar el efecto de los otros inhibidores de cristalización y evaluar su capacidad global [59]. En el 2005 Schubert, realizó un resumen de las tres principales técnicas empleadas para análisis de cálculos en esa época, difracción de rayos X, espectroscopía de infrarrojo y microscopía de luz polarizada, comparando las principales características de cada una y llegó a la conclusión que la difracción por rayos X es la técnica más adecuada debido a que presentó un 100% de precisión al detectar apatita y brushita [56]. En los cálculos renales se ha encontrado un crecimiento cristalino orientado para la mayoría de los constituyentes, incluidos el ácido úrico, ácido úrico dihidratado, whewellita, weddellita, cistina, urato de ácido amónico, estruvita y brushita. En piedras formadas por capas de diferente composición, también se ha observado el crecimiento orientado de una capa sobre otra. El crecimiento de cristales orientado podría, por tanto, ser un factor importante en la formación de cálculos urinarios [60,61].

En 2007 se estudiaron 486 cálculos del norte de Jordania mediante un método de análisis cualitativo conocido como el método de Henry [62] para conocer la composición de los cálculos, y fueron clasificados de acuerdo a su componente principal en 5 grupos, donde el 65% de los cálculos fueron clasificados como oxalato de calcio, mientras que solo el 17.7% fueron clasificados como cálculos de fosfato de calcio [63]. Por otro lado, la espectroscopía de infrarrojo presenta algunas limitaciones como en el caso de la cistina que suele ser difícil de identificar ya que muestra señales parecidas a la combinación de whewellita y ácido úrico, sin embargo a través del análisis elemental del microscopio electrónico (EDS) es posible identificarlos [64]. En 2010 la microscopía electrónica de barrido (SEM) tomó lugar para determinar los cambios que se daban entre el oxalato de calcio monohidratado (whewellita) y oxalato de calcio dihidratado (weddellita) debido a la permanencia de las piedras dentro del riñón [65]. La técnica de SEM para caracterizar cálculos urinarios permite identificar el tipo de cálculo en base a formas

y texturas de los cristales involucrados [37]. Los compuestos presentes en los cálculos urinarios tienen una amplia gama de texturas y cada sustancia no tiene necesariamente la misma textura incluso en el mismo cálculo. Daudon *et. al* encontraron una relación entre la morfología y distribución de los cristales a escala mesoscópica con la posible anomalía de hiperoxaluria primaria, que refleja la formación de cristales muy rápida y permanente inducida por la hiperoxaluria genética [66]. Las características morfológicas únicas de los cálculos que se observan consistentemente en pacientes con hiperoxaluria primaria tipo 1 parecen ser propias de esta condición [37,67].

Otra técnica utilizada, aunque en menor frecuencia para caracterizar los cálculos renales es el análisis termogravimétrico (TGA) que evalúa la cantidad de materia que se pierde en un proceso de calentamiento constante hasta altas temperaturas [51]. Mas recientemente se utilizó el TGA junto con la técnica de espectroscopia de dispersión de electrones por Lee *et. al*, y obtuvieron muy buenos resultados en la identificación de la composición de nueve cálculos renales, pero concluyeron que el TGA por sí solo puede verse afectado si la muestra contiene materia orgánica como sangre o proteínas, y que el EDS es una buena herramienta auxiliar para identificar compuestos de forma cualitativa cuando el TGA no es claro [68].

Varias han sido las técnicas que se han empleado en la caracterización e identificación de los cálculos renales pero no se ha estandarizado un método adecuado y conciso como parte del protocolo del tratamiento de esta enfermedad; como se ha mencionado las principales técnicas que se han empleado han sido los métodos en solución, la espectroscopia de infrarrojo (FT-IR) y la difracción de rayos X (DRX), varias veces apoyada con la microscopía de luz polarizada o la microscopía electrónica (SEM) [30,37,38]. De acuerdo con la bibliografía la técnica de infrarrojo fue incrementando su utilidad durante las últimas décadas de estudio de los cálculos renales, y esto es debido a la facilidad de empleo de la misma, así como su bajo costo por análisis, sin embargo la técnica de DRX ha permanecido constante desde los 80's en cuanto a utilidad para este tipo de estudios de caracterización debido a que presenta mayor exactitud, aunque suele ser más

costosa y de menor acceso para la medicina en general [56,69]. Sin embargo, al ser una herramienta específica para identificar materiales cristalinos parece ser que tiene un gran potencial para la caracterización de cálculos renales.

La epidemiología de la urolitiasis depende de la geografía y el medio ambiente que influyen en la probabilidad en el desarrollo de la enfermedad de los cálculos y aunque en muchas poblaciones (principalmente Europa y América del Norte) se tiene información de la litiasis urinaria, existen lugares en los que no se conoce con certeza la epidemiología y las características etnológicas de la enfermedad [18]. Actualmente debido al elevado número de personas afectadas por la litiasis renal y diversos estudios realizados, se cree que las causas pueden ser específicas de la población que se estudia, y a su vez estaría relacionado con la composición de los cálculos renales [18,19], por lo que las investigaciones más recientes se han enfocado en ese aspecto.

Existen investigaciones relacionadas con la caracterización de los cálculos renales en diferentes partes del mundo, por ejemplo, Dauton *et. al* (2009), estudiaron fragmentos de piedras urinarias obtenidos por expulsión de los mismos en pacientes de Francia tratados por ondas de choque extracorpóreas, utilizando la técnica de SEM y difracción de neutrones en polvo para encontrar la relación entre la resistencia de fragmentación de las piedras por ondas de choque y su estructura cristalina, encontrando que la organización cristalina es inversamente proporcional a la resistencia a la fragmentación por ondas de choque [66]. Para 2012 Giannossi *et. al*, analizaron 80 cálculos renales obtenidos de la región de Basilicata (sur de Italia) mediante difracción de rayos X en polvo así como microscopía óptica y electrónica y análisis petrográfico de sección delgada para determinar las composiciones mineralógicas y morfológicas, lo que facilitó la clasificación de los cálculos renales según un esquema detallado donde los cálculos de oxalato cálcico fueron los más frecuentes (59%) y la prevalencia de cálculos renales de ácido úrico en Basilicata es mayor a la prevalencia media determinada en otras áreas mediterráneas como España o Francia [70]. En Bélgica, Castiglione *et. al* (2018), utilizaron la espectroscopia Raman para identificar los minerales y componentes de

14 cálculos renales y lograron identificar casi todos los componentes químicos de cada muestra, incluidos oxalato de calcio mono y dihidratado, ácido úrico anhidro y dihidratado, apatita, estruvita, brushita y otros componentes como whitlockita, urato de amonio y algunos fármacos. Sin embargo, las proteínas no se pudieron detectar debido al enorme fondo de fluorescencia y la pequeña concentración [71].

Uno de los continentes que comenzó estudios multicéntricos de la litiasis urinaria más recientemente fue Asia donde se ha enfatizado la utilidad de los análisis de composición de los litos urinarios, en 2018 Liu *et. al* investigaron la epidemiología de la urolitiasis en el continente asiático. Su equipo de trabajo encontró que, debido a las variaciones socioeconómicas y las ubicaciones geográficas, la prevalencia y la incidencia han cambiado en diferentes países o regiones a lo largo de los años. La prevalencia de la urolitiasis es del 5% al 19.1% en Asia occidental, el sudeste asiático, el sur de Asia, así como en algunos países desarrollados (Corea del Sur y Japón), mientras que solo es del 1% al 8% en la mayor parte del este y Norte de Asia. La tasa de recurrencia varía de 21% a 53% después de 3-5 años y el oxalato de calcio (75% a 90%) es el componente más frecuente de los cálculos, seguido del ácido úrico (5% a 20%) [72].

En China en el 2018, el equipo de Ma *et. al* llevaron a cabo un análisis de la composición de piedras urinarias de diferentes zonas de China mediante FT-IR, SEM y DRX ellos concluyeron que la composición de materiales y elementos de los cálculos urinarios entre diferentes regiones mostraron algunas variedades. La piedra de oxalato de calcio tiene la proporción de constituyentes más alta en el suroeste de China, mientras que la de ácido úrico anhidro tiene la proporción más alta en el sur de China [73]. Otro estudio realizado en la región oriental de Shandong, China, sirvió para analizar un total de 3684 cálculos urinarios utilizando un Sistema de Análisis de Espectro Infrarrojo Automático donde según los componentes principales de los cálculos, más abundantes fueron principalmente los de oxalato de calcio monohidratado (48%) y en segundo lugar los de ácido úrico anhidro (30%), en menor abundancia estuvieron los cálculos de carbonato apatita, estruvita, weddellita y los cálculos de cistina [74]. También se han hecho estudios de

composición en otras partes de Asia como Israel, Pakistán y la India, donde se ha encontrado que el principal mineral constituyente de los cálculos urinarios fue el oxalato de calcio [3,75,76], y varía en cuanto a la proporción de los cálculos de otros minerales, sin embargo en Pakistán se estudiaron cálculos provenientes de niños incluso menores de 2 años, donde se obtuvo que el tipo de piedra más frecuente fue el de weddellita, en comparación con los adultos que fue la whewellita [75]. Algo que es muy importante recalcar es el hecho de que este padecimiento está incrementando su aparición entre la población infantil.

1.4.2 Continente americano

En América se conoce la incidencia creciente de cálculos en los Estados Unidos (EE. UU.) y un aumento constante en la prevalencia de la enfermedad, para 1994 la prevalencia informada de la litiasis era sólo del 5.2% (es decir, 1 de cada 20 personas) de acuerdo con *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), pero para 2012 la prevalencia en la población general de acuerdo con la misma herramienta se convirtió en un 8.4% [77]. Se observó una prevalencia creciente de piedras en todas las edades, sexos y grupos raciales o étnicos, incluso en base a la población ajustada. La prevalencia por sexo de la litiasis para ese año fue del 10.6% en hombres y del 7.1% en mujeres [77]. Durante el ciclo 2017-2018, se aplicó la herramienta del NHANES y la prevalencia de cálculos renales aumentó de manera constante entre las mujeres (9.5%), pero no entre los hombres (10.9%) [78,79]. Un factor importante por considerar relacionado con la edad es que la incidencia y prevalencia de cálculos renales representan dos entidades diferentes. Si bien la incidencia representa cálculos nuevos, la prevalencia representa cualquier cálculo durante un período de tiempo [37].

Por otro lado, la investigación en cuanto a composición de los litos urinarios en Estados Unidos de acuerdo con Grant *et. al* y Lieske *et. al*, utilizaron la espectroscopia de infrarrojo para caracterizar e identificar los principales componentes, encontraron que el tipo de cálculos urinarios más frecuente era el de oxalato de calcio, en segundo lugar el fosfato de calcio y en tercer lugar el ácido úrico, este último con una mayor incidencia en el estado de Florida [80,81].

De acuerdo con la bibliografía citada, la prevalencia e incidencia de la litiasis en general, al menos en Estados Unidos ha ido en aumento, sin embargo, es el principal referente dentro de América del norte y existen muy pocos estudios similares dentro de la población en Latinoamérica para determinar los cambios en la litiasis de esta población, debido a que se esperan comportamientos diferentes aunadas a las características propias de cada zona.

Uno de los países que ha avanzado en el estudio multicéntrico de la litiasis es Argentina, para 1999 se habían estudiado las anormalidades metabólicas relacionadas con la nefrolitiasis como causantes de esta; de 2,612 pacientes se detectó hipercalciuria asociada con otras anormalidades en el 58.1% como primera causa metabólica y en segundo lugar (36.8%) trastornos del ácido úrico [82,83]. Negri *et. al* (2008), estudiaron a 30 pacientes con cálculos de ácido úrico puro y concluyeron que el sobrepeso o la obesidad y la edad avanzada se asociaban con un pH urinario ácido, que favorece la formación de piedras de ácido úrico; también se encontró un deterioro en la excreción de urato asociado con un aumento de urato en suero sanguíneo [84]. En 2008 se examinaron 20 cálculos procedentes de pacientes de 20 a 60 años mediante la espectroscopia de infrarrojo a manera cualitativa y se concluyó que los cálculos pueden ser identificados fácilmente con una inspección de infrarrojo siempre y cuando no sean mezclas complejas de minerales, ya que entonces los espectros característicos son indistinguibles, todo con la finalidad de dar un panorama general de la relación que existe entre la patología, la estructura y la composición de los cálculos renales [85]. Spivacow *et. al* (2016) estudiaron un total de 8854 cálculos urinarios provenientes de pacientes de Argentina mediante las técnicas de FT-IR y DRX, donde el 79.0% de los cálculos fueron de sales de calcio (oxalato y fosfato), seguido por cálculos de ácido úrico en 16.5%. Además, la relación hombre/mujer fue casi tres veces mayor en las sales de calcio y otros tipos de cálculos; y los principales factores de riesgo para los cálculos de calcio fueron la hipercalciuria idiopática, seguida del pH urinario excesivamente ácido y la hiperuricosuria [86].

Brasil es otro de los países pioneros en Latinoamérica en evaluar el comportamiento de esta afección, Korkes *et. al* (2010) han registrado las estadísticas epidemiológicas de este país. Solo durante el 2010 existieron cerca de 70 mil admisiones hospitalarias relacionadas a la litiasis urinaria, de acuerdo con cifras de la base de datos de salud pública de Brasil; también, acorde con los registros dietarios de 322 pacientes formadores de cálculos renales, suelen consumir más proteína y grasa, así como sodio; también concluyeron que las anomalías metabólicas se pueden encontrar hasta en el 98 % de los formadores de cálculos, siendo la hipercalcúria, la hipocitraturia y la hiperuricosuria las más frecuentes [83], justo como lo habían concluido Almeida y Schor en el 2001 al analizar 120 pacientes formadores de cálculos, y siendo la hiperuricosuria la más frecuente [87]. Por último, en un estudio sobre la composición de los cálculos en 325 pacientes de la región noreste de Brasil, Da Silva *et. al* (2009) encontraron que el 34.7% eran cálculos puros, de los cuales el 59.3% estaban compuestos por oxalato cálcico, el 23.7% por ácido úrico, el 7.9% estruvita y el 1.8% por cistina [88].

De acuerdo con García-Perdomo en América Latina la incidencia parece mayor, el riesgo de presentar un cálculo renal puede ser alrededor del 20% en hombres y del 5 al 10% en mujeres; parece que las mujeres tienen menores concentraciones urinarias de calcio, oxalato y ácido úrico, y mayores concentraciones de citrato que los hombres, lo que hace que la formación de cálculos renales sea menos frecuente en ellas [89]; sin embargo, a lo largo de los años, esta tasa ha aumentado para las mujeres, lo que podría deberse a factores de riesgo asociados con el estilo de vida, como la obesidad [90,91].

Es importante mencionar que también se han estudiado cálculos urinarios en infantes, ya que la incidencia en países industrializados ha incrementado considerablemente. El tratamiento de la litiasis en poblaciones específicas, como en los niños y durante el embarazo, puede presentar desafíos únicos para el urólogo. En ambas poblaciones, se recomienda aplicar un enfoque multidisciplinario dadas las complejidades de los pacientes para reducir la morbilidad y maximizar la eficacia del tratamiento [92]. En el caso de los infantes en los EE. UU., se dice que la

nefrolitiasis es responsable de 1 en 7,600 a 1 de cada 1,000 ingresos hospitalarios pediátricos. Un estudio de Venezuela informó que la urolitiasis fue responsable del 7% de las consultas generales ambulatorias en todos los hospitales infantiles nacionales durante 1998. En Chile, la tasa notificada de urolitiasis pediátrica fue de 1.6 por 1,000 ingresos pediátricos y del 4.3% de los ingresos por nefrología pediátrica durante 2003 [30].

1.4.3 Nacional

En México, se han efectuado pocos estudios epidemiológicos respecto a la LU por lo que se cuenta con escasa información acerca de las cifras de incidencia y prevalencia de la litiasis a nivel nacional. Medina *et. al* reportaron que una encuesta nacional efectuada en 1984 por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se obtuvo una prevalencia media de LU, de 2.4/10,000 habitantes, en donde Yucatán ocupa el primer lugar con la frecuencia más alta (5.8/10,000 habitantes) [2,93,94]. Asimismo, la información que se tiene acerca de la composición de los cálculos urinarios en México es limitada, por lo que es difícil tener un perfil completo de composición por región, a diferencia de otros lugares del mundo. En 2013 se realizó el análisis cristalográfico de 475 cálculos en un hospital de Monterrey, Nuevo León, con el objetivo principal de determinar estadísticamente la composición química, los resultados arrojaron que el principal tipo de cálculo era una combinación de 2 fases, fosfato de calcio y oxalato de calcio [4]. En 2013 Córdova *et. al* trataron de encontrar relaciones entre imágenes de tomografía donde se evaluó la atenuación del lito con una región de interés en su diámetro máximo y posteriormente correlacionaron los resultados obtenidos con la cristalografía y las unidades Hounsfield de cada lito estudiado por tomografía, pero lamentablemente no obtuvieron una buena correlación [95].

La información de estudios de composición de los cálculos renales en México es insuficiente para considerar cifras más consistentes. Sin embargo, en Yucatán debido al elevado porcentaje de admisiones hospitalarias, procedimientos quirúrgicos y serias complicaciones relacionadas con la urolitiasis por experiencia en el área de urología o nefrología en los hospitales han realizado algunos estudios

e investigaciones al respecto. En el estado de Yucatán la Dra. Martha Medina es pionera en estudios de litiasis, quien en 2002 evaluó la prevalencia de la litiasis y asimismo su relación con la dureza del agua; sus resultados obtenidos a través de encuestas encontraron que 5.5% de la población presentaba litiasis definitiva (confirmada), mientras que 4.8% se clasificó como litiasis probable por historial clínico [2]. Sin embargo, de este estudio no se encontró una correlación positiva entre la litiasis y la dureza del agua.

Por otro lado, Medina *et. al* (2009) determinaron el porcentaje de los pacientes de nefrología que habían perdido un riñón por causa de esta enfermedad, se analizaron los registros de adultos con nefrectomía de cuatro hospitales del Sector Salud, donde sorprendentemente se observó nefrolitiasis como la principal causa (59.6 %), seguida por tumores renales (21.9 %), hidronefrosis (7.9 %) y abscesos (3.4 %) [94]. En 2019 Ortigón *et. al*, realizaron un perfil epidemiológico de las hospitalizaciones por urolitiasis y concluyó que el estado de Yucatán tuvo un mayor número de hospitalizaciones a la referencia nacional, con la tasa de hospitalizaciones más alta del país, y la prevalencia fue discretamente mayor en los hombres, mientras que las mujeres fueron más jóvenes. Recientemente, 2020, se evaluó una herramienta a manera de cuestionario para medir la calidad de vida de las personas con litiasis en Yucatán, donde los pacientes de Mérida tuvieron una media de duración más larga (años) con cálculos, más procedimientos quirúrgicos relacionados con cálculos y hospitalizaciones, con lo que se reduce la calidad de vida en estos pacientes [1].

Adicionalmente, se han realizado estudios en infantes en México, de acuerdo con Medrano-Urtecho (2019) la incidencia de litiasis urinaria en niños es aproximadamente del 3%, así que se evaluó la litotricia extracorpórea por ondas de choque, debido a que es una alternativa terapéutica de primera línea para los cálculos renales menores de 20 mm lo que resultó en una tasa de éxito del 62.2% [96]. Sumado a la alta incidencia de litiasis urinaria en Yucatán, también es frecuente en la población pediátrica, donde ocupa el segundo lugar entre los motivos de consulta por enfermedad en pediatría y se observa un promedio de 27 casos nuevos

por año, al menos en el sector salud [22]. Medina *et. al* (2009) encontraron que existe una relación entre la hiperuricosuria en infantes y la formación de cálculos en esta etapa [22], incluso reportaron que se han encontrado valores más altos de uricosuria en recién nacidos sanos con respecto a lo referido por la literatura, los cuales presentaron un valor promedio de 2.60 ± 1.37 mg/dL [97]. Es algo sorprendente la cantidad de niños que tienen este padecimiento, inclusive Medina ha reportado pacientes menores de 3 años con litiasis renal dentro del estudio que correlacionaba la insuficiencia renal con la litiasis [97,98]. Se seleccionaron 104 pacientes con insuficiencia renal, en 13 se observó la asociación con litiasis urinaria y la edad osciló entre 8 meses y 12 años; 10 de los cuales fueron menores a 3 años y la hiperuricosuria fue la alteración metabólica predominante [15]. Por lo tanto, es evidente las complicaciones a las que puede llevar la litiasis urinaria, como insuficiencia renal, nefrectomía temprana y en general la disminución de la calidad de vida tanto en adultos como en niños.

CAPITULO 2

CONCEPTOS BASICOS DE CRISTALOGRAFIA

2.1 Generalidades

Al igual que la luz, las ondas de radio y las microondas, los rayos X son una manifestación de la radiación de la materia, emitida por los átomos a causa de perturbaciones producidas en sus estructuras electrónicas. Los rayos X se sitúan en el espectro electromagnético entre las regiones de la radiación ultravioleta y de los rayos gamma que emiten las sustancias radioactivas. La dualidad onda-partícula es parte de sus características. El intervalo de longitudes de onda útil está comprendido entre 0.4 y 2.5 Å. Este tipo de radiación es peligrosa en cierta medida para el ser humano pues penetra en algunas capas del cuerpo, la longitud de onda de los rayos X es del orden de las distancias interatómicas de enlace que en los sólidos varía entre 1 a 4 Å. Los fotones tienen la energía correspondiente a $E = hc/\lambda$ [99–101].

Sabiendo las características principales de los rayos X, el análisis de las intensidades de los rayos X difractados por los cristales permite determinar la forma ordenada y periódica que tienen los átomos de agruparse en los materiales sólidos. Es bien sabido que la estructura cristalina está relacionada con el enlace químico y por lo tanto con las propiedades físicas que muestran los sólidos cristalinos. La cristalografía aplicada de rayos X a sólidos es básica para el estudio y caracterización de una diversidad de materiales nuevos, con gran interés en múltiples y variadas áreas.

Un material cristalino puede definirse como un sólido homogéneo constituido por unidades básicas que se repiten regular e indefinidamente en tres direcciones. Estas unidades están colocadas unas junto a otras llenando completamente el espacio tridimensional, es decir en todas direcciones. Esta unidad estructural básica

define normalmente en el espacio tridimensional un paralelepípedo que presenta el menor volumen y la mayor simetría.

Las unidades estructurales básicas son idénticas y se repiten de forma periódica por medio de la operación de traslación en 3 direcciones dando lugar a una estructura tridimensional. Esta distribución geométrica regular y periódica de las unidades básicas da origen al concepto de red cristalina. Las redes cristalinas pueden visualizarse como un conjunto infinito de puntos aislados que se representan al final de los vectores $xa+yb+zc$ donde x, y y z son enteros que pueden tomar valores positivos, negativos o cero a, b y c son vectores no coplanares que representan los ejes cristalográficos.

Cuando los vectores unitarios definen la unidad básica de menor volumen y mayor simetría constituyen los ejes de la celda unidad. A las magnitudes de estos vectores a, b y c , y a los ángulos que forman entre ellos α, β , y γ , se les denomina parámetros de la celda unidad (Figura 5). Estos parámetros suelen definir el tamaño y la forma de la celda unidad, sin embargo, el número de redes cristalinas que se puede obtener es finito. En función de los parámetros de la celda unitaria, longitudes de sus lados y ángulos que forman, se distinguen 7 sistemas cristalinos: cúbico, tetragonal, ortorrómbico, hexagonal, trigonal o romboédrico, monoclinico y triclinico.

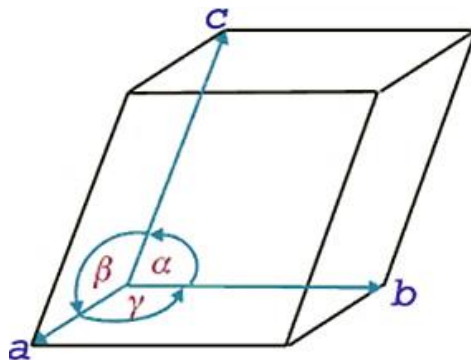


Figura 5 Representación de la celda y sus vectores unitarios.

Para determinar completamente la estructura cristalina elemental de un sólido, además de definir la forma geométrica de la red, es necesario establecer las

posiciones en la celda de los átomos o moléculas que forman el sólido cristalino; lo que se denominan puntos reticulares. Las alternativas son las siguientes:

P: Celda primitiva o simple en la que los puntos reticulares son los vértices del paralelepípedo.

F: Celda centrada en las caras, que tiene puntos reticulares en las caras, y en los vértices. Si sólo tienen puntos reticulares en las bases, se designan con las letras A, B o C según sean las caras que tienen los dos puntos reticulares.

I: Celda centrada en el cuerpo que tiene un punto reticular en el centro de la celda, y en los vértices.

R: Primitiva con ejes y ángulos iguales o hexagonal doblemente centrada en el cuerpo y en los vértices.

Combinando los 7 sistemas cristalinos con las disposiciones de los puntos de red mencionados existen 14 configuraciones básicas. A estos sistemas de ordenamiento de los puntos reticulares de los sistemas cristalinos se les conoce como redes de Bravais (Figura 6). En la Tabla 2 se resumen las características de la celda unitaria de cada una de las redes de Bravais y los sistemas cristalinos a los que pertenecen.

Cada uno de estos sistemas cristalinos posee características de simetría particulares de un mismo grupo. Existen operaciones de simetría que se pueden representar matemáticamente por transformaciones lineales, pero en cristalografía se representan por movimientos geométricos que tienen la particularidad de dejar un cristal en una orientación indistinguible respecto de la original y mantener invariantes las distancias, al grupo de operaciones de simetría existentes en una red cristalina que contiene solo las operaciones que dejan un punto fijo se le denomina grupo puntual y existen varias combinaciones de operaciones de simetría posibles. Existen muchos grupos puntuales, pero en los cristales deben ser compatibles con la periodicidad que los describe internamente.

Crystal system	Bravais lattices			
	primitive	base-centered	body-centered	face-centered
Triclinic $a \neq b \neq c$ $\alpha \neq \beta \neq \gamma$				
Monoclinic $a \neq b \neq c$ $\alpha = \gamma = \frac{\pi}{2} \neq \beta$				
Orthorhombic $a \neq b \neq c$ $\alpha = \beta = \gamma = \frac{\pi}{2}$				
Trigonal $a = b = c$ $\alpha = \beta = \gamma = \frac{\pi}{2}$				
Tetragonal $a = b \neq c$ $\alpha = \beta = \gamma = \frac{\pi}{2}$				
Hexagonal $a = b \neq c$ $\alpha = \beta = \frac{\pi}{2}$ $\gamma = \frac{2\pi}{3}$				
Cubic $a = b = c$ $\alpha = \beta = \gamma = \frac{\pi}{2}$				

Figura 6 Redes de Bravais (<http://cienciasdelosmaterialesindustrial.blogspot.com> revisado 03-11-21).

Así, en los cristales sólo son posibles las rotaciones de orden 2, 3, 4 y 6, es decir, las repeticiones mediante giros de 180° ($360/2$), 120° ($360/3$), 90° ($360/4$) y 60° ($360/6$) de acuerdo con el teorema de restricción cristalográfica. Por eso en los cristales encontramos sólo 32 grupos puntuales posibles, que se denominan clases cristalinas (Anexo 2). La combinación de las 32 clases cristalinas con las 14 redes de Bravais da lugar a 230 grupos espaciales diferentes que describen todas las posibles simetrías cristalinas.

Además del grupo puntual también se puede distinguir el grupo espacial, los cuales también se suelen denominar grupos de Fedorov o cristalográficos, y representan la descripción de la simetría del cristal en un subgrupo que contiene solo las

traslaciones. Cada grupo espacial es una combinación de la simetría de traslación de una celda unitaria incluyendo el centro de redes, las operaciones de simetría del grupo de puntos de reflexión, rotación y/o rotación impropia (también llamada roto reflexión), y el eje helicoidal y el plano de deslizamiento de operaciones simétricas. En el Anexo 2 se presenta el resumen de la combinación de las redes de Bravais, de los grupos puntuales y de simetría.

Tabla 2 Sistemas cristalinos y redes de Bravais.

Sistema Cristalino	Longitudes axiales y ángulos interaxiales.	Retículos espaciales
Cúbico	Ejes iguales en ángulos rectos $a=b=c$ $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$	Cúbico sencillo (P) Cúbico centrado en el cuerpo (B) Cúbico centrado en las caras (F)
Tetragonal	Ejes en ángulos rectos, dos de ellos iguales. $a=b \neq c$, $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$	Tetragonal sencillo (P) Tetragonal centrado en el cuerpo (B)
Ortorrómbico	Ejes distintos en ángulos rectos $a \neq b \neq c$, $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$	Ortorrómbico sencillo (P) Ortorrómbico centrado en el cuerpo (B) Ortorrómbico centrado en las bases (A, B o C) Ortorrómbico centrado en las caras (F)
Romboédrico	Ejes iguales, inclinados por igual $a=b=c$, $\alpha=\beta=\gamma \neq 90^\circ$	Romboédrico sencillo (P)
Hexagonal	Ejes iguales a 120° y a 90° con el tercero $a=b \neq c$, $\alpha=\beta=90^\circ$, $\gamma=120^\circ$	Hexagonal sencillo (P)
Monoclínico	Ejes distintos, dos de ellos no forman 90° $a \neq b \neq c$, $\alpha=\gamma=90^\circ \neq \beta$	Monoclínico sencillo (P) Monoclínico centrado en la base (A)
Triclínico	Ejes distintos con distinta inclinación $a \neq b \neq c$, $\alpha \neq \beta \neq \gamma$	Triclínico sencillo (P)
7 sistemas		14 tipos de celdas unitarias

Además de las definiciones anteriores también es conveniente definir los índices de Miller, los cuales son un juego de tres números que permiten identificar unívocamente un sistema de planos cristalográficos, estos se representan genéricamente con las letras (hkl) y están definidos como los recíprocos de las intersecciones que el plano determina con los ejes (x, y, z) de nuestro sistema de ejes coordenados. Para obtener los índices de Miller de un plano primero determinamos la intersección de este con los ejes, se hallan sus inversos y los multiplicamos por el mínimo común múltiplo.

2.2 Difracción de rayos X de polvos y el método de Rietveld

2.2.1 Utilidad de la difracción de rayos X

La aplicación más conocida de la difracción de polvos es la identificación de compuestos químicos cristalinos ya que el patrón de difracción es característico del sólido cristalino estudiado y el método de polvos proporciona un listado de valores experimentales importantes y característicos cuando se estudia una mezcla policristalina como son las posiciones angulares, espaciados e intensidades. Estos valores dependen de las dimensiones de la celda unitaria, así como de la naturaleza y distribución de los átomos que la conforman en la estructura cristalina.

Alrededor de 1930 se diseñó un procedimiento sencillo para la identificación de los sólidos cristalinos a partir de su comparación con el diagrama de difracción de polvos. Actualmente, la base de datos de identificación comercializado por *Joint Committee of Powder Diffraction Standard* (JCPDS) recoge la información que actualmente asciende a más de 1 millón de patrones de difracción de diferentes materiales cristalinos, los cuales se identifican por medio de un índice numérico. Sin embargo, a pesar de que se puede acceder a esta información de diferentes sustancias cristalinas se debe tener en cuenta que pueden existir algunas limitaciones como: la sustancia no fue recopilada en la base de datos; las posiciones angulares e intensidades no corresponden con las existentes en el fichero por problemas de cristalización; la orientación preferente puede falsear las intensidades relativas; las variaciones en la composición química ya sea por soluciones sólidas

o sustituciones atómicas; o en el caso de mezclas policristalinas que presente en el difractograma original una disminución de la intensidad de las fases [99,102].

El punto de partida de todos los estudios sobre materiales cristalinos es conocer sus estructuras cristalinas y composiciones químicas con la mayor precisión, y también las relaciones entre ellas. Para la determinación de estructuras cristalinas simples se utilizaban las intensidades de los picos de difracción, I_{hkl} y se trabajaba de forma análoga a cuando se analiza un monocristal. Mas adelante Hugo Rietveld [103] propuso operar con las intensidades de cada punto del difractograma, $y_i(2\theta)$ (experimental) y no solo con las intensidades integradas, lo que resuelve parcialmente el traslape de picos de una forma mucho más eficiente; para ello, hay que distribuir las intensidades de las reflexiones calculadas I_{hkl} en el rango del difractograma apropiado. Al poderse programar con facilidad, revolucionó el campo de la difracción de polvos. El método de Rietveld se ideó originalmente para refinar estructuras cristalinas usando datos de difracción de neutrones de polvos, sin embargo el método se ha ampliado para tratar un gran número de problemas con datos de difracción de rayos X obtenidos experimentalmente como el refinamiento de estructura cristalinas incluso en mezclas complejas, análisis cuantitativo de fases cristalinas, cuantificación de fase amorfa, resolución de estructuras cristalinas, estimación del tamaño y forma de los cristalitos; y el estudio de tensiones y estrés residual [100,104]. El análisis de Rietveld puede considerarse también como el método para un análisis de estado mediante el cual se determinan cuantitativamente las posiciones, los desplazamientos térmicos y la ocupación de los sitios atómicos en materiales cristalinos [105].

2.3 Refinamiento de estructuras cristalinas por el método de Rietveld

El refinamiento no es más que un ajuste matemático para el cual es necesario obtener el difractograma de rayos X de la muestra, identificar todas las fases presentes, obtener la información cristalográfica de cada una de las fases cristalinas, utilizar un modelo para el arreglo experimental y comparar el patrón de difracción teórico, con el experimental. Entonces el refinamiento de una estructura cristalina por el método de Rietveld consiste en disminuir al máximo la diferencia

entre un difractograma experimental y un difractograma calculado, utilizando un modelo atómico estructural aproximado y unos parámetros que permitan distribuir las intensidades de las diferentes reflexiones en el difractograma. Se emplean los difractogramas completos de difracción de polvo, el ajuste permite resolver parcialmente el traslape de picos, y también permite extraer la máxima información en los datos del difractograma. La función por minimizar es S_y :

$$S_y = \sum_i^\infty w_i |y_i^{(o)} - y_i^{(c)}|^2 \quad \text{ec. (1)}$$

Donde $y_i^{(o)}$ e $y_i^{(c)}$ son la intensidad observada y la calculada, respectivamente, del punto i -ésimo del conjunto de datos y w_i es el peso asignado a cada punto. Para obtener las intensidades calculadas se necesitan los parámetros de red, grupo espacial, posiciones atómicas, factores de agitación térmicos y factores de ocupación para cada una de las fases presentes en la muestra. Los parámetros globales afectan a todo el difractograma y permiten la distribución de las intensidades de las reflexiones en cada uno de los puntos. Los principales parámetros globales que hacen falta considerar son: desplazamiento del cero, parámetros de fondo, factor de escala del difractograma, parámetros para describir la forma de los picos, coeficientes de corrección de los efectos de la orientación preferencial, coeficientes de corrección del fenómeno de extinción, parámetros de corrección de la absorción (geometría Debye-Scherrer) y la absorción en superficies rugosas (geometría Bragg-Brentano). El refinamiento por el método de Rietveld utiliza el método matemático de los mínimos cuadrados, con el cual se modifican los parámetros involucrados en el modelo hasta que la diferencia entre el patrón de difracción teórico y el experimental es mínima [100].

La intensidad calculada, $y_i^{(c)}$ para cada punto $2\theta_i$ correspondiente a la fase α , se obtiene como la suma de las contribuciones totales de las reflexiones k en este punto i -ésimo del difractograma y las contribuciones del fondo del difractograma en este punto:

$$y_i(c) = b(2\theta_i) + S\alpha \sum_k m_k |F_k|^2 h(2\theta_i - 2\theta_k) LP(2\theta_k) P_k \quad \text{ec. (2)}$$

donde $b(2\theta_i)$ es la contribución del fondo del difractograma; $S\alpha$ es el factor de escala de la fase pura α estudiada; k representa los índices de Miller para una reflexión dada; m_k es la multiplicidad de la reflexión k ; $h(2\theta_i - 2\theta_k)$ es la función que describe la forma de la reflexión; $LP(2\theta_k)$ contiene los factores de corrección de Lorentz y polarización; P_k es una función que puede corregir los efectos de la orientación preferente, factor de corrección de la absorción y de extinción; F_k es el factor de estructura para la reflexión k -ésima [100,101].

La cantidad que se minimiza es la suma de los cuadrados de las diferencias entre las intensidades observadas, $y_i^{(o)}$, y las calculadas, $y_i^{(c)}$, en cada uno de los puntos i del difractograma. Los índices que miden este acuerdo entre el perfil observado y el calculado más utilizado para evaluar la calidad del ajuste son: R_{wp} y R_p .

$$R_{wp}(\%) = 100 \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n w_i |y_i^{(o)} - y_i^{(c)}|^2}{\sum_{i=1}^n w_i (y_i^{(o)})^2}} \quad \text{ec. (3)}$$

$$R_p(\%) = 100 \frac{\sum_{i=1}^n |y_i^{(o)} - y_i^{(c)}|}{\sum_{i=1}^n y_i^{(o)}} \quad \text{ec. (4)}$$

El parámetro R_{wp} , o factor del difractograma ponderado (del término inglés “*Weight profile R-factor*”) es el que tiene más significado matemático, ya que su cociente es la cantidad que minimiza el algoritmo y orienta sobre la marcha el refinamiento. Es muy importante tener en cuenta la evolución de R_{wp} durante el transcurso del refinamiento, porque su variación puede mostrar si las mejoras producidas al introducir nuevos parámetros globales en el refinamiento son significativas.

Idealmente, el valor del parámetro R_{wp} se debe de aproximar al factor estadístico esperado (R_{exp}) que se calcula a partir de la siguiente ecuación:

$$R_{exp}(\%) = 100 \sqrt{\frac{N - P + C}{\sum_{i=1}^n w_i (y_i^{(o)})^2}} \quad \text{ec. (5)}$$

donde N es el número de observaciones independientes, P el número de parámetros refinados y C el número de ecuaciones que restringen el refinamiento.

El error esperado se deriva del error estadístico asociado a las intensidades medidas y reflexiones, esto es, la calidad de los datos. El cociente entre R_{wp} y R_{exp} define otro índice de acuerdo χ^2 denominado también, bondad del ajuste (*goodness-of-fit*) o S . Por tanto, el indicador de bondad de ajuste, S , es igual a R_{wp} / R_{exp} . Un valor de S de 1.0 indica que el refinamiento está completo; no puede mejorar estadísticamente. El parámetro S incluye el número de variables, P , sometidas a refinamiento. Por lo tanto, puede ayudar a determinar si un cambio en P disminuye significativamente el error residual. Para un caso ideal, S o χ^2 habría de llegar a un valor cercano a 1 [102,103,105].

Los programas que desarrollan este método y que están disponibles en forma libre son FULLPROOF, DBWS, GSAS y Rietan, entre otros. FULLPROOF es uno de los más utilizados, dado que el archivo de entrada resulta más amigable que los correspondientes a los otros programas mencionados [106], y es el que se aplicará en este estudio.

2.3.1 Parámetros para refinar en el método de Rietveld

En la intensidad calculada, y_i , podemos distinguir seis categorías de factores que contribuyen a las intensidades de los picos de un difractograma y son parámetros refinables [101,107]:

1. Parámetros para corregir para integración de las intensidades: S , coeficiente de extinción de polvo y parámetros de orientación preferencial.
2. Parámetros relacionados con las posiciones de los picos: Parámetros de red y desplazamiento con respecto del punto cero.
3. Parámetros de la forma del perfil: Parámetros para aproximar FWHM (*Full Weight Height Medium*) o ancho de media altura, tasa de decaimiento, asimetría de picos, etc.
4. Parámetros de estructura cristalina: Posiciones atómicas, tamaño de celda, etc.
5. Parámetros de estructura magnética: Los que describen los momentos magnéticos de los átomos con esa característica.

6. Parámetros de fondo: ajuste de línea base.

El cambio de punto cero y los parámetros de línea base son parámetros globales independientes de las fases contenidas en una muestra, en cambio los demás parámetros dependen de la fase [107]. Además de los parámetros refinables es necesario conocer las funciones que modelan ciertos parámetros como el ancho a media altura, la asimetría, orientación preferencial, la línea base, etc.; ya que éstas son importantes para entender el funcionamiento del programa y las características de los valores que se vayan introduciendo, así como los parámetros que se están refinando [100,106,108].

2.4 Funciones principales del programa Fullproof

2.4.1 Funciones de perfil

Para la descripción del pico de difracción se cuenta con diferentes funciones analíticas las cuales generan una función normalizada. Estas funciones de perfil son típicamente descritas por tres parámetros, su posición (2θ), una intensidad I_0 , y el ancho de la función representado por el ancho a media altura (FWMH). Algunas funciones de perfil simétricas son: Gaussiana, Lorentziana, Pseudo-Voigt y Pearson VII [101,102]. Usualmente se ajusta el perfil del pico de difracción a una Pseudo – Voigt que considera una mezcla de función Gaussiana y Lorentziana, debido a que el ensanchamiento del pico de difracción producido por el tamaño de grano de los pequeños cristales en la disposición aleatoria de la muestra en polvo es mejor descrito por una función Lorentziana (L) mientras que las contribuciones a la forma del pico debido a factores instrumentales pueden ser mediante una función Gaussiana (G) [106].

$$\eta L + (1 - \eta)G \quad \text{ec. (6)}$$

Varios trabajos muestran que el carácter Lorentziano de la forma de los picos en difracción de rayos X se incrementa con el ángulo de difracción, luego las funciones de perfil se adecuan más a los picos de los difractogramas si las funciones pseudo-Voigt se hacen funciones de 2θ .

En la función pseudo-Voigt anterior el parámetro de *gaussianidad*, η , que define el perfil del pico entre las formas límite de Gaussiana ($\eta = 0$) y Lorentziana ($\eta = 1$) es ajustado al patrón de difracción como una función lineal del ángulo 2θ . El parámetro η se refina como una función lineal de 2θ donde las variables a refinar son NA y NB :

$$\eta = NA + NB(2\theta) \quad \text{ec. (7)}$$

2.4.1.1 Ancho a media altura

El ancho completo a media altura (FWMH), ha sido típicamente modelado mediante la siguiente función:

$$FWMH^2 = U \tan^2 \theta + V \tan \theta + W \quad \text{ec. (8)}$$

Donde U , V , W son los parámetros por refinar. Los valores de FWHM obtenidos en la ecuación anterior serán tomados por la función pseudo-Voigt para ambas componentes Gaussiana y Lorentziana [100,101,104].

2.4.1.2 Tratamiento de fondo

El *background* o línea base (o ruido de fondo) en un difractograma tiene un comportamiento no lineal el cual se debe principalmente a cinco factores: dispersión de la muestra, fluorescencia de la muestra, presencia de importantes cantidades de material amorfo en la muestra, dispersión del sustrato sobre el cual se encuentre depositado la muestra o la dispersión ocasionada por el aire (el cual tiene efectos significativos para valores bajos de θ). La intensidad del fondo en el i -ésimo paso, puede ser definida: escribiendo manualmente una tabla que proporcione estos valores durante cada paso, utilizando una interpolación lineal entre puntos que se seleccionan del patrón de difracción, o mediante una función que modele precisamente este fondo [106]. Es usual refinar el fondo, luego $y_i^{(c)}$ debe ser obtenido de una función refinable que debe representar lo que se encuentra experimentalmente, o más conveniente una función que represente una realidad física. Una función fenomenológica simple que ha sido ampliamente utilizada es polinomial de quinto orden [101].

2.4.1.3 Asimetría

Experimentalmente se presenta una variedad de efectos instrumentales y de la misma muestra, como por ejemplo la divergencia axial del haz de rayos X que provoca una pronunciada asimetría en la forma de los picos observados, especialmente en la región de los ángulos más pequeños de difracción. Una función que describe bien esta asimetría muy utilizada dentro del programa de FULLPROOF en los picos de difracción es la función de Bérar y Baldinozzi (1993) [106], la cual toma la siguiente forma:

$$A(z) = 1 + \frac{P_1 F_a(z) + P_2 F_b(z)}{\tanh \theta_k} + \frac{P_3 F_a(z) + P_4 F_b(z)}{\tanh 2\theta_k} \quad \text{ec. (9)}$$

Donde z es una función del ángulo y el FWHM, la función de asimetría como se puede notar tiene cuatro parámetros independientes refinables (P_1, P_2, P_3, P_4) [101,102].

2.4.1.4 Orientación preferencial

Uno de los principales problemas que altera la intensidad de los picos de difracción suele ser que los cristalitas de la muestra en polvo no estén completamente orientados aleatoriamente, sino que más bien en ciertos casos varios de estos cristalitas toman una orientación preferencial. En el programa se encuentra implementado la siguiente función a fin de dar una corrección a la intensidad de los picos:

$$P_k = G_2 + (1 + G_2) \exp(G_1 \alpha_k^2) \quad \text{ec. (10)}$$

donde G_1 y G_2 son parámetros a refinar y α_k es el ángulo agudo entre el vector del haz dispersado y el eje de orientación preferencial. De la ecuación anterior notamos que para $G_1=G_2=0$ no habrá orientación preferencial, mientras que si $G_1 > 99.0$ el programa generará reflexiones para los $[hkl]$ paralelos al vector de orientación preferencial [101,102,108].

2.4.2 Consideraciones para la parte experimental

Una muestra de polvo ideal para el análisis por difracción de rayos X es una muestra completamente homogénea y que el tamaño de los pequeños cristales este entre

$1\mu\text{m}$ - $10\mu\text{m}$, y que además no ocurra orientación preferencial. Además, también se debe buscar disminuir el traslape de las señales, así como obtener una intensidad de al menos 5000 cuentas en el difractograma. Por otro lado, para el refinamiento de una muestra en polvo es necesario que el registro de datos se realice a un paso de 0.01° o 0.02° en unidades de 2θ para así asegurar que se tendrán los suficientes puntos que permitirán la construcción de la función perfil similar al obtenido en el difractograma experimental [99,105].

2.4.3 Limitaciones del método de Rietveld

El método de Rietveld funciona bastante bien para la mayoría de las muestras, sin embargo, al igual que la mayoría de las técnicas y métodos que se emplean en temas computacionales, existen ciertas limitaciones. El análisis cuantitativo de las fases mediante el método Rietveld tiene las siguientes limitaciones:

- Solamente es posible cuantificar fases de las cuales se dispone de la estructura cristalina
- El método es útil para sistemas sencillos de mezclas de fases, cuando el número de fases es muy elevado se vuelve muy complejo.
- Durante el refinamiento se han de incluir todas las fases presentes, ya que en el análisis cuantitativo la suma es un valor constante (1-100).
- La presencia de una parte no cristalina dentro de la muestra en cantidades relativamente pequeñas dificulta el cálculo cuantitativo porque el error que se produce en el cálculo puede ser del mismo orden de magnitud que la cantidad amorfa.
- Se debe tener en cuenta los diferentes coeficientes de absorción lineal de las fases respecto a la muestra cuando se evalúan los resultados.

Sin embargo, las limitaciones son pocas comparadas con el potencial que tiene este método en cuanto a aplicaciones de la cristalografía en general. Las aplicaciones son muchas y muy variadas incluso en materiales nuevos y formación de soluciones sólidas [100,102].

CAPITULO 3

METODOLOGIA

3.1 Obtención de los cálculos

Se obtuvieron un total de 88 fragmentos de cálculos renales, todos ellos fueron recolectados de pacientes del Hospital de Alta Especialidad de la Península de Yucatán (HRAEPY) mediante operaciones quirúrgicas, nefrolitotomía percutánea, nefrectomía o cirugía abierta. Las muestras fueron proporcionadas por el Dr. Juan Pablo Flores Tapia, jefe del Departamento de Urología. Las muestras se lavaron con alcohol isopropílico al 70% para evitar la formación de hongos y retirar residuos de sangre u orina, posteriormente se secaron en estufa a baja temperatura (60°C) para retirar el exceso de agua, y se almacenaron en frascos y bolsas herméticas.

3.2 Métodos analíticos

Para poder analizar los cálculos, primero se fragmentaron y se trituraron en mortero de ágata con la finalidad de analizar el polvo fino mediante las diferentes técnicas analíticas.

3.2.1 Estudio morfológico macro y microscópico (MO y SEM/EDS)

Inicialmente fueron tomadas unas fotografías de las muestras de fragmentos de cálculos renales con una cámara Canon DS126311 (Canon Zoom Lens EFS 18-55mm) para apreciar la diferencia de tamaños, formas y colores de las muestras. Se realizó una observación macroscópica de los litos urinarios con un microscopio estereoscópico Stereo Microscope (Zeiss Stemi 2000-C) a diferentes magnificaciones. Para analizar la formación de cristales y la morfología microscópica se utilizó el microscopio electrónico de barrido de emisión de campo (SEM) y espectroscopía de dispersión de electrones (EDS) en un equipo (JEOL JSM-7600F), se capturaron las imágenes a 15 kV con el detector de electrones secundarios (LEI). Las muestras fueron previamente metalizadas con recubrimiento de Au-Pd (Quorum Q 150R ES) para favorecer su conductividad.

3.2.2 Espectroscopía de infrarrojo (FT-IR)

El análisis de FT-IR se realizó en un equipo de Thermo Scientific los espectros fueron obtenidos por el modo de reflectancia difusa para polvos en el rango de 400–4000 cm^{-1} , se pesaron 2 mg de muestra en polvo con 198 mg de KBr y se midió con una resolución de 2 cm^{-1} con 100 scans.

3.2.3 Difracción de rayos X (DRX)

Las muestras fueron molidas en un mortero de ágata y el polvo fue depositado en un portamuestras de silicio orientado para eliminar el ruido de fondo del difractograma. Los patrones de difracción de rayos X fueron registrados con una geometría de Bragg-Bentano a temperatura ambiente con radiación de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.54183 \text{ \AA}$) en un difractómetro D8 Advance (Bruker) equipado con un detector linxeye. Los difractogramas se registraron de 8 a 120° (2θ) a una velocidad de 0.02° apertura de paso y 3s tiempo de paso. El software EVA (Bruker AXS, Karlsruhe, Alemania) se utilizó para identificar las fases minerales con la base de datos de ICDD (*International Centre for Diffraction Data*, PDF4, 2003).

3.2.4 Refinamiento estructural por el método de Rietveld

El refinamiento estructural de los patrones de polvos en DRX se realizó por el método de Rietveld [103] utilizando el programa FULLPROOF [109]. Los parámetros de la celda y los perfiles de picos fueron refinados utilizando el método de ajuste de LeBail [110] con funciones de forma pseudo-Voigt. El fondo fue ajustado con un modelo polinomial de tercer orden. El análisis cuantitativo de fases fue determinado a partir de los resultados del refinamiento de la estructura por el método de Rietveld. El tamaño de cristalito se calculó utilizando la ecuación de Scherrer implementado en el software de FULLPROOF.

$$\beta = K\lambda L \cos \theta \quad \text{ec. (11)}$$

Donde λ es la longitud de onda, θ es el ángulo de Bragg, L es el tamaño aparente de la partícula que corresponde a la altura de columna promediada en volumen ($L\text{Vol}$), β es la anchura a media altura del pico (en radianes) y K es la constante de

Scherrer depende de la forma del cristalito y del método utilizado para calcular el tamaño [111,112].

3.2.5 Análisis termogravimétrico

Se utilizaron 200 mg de cada una de las muestras en polvo y se sometió el análisis en un equipo TGA Discovery, con una velocidad de calentamiento lineal de 15°C/min desde 35° hasta 900°C, en atmósfera de aire a un flujo de 25 mL/min.

CAPITULO 4

RESULTADOS

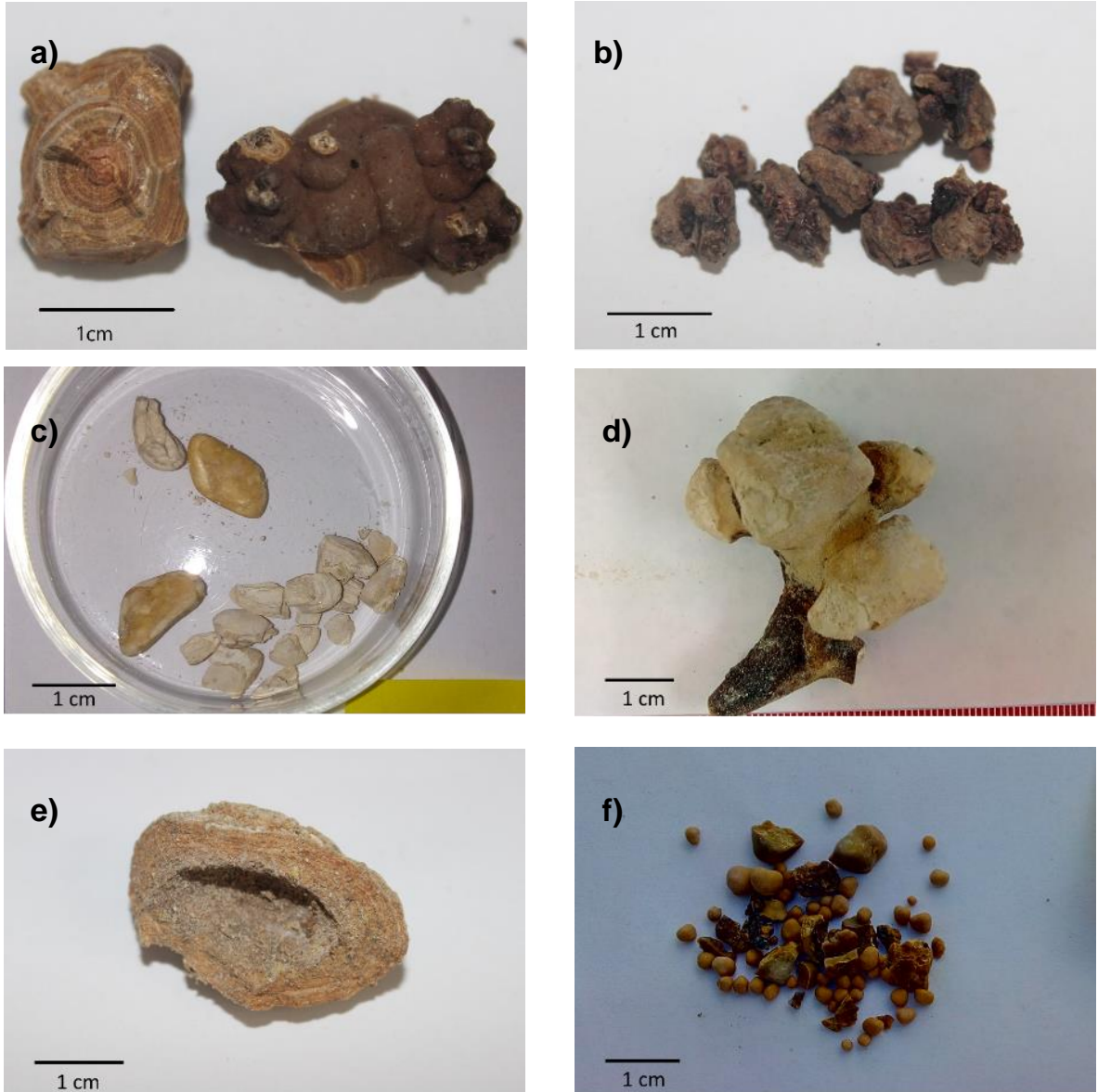
4.1 Análisis morfológico óptico y microscópico

Los fragmentos de los cálculos urinarios tuvieron un peso desde 0.15 g hasta 43.36 g, con relación a los tamaños fueron desde los 0.5 cm hasta los 7 cm de longitud, cada una con una estructura, forma y color diferente, entre amarillos claros, café o negros. En la figura 7 se encuentran las fotografías de diferentes morfologías macroscópicas encontradas en los fragmentos de cálculos renales que se analizaron.

En la Figura 7a la piedra de la izquierda muestra las capas concéntricas de tonalidades de color café, con una medida transversal de 2 cm; la 7b tiene fragmentos más oscuros y rugosos de alrededor de 1 cm; el inciso 7c presenta unos fragmentos de color blanquecino y amarillento de 1 cm, que se asocian al color de los oxalatos de calcio e hidroxapatita [113]. El fragmento de la Figura 7d pertenece a una de las muestras más grandes, 5 cm longitudinalmente y 4 cm transversalmente, ya que se obtuvo por nefrectomía, y esto permitió conservar el tamaño y la forma tan peculiar del cálculo ocasionada por el crecimiento desmedido dentro de los cálices del riñón adquiriendo la forma de las estructuras internas, a esta morfología se le conoce con el nombre de “coraliforme” o “cuerno de ciervo” y muchas veces eleva la mortalidad de la enfermedad y las probabilidades de padecer insuficiencia renal [114].

La Figura 7e corresponde a un fragmento de un lito elipsoidal (con un diámetro de 4.5 cm) obtenida de la vejiga de un paciente con litiasis urinaria, la cual al fragmentarse dejó expuestas las capas y el núcleo grueso (2 cm) del que se conformaba. La Figura 7f muestra cálculos con forma de esferulitos junto con fragmentos mayores, los tamaños van de 0.2 a 1 cm; los esferulitos corresponden

con la teoría de formación dentro de las asas de Henle o la formación en solución. En general, se observaron diferentes morfologías o texturas dentro de los fragmentos obtenidos, algunos de forma pequeña y esférica, otras capas



concéntricas o con forma esférica.

Figura 7 Imágenes fotográficas de cálculos renales. a) P2, b) P4, c) P7, d) P9, e) P12, f) P20.

El proceso de nucleación, crecimiento y estructura de las piedras han sido relacionadas con el tiempo de formación dentro del riñón, a través de años de padecer la enfermedad cuando no se detecta a tiempo, dependiendo de ciertas condiciones favorables en el ambiente urinario [24,115,116].

En la Figura 8 y 9 se observan con una ampliación mayor la morfología de los fragmentos utilizando el microscopio estereoscópico, donde se puede distinguir las formas y las capas que conforman algunas de las muestras. En la Figura 8 se puede distinguir a detalle el proceso de crecimiento de la piedra, que principalmente se caracterizó por la formación de agregados cristalinos. Los fragmentos P2, P15 y P19 (Figura 8 a, c y f) exhibieron el crecimiento por capas, sin embargo, hay diferencias en el color, textura y presencia de un material blanquecino entre las capas concéntricas (P15 y P19) lo cual es un indicativo de la presencia de más de una fase, además en P15 (Figura 8c) se pueden apreciar las capas dentro de otras estructuras curvas, probablemente relacionadas con el crecimiento del cálculo. La P11 (Figura 8b) cristalizó en forma de drusa lo cual es característico de cristales de oxalato monohidratado y dihidratado en las piedras de riñón. La piedra P16 (Figura 8d) muestra una superficie porosa, mientras que P17 (Figura 8e) tiene una estructura sólida y lisa, con zonas blanquecinas en la superficie similar a P15 y P19.

En la Figura 9 se observan otras muestras de los fragmentos de cálculos renales bajo el microscopio estereoscópico. La 9a también presentó un hábito cristalino de drusa asemejándose a una piedra mineral de cuarzo, mientras que la 9b muestra las capas debajo de la superficie, como un mineral foliado, debido a espacios lascados originados por los cortes hechos por el láser con el que se obtienen los fragmentos. En la superficie de la 9c se observan aglomerados ligeramente nodulares, pero de apariencia pulida, por efecto de pulido ocasionado dentro del riñón. La 9f tiene una superficie heterogénea de acabado liso con pequeñas aglomeraciones, muy similar a la 9c.

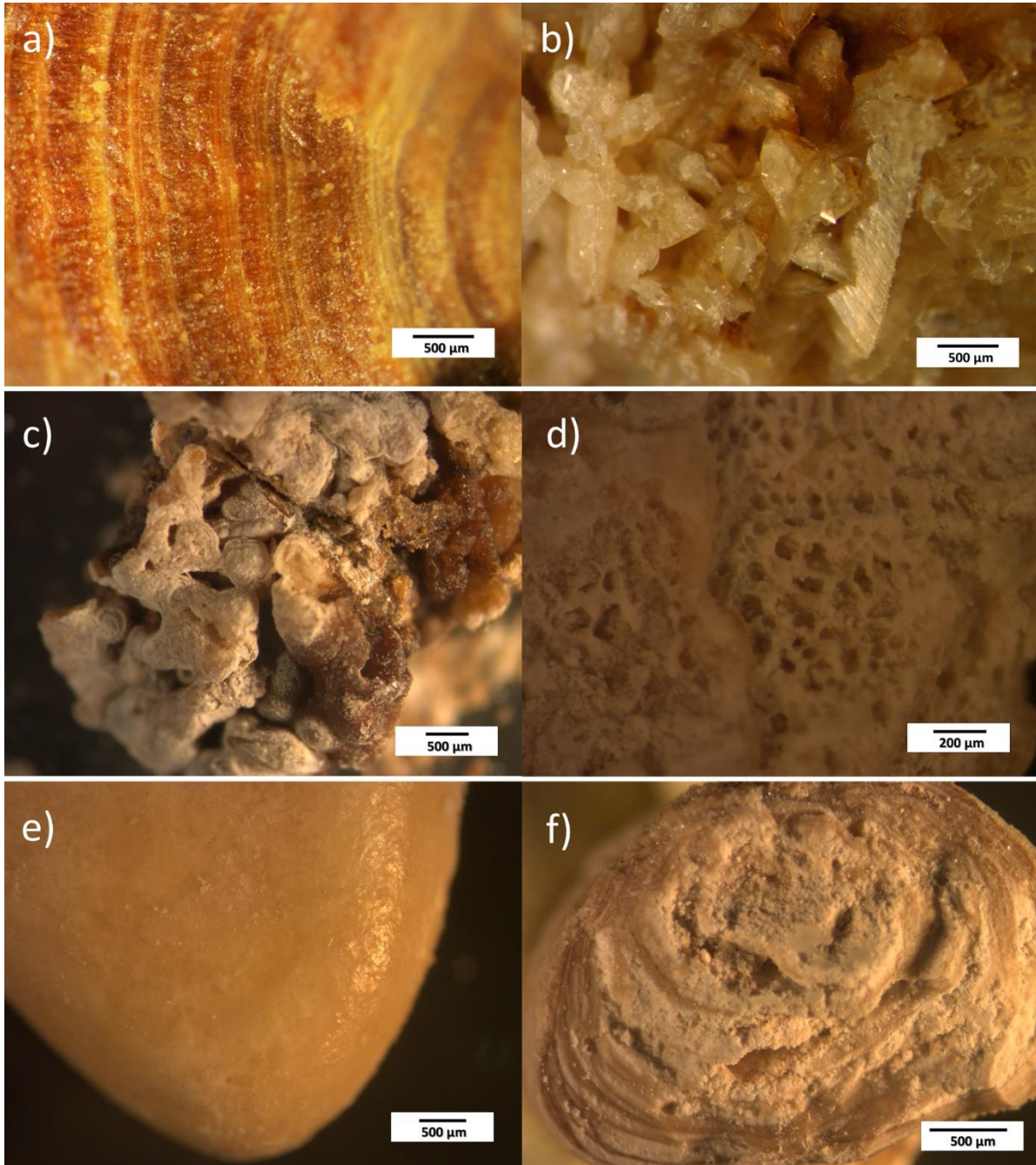


Figura 8 Imágenes estereoscópicas de los litos urinarios para observar su morfología. a) P2, b) P11, c) P15, d) P16, e) P17, f) P19.

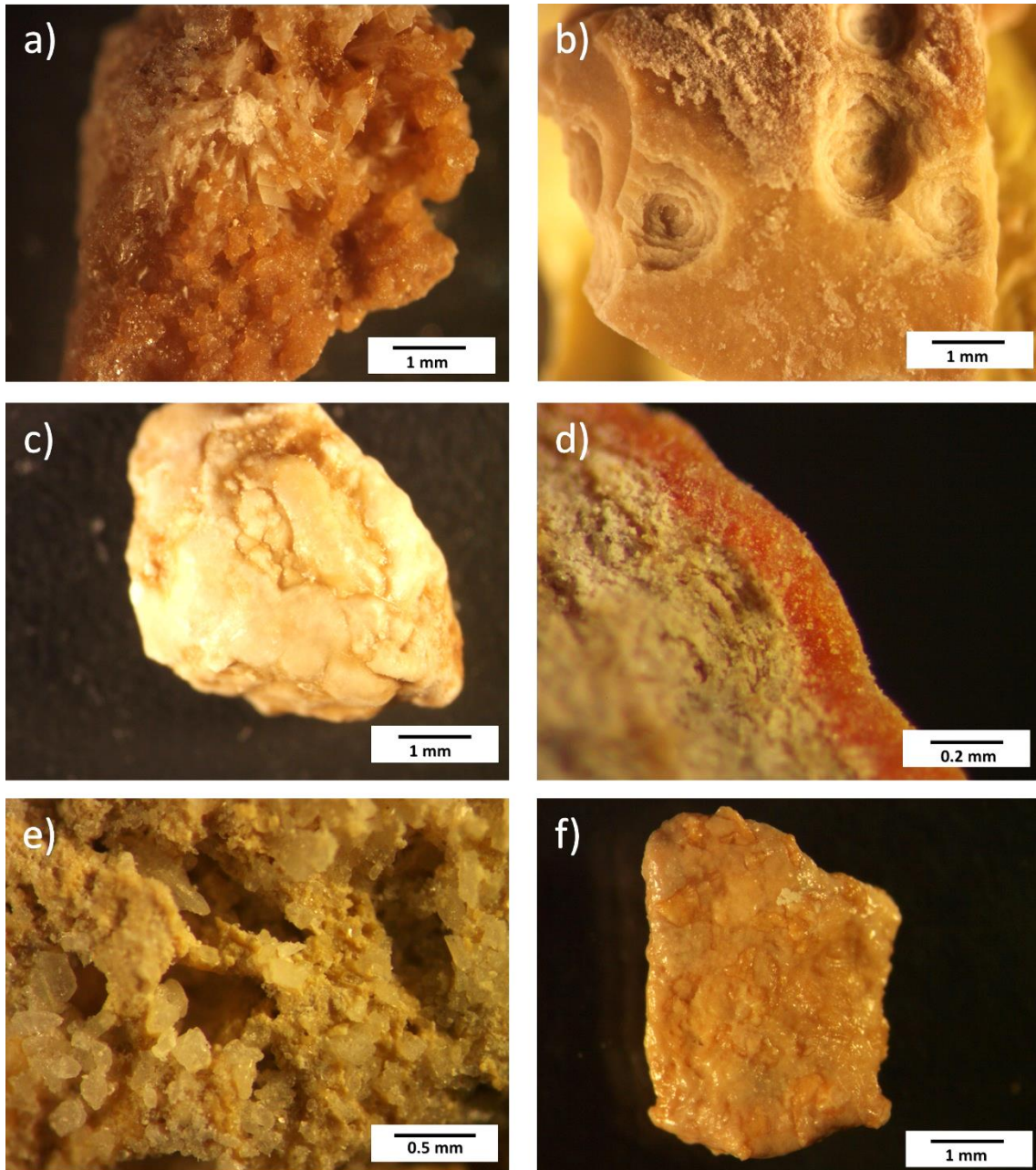


Figura 9 Imágenes estereoscópicas de los litos urinarios. a) P10, b) P1B, c) P22, d) P26B, e) P9, f) P7.

De la muestra P26B (Figura 9d) presenta una morfología donde se distingue una capa externa de 0.2 mm de color amarillo-naranja, lo que indica una fase diferente al resto del volumen del lito. En el caso de la muestra P9 (9e) se puede apreciar la mezcla de texturas, cristales semi-transparentes y un agregado blanquecino de textura polvosa que pudieran ser dos fases cristalinas diferentes, muy semejante a

una geoda. En general, el problema del análisis con estereoscopio es la dificultad de poder distinguir la gama de colores, ya que todos tienden al amarillo debido a la luz de iluminación. Si bien se pueden distinguir las diferencias entre texturas de las piedras, pero no se puede definir cuál es el mineral que la compone, por lo que se necesita complementar con otras técnicas analíticas.

4.2 Microscopía electrónica de barrido por SEM-EDS

En la microscopía electrónica de barrido se obtuvieron las imágenes de cristales en su tamaño mesoscópico, las cuales sirven para entender un poco más el proceso de nucleación y agregado de los cristales. En las Figuras 10, 12 y 13 se presentan las micrografías más representativas de las diferentes morfologías cristalinas o amorfas observadas en los cálculos renales analizados, que dependen intrínsecamente del proceso de crecimiento y de varios factores como el pH de la solución durante la cristalización, el volumen de líquido que pasa por los riñones y la cantidad de minerales que estos filtran a diario, así como de problemas metabólicos, por lo tanto, una morfología dada puede ser significativo de cierto padecimiento [67,117]. En los recuadros de las imágenes del SEM se muestra los análisis de elementos por EDS en porcentaje atómico.

En la Figura 10a se aprecia la formación de capas de whewellitita (COM), las cuales suelen ser placas apiladas, como una especie de mineral foliado, además se pudo identificar la composición elemental de la superficie con EDS la cuál corresponde con los elementos que conforman los oxalatos. Los cristales de weddellitita (COD) (Figura 10 b y f) forman morfologías romboidales, así como los característicos octaedros que presenta este mineral. La composición en estas dos formas de cristalización del COD cambia debido a la presencia de nitrógeno de la materia orgánica (Figura 10b) y probablemente la presencia de otras fases cristalinas. En la Figura 12 (inciso a) y 13 (incisos b y e) también se puede observar el crecimiento de cristales de weddellitita combinados con otras formas de cristalización de otras fases. En el caso de la muestra P2B, se realizó un mapeo elemental (Figura 14) con la finalidad de conocer la distribución de los elementos del calcio, oxígeno, nitrógeno y carbono, lo que contribuye a identificar las zonas de los diferentes minerales, se

observa claramente que los cristales octaédricos característicos de la weddellita tienen alto contenido en calcio, oxígeno y carbono, mientras que existen zonas donde el calcio no es abundante debido a que se trata de un mineral de carácter orgánico con una composición de nitrógeno, oxígeno y carbono, que probablemente corresponde a la fase de uricita.

También se pudieron apreciar los cristales de uricita o ácido úrico con su forma característica de bloques cúbicos de un tamaño de 20 a 50 μm y, la composición elemental de C, O, N que corresponde con la fórmula química del compuesto (Figura 10c, 12d y 13c). La imagen de la muestra P14B (Figura 13c) tomada en otra zona permite apreciar las irregularidades de los cristales de urecita formados en esas condiciones. En el caso de la hidroxiapatita se observaron estructuras porosas características de este mineral (Figura 10d), aunque en la composición elemental se detectan trazas de Mg que pueden encontrarse como impurezas en la estructura del cristal o pertenecer a los fosfatos triples (estruvita). La muestra P10 (Figura 12b) presenta la composición del fosfato de calcio, con una estructura acicular diferente a la estructura porosa de la Figura 10d, debido a las condiciones diferentes de cristalización [118]. En la Figura 13a y f, se aprecian otras morfologías del fosfato de calcio en combinación con otras fases cristalinas. En las muestras P15 y P18B de la Figura 13a y f, respectivamente, dentro de la tabla de composición elemental se detectaron trazas del elemento flúor, lo que puede ocasionar una sustitución en la hidroxiapatita para convertirla en la fluorapatita que es menos soluble que la hidroxiapatita ordinaria, algo similar a lo que ocurre con la remineralización de los dientes [119].

En las Figuras 12a se tienen dos composiciones diferentes de los dos tipos de cristales que se observan, primero se tiene cristales de forma octaédrica con una composición de calcio, carbono y oxígeno correspondiente con el oxalato de calcio; por otro lado, se tiene cristales con forma de placas planas aglomeradas con una composición de nitrógeno, carbono y oxígeno más acorde con el ácido úrico. En la Figura 13e, existe una mezcla de agregados cristalinos similar a la muestra PB (Figura 12a). En la Figura 12c se observa una cristalización en forma de hexágono

característica de la cistina en los estudios de orina [12,13], sin embargo la composición química de la EDS no presentó indicios de azufre, parte importante de la molécula de cistina (Figura 11), por lo que se asume que es ácido úrico ya que es la fase obtenida por DRX.

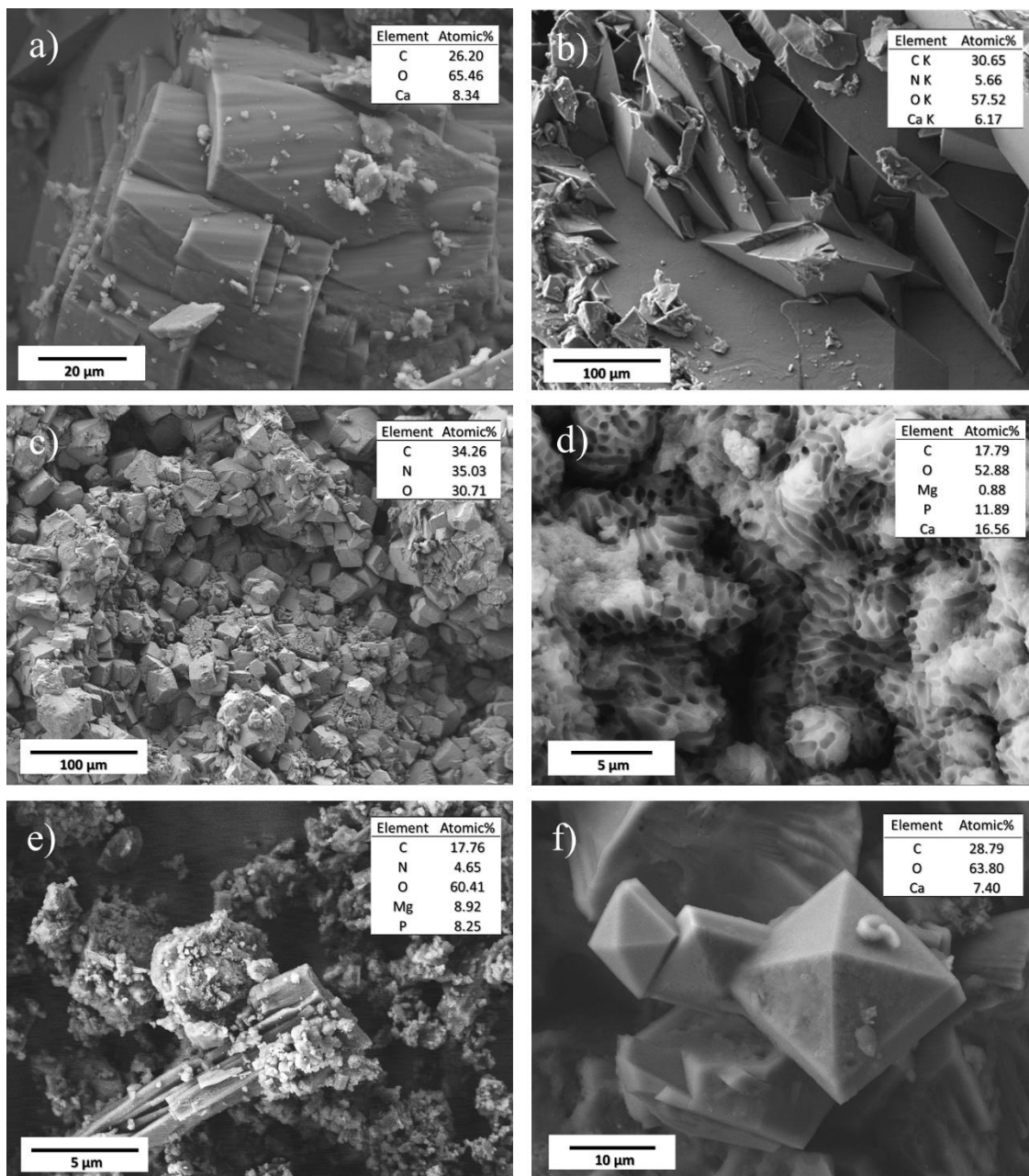


Figura 10 Imágenes de SEM de los cálculos renales. a) Placas superpuestas de whewellita P18B, b) cristales en forma de planos romboidales de weddellita P5, c) cristales cúbicos de uricita o ácido úrico P14B, d) formaciones porosas pertenecientes a los cristales de hidroxiapatita P6B, e) prismas rectangulares de estruvita y cúmulos de urato ácido de amonio P9, f) cristales octaédricos de weddellita P13. En el recuadro se presenta la composición elemental de los cristales en % atómico.

En el caso de los cristales de urato (UAA) se observó un crecimiento de tipo granular y en casi todas las muestras estuvieron acompañados de una o más fases como la estruvita (STR) (Figura 10e), esta última con un crecimiento acicular o columnar, como prismas rectangulares delgados. En la muestra P21 (Figura 13d) se distinguen placas con un análisis elemental orgánico (C, N, O) pero debido a que en esa muestra coexisten las fases de ácido úrico y urato y cuyas composiciones químicas atómicas son muy similares se concluye que es una cristalización heterogénea.

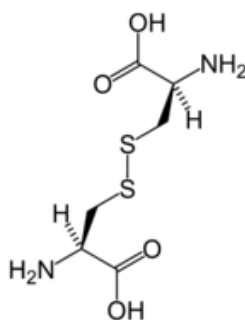


Figura 11 Molécula de cistina

El tamaño de los cristales observados varía desde 1 μm hasta 100 μm . La muestra P10 y P4 (Figura 12 e y f) presentaron otras formas cristalinas de lo que parece ser las fases de oxalato de calcio y ácido úrico. Siendo esta última la que mostró los cristales más pequeños con un tamaño de 1 μm aproximadamente, además en algunos casos se encontró que porcentualmente son más abundantes en oxalato y fosfato de calcio.

El tamaño característico de los oxalatos y el ácido úrico en general fue relativamente grande comparado con otros tipos de cristales. El tamaño y forma de los cristales pueden deberse a la velocidad de la cristalización que se lleva a cabo dentro del sistema urinario y que puede ser un tipo de cristalización isotermal porque siempre se lleva a cabo a la temperatura corporal, entonces la velocidad del proceso estaría dada principalmente por la concentración de los solutos y el equilibrio ácido-base. Otro factor importante que notar en las imágenes por microscopía electrónica es que las muestras no presentan cristales de un solo componente, generalmente presentan una cristalización heterogénea en un mismo agregado, esto es posible gracias a la solución compleja de varios iones dentro del sistema urinario.

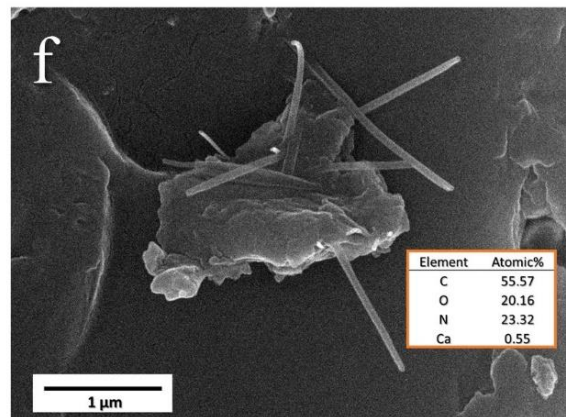
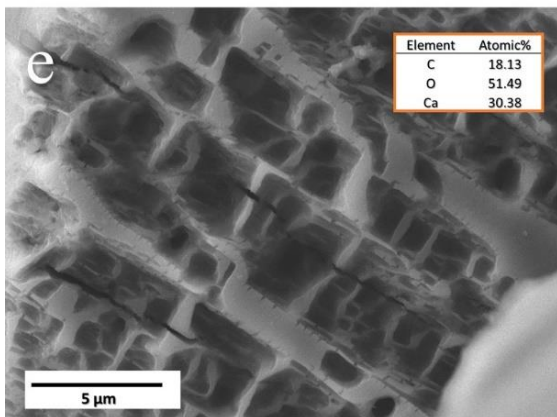
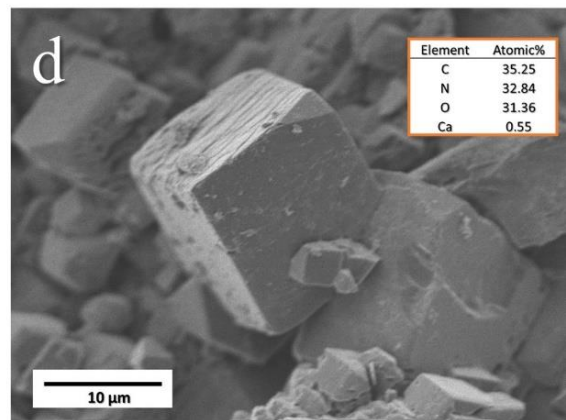
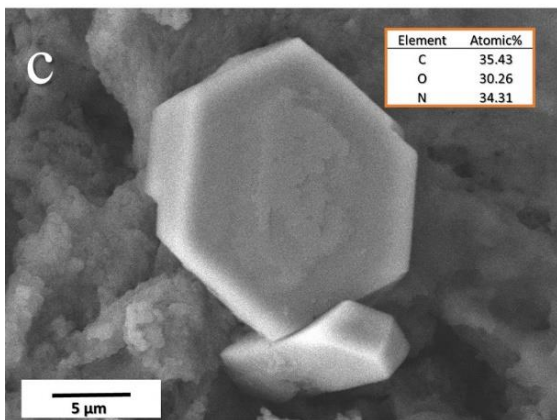
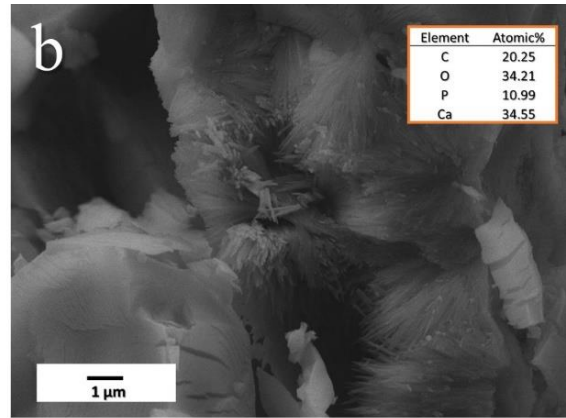
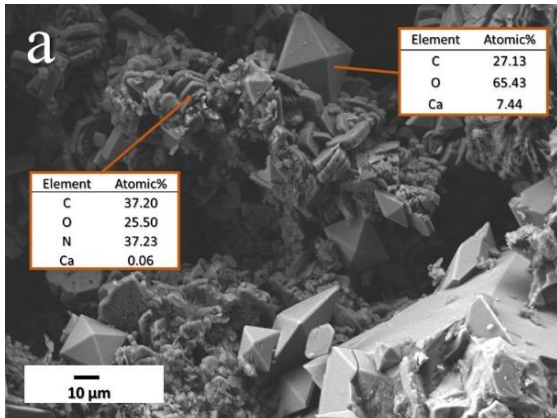


Figura 12 a) PB cristales de weddellita y urecita, b) P10 cristales de hidroxiapatita, c) P2 cristales de urecita, d) P5B cristales de urecita, e) P10 cristales de whewellita , f) P4 cristales de urecita.

De acuerdo con la teoría de compuestos complejos o de coordinación, se sabe que tanto el oxalato como el urato son grupos quelantes que donan electrones para coordinarse con otros cationes o moléculas neutras pero con momento dipolar (el caso del agua), y adicionalmente la cristalización es ocasionada por las interacciones electrostáticas que existen entre los iones, manteniendo su estructura cristalina debido a esas atracciones iónicas fuertes y la insolubilidad que adquieren las sales que se forman; por lo tanto, la formación de núcleos cristalinos y el crecimiento cristalino ocurre bajo condiciones de no equilibrio, cuando la fase cristalina termodinámicamente estable coexiste con una fase metaestable, típicamente un fluido sobresaturado [115]. Normalmente en los análisis de orina se suelen observar cristales microscópicos solos o en baja concentración, lo que se considera normal, sin embargo, desde el punto de vista químico esto quiere decir que ya existen núcleos cristalinos dentro del organismo, que facilitan la reacción cuando existen las condiciones de no equilibrio y posteriormente continúan agregándose capas de cristales a esos núcleos [13,115,120]. Este crecimiento puede ocurrir de dos maneras, homogénea o heterogéneamente, dependiendo de los aniones o cationes que se encuentren sobresaturados y de los inhibidores para impedir que los iones se adhieran a las semillas cristalinas. Algunas veces las proteínas de desecho que pudieran quedar en el riñón o la orina favorecen la formación de los núcleos que permiten la acumulación de materiales cristalinos y por lo tanto el crecimiento del cálculo renal [29,71].

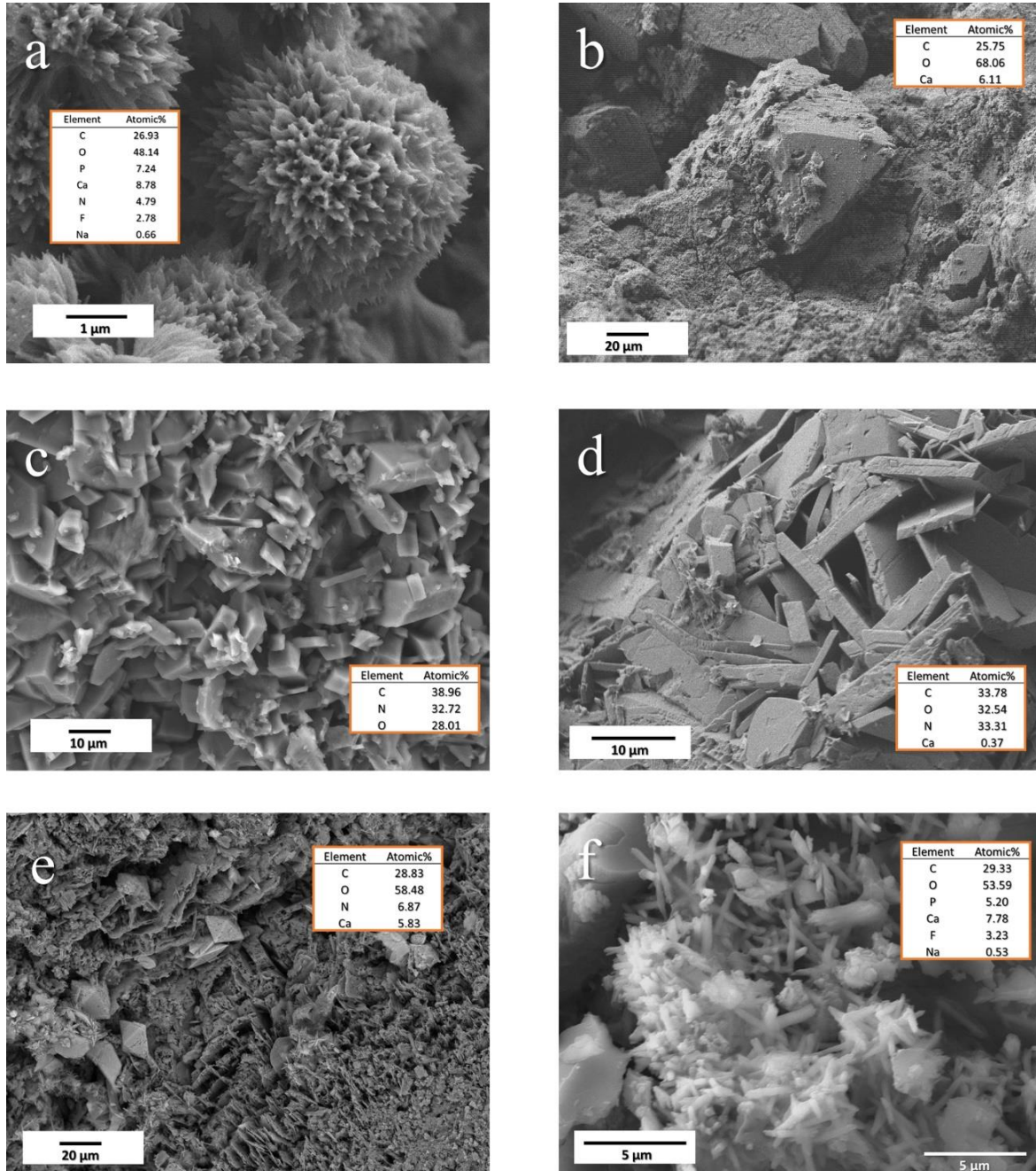


Figura 13 a) P15 cristales de fosfato de calcio , b) P23 cristales de weddellita, c) P14B cristales de urecita, d) P21 cristales de urecita-urato, e)PA cristales de weddellita y acido urico, f) P18B cristales de fosfato de calcio.

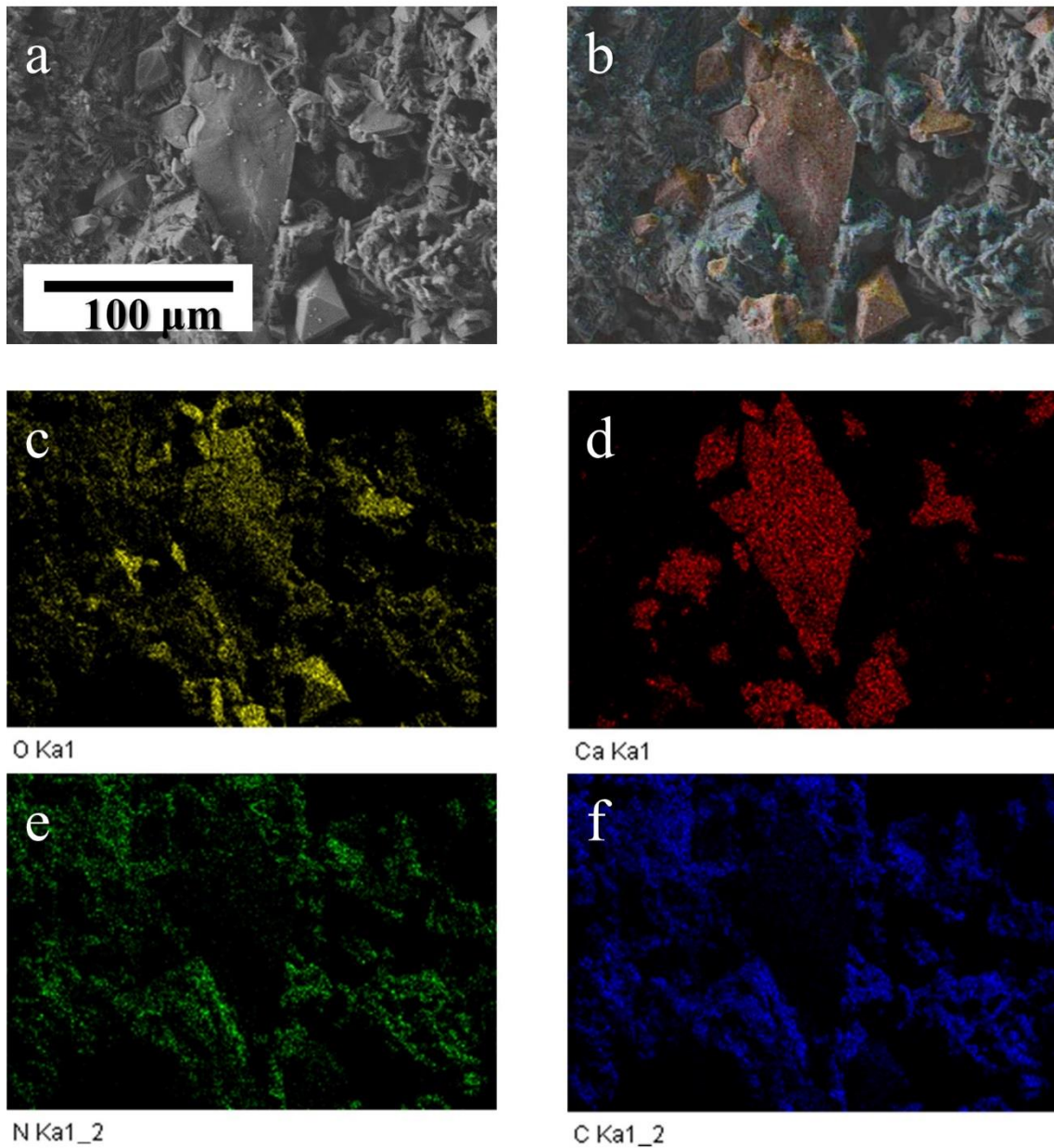


Figura 14 Muestra P2B, mapeo elemental a) micrografía, b) combinación elemental por colores, c) distribución del oxígeno, d) distribución de calcio, e) distribución del nitrógeno, f) distribución del carbono.

4.3 Caracterización espectroscópica FT-IR

Se realizó el análisis cualitativo para identificación de grupos funcionales por espectroscopia de infrarrojo a 88 cálculos. Los espectros infrarrojos que son representativos de las fases mayoritarias de los cálculos urinarios para indicar las principales bandas características de los diferentes minerales identificados se presentan en la Figura 15.

En la región de 3200 a 3600 cm^{-1} se presenta una banda ancha relacionada con las señales de vibración del agua y los grupos OH, debido a la humedad intrínseca, esta banda se encuentra presente en prácticamente todas las muestras. Para cálculos renales con alto contenido de oxalatos, en esta región, el oxalato de calcio monohidratado (COM) presenta dos bandas dobles a 3485 y 3279 cm^{-1} (Figura 15a) a diferencia del oxalato de calcio dihidratado (COD) que se encuentran a 3480 y 3340 cm^{-1} (15b). Estas señales se deben al estiramiento asimétrico y simétrico de los O-H característicos del agua de cristalización de ambos oxalatos [121].

La diferencia entre COM y COD es la presencia de la banda a 3055 cm^{-1} que señala estiramientos de OH individuales que están en resonancia con la vibración del enlace C=C del oxalato, debido a que el COM solo tiene una molécula de agua y favorece un modo de vibración mayor, mientras que el COD es una estructura más restringida. En la Figura 16, se puede observar la variación en las intensidades de las bandas características de los oxalatos a través de las diferentes muestras, esto se debe a la concentración de COM o COD dentro de cada una de ellas, de hecho, se puede asumir que la disminución de la banda de 3055 cm^{-1} es proporcional con la cantidad de COD dentro de la muestra. En la Figura 15b que corresponde a una mezcla de oxalatos (COM y COD) con predominancia de la weddellita, se observan bandas traslapadas con la banda ancha de estiramiento del agua debido a una mayor formación de puentes de hidrógeno, también en la Figura 16 existen 2 pequeños hombros característicos de la weddellita entre 2400 y 2100 cm^{-1} , debido a que la whewellita se encuentra en mayor cantidad se transforma en un sobretono que se desplaza hacia 2400 cm^{-1} .

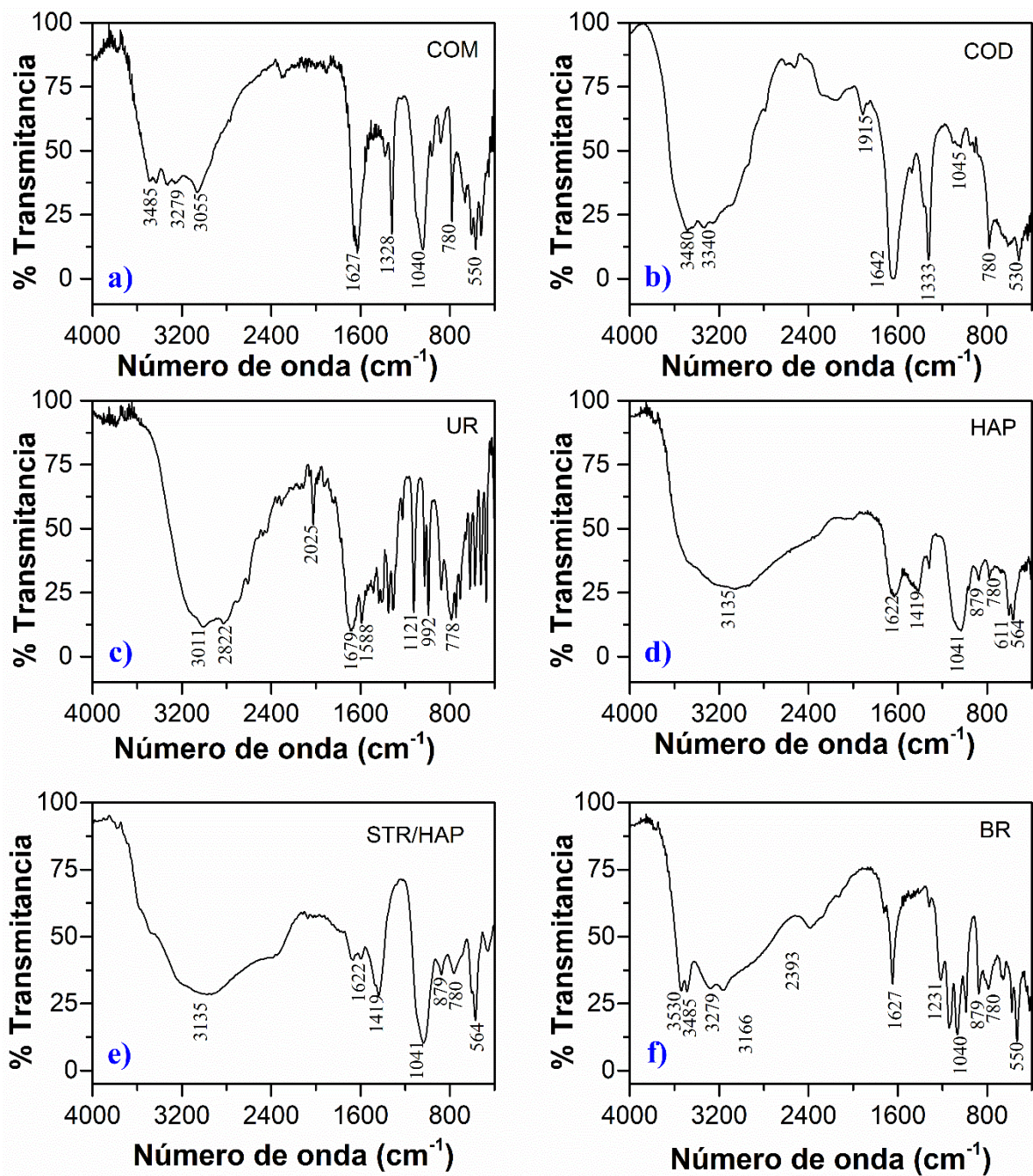


Figura 15 Espectros de FT-IR a) P4B, b) P11, c) P14B, d) P3B, e) P7B y f) P17B. Whewellita (COM), weddellita (COD), uricita (UR), hidroxiapatita (HAP), estruvita (STR) y brushita (BR).

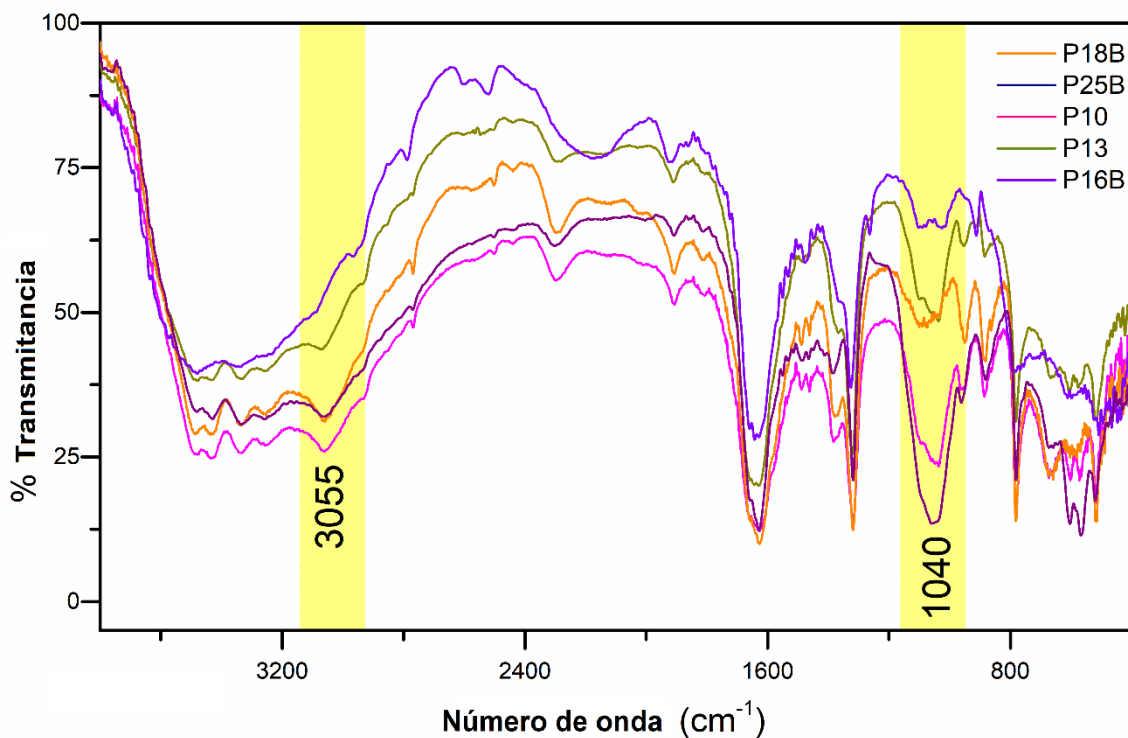


Figura 16 Espectros comparativos de los oxalatos. Se observa el decaimiento de la señal de 1040 cm^{-1} debido a los fosfatos.

La señal a 1915 cm^{-1} (Figura 15b) nos indica la presencia de OH ácidos con un enlace más débil que el resto de ellos, que se agrupan en la banda ancha del agua [122]. Las muestras P4B y P11 (Figura 15a y b) se observan las bandas de la huella digital de los oxalatos a 780 cm^{-1} y 530 cm^{-1} , las cuales corresponden a la flexión en el plano del O=C-O y al modo de vibración del CO_2 , respectivamente [85]. En 1642 y 1333 cm^{-1} corresponden al estiramiento asimétrico y simétrico de COO^- del grupo de oxalato coordinado [48,123].

En la Figura 15c la banda ancha entre 2600 cm^{-1} y 3200 cm^{-1} corresponde a un desplazamiento de la banda del agua, debido a la formación de puentes intramoleculares causados por las interacciones electrostáticas de los grupos OH, NH, al carbonilo del ácido úrico y al agua. El hombro a 3011 cm^{-1} pertenece al estiramiento del NH en aminas secundarias, y el sobretono a 2822 cm^{-1} pertenece a estiramiento del N-H; la banda intensa a 2025 cm^{-1} corresponde a la vibración del enlace C=N dentro del anillo aromático de la uricita, y el movimiento fuera del plano del N-H se encuentra a 872 cm^{-1} . Las bandas delgadas e intensas en 1121 y 992

cm^{-1} se atribuyen a los estiramientos de los enlaces C-C, mientras que la banda intensa en 1679 cm^{-1} se debe a la vibración del C=O dentro de los grupos urea, y la de 1588 cm^{-1} al grupo carbonilo de la amida conjugada [124,125].

La Figura 15d pertenece a una piedra compuesta por hidroxiapatita. La señal a 3135 cm^{-1} representa las vibraciones del agua dentro de la muestra, la frecuencia de transmisión de 1041 cm^{-1} se relaciona con la vibración de estiramiento de los grupos PO_4^{3-} ; además esta señal se ve representada en la Figura 15a y en la Figura 16, aunque cálculos renales de estas figuras no son de fosfatos sino de oxalatos, en los análisis de DRX no se detectó la fase cristalina de fosfato por lo que es posible que contenga un fosfato orgánico de carácter amorfo. La banda de transmisión a 1622 cm^{-1} junto con la banda débil a 780 cm^{-1} corresponden a vibraciones características del COM. La señal a 1419 cm^{-1} se relaciona con la vibración del carbonato, las deformaciones fuera del plano de O-P-O y de OP=O se presentan a 564 cm^{-1} y 611 cm^{-1} , respectivamente. El hombro a 879 cm^{-1} pertenece a la vibración del CO_2^{3-} [126,127], todas las bandas de vibraciones características descritas se resumen en la Tabla 3 para identificar los grupos funcionales principales asociadas a cada grupo de compuestos.

Uno de los compuestos que se identificó solamente en 2 muestras fue la brushita, cuya fórmula es $\text{Ca}(\text{PO}_3\text{OH})\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y si bien se ha encontrado en piedras de los riñones en otras ocasiones, suele ser de las menos predominantes. En la Figura 15f se observan las señales entre 3400 y 3600 cm^{-1} correspondientes a la vibración de los grupos hidroxilo que cambian su posición debido a aumentos en la energía que se necesita para hacerlos vibrar. También presenta algunas vibraciones asociadas a la whewellita como la que se encuentra a 1625 cm^{-1} que es la vibración de COO, debido al bajo porcentaje del COM, además se tiene las vibraciones de enlaces O-P=O cerca de 500 cm^{-1} , y la vibración del grupo fosfato cerca de 1040 cm^{-1} .

Tabla 3 Bandas características de los grupos funcionales detectados en los minerales de los cálculos renales por espectroscopia infrarroja.

<i>Número de Onda (cm⁻¹)</i>					<i>Asignación IR</i>
<i>Whewellita</i>	<i>Weddellita</i>	<i>Uricita</i>	<i>Hidroxiapatita</i>	<i>Brushita</i>	
3485	3480	---	---	3485	O-H vibración simétrica y asimétrica
3279	3340	---	3135	3279	Vibración del agua
3055	---	---	---	3166	O-H vibración individual
---	---	3011	---	----	N-H estiramiento de aminas secundarias
---	---	2822	---	---	Vibración del N-H
---	---	2025	---	---	Vibración del C=N
----	1915	---	---	---	OH Ácido
---	-----	1679	---	---	C=O vibración asimétrica
---	1642	---	---	---	COO vibración asimétrica
1627	---	---	1622	1627	Vibración de COO
---	---	1588	---	---	Enlace C=O en amina conjugada
---	---	---	1419	---	CO ₃ ⁻²
1328	1333	---	---	---	Estiramiento asimétrico de COO
---	---	1121	---	1125	Estiramiento de C-C
1050	1045	---	1041	1041	Estiramiento de PO ₄ ³⁻
---	---	992	---	990	Estiramiento de enlace C-C
---	---	---	879	879	CO ₃ ⁻²
780	780	778	780	780	Vibración de O-C=O
---	---	---	611	605	OP=O
570	530	---	564	550	O-P-O

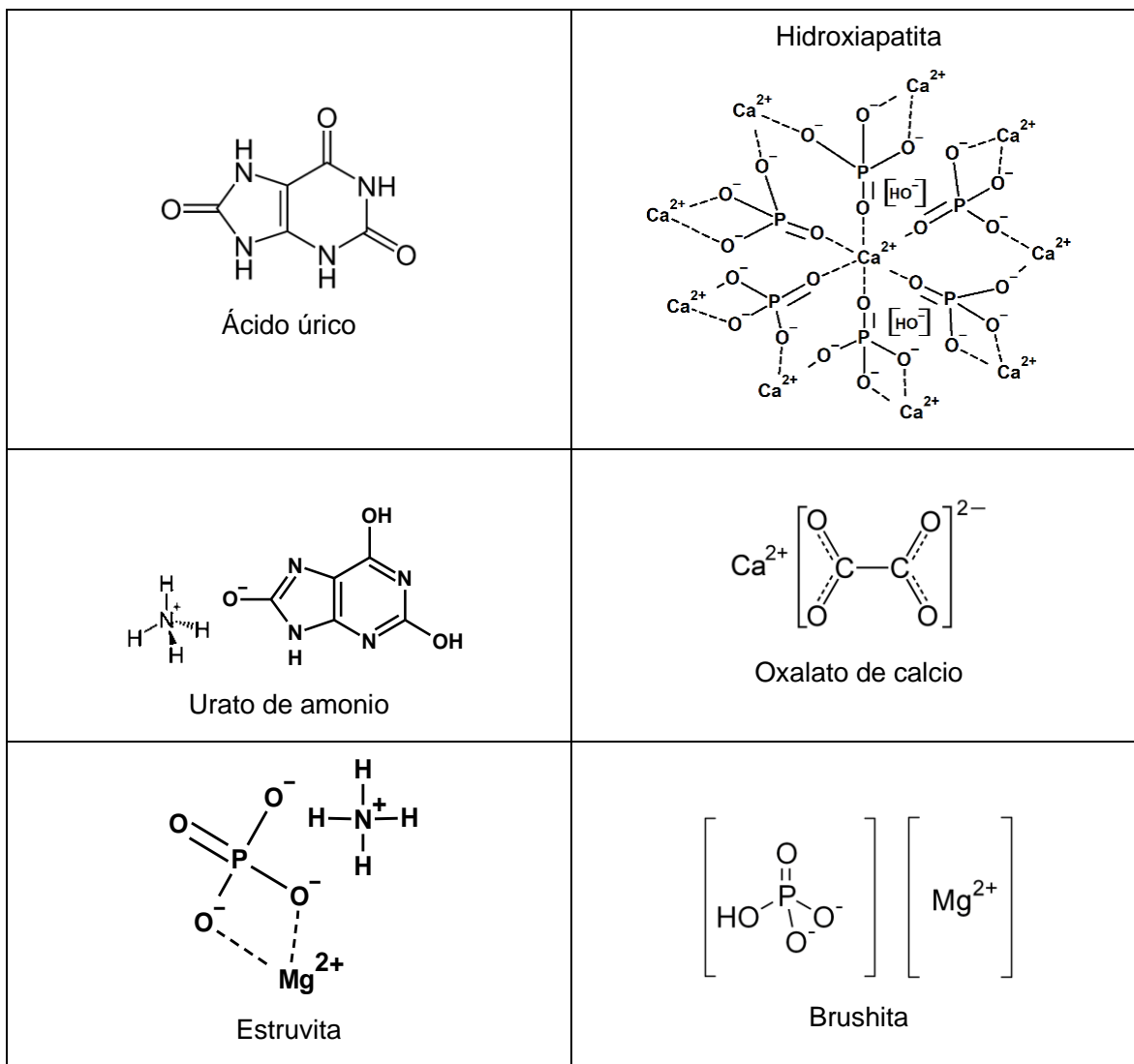


Figura 17 Fórmulas estructurales de los principales grupos funcionales identificados mediante FT-IR.

En la Figura 17 se pueden observar los grupos funcionales de los principales compuestos identificados durante la espectroscopía de infrarrojo y las similitudes en los enlaces y la fórmula química; en el caso de los fosfatos (estruvita, brushita, hidroxiapatita) con relación a la vibración del grupo fosfato (1040cm^{-1}), la señal está presente en todas las muestras que contienen alguno de estos compuestos, incluso en aquellos que los contienen en forma amorfa como en las muestras de la Figura 16, las cuales son oxalatos cristalinos de acuerdo con DRX pero probablemente contienen algún tipo de fosfato amorfo .

4.3.1 Infrarrojo estratificado

Durante el análisis de espectroscopía se realizó una prueba adicional para observar si existía alguna diferencia significativa entre las muestras con un crecimiento por capas (P11B y P12B) por lo que se pudieron separar en algunas capas de los cálculos renales de mayor tamaño desde el exterior hacia el interior (núcleo) con la finalidad de examinar su composición individualmente. En la Figura 18 se observan los espectros de infrarrojo resultantes de las capas de la muestra P11B cuya estructura se pudo dividir en 3 capas, una externa (capa 1), una intermedia (capa 2) y el centro o núcleo. Además, se comparó con el espectro de la mezcla, el fragmento molido, que se usó en la identificación de grupos funcionales.

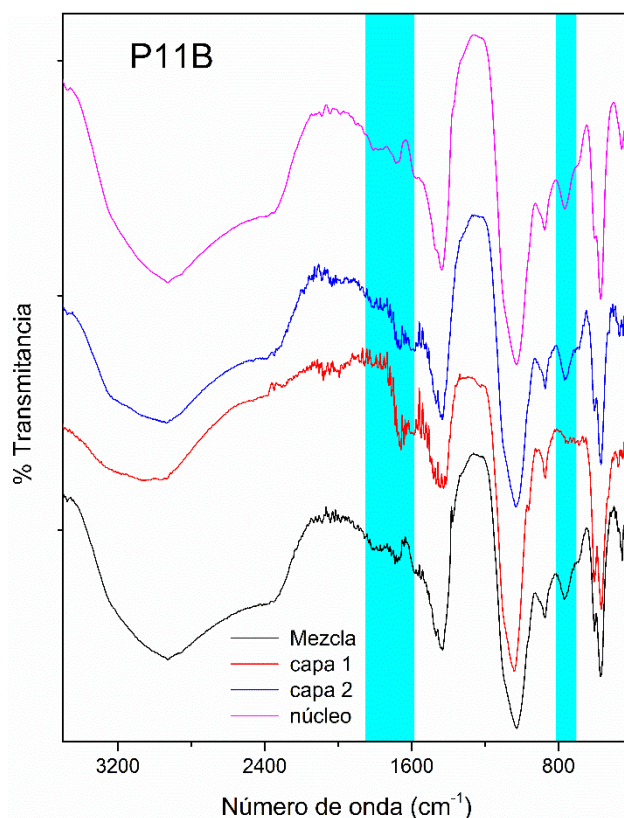


Figura 18 Comparación de espectros FT-IR entre capas de una misma muestra (P11B).

El lito P11B se caracterizó por presentar una mezcla entre hidroxiapatita y estruvita, similar a lo observado en la Figura 15e donde se identifican las señales características de los grupos funcionales principales. En la Figura 18 se pueden observar los espectros de la capa externa hacia el núcleo donde la señal cercana a 780 cm^{-1} incrementa dentro del cálculo, la cual correspondería con los oxalatos, sin

embargo, no aparecen otras bandas de vibración características de estos compuestos por lo que de acuerdo con Bindhu *et. al* [128] estaría relacionado con una mayor presencia de la estruvita, ya que presenta una señal característica en ese número de onda, mientras que las capas externas tendrían una menor cantidad de estruvita [129]. En la señal de 1670 cm^{-1} se tiene la vibración del N-H para la estruvita.

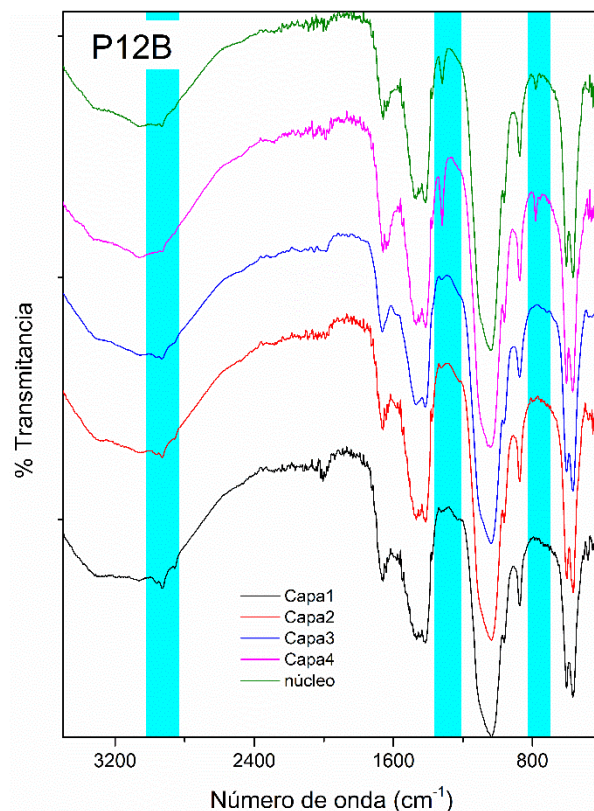


Figura 19 Comparación entre las diferentes capas de una misma muestra (P12B).

En la Figura 19 al igual que en la Figura 18, se dividió la muestra P12B en capas, donde la capa 1 corresponde a la más externa, mientras que la capa 4 es una capa interna antes del núcleo. Aquí se pueden identificar ciertas diferencias en las señales de vibración conforme se acerca al núcleo. La señal a 780 cm^{-1} y la de 1300 cm^{-1} corresponden a un aumento en la cantidad de whewellita en la muestra [3,129]. Otra señal es la perteneciente a enlaces N-H cercana a 2800 cm^{-1} que disminuye en composición cercano al núcleo, por lo tanto puede ser parte de algún compuesto orgánico o parte de las proteínas que se adhieren al cálculo en el exterior [130]. De

acuerdo con los resultados existen algunas diferencias significativas con respecto a las capas y por lo tanto la composición es diferente durante el crecimiento de los cálculos renales.

4.4 Difracción de rayos X (DRX)

Los fragmentos de piedras de los riñones se caracterizaron estructuralmente con la técnica de difracción de rayos X, se analizaron un total de 88 muestras de cálculos renales obtenidos en pacientes del HRAE. Los difractogramas de los fragmentos renales fueron en su mayoría mezclas de componentes cristalinos, las cuales en general variaron dentro de un total de 9 fases: oxalatos de calcio mono y dihidratado, uricita, urato ácido amónico, hidroxiapatita, hidroxiapatita carbonatada, estruvita, brushita y whitlockita. En la Tabla 4 se describe el nombre mineralógico, el nombre químico, la composición, abreviatura y el número de la tarjeta PDF. Para la identificación de las fases minerales se utilizaron las fichas PDF de la base de datos de la ICDD.

Tabla 4 Condensado de información de las fases cristalinas encontradas por DRX.

Nombre mineralógico	Nombre químico	Abrev.	Formula química	PDF
Whewellita	Oxalato de calcio monohidratado	COM	(CaC ₂ O ₄ .H ₂ O)	PDF 04-011-6806
Weddellita	Oxalato de calcio dihidratado	COD	(CaC ₂ O ₄ .2H ₂ O)	PDF 01-083-9989
Uricita	Ácido úrico anhidro	UR	(C ₅ H ₄ N ₄ O ₃)	PDF 01-073-8527
Marchettiita	Urato ácido de amonio	UAA	(NH ₄ C ₅ H ₃ N ₄ O ₃)	PDF 00-052-2414
Hidroxiapatita	Fosfato de calcio hidroxilado	HAP	(Ca ₅ (PO ₄) ₃ (OH))	PDF 00-064-0738
Estruvita	Fosfato de amonio y magnesio	STR	(Mg(NH ₄)(PO ₄).6H ₂ O)	PDF 04-010-2533
Brushita	Fosfato de calcio	BRS	(Ca(PO ₃ OH).2H ₂ O)	PDF 04-013-3344
Carboxiapatita	Fosfato de calcio carbonatado	CAP	(Ca ₅ (PO ₄) _x (CO ₃) _{3-x} (OH))	PDF 01-082-3638
Whitlockita	Fosfato de calcio	WHT	(Ca ₉ Mg(PO ₃ OH)(PO ₄) ₆)	PDF 04-009-3397

En la Figura 20 se encuentran los patrones de difracción representativos de baja complejidad con algunas de las principales fases cristalinas encontradas, ya que permite observar los desplazamientos independientes, así como definir algunas diferencias entre los difractogramas.

En la muestra P14B (Figura 20d) de manera clara se observan solamente las señales correspondientes a la uricita, mientras que P9 (Figura 20b) tiene una mezcla de estruvita y urato, una mezcla muy común detectada en más de un cálculo. Por otro lado, la P2B contiene una mezcla de COM, COD y UR; en otros diferentes fragmentos se observó la mezcla de COM y COD en diferentes proporciones, de hecho, es probable que esto ocurre debido a una transformación entre las fases de oxalatos con el tiempo, principalmente de oxalato de calcio dihidratado (COD) a oxalato de calcio monohidratado (COM), ya que la whewellita es la forma termodinámicamente estable de oxalato de calcio [67].

De acuerdo con la Figura 21, los fragmentos de cálculos renales que contenían mayor cantidad de minerales daban lugar a patrones de difracción con señales anchas y poco definidas, debido al traslape de señales cercanas, lo que quiere decir que no había una buena cristalización. Por ejemplo, para las muestras P1, PD y P20 (Figura 21 a, c, d) se aprecia una señal muy ancha aproximadamente a $32^\circ(2\theta)$ la cual corresponde con los picos de hidroxiapatita, pero en la muestra P8 (Figura 21 b) se definen las reflexiones correspondientes al fosfato de calcio hidroxilado (HAP) debido a que presenta una mejor cristalización. La hidroxiapatita fue uno de los minerales más comunes encontrado en los fragmentos de cálculos renales, incluso en bajo porcentaje dentro de fragmentos que tenían otras fases mayoritarias. En algunos casos las mezclas complejas dificultaron la identificación de cada una de las fases mediante el programa de identificación de EVA aunado al hecho de que al tener una matriz compleja dentro de cada uno de los fragmentos también presentaron algunos residuos orgánicos, por lo que afectan al proceso de identificación al tener señales con pobre definición.

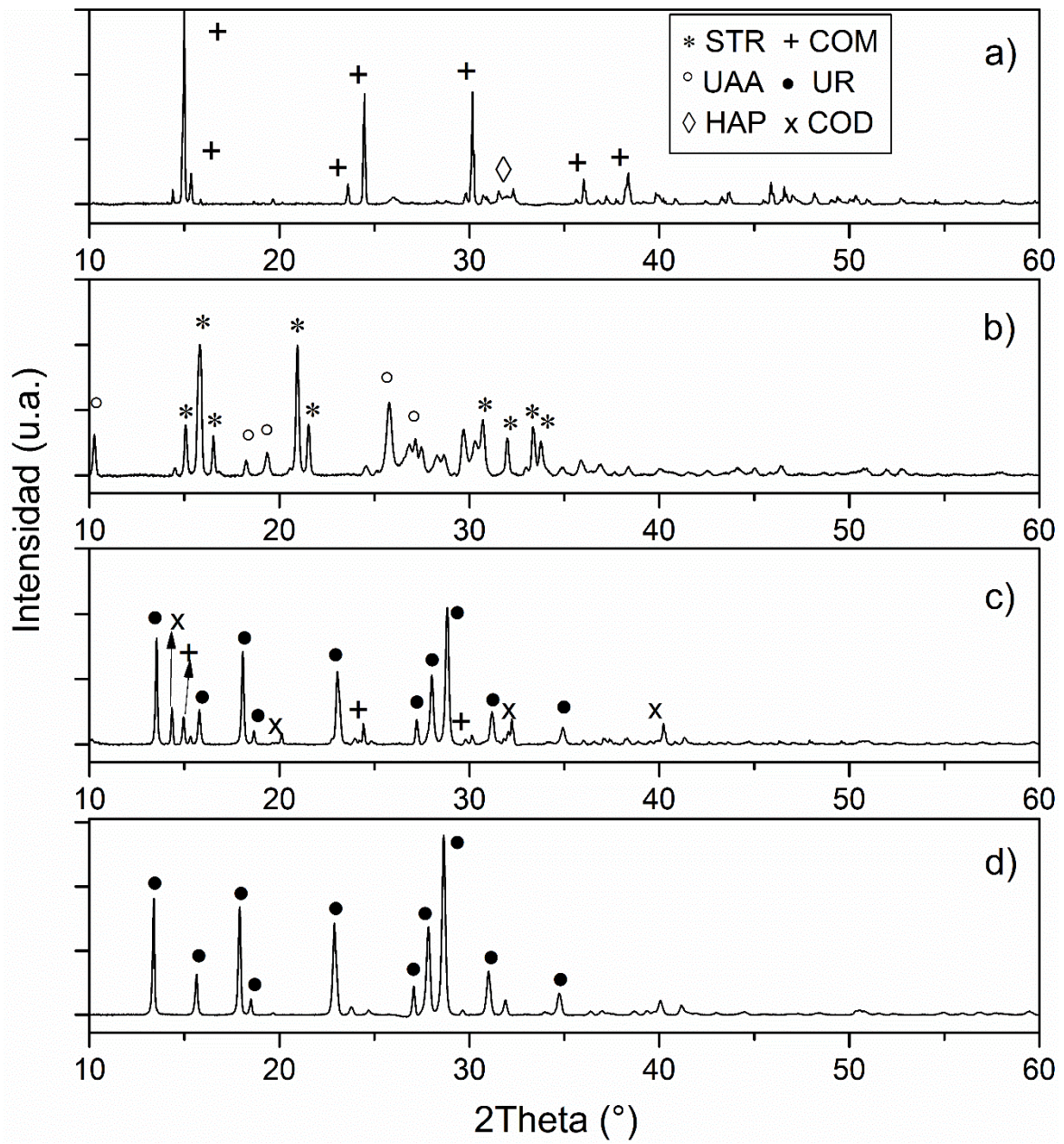


Figura 20 Patrones de difracción de cálculos renales. a) P5, b) P9, c) P2B y d) P14B.

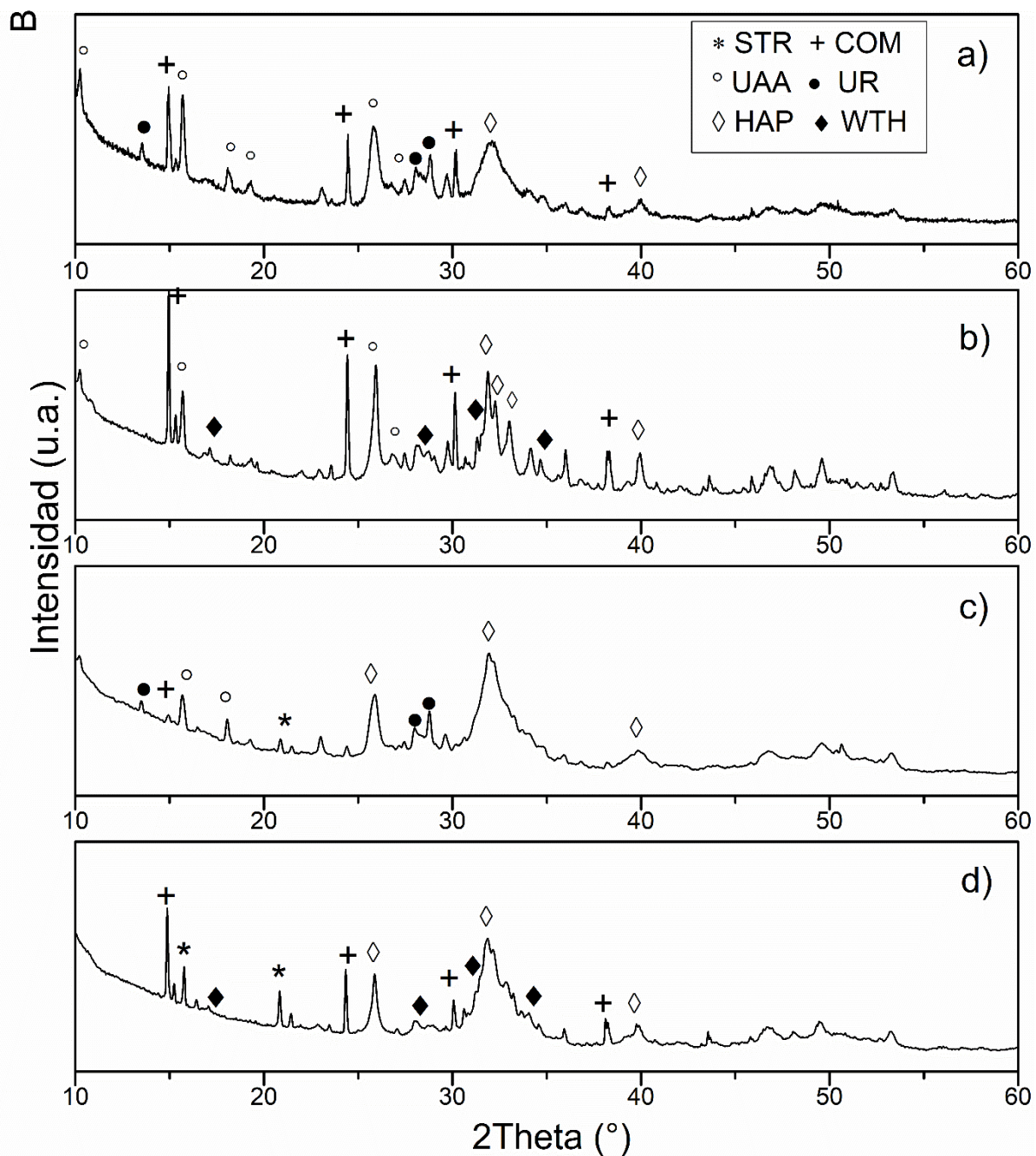


Figura 21 Difractogramas correspondientes a las muestras P1(a), P8 (b), PD (c) y P20 (d).

En la Tabla 6 se presentan las fases identificadas de 88 muestras y su análisis semicuantitativo realizado con el programa EVA para calcular el porcentaje de cada fase por comparación directa de las intensidades de los patrones estándar con la intensidad de las fases identificadas, considerando la suma total de todas las fases como 100% en peso. Este análisis nos permitió clasificar las piedras renales

acuerdo con cuatro grupos principales (Tabla 5) en: a) oxalatos, si se encuentra COM y/o COD >50% en peso con respecto a los demás componentes, b) fosfatos, si se encuentra HAP, CAP, STR, BR y/o WHT >50% en peso, c) ácido úrico, cualquiera de las formas del ácido úrico incluido el dihidratado, UAA, UR >50% en peso y d) mezcla si tiene 3 o más componentes de los diferentes grupos y ninguno con composición >50% en peso, es decir que no hay una fase mayoritaria como tal.

Tabla 5 Clasificación por grupos de compuestos de los resultados de DRX semicuantitativo.

Compuestos	Porcentaje en peso	Clasificación
COM, COD	>50%	Oxalatos
HAP, CAP, STR, BR, WHT	>50%	Fosfatos
AAU, UR (incluso ácido úrico dihidratado)	>50%	Ácido úrico
3 o más fases de los diferentes grupos	<50% c/u	Mezcla

Los cálculos renales presentaron desde 1 hasta 5 fases, siendo éstas últimas las más complejas debido a la mezcla de oxalatos de calcio, fosfatos y derivados de ácido úrico. En la Tabla 6 se presenta la distribución de fases de todas las muestras analizadas y clasificadas mediante el método semicuantitativo; se midieron los porcentajes correspondientes a cada una de las fases lo que permite distinguir las muestras que poseen mezclas complejas de aquellas que presentaron una única fase mineral.

Tabla 6 Análisis semicuantitativo en porcentajes relativos mostrando la distribución de fases.

ID	COD	COM	UAA	UR	HAP	STR	BR	WTH	CAP	otro	fases	GRUPO
1		34	15	24	27						4	Mixta
2				100							1	ac. Úrico
3		52			48						2	Oxalatos
4	7	93									2	Oxalatos
5	5	88			6	1					4	Oxalatos
6		45		55							2	ac. Úrico
7					75	3		22			3	Fosfatos
8		48	8		34			10			4	Mixta
9			19			81					2	Fosfatos
10	4	87			9						3	Oxalatos
11	71	29									2	Oxalatos
13	46	54									2	Oxalatos
15	2	91			7						3	Oxalatos
16					81	19					2	Fosfatos
17					47	53					2	Fosfatos
18			6			94					2	Fosfatos
19		54			46						2	Oxalatos
20		32			38	15		15			4	Fosfatos
21	3	25	2	70							4	ac. Úrico
22	5	15			80						3	Fosfatos
23	21	71			8						3	Oxalatos
10B				100							1	ac. Úrico
11B					19	81					2	Fosfatos
12B		15			85						2	Fosfatos
13B	7	4		89							3	ac. Úrico
14B				100							1	ac. Úrico
15B					11	89					2	Fosfatos
16B	92	8									2	Oxalatos
17B		6					94				2	Fosfatos
18B		99			1						2	Oxalatos
19B		98			2						2	Oxalatos
1B		41			59						2	Fosfatos
20B					100						1	Fosfatos
21B					11	89					2	Fosfatos
22B				100							1	ac. Úrico
23B		100									1	Oxalatos
24B		78			14	8					3	Oxalatos
25B		94			6						2	Oxalato
26B	1			99							3	ac. Úrico
27B					46	54					2	Fosfatos
28B		100									1	Oxalato
29B				100							1	ac. Úrico
2B	13	29		58							3	ac. Úrico
30B				100							1	ac. Úrico
31B		39			12	49					3	Fosfatos
32B					7	93					2	Fosfatos
33B		100									1	Oxalatos
34B					69			31			2	Fosfatos
35B				100							1	ac. Úrico
37B	12	88									2	Oxalatos
38B									65	35	2	Fosfatos

36B						100					1	Fosfatos
3B					100						1	Fosfatos
4B		100									1	Oxalatos
5B				85						15	2	ac. Úrico
6B					100						1	Fosfatos
7B					58	42					2	Fosfatos
8B					100						1	Fosfatos
9B					100					1	2	Fosfatos
A	16		3	81							4	ac. Úrico
B	29			71							3	ac. Úrico
C		40			50	10					3	Fosfatos
D		5	4	26	57	8					5	Fosfato
KS1	60	36			4						3	Oxalatos
KS2	8	80			2			10			4	Oxalatos
KS3	18	80			2						3	Oxalatos
KS4	22	71						7			3	Oxalatos
KS5								100			1	Fosfatos
KS6		57			10			33			3	Oxalatos
KS7	45		55								2	ac. Úrico
KS8		100									1	Oxalatos
KS9		13	7	80							4	ac. Úrico
KS10	18				82						2	Fosfatos
KS11	72	28									2	Oxalatos
KS12		54			22			24			3	Oxalatos
KS13			19	64	17						3	ac. Úrico
KS14	26	74									2	Oxalatos
KS15	6	67					27				3	Oxalatos
KS16			5	69	26						3	ac. Úrico
KS17						84		16			2	Fosfatos
KS18		5	3	72	20						4	Uricita
KS19					37	63					2	Fosfatos
KS20		39			61						2	Fosfatos
KS21			52	48							2	ac. Úrico
KS22	16	84									2	Oxalatos
KS23		22			78						2	Fosfatos
KS10B		55		45							2	Oxalatos
KS25		100									1	Oxalatos

4.4.1 Análisis mineralógico de los cálculos renales por capas

Al igual que en los análisis por espectroscopia de infrarrojo se procedió a analizar las mismas dos muestras P11B y P12B por capas con la finalidad de conocer el cambio que puede existir dentro de un mismo lito urinario. En la Figura 22 se presenta el resultado del análisis por capas del fragmento P11B que se pudo dividir en 4 secciones, desde el exterior hacia el interior siendo la C1 la capa más externa, C2, C3 las capas intermedias y por último el núcleo. Se puede observar claramente un aumento en la cristalinidad de las composiciones cercanas al núcleo, ya que las reflexiones son más estrechas y la intensidad aumentó. De acuerdo con la base de

datos de la ICDD la fase que se observa en la capa exterior es HAP mientras que la fase que se encuentra conforme nos acercamos al núcleo es la estruvita.

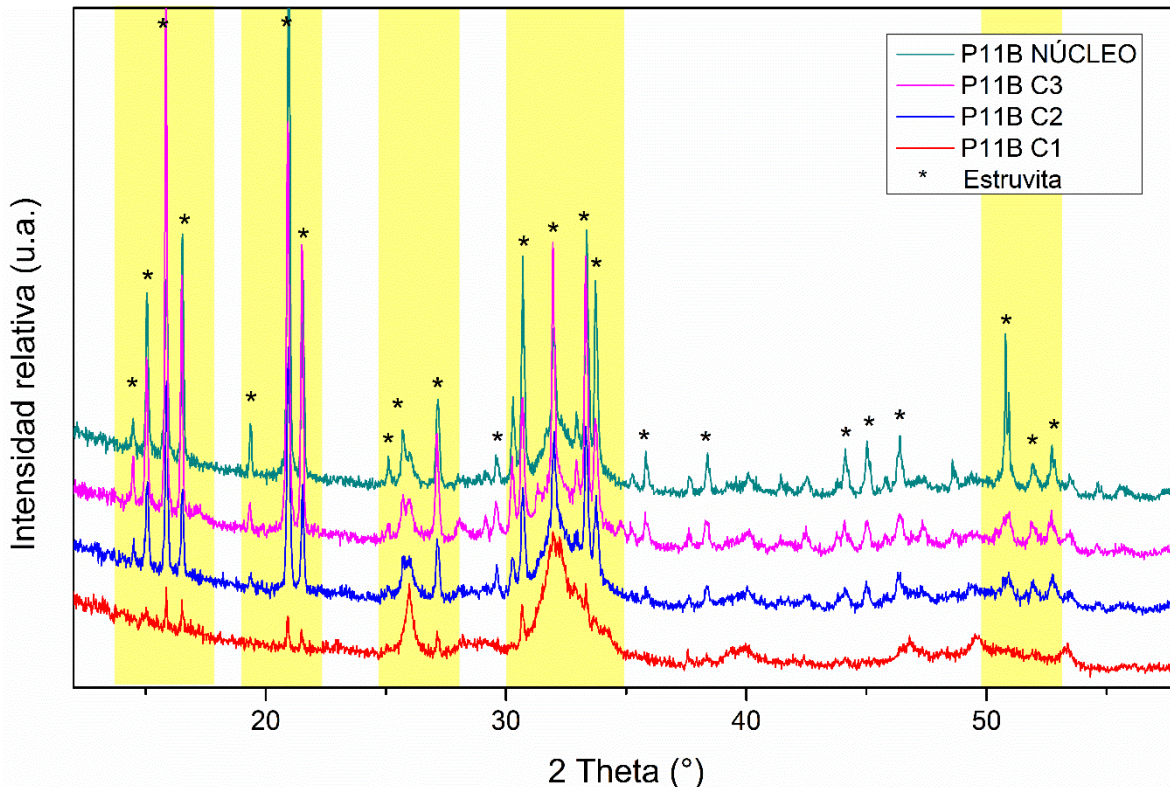


Figura 22 Comparación de los difractogramas diferentes capas de la muestra P11B.

La Figura 23 corresponde a la muestra P12B cuya composición mixta es HAP como fase mayoritaria y whewellita como fase minoritaria. De la misma forma las capas se clasifican desde la exterior (capa 1) hacia el interior cercano al núcleo (capa 4 previa al núcleo). En los difractogramas se puede observar que existen ligeros cambios en la composición en cuanto a las fases que se observan, ya que conforme se acercan al núcleo se nota la presencia de COM con mayor facilidad, mientras que en el exterior (capa 1) solo se identifica HAP. Comparando los resultados con el espectro de infrarrojo por capas, se confirma la formación de la whewellita hacia el núcleo del cálculo renal. Adicionalmente a esta observación, se advierte la presencia de un material orgánico con enlaces amino que probablemente sean residuos de proteína, por lo que en los difractogramas el ruido de fondo es mayor y las reflexiones son más anchas (capa 1) debido a las interferencias causadas por el material amorfo.

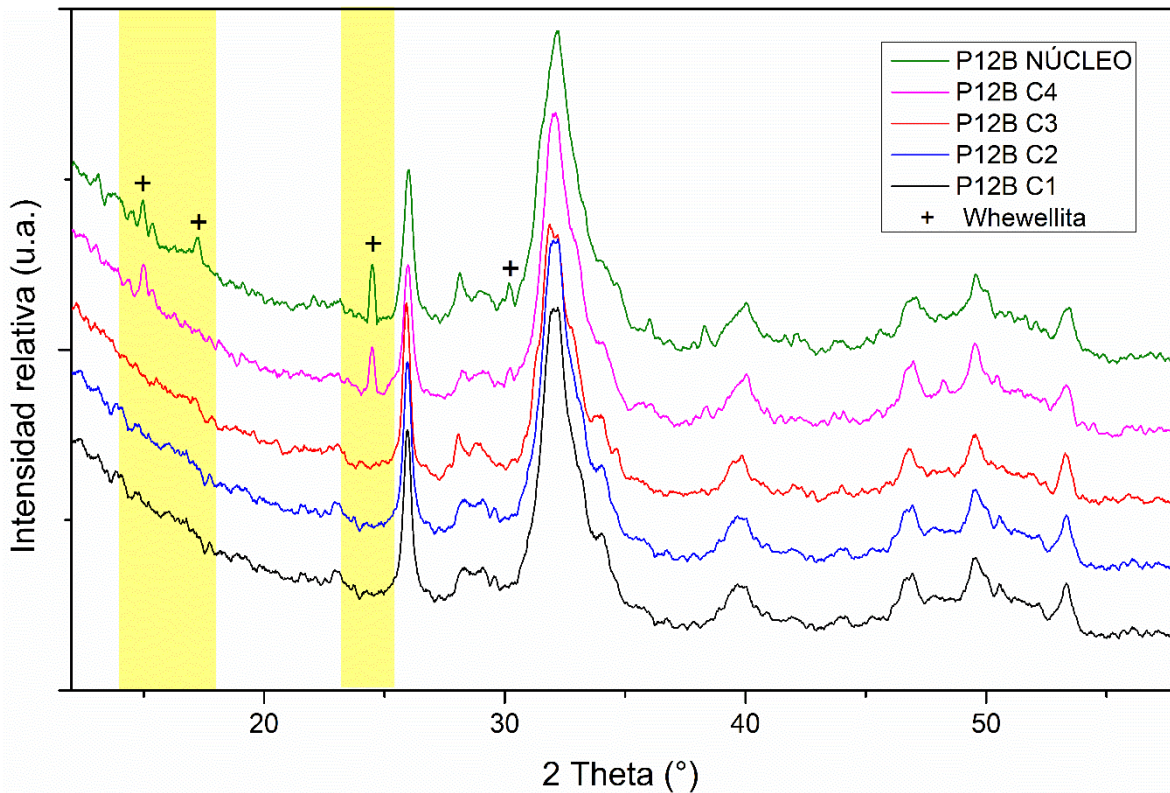


Figura 23 Comparación de los difractogramas por capas de la muestra P12B.

Los resultados de los análisis de difracción arrojaron gran cantidad de información acerca de la composición mineralógica de las piedras; se puede ver que existe una variación en el proceso de cristalización, de acuerdo con las teorías de formación de los cálculos renales, se solía creer que el centro o núcleo de estos cálculos está constituido solamente por hidroxiapatita, sin embargo estos resultados apuntan a que pueden ser otras fases minerales distintas como en el caso de las muestras analizadas por capas (Figura 22 y 23) donde se aprecia una mayor cristalinidad de la estruvita o de la mezcla de HA y COM en el centro. Por otro lado, se observó que los cálculos tienen mezclas de diferentes fases cristalinas, algunas frecuentemente asociadas como la estruvita y el urato, los oxalatos COM y COD; y la HAP con otros derivados del fosfato. Estas asociaciones entre minerales suelen darse por las condiciones que se necesitan para cristalizar ciertos materiales como el pH y la concentración de iones similares.

4.4.2 Análisis cuantitativo por el método de refinamiento Rietveld

A partir del análisis semicuantitativo de la distribución de fases se seleccionaron 22 fragmentos de litos urinarios para realizar el análisis cuantitativo de las fases cristalinas mediante el refinamiento estructural por el método de Rietveld utilizando el programa FULLPROOF. En todos los ajustes, se obtuvieron índices de bondad (χ^2) con valores menores al 10%, lo que indica una buena aproximación del cálculo matemático. En aquellos casos donde se identificó la presencia del urato ácido de amonio (UAA) se realizó un análisis semicuantitativo debido a que no se obtuvo la información cristalográfica (ubicación espacial de los átomos) de este compuesto. Estas muestras fueron analizadas a través del ajuste del patrón de difracción por el método de LeBail. El programa de FULLPROOF permite realizar las correcciones a los factores de instrumentación, como la corrección de ruido de fondo y el exceso de radiación de los primeros 10° (2θ).

En la Figura 24 se presentan las gráficas del ajuste obtenido para 6 muestras representativas: P14B (a), P5 (b), P18B (c), P19 (d), P29B (e) y P9 (f). Los fragmentos de litos P14B y P29B están constituidos de una sola fase, mientras que en los otros se identifican de 2 a 4 fases. La diferencia entre el perfil teórico (línea continua) y experimental (cruces) se presenta en la parte inferior del gráfico en color azul, mientras que las fases se representan por líneas verticales de color verde. Los resultados del refinamiento estructural por el método de Rietveld a partir de los datos de difracción de rayos X se presentan en la Tabla 7, donde se puede observar la variación en la composición de las fases y los parámetros de celda obtenidos para cada una de ellas.

De acuerdo con el análisis cuantitativo se realizó la misma clasificación en cuatro grupos oxalatos, fosfatos, ácido úrico y mezcla de la misma manera como se presenta en la Tabla 4. Dentro de los fragmentos que contienen oxalatos existe una prevalencia mayor en el oxalato de calcio monohidratado o whewellita (COM) con respecto al dihidratado o weddellita (COD), esto ocurre porque el COD es más inestable termodinámicamente, es decir que se desarrollan bajo ciertas condiciones: alto grado de saturación (hipercalciuria o hiperoxaluria) o bajo la ausencia de

inhibidores de cristales (hipocitraturia) [3]. Sin embargo, a pesar de ser porcentualmente menor la presencia de COD, sigue existiendo en diversas muestras como se mencionó en la tabla de análisis semicuantitativo (Tabla 6) donde se observa en baja proporción, es decir como una fase minoritaria; la presencia de weddellita pudiera estar relacionada con la deficiencia de citrato u otros inhibidores de cristales.

El tamaño de cristalito está altamente relacionado con el medio de cristalización y aunque en promedio los valores fueron cercanos, si existieron algunas variaciones, los valores van desde 8 nm hasta 162 nm. Los tamaños de cristalito para la whewellita (COM) fueron de 86 ± 20 nm, para weddellita 120 ± 42 nm, hidroxapatita 39 ± 31 nm, estruvita y ácido úrico variaron entre 67 ± 18 nm y 70 ± 9 nm, respectivamente. La hidroxapatita presentó un tamaño menor de cristalito promedio e incluso el más pequeño individualmente (8 nm en P27B) comparado con los demás cristales, mientras que las fases con mayor tamaño de cristalito promedio fueron la weddellita y la whewellita (110 nm y 106 nm, respectivamente). Otra característica importante es la simetría de los cristales, la whewellita presenta una simetría monoclinica del grupo P21/c y la weddellita I4/m con un sistema cristalino tetragonal. En cuanto a los fosfatos, la hidroxapatita es hexagonal con un grupo espacial P63/m, la estruvita es tetragonal del grupo Pmn21, la whitlockita tiene simetría trigonal, R3c; en los compuestos derivados del ácido úrico mostraron un sistema monoclinico, el urato ácido de amonio presentó una simetría P2 y el ácido úrico (uricita) P21/a.

Para hacer la comparación de los datos obtenidos mediante el método semicuantitativo y el método cuantitativo se graficaron los porcentajes obtenidos de los 4 grupos de clasificación en relación con el porcentaje de peso: oxalatos, fosfatos, ácido úrico y mixto (Figura 25). De la Tabla 5 se tomaron los porcentajes en peso (wt%) para determinar a qué grupo de cálculos renales pertenece, de acuerdo con la clasificación establecida. En la gráfica de la Figura 25a se observa la distribución de acuerdo con el método semicuantitativo y en la Figura 25b la distribución de acuerdo con el método cuantitativo por refinamiento Rietveld.

La distribución porcentual de cada grupo resultó ser muy similar. En el análisis semicuantitativo, el porcentaje de cálculos renales de oxalatos, fosfatos y ácido úrico fue de 36.4%, 37.5% y 23.9% respectivamente, mientras que el cuantitativo los porcentajes fueron de 38.1%, 33.3% y 23.8%, para oxalatos, fosfatos y ácido úrico, respectivamente.

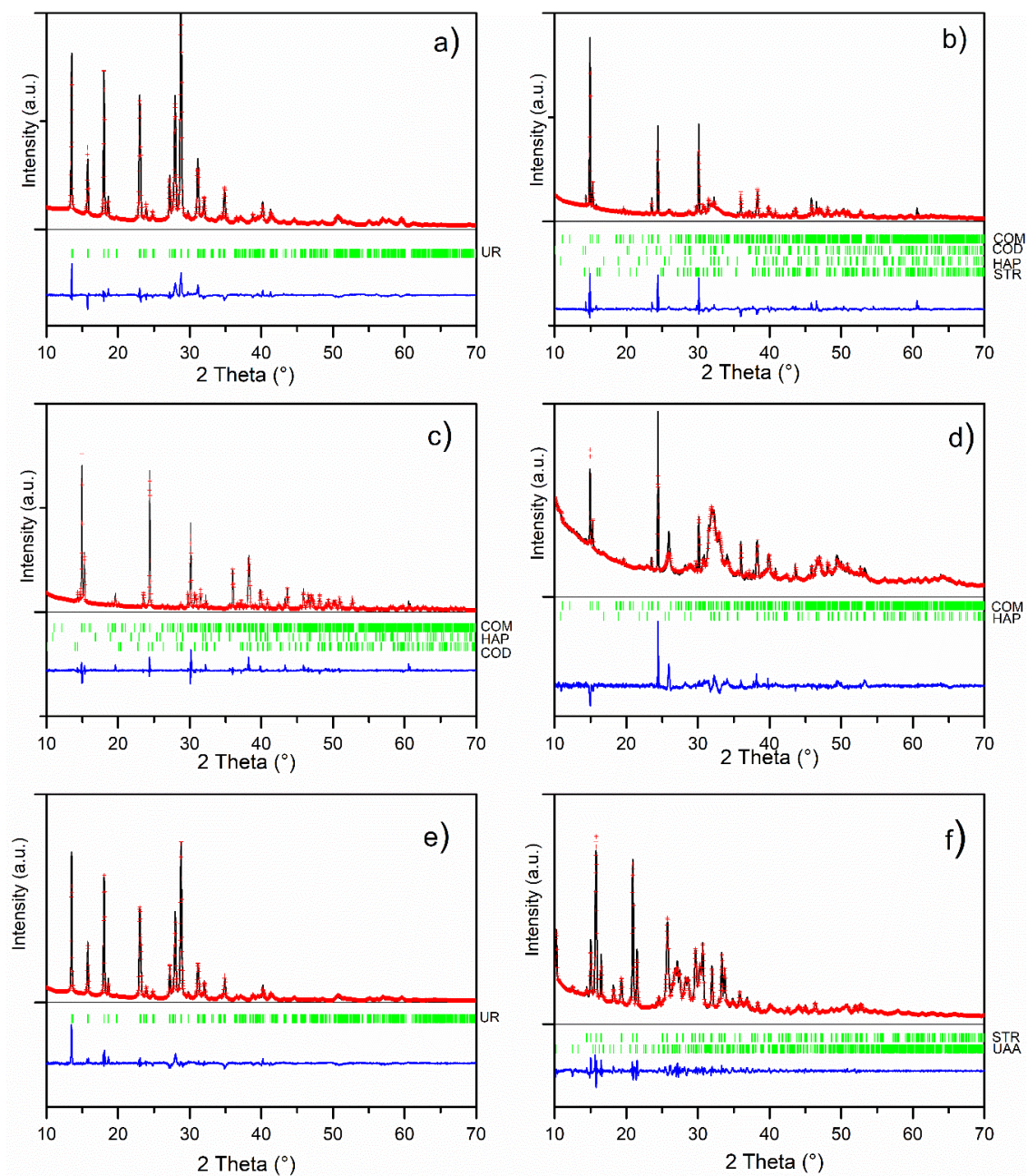


Figura 24 Resultado de refinamiento Rietveld (asteriscos rojos), patrón de difracción observado (línea negra), diferencia entre observado y calculado (línea azul), posiciones de Bragg (líneas verdes). (a) P14B, (b) P5, (c) P18B, P19 (d), P29B (e) Y P9 (f).

Tabla 7 Parámetros de celda y cuantificación de las fases de composición en los cálculos renales.

Muestra	Fase	Wt%	Dimensiones de la celda unidad						Tamaño de cristalito (nm)	Rp	Rwp	S (Rwp/Rexp)
			a (Å)	b (Å)	c (Å)	α (°)	β (°)	γ (°)				
P2	UR	100	14.4488(14)	7.4422(5)	6.1982(6)		65.105(4)		62	5.57	7.58	4.26
P3	COM	35.0	6.2926(9)	14.589(2)	10.1148(13)		109.459(7)	-	66	3.11	4.68	2.52
	HAP	65.0	9.3959(11)	9.3959(11)	6.8787(8)			120	51			
P4	COM	85.66	6.2924(2)	14.5871(4)	10.1177(3)		109.456(2)		76	5.37	8.46	3.64
	COD	4.47	12.365(1)	12.365(1)	7.356(1)				83			
	HAP	9.87	9.398(8)	9.398(8)	6.88(1)			120	70			
P5	COM	71.6	6.2943(5)	14.5826(10)	10.1138(7)		109.469(3)		96	5.87	9.29	3.70
	COD	2.43	12.346(2)	12.346(2)	7.362(2)				135			
	HAP	24.61	9.426(4)	9.426(4)	6.868(5)			120	28			
	STR	1.36	7.07(2)	6.25(14)	11.11(3)				49			
P6	COM	42.8	6.2930(5)	14.5861(10)	10.1144(7)		109.460(3)		88	4.42	6.34	2.89
	UR	57.2	14.4552(14)	7.4373(5)	6.1987(6)		65.086(5)		67			
P8	COM	24.99	6.2913(4)	14.5810(7)	10.1141(6)		109.472(4)		106	3.32	4.49	1.79
	HAP	26.32	9.3995(5)	9.3995(5)	6.8756(6)			120	37			
	WHT	7.69	10.3473(12)	10.3473(12)	37.144(7)			120	70			
	UAA	41.00	17.251(3)	3.5222(9)	11.344(2)		93.76(3)		25			
P9	STR	46.02	6.9308(4)	6.1217(3)	11.237(1)				49	3.79	5.15	2.48
	UAA	53.98	17.3416(14)	3.5246(3)	11.3193(14)		93.563(9)		41			
P10	COM	67.25	6.2907(1)	14.5832(2)	10.1151(1)		109.4626(8)		97	3.05	4.26	1.50
	HAP	21.78	9.4153(11)	9.4153(11)	6.8733(14)			120	35			
	COD	10.79	12.3565(4)	12.3565(4)	7.3557(1)				163			
P11	COM	34.6	6.2920(2)	14.5890(4)	10.1159(4)		109.446(3)		87	5.75	8.62	3.18
	COD	65.4	12.3626(2)	12.3626(2)	7.3553(1)				78			
P13	COD	35.6	12.3622(3)	12.3626(2)	7.3541(2)				82	4.26	7.19	2.63
	COM	64.4	6.2917(2)	14.5872(4)	10.1160(2)		109.452(2)		88			
P15	COM	78.33	6.2937(2)	14.5915(4)	10.1191(3)		109.461(2)		75	4.22	5.83	2.02
	HAP	20.20	9.4117(13)	9.4117(13)	6.882(2)			120	24			
	COD	1.47	12.372(2)	13.372(2)	7.359(2)				97			
P18	STR	46.72	6.9431(8)	6.1362(7)	11.2094(13)				68	3.61	5.11	1.90
	UAA	43.41	17.296(6)	3.516(1)	11.275(2)		94.22(4)		62			
	HAP	9.87	9.414(3)	9.414(3)	6.875(2)			120	18			
P19	HAP	75.06	9.408(1)	9.408(1)	6.874(1)			120	27	3.83	5.74	2.31
	COM	24.94	6.2919(5)	14.5839(10)	10.1140(7)		109.457(4)		66			
P23	COM	64.66	6.2922(2)	14.5864(5)	10.1173(3)		109.453(2)		85	5.16	7.81	2.85
	COD	14.40	12.3630(5)	12.3630(5)	7.3563(4)				81			
	HAP	20.94	9.427(2)	9.427(2)	6.875(3)			120	20			
P14B	UR	100	14.466(2)	7.4424(8)	6.2049(10)		65.054(7)		69	5.21	7.14	3.79
P18B	COM	93.27	6.2892(2)	14.5833(4)	10.1147(3)		109.456(2)		98	6.00	8.65	2.36
	HAP	3.08	9.404(8)	9.404(8)	6.89(1)			120	24			
	COD	3.66	12.357(1)	12.357(1)	7.355(1)				136			
P29B	UR	100	14.4523(9)	7.4364(4)	6.1990(5)		65.105(4)		78	8.27	11.5	5.80
P2B	UR	80.81	14.4557(14)	7.4298(5)	6.2004(6)		65.064(5)		78	6.39	8.57	2.90
	COM	10.18	6.291(1)	14.583(2)	10.114(2)		109.435(15)		96			
	COD	9.01	12.3646(11)	12.3646(11)	7.3548(8)				110			
P9B	HAP	100	9.416(4)	9.416(4)	6.877(3)			120	23	6.06	9.08	3.19
P21B	STR	64.82	6.9520(6)	6.1415(5)	11.2236(8)				60	4.33	5.99	1.63
	HAP	35.18	9.420(4)	9.420(4)	6.894(3)			120	10			
P25B	COM	8.21	6.285(2)	14.569(3)	10.109(2)		109.50(2)		77	4.23	6.45	2.95
	HAP	91.79	9.423(2)	9.423(2)	6.870(2)			120	10			
P27B	STR	34.02	6.940(1)	6.132(1)	11.203(3)				85	5.23	9.78	3.58
	HAP	65.98	9.422(3)	9.422(3)	6.886(3)			120	8			

Claramente se puede observar que existe una relación porcentual muy similar entre fosfatos y oxalatos, y ninguno de los grupos fue mayor al 50% de las muestras. En la literatura se ha reportado que a nivel mundial los oxalatos es la fase mayoritaria predominante (>50%), por ejemplo en Brasil se reportó que de 340 cálculos analizados el 59.3% eran de oxalato de calcio [88]; en México, en Monterrey de los 475 cálculos el 25% fueron oxalato puro y el 52 % de oxalato en combinación con fosfato [4]; en la India los cálculos de oxalato representaron el 82% del total de cálculos analizados [3]; en Estados Unidos el 92% de los cálculos analizados por Grant *et. al* (2018) presentaron COM [81]. En la población estudiada en este trabajo, los porcentajes indican que hay prácticamente la misma cantidad de casos de litiasis por oxalato de calcio como por fosfatos de calcio o magnesio, considerando las fases mayoritarias. En Yucatán la muestra (semicuantitativo n=88 y cuantitativo n=22) con la que se realizó la estadística es limitada, pero da un primer acercamiento a la distribución de la composición de los cálculos. De acuerdo con López y Hoppe (2010) existe una relación entre el bajo nivel socioeconómico con un porcentaje <40% de los cálculos con composición de oxalato de calcio.

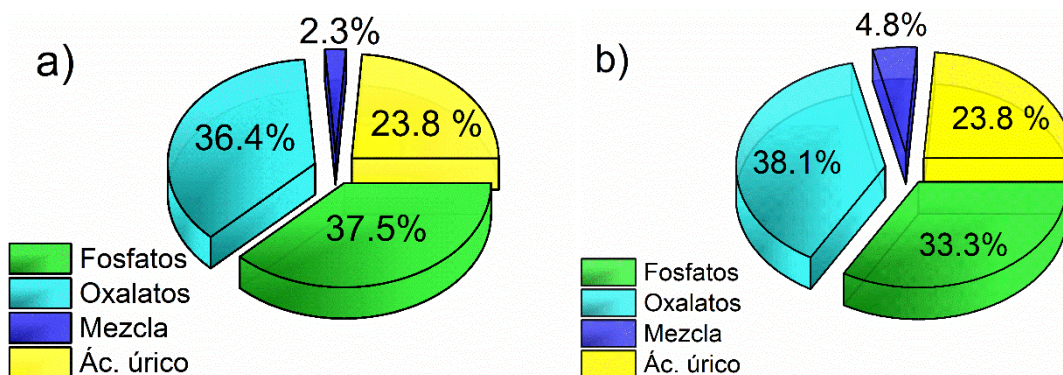


Figura 25 Gráfica de pastel de la clasificación por DRX (a) semicuantitativa (n=88) (b) cuantitativa por el método de Rietveld (n=22).

De acuerdo con los datos obtenidos la comparación entre el método semicuantitativo y cuantitativo se puede concluir que para fines médicos podría ser de mayor utilidad la determinación semicuantitativa de las fases minerales en los cálculos renales porque aporta una buena aproximación de los resultados, la cantidad de fases, así como del tipo de compuesto que poseen los cálculos renales y es una técnica que proporciona la información de forma más rápida. Sin embargo,

el análisis cuantitativo es más certero en los porcentajes de cada una de las fases minerales y esto puede generar una base de datos más completa.

4.5 Análisis termogravimétrico

Se realizó el análisis termogravimétrico (TGA) para conocer el proceso de descomposición de las diferentes mezclas por efecto de la temperatura (Figura 26). En la Tabla 8 se resumen las principales temperaturas de las pérdidas de masa correspondientes. En la Figura 26a se observa la pérdida de masa de la muestra 36B a 100°C debido a la evaporación de amoníaco de estruvita, este pico endotérmico junto a la descomposición casi inmediata al comienzo del tratamiento térmico son característicos de la estruvita [68] y la posterior caída gradual en la masa de la muestra se debe a la eliminación gradual del agua asociada al fragmento de cálculo renal. La pérdida de peso terminal de la estruvita en la muestra 36B es del 52.1%. La muestra 27B (Figura 26f) tiene una composición mezcla de estruvita e hidroxiapatita. Los cristales de estruvita son más susceptibles de tener pérdidas de masa debido a los grupos amonio que los conforman, la estruvita comenzó a descomponerse a una temperatura de alrededor de 50 °C, una pérdida importante de masa de ~10 % ocurrió entre 50 y 90 °C. Esto fue seguido por una pérdida de masa gradual entre 90 y 250 °C, hasta alcanzar alrededor del 20 % que corresponde a la volatilización de la estruvita, la eliminación de las moléculas de NH₃ y H₂O presentes en la estruvita, la cual se descompone para formar pirofosfato de magnesio. Dado que el 50 % de la masa total de la muestra corresponde a estruvita, las pérdidas de peso del análisis de TGA corresponde al análisis semicuantitativo de las fases obtenidas por difracción de rayos X. El 80 % del residuo es una mezcla de pirofosfato de magnesio y HAP en mayor proporción debido a que el HAP es muy estable a altas temperaturas y la estruvita es termodinámicamente más inestable que los cristales de HAP, por lo cual sufre una mayor descomposición [131].

El termograma del fragmento P28B (Figura 26b) representa la degradación de una muestra de oxalato de calcio (COM), cuya descomposición está asociada a 3 etapas características: primero la pérdida de agua adsorbida a 145°C, en segundo lugar, la pérdida de CO alrededor de los 450 °C a partir del oxalato, con formación de

carbonato de calcio y por último su descomposición con pérdida de CO₂ después de los 700°C para formar CaO (Tabla 8) [68]. La P31B (Figura 26e) tiene similitud con la muestra P28B (Figura 26b), en vista de que también existen las 3 pérdidas de masa indicativas de los oxalatos de calcio, pese a que hay una pérdida de masa al inicio de la reacción de descomposición a una temperatura de 85°C que corresponde a la degradación del grupo amoniaco de la estruvita al igual que en las muestras P36B y P28B (Figura 26 a, f).

El fragmento de cálculo P29B (Figura 26c) corresponde a una muestra con composición de ácido úrico o uricita (UR), debido a que la uricita es un compuesto orgánico solamente pasa por un proceso de fusión y posterior degradación total, a la temperatura de 423°C sin dejar masa residual durante este proceso [68].

En la muestra P34B (Figura 26 d), se observan dos temperaturas de pérdida de masa a 58°C y a 307°C; la primera está asociada a los compuestos volátiles, probablemente alcohol proveniente del lavado de la muestra, pero por otro lado la pérdida de masa que comienza después de los 200°C y termina antes de los 500 °C con su máximo a 307°C, está asociada con la reacción de eliminación de agua, de la red cristalina, de acuerdo con la reacción característica de los fosfatos de calcio:



Las moléculas de agua se perdieron a medida que se calentaba la muestra arriba de los 307°C hasta alcanzar el 85% de la masa total de la muestra y permanecer constante, la diferencia entre la hidroxiapatita y la whitlockita radica en que la primera es un fosfato hidroxilado de calcio mientras que la segunda contiene difosfato y magnesio, dentro de su estructura. Además, también se observa una ligera transición después de 550 °C, lo que podría deberse a la rotura de algunos enlaces Mg-HPO₄²⁻ [131,132].

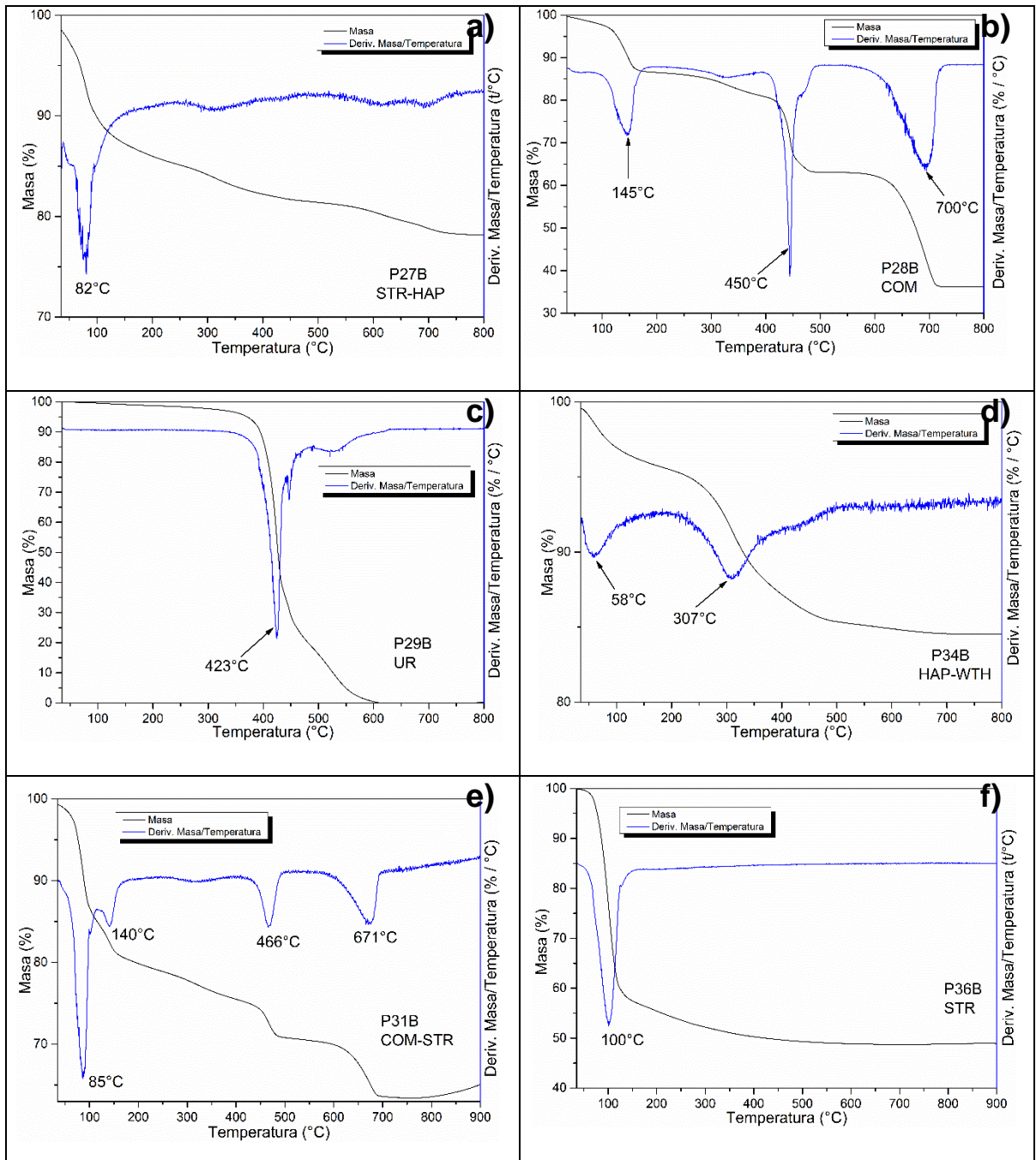


Figura 26 Gráficas de TGA de muestras representativas. (a) P27B, (b) P28B, (c) P29B, (d) P34B, (e) P31B y (f) P36B.

Tabla 8 Asignación de las pérdidas de masa en TGA de algunas muestras características.

Muestra	Temperatura (°C)	% pérdida masa (%Wt)	Asignación
P24B	75	5	Pérdida de compuestos volátiles
	142.7	5	Pérdida de agua
	472.1	12.5	Pérdida de CO
	657	11	Pérdida de CO ₂
P26B	425	79	Fusión y descomposición del ácido úrico
	526	21	Evaporación de compuesto residuales
P27B	82	13	Gradual pérdida de amoniacó
P28B	145	13	Pérdida de agua
	450	24	Pérdida de CO
	700	27	Pérdida de CO ₂ para obtener CaO
P29B	423	80	Fusión y descomposición del ácido úrico
	526	20	Evaporación de compuestos residuales
P30B	426	79	Fusión y descomposición del ácido úrico
P31B	87	15	Pérdida de compuestos volátiles
	142	5	Pérdida de agua
	466	10	Pérdida de CO
	673	7	Pérdida de CO ₂ para obtener CaO
P32B	100	33.5	Humedad o agua asociada y gradual pérdida de amoniacó en la estruvita
P33B	144	13	Pérdida de agua
	450.5	23	Pérdida de CO
	691	26	Pérdida de CO ₂ para obtener CaO
P34B	58	4	Pérdida de compuestos volátiles
	307	8	Pérdida de agua de la red cristalina
P35B	423	79	Fusión y descomposición del ácido úrico
P36B	100	43	Humedad o agua asociada y gradual pérdida de amoniacó en la estruvita

CAPITULO 5

DISTRIBUCION DE LA LITIASIS EN LOS MUNICIPIOS DEL ESTADO DE YUCATAN

El estado de Yucatán presenta el mayor número de casos de litiasis urinaria (LU) en México, seis de cada 10 consultas al especialista en urología tienen que ver con la presencia de cálculos renales en riñones y vejiga. Año con año, se ha ido incrementando la presencia de LU en la población y muchos de ellos requieren de intervenciones quirúrgicas, sin embargo, esta es una solución parcial, pues en su mayoría son reincidentes o muestran complicaciones asociadas a la LU.

En el estado de Yucatán, la LU es actualmente la segunda causante de insuficiencia renal y los hospitales se están viendo rebasados, las cifras del sistema de salud público demuestran que la presencia de la litiasis es mucho mayor que la registrada a nivel nacional [93]. En el periodo del 2014 al 2016, el sistema de salud informó un total de 1078 hospitalizaciones debidas a urolitiasis de acuerdo con Ortegón *et. al* (2019). En el reporte anual del HRAEPY que pertenece al sector salud, la principal causa de consulta durante el 2016 fueron los cálculos renales, con un total de 2291 consultas con un índice de subsecuencia de 2.5, es decir que por cada consulta nueva hay 2.5 consultas de recurrencia [133]. Por otro lado, las dos principales causas de atención en el área de urgencias del hospital suelen ser las infecciones urinarias y el dolor abdominal ambos pueden estar relacionados con la litiasis urinaria. Aunado a esto, el 12.6% (~390 cirugías) del total de procedimientos quirúrgicos realizados durante el 2016, ambulatorios y no ambulatorios, estuvieron relacionados con los cálculos renales [133]. El elevado porcentaje de admisiones hospitalarias, procedimientos quirúrgicos y serias complicaciones relacionadas con la LU, así como la poca información sobre sus posibles causas subraya la necesidad de investigar este problema de salud en Yucatán.

La incidencia de la litiasis es la cantidad de casos nuevos que se registran, mientras que la prevalencia son los casos que persisten con el problema de salud en un periodo de tiempo, ambos indicadores son importantes pues señalan la rapidez con la que una enfermedad incrementa y la cantidad de personas que pueden ser afectadas por dicho padecimiento. Tanto la incidencia como la prevalencia pueden calcularse a partir del número de casos nuevos, casos prevaletes a lo largo de un periodo y la cantidad de población sana. De acuerdo con una encuesta realizada por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en 1984, se estimaba que existían 5.8 casos de LU por cada 10,000 habitantes en el estado de Yucatán [2,93] que en aquel periodo correspondía al doble de incidencia que en el resto del país; posteriormente Medina *et. al* (2002) evaluaron la prevalencia mediante una encuesta realizada a los derechohabientes del IMSS, donde encontró para su población de estudio fue 10 veces mayor a lo reportado previamente por el mismo instituto [2], sin embargo, la principal limitación de este estudio fue que se incluyeron datos de la población que había presentado un episodio de litiasis en su vida, no incluye la prevalencia en un periodo de tiempo determinado o la incidencia de la litiasis (casos nuevos), es decir que el 10% de la población yucateca ha sufrido de LU en algún momento de su vida. Por consiguiente, para conocer la prevalencia y comparar con lo reportado por el IMSS, es necesario evaluar puntualmente los casos de litiasis en un momento dado o dentro de un período.

El Dr. Juan Pablo Flores jefe del Departamento de Urología del Hospital Regional de Alta Especialidad nos proporcionó el registro de 811 pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente por causa de litiasis urinaria, pertenecientes a un periodo de dos años 2017-2018 con lo cual se pudo analizar la distribución geográfica de la prevalencia de intervenciones quirúrgicas por litiasis en los diferentes municipios en el Estado de Yucatán durante este periodo. Es importante aclarar que dado que el hospital (HRAEPY) es de tercer nivel, está destinado a atender pacientes trasladados del interior de la península de Yucatán por el sistema de salud público, en su mayoría suelen ser pacientes de los distintos municipios sin acceso a servicios de salud privados, y son parte de la población que no cuenta con afiliación a los sistemas de salud (IMSS, ISSSTE, etc.).

En este estudio se tomaron los casos del sector salud intervenidos quirúrgicamente por causa de LU dentro de los 106 municipios del estado de Yucatán y se compararon con la población total de cada municipio a fin de conocer la densidad de la población afectada en el periodo 2017-2018, se puede observar el mapa por municipios y la tasa de litiasis por cada 10,000 habitantes (Figura 27). Se observa que la distribución de la prevalencia calculada en este estudio de litiasis varía desde los municipios sin casos de LU hasta los que presentaron más de 30 casos por cada 10,000 habitantes, cuyo valor representa 5 veces mayor de lo estimado por el IMSS en 1984. El municipio que presentó una mayor prevalencia de intervenciones quirúrgicas por litiasis en el estado de Yucatán fue el de Quintana Roo (133 casos por 10,000 hab.), seguido por los municipios de Tahmek, Chicxulub Pueblo y Teya. Es interesante señalar que los municipios vecinos a los de mayor prevalencia como Suma, Tepakán, Yaxkukul y Dzitás en la zona norte no presentaron casos de LU. Otros municipios que tampoco presentaron casos de litiasis durante el periodo de estudio fueron en la zona oeste Ucú y Kopomá; la zona sur Mayapán y Tahdziú; y en el este Tekom.

El 55.6% de los casos perteneció a municipios con una prevalencia de 10 a 20 casos por cada 10 mil habitantes, que es más del doble de lo reportado por el IMSS (1984) [2]. El 26.8% de los casos se ubicó en los municipios con 5-10 casos por cada 10 mil habitantes, mientras que el 8.7% de los casos estuvo en los municipios con 20-30 casos por 10 mil habitantes. Solo el 3.3 % de los casos se dividieron en los cuatro municipios con mayor prevalencia (>30 casos por 10 mil habitantes). Cabe resaltar que la prevalencia que se ha calculado pertenece a un sector de la población sin afiliación a sistemas de salud, que corresponde a un 22% de acuerdo con el INEGI, por lo que los datos recopilados por otros sistemas de salud serían complementarios a las cifras antes mencionadas; sumado a esto, la prevalencia que se calculó contempla los casos intervenidos quirúrgicamente en ese periodo de tiempo, pero si estimamos la prevalencia de litiasis de acuerdo con las 2291 consultas del 2016 relacionadas con urolitiasis [133], se obtiene un total de 52 casos por cada 10,000 habitantes en todo el estado de Yucatán.

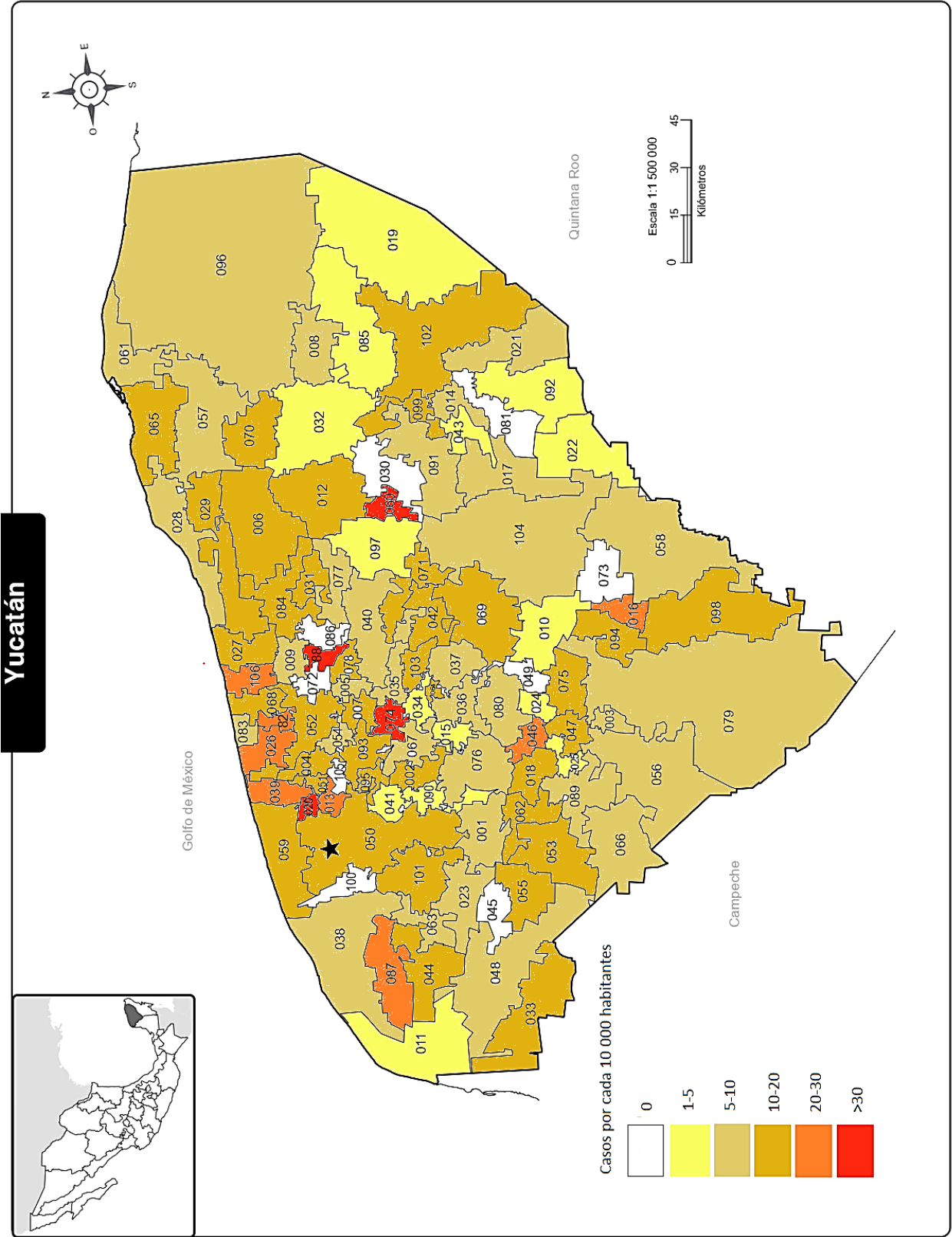


Figura 27 Prevalencia de litiasis por municipio entre periodo de 2017-2018 en casos por cada 10 000 habitantes.

001	Abalá	037	Huhí	073	Tahdziú
002	Acanceh	038	Hunucmá	074	Tahmek
003	Akil	039	Ixil	075	Teabo
004	Baca	040	Izamal	076	Tecoh
005	Bokobá	041	Kanasín	077	Tekal de Venegas
006	Buctzotz	042	Kantunil	078	Tekantó
007	Cacalchén	043	Kaua	079	Tekax
008	Calotmul	044	Kinchil	080	Tekit
009	Cansahcab	045	Kopomá	081	Tekom
010	Cantamayec	046	Mama	082	Telchac Pueblo
011	Celestún	047	Maní	083	Telchac Puerto
012	Cenotillo	048	Maxcanú	084	Temax
013	Conkal	049	Mayapán	085	Temozón
014	Cuncunul	050	Mérida	086	Tepakán
015	Cuzamá	051	Mocochá	087	Tetiz
016	Chacsinkín	052	Motul	088	Teya
017	Chankom	053	Muna	089	Ticul
018	Chapab	054	Muxupip	090	Timucuy
019	Chemax	055	Opichén	091	Tinum
020	Chicxulub Pueblo	056	Oxkutzcab	092	Tixcacalcupul
021	Chichimilá	057	Panabá	093	Tixkokob
022	Chikindzonot	058	Peto	094	Tixmehuac
023	Chocholá	059	Progreso	095	Tixpéhual
024	Chumayel	060	Quintana Roo	096	Tizimín
025	Dzán	061	Río Lagartos	097	Tunkás
026	Dzemul	062	Sacalum	098	Tzucacab
027	Dzidzantún	063	Samahil	099	Uayma
028	Dzilam de Bravo	064	Sanahcat	100	Ucú
029	Dzilam González	065	San Felipe	101	Umán
030	Dzitás	066	Santa Elena	102	Valladolid
031	Dzoncauich	067	Seyé	103	Xocchel
032	Espita	068	Sinanché	104	Yaxcabá
033	Halachó	069	Sotuta	105	Yaxkukul
034	Hocabá	070	Sucilá	106	Yobaín
035	Hoctún	071	Sudzal		
036	Homún	072	Suma		

Una de las posibles causas que aún es ocasión de controversia es la dureza del agua puesto que no hay estudios que hayan logrado relacionar la calidad del agua con la incidencia de litiasis en ciertos municipios o regiones del estado de Yucatán [2]. Yucatán se caracteriza por tener un ambiente en su mayoría de tipo kárstico, con suelo tipo leptosol con alto contenido de carbonato de calcio [134]; es importante recalcar que el estado de Yucatán depende intrínsecamente del agua subterránea para consumo de la actividad humana, pero la lixiviación de los suelos y la alta precipitación permiten a las sales de calcio y contaminantes migrar hacia el manto freático ocasionando un aumento en la concentración de iones de calcio principalmente.

Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente suele ser una combinación de la genética, los hábitos alimenticios, el ambiente e incluso las costumbres de la población; Medina *et. al* (2002) relacionaron la dureza del agua como factor de riesgo de padecer cálculos renales, y concluyeron que el exceso de dureza del agua junto a los antecedentes familiares de litiasis aumenta la probabilidad de padecer esta enfermedad. Desde el punto de vista sanitario, las aguas duras son tan buenas para el consumo humano como las aguas blandas [135]; sin embargo, el agua dura deposita lodo e incrustaciones sobre las superficies con las cuales entra en contacto, como en los recipientes, calderas o calentadores; debido a la alta capacidad de precipitación de las sales que se forman, este es un aspecto clave que suele preocupar a la población en general ya que las sales de calcio y magnesio se piensa que pueden ser depositadas o precipitadas incluso dentro del organismo.

En este estudio se planteó hacer una comparación geográfica, la cual evalúa tanto la dureza de calcio como de magnesio (dureza total), con la prevalencia de litiasis de las municipalidades del estado de Yucatán. Se seleccionó el parámetro de la dureza total del agua, que de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana (PROY-NOM-127-SSA1-2017) el término original para la dureza en agua se refiere a la medida de la capacidad del agua para precipitar jabón. Este fenómeno se produce principalmente por los iones de calcio y magnesio, aunque pueden intervenir otros

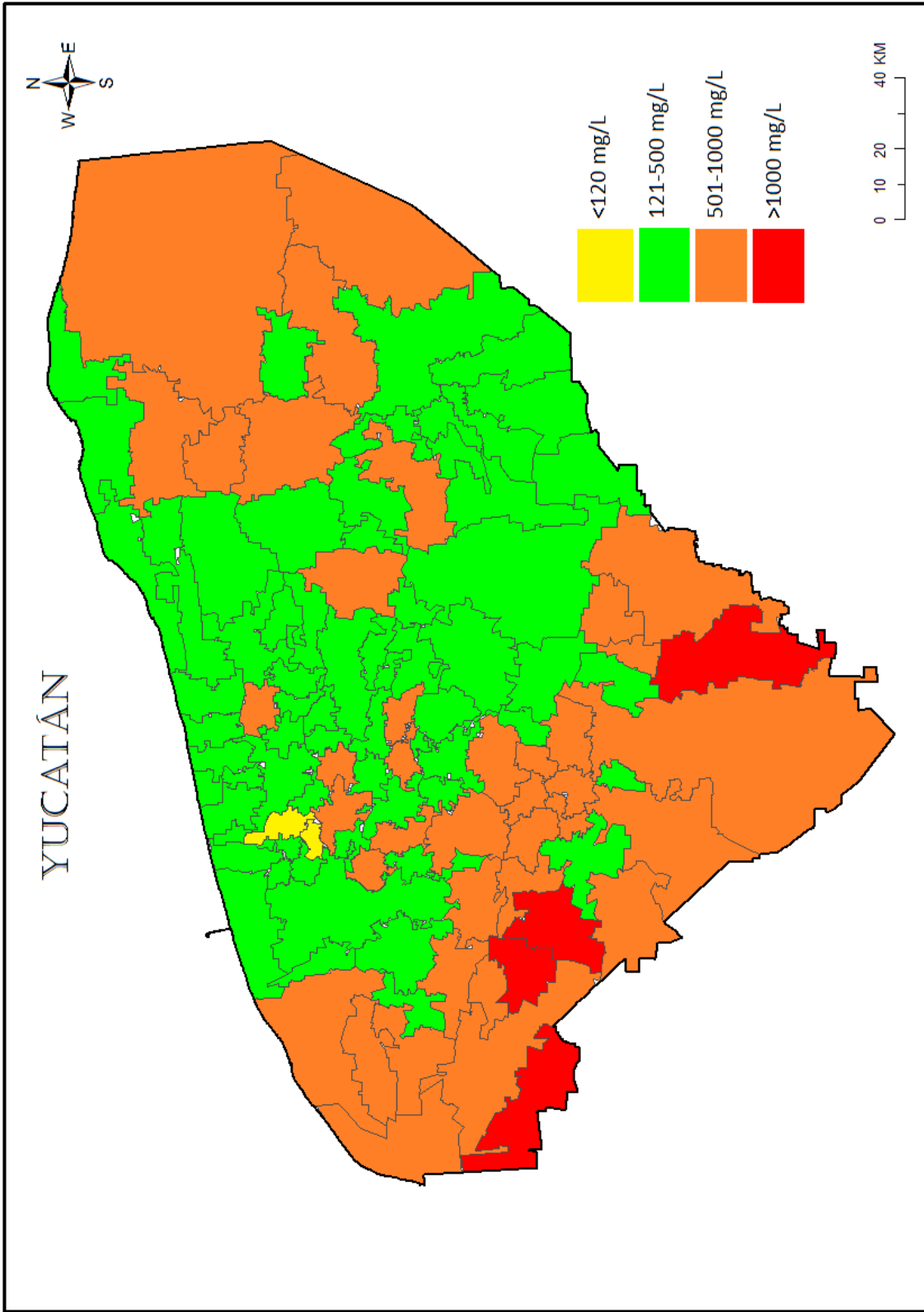


Figura 28 Dureza total del agua en mg/L por municipio en el estado de Yucatán

metales polivalentes, tales como hierro, zinc, aluminio, manganeso y estroncio, además de los iones hidrógeno.

La presencia misma de estos iones en aguas naturales origina que la definición de dureza represente la concentración total de magnesio y calcio únicamente, indicando su cálculo final en concentración de carbonato de calcio, la concentración suele presentarse en mg/L de agua [136,137].

De acuerdo con la información anterior, se realizó una investigación bibliográfica de los niveles de dureza total del agua en el estado de Yucatán, la cual consistió en utilizar las bases de datos de la CONAGUA año 2021 [138] la cual cuenta con pozos de monitoreo en aproximadamente 90 municipios, y los valores de dureza de los municipios que no figuraban en las bases de datos fueron obtenidos del trabajo de Pacheco *et. al* (2004) [137], puesto que presentaron una buena correlación con los valores actuales. La Figura 28 presenta la distribución de la dureza total del agua por municipio.

La Figura 28 está distribuida por colores desde el blanco hasta el rojo para indicar la concentración de dureza total, donde se observa que la mayor concentración de sales se encuentra entre el sur y oeste del estado, existiendo municipios con más de 1000 mg/L de dureza total expresada en carbonato de calcio de acuerdo con la PROY-NOM-127-SSA1-2017, donde el límite permisible para agua destinada a consumo humano es de 500 mg/L, el cual es superado por al menos el 50% del estado de Yucatán de acuerdo con los datos obtenidos. La OMS (Organización Mundial de la Salud) considera un agua extremadamente dura la que contiene una concentración mayor a 180 mg/L de carbonato de calcio [139], la cantidad de carbonato de calcio en el agua de la región sobrepasa por mucho esos límites, otro punto es que la OMS no establece un límite permisible de dureza [135]. En contraste, la OMS también menciona que existe una relación positiva del consumo de calcio en la dieta con una menor incidencia de litiasis, siempre y cuando el consumo de calcio sea menor a 2500 mg/día, considerando incluso el calcio biodisponible procedente del agua de consumo [139]. Aunque en gran parte de los

municipios se presenta una dureza elevada del agua, existen dos municipios que presentaron agua blanda, Baca y Yaxkukul (<120mg/L).

En la Figura 29 se presenta el mapa del estado de Yucatán mostrando la prevalencia de litiasis en el periodo 2017-2018 junto con la concentración de dureza total del agua de cada municipio, con la finalidad de encontrar un patrón de comportamiento relacionado con ambas variables. Pese a la superposición de los datos, se observa que la distribución de casos es heterogénea y no muestra una relación directa con la dureza del agua. En los municipios con mayor dureza del agua se puede observar que existe una constante de 10-20 casos de litiasis por cada 10,000 habitantes, que, si bien no son los municipios con mayor prevalencia, este número es mayor que el reportado por el IMSS (1984) de 5.8 casos por cada 10 mil habitantes [1,2]. La mayor prevalencia se encontró en municipios que presentan una dureza por debajo del límite permisible que establece la Norma Oficial Mexicana (<500mg/L) [136].

De acuerdo con los datos de este trabajo, el carbonato de calcio del agua subterránea de la que dependen los municipios para su consumo se encuentra en alta concentración en la mayor parte de la península, no obstante, actualmente gran parte de la población consume agua embotellada por lo que la concentración de calcio debería verse reducido durante el proceso de purificación. Por consiguiente, no parece ser que la causa que ocasiona la litiasis esté limitada a la dureza del agua, si no que existen otros factores que desencadenan el desarrollo de la enfermedad. Uno de los factores que podría estar relacionado con la incidencia de litiasis es el consumo de refrescos embotellados con alta concentración de fosfatos, ya que en nuestro estado es muy común el consumo de bebidas carbonatadas en muy altas cantidades [93] y se ha relacionado el exceso de fósforo en la dieta con anomalías metabólicas asociadas a diversas enfermedades, incluso renales [140,141]; sumado a eso el exceso de fructosa o azúcares en las bebidas carbonatadas están asociadas con un aumento en la probabilidad de padecer cálculos renales [142].

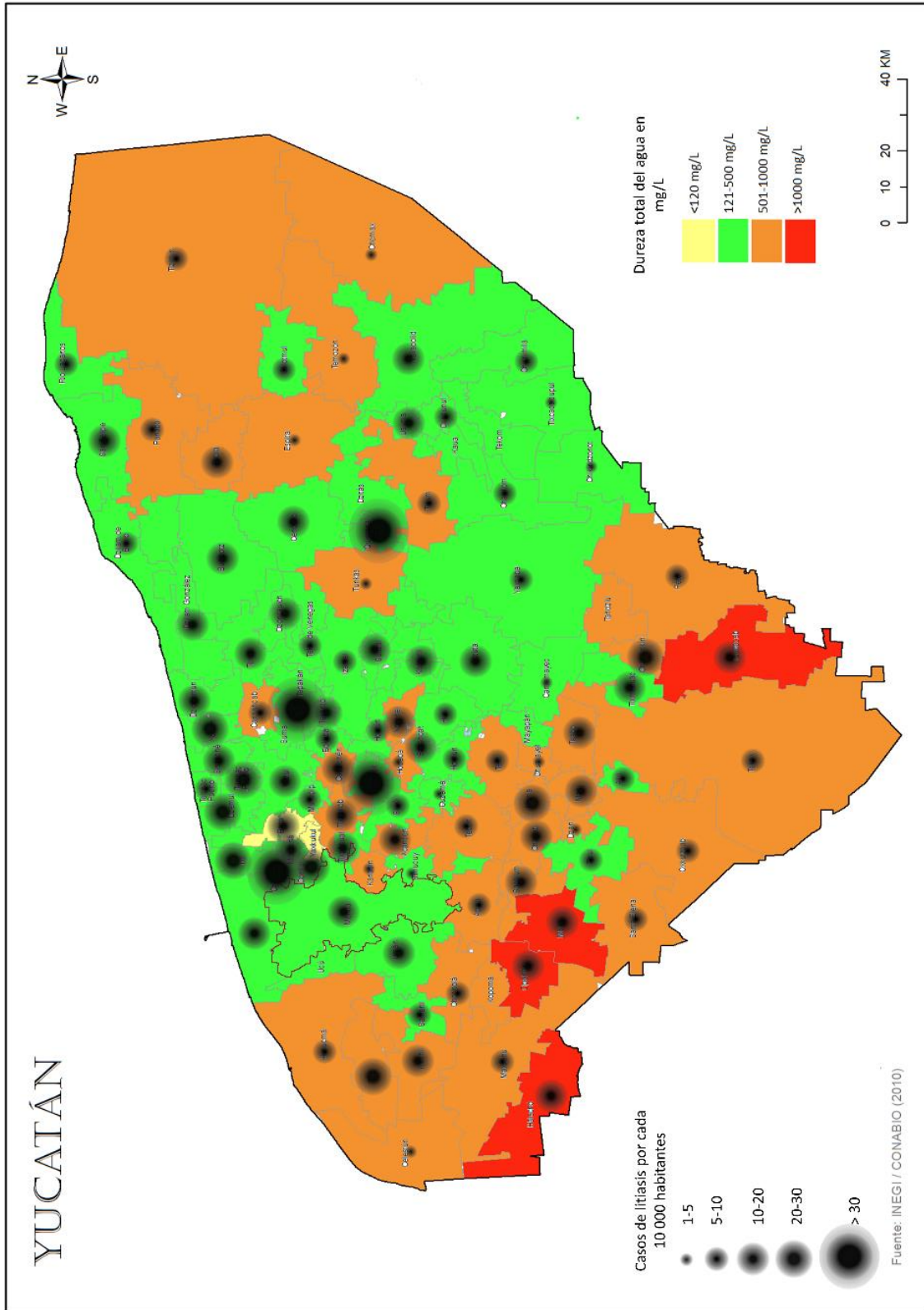


Figura 29 Comparación de la prevalencia puntal de litiasis en el estado de Yucatán con la concentración de la dureza del agua.

Otro aspecto importante por considerar dentro de la prevalencia es como se ven afectados los pacientes de diferente edad y sexo por la litiasis urinaria, en la Figura 30 se puede apreciar la estadística en la gráfica de barras por sexo y por edad de los 811 casos del periodo de 2017-2018. Se dividieron los datos en grupos de 6 rangos de edad, 15 a 29 años, 30 a 39 años, de 40 a 49 años, de 50 a 59 años, de 60 a 69 años y mayores de 70 años, la población estudiada solo abarca a las personas adultas. De acuerdo con los datos la prevalencia total es mayor en mujeres que en hombres, puesto que representaron el 58% del total de casos (n=811), en contraste con otras partes del mundo donde la litiasis suele ser mayor en hombres que en mujeres [19,91] por lo que este comportamiento se tiene que analizar con detalle, dado que en el estado de Yucatán suele ser común la falta de cultura de prevención que suele reflejarse principalmente entre el sexo masculino quienes suelen acudir a consulta hasta que la enfermedad se ha agravado.

Analizando la prevalencia por grupos de edad, dentro de los primeros 5 grupos, es decir de los 15 a los 69 años, el sexo femenino fue el predominante, pero en el grupo de mayores de 70 años se observa la inversión del grupo predominante el cual fue el sexo masculino. También se puede observar un creciente número de casos en hombres por arriba de los 50 años, los cuales siguen una tendencia en aumento en los grupos de 50-59 años, 60-69 años y mayores de 70 años, en donde el sexo masculino es el grupo dominante. Además de la marcada diferencia entre los casos de mujeres y hombres, también se observó que la cantidad de pacientes de entre 40 y 49 años es mayor comparada con los otros grupos de edades, por lo que es evidente que los adultos de mediana edad fueron los más afectados por la LU. En conclusión, los casos de LU en mujeres de edad de 40-49 años fueron los más frecuentes dentro del período de 2017-2018 en el HRAEPY.

Conforme a los datos demográficos del estudio por cada 2 hombres afectados por la urolitiasis existen 3 mujeres afectadas, sin embargo, la población mundial suele presentar por cada 1 caso de urolitiasis en mujeres 2 casos de hombres afectados [18,19,91]. Es decir que hay un cambio significativo a nivel local, que requiere un estudio más profundo epidemiológico de la enfermedad de los cálculos renales.

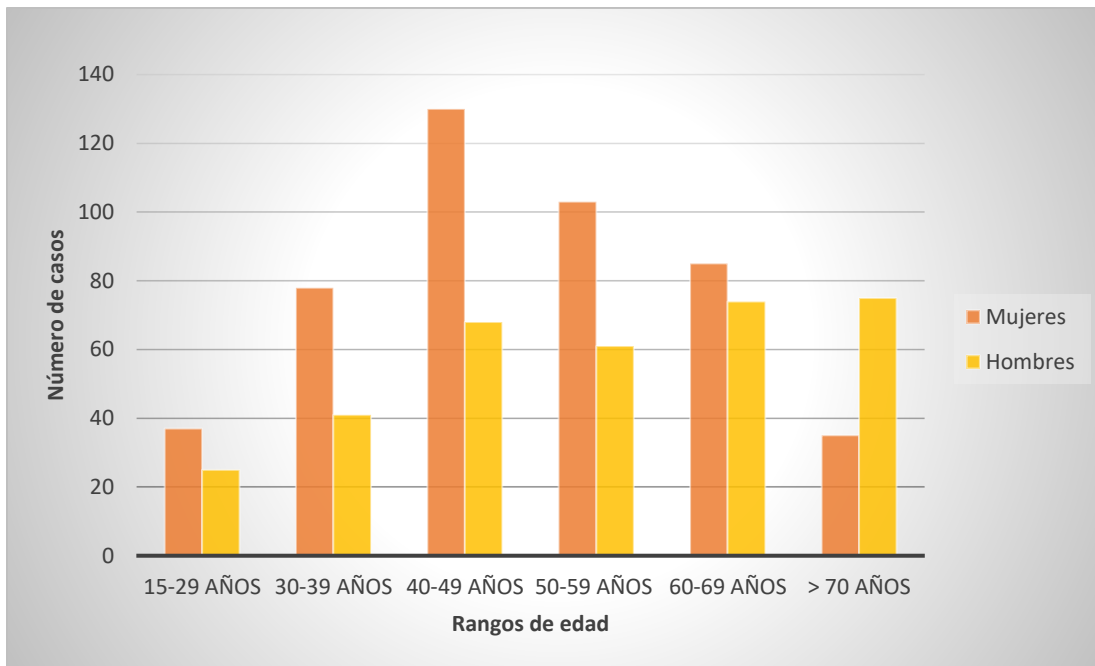


Figura 30 Distribución de los casos de litiasis (2017-2018) del HRAEPY por grupos de edad y sexo.

De acuerdo con el último informe encontrado en la página de transparencia del autoevaluación del Hospital Regional de Alta Especialidad para el 2016 se registraron 44,858 consultas de especialidad donde el 10% de estas consultas son del área de urología, siendo un total de 4,485 consultas en 1 año de las cuales 2,291 correspondieron a consulta por motivo de cálculos en los riñones, siendo esta la principal causa de consulta en el HRAEPY [133]. Además, se reporta que el 28% de las consultas externas de especialidad corresponden con pacientes que asisten por primera vez, por lo que hay 641 nuevos pacientes al año solo por motivo de urolitiasis. Las cifras del HRAEPY estarían dando un aproximado de 2 nuevos pacientes cada día, lo cual es alarmante considerando que el HRAEPY atiende a un sector específico de la población. Sumado a todo lo anterior, se sabe que algunos pacientes llegan por otros motivos aparentes a la consulta de especialidad, pero muchas veces son consecuencias de la litiasis urinaria avanzada, por lo que no se les clasifica como litiasis dentro de los reportes sino de acuerdo con el motivo principal por el que asistió a consulta.

Actualmente, gracias a los datos estadísticos del HRAEPY pertenecientes al año 2021 proporcionados por el jefe del Departamento de Urología, de un total de 26,741

consultas realizadas en el HRAEPY 4,474 fueron del área de Urología y el 90% de ellas fueron a causa de litiasis urinaria; además de las 2,326 cirugías realizadas en el hospital, un total de 788 fueron realizadas por el Departamento de Urología y también el 90% de ellas fueron por urolitiasis, para la extracción de cálculos renales. Se puede ver claramente un aumento en las intervenciones quirúrgicas relacionadas con la litiasis urinaria, en el 2016 se realizaron alrededor de 390 cirugías, mientras que en el periodo 2017-2018 las cirugías realizadas por urolitiasis fueron 811, es decir 405 cirugías por cada año en ese lapso, cifra que para el 2021 se ha visto duplicada (788 cirugías).

Debido a diversas observaciones realizadas por los urólogos que se encuentran día a día enfrentando estas cifras de LU, se han realizado algunos estudios con la finalidad de encontrar la combinación de factores que propicia que los yucatecos presenten cada día mayor incidencia de litiasis. Una de las causas que se ha tratado de relacionar, son los estudios metabólicos puesto que tanto pacientes sanos como enfermos presentan una deficiencia de citratos que evitan la formación de cálculos renales, dentro de esos estudios se vio que la escasez de inhibidores de formación de cálculos (citrato y magnesio) está asociado a la población de la zona maya de Yucatán [93,143]. Lo cual quiere decir que la genética está jugando un papel muy importante dentro de la etiología de la litiasis urinaria en el estado de Yucatán. La población yucateca tiene características genéticas interesantes, por un lado muestra una mayor proporción de ancestría europea comparada con sus regiones vecinas del sureste, y por el otro es una zona altamente indígena, por lo que la población maya de Yucatán suele mostrar un grado importante de mestizaje europeo [144]. Para sondear un poco la proporción de población maya dentro de los expedientes de los individuos de este estudio se contabilizaron los que tenían apellidos de carácter maya y los que tenían ambos apellidos españolizados. Se encontró que más del 70% de pacientes fueron parte de la población Maya, pero se tendrían que considerar otros factores para descartar a los demás individuos (~30%) de la población maya.

La distribución y composición de los cálculos renales depende de un gran número de factores, incluso ubicación geográfica de la población, además, las complicaciones pueden conducir a una enfermedad renal crónica [15,145]. Por tanto, el manejo urológico preventivo y curativo de estos pacientes está generando grandes costos para los sistemas sanitarios. Además, las recomendaciones para el tratamiento de los formadores de cálculos dependen en gran medida de la composición del cálculo y de la evaluación biológica, y como se ha mencionado en este capítulo no es tan sencillo asignar una sola causa sino un conjunto de causas que dan como resultado una incidencia específica para cada población. En general, los factores adquiridos como la dieta, las patologías o incluso la medicación, junto con los factores genéticos, el sexo, la edad y las malformaciones urológicas se han asociado a diferentes composiciones de los cálculos [8,9]. En particular, en la población yucateca en este estudio se encontró que existe una mayor proporción de cálculos de fosfato de calcio y oxalato de calcio, como fases mayoritarias. Se requiere un estudio más profundo que lleve a mejores medidas de prevención y cuidado; dentro de este estudio se enfatizó la importancia del análisis de cálculos renales para conocer la composición ya que si bien no son de carbonato de calcio como supondría la mayoría, si contienen una alta proporción de calcio en forma de hidroxiapatita que es un mineral capaz de sintetizarse dentro del organismo con las condiciones adecuadas, y una de las cuales es la biodisponibilidad del calcio [132,146,147]. Por otro lado, no hay una relación con respecto a la dureza del agua, puesto que no se aprecia un patrón de la prevalencia de litiasis con los municipios con mayor índice de dureza total.

CONCLUSIONES

Este trabajo permitió obtener un panorama general de la litiasis urinaria en el estado de Yucatán sentando las bases para futuros estudios sobre este padecimiento; se obtuvieron los primeros datos de composición química y morfología de los cálculos renales de la región y se relacionó con la información característica de la población estudiada.

Se realizó la caracterización morfológica de los cálculos renales a través de las técnicas de microscopía, limitando a la observación de la forma externa, y se distinguieron formas variadas de aglomeraciones en los cristales e incluso se observaron en algunos casos la formación de capas concéntricas. Se observó que los cristales pueden crecer en diferentes morfologías, como esferulitos, laminares, aciculares, octaedros y aglomeraciones, incluso aunque sean de la misma fase cristalina mineral.

En el análisis por TGA las muestras presentaron pérdidas de masa características de los compuestos presentes que se asociaron a la degradación de los oxalatos, fosfatos y derivados del ácido úrico, en las cuales se observó que el grupo con mayor resistencia a la degradación fue la hidroxiapatita.

La caracterización por espectroscopia de infrarrojo permitió obtener información de los grupos funcionales de los compuestos presentes en los cálculos renales que pudieron relacionarse con los cuatro grupos de compuestos clasificados según la cristalografía por DRX, en oxalatos, fosfatos, uratos y mezclas; los espectros de infrarrojo mostraron además la presencia de grupos funcionales de fosfato y aminos amorfos, en fragmentos cuya composición era oxalato de calcio, pues en los datos cristalográficos de DRX no fue posible identificar otros minerales. Se logró diferenciar la brushita de los demás fosfatos.

La espectroscopía de infrarrojo realizada a las capas de las muestras P11B y P12B revelaron que existe una variación entre las capas exteriores y el núcleo; el análisis de fases por DRX de las capas de ambas muestras permitió observar el proceso de cristalización siendo las capas externas las que presentan mayor amorficidad y las

más cercanas al núcleo aumentan su cristalinidad, relacionado con un mayor tiempo de maduración de los cristales. En las capas exteriores se observó la presencia de hidroxiapatita de baja cristalinidad, ya que las señales fueron anchas y poco definidas, es decir que se tienen cristalitas muy pequeños, debido a que son las últimas capas en depositarse y por lo tanto están en proceso de formación.

El análisis semicuantitativo (n=88) por difracción de rayos X, permitió clasificar los cálculos renales de acuerdo con sus fases minerales mayoritarias, ya que generalmente fueron mezclas, y se dividieron en 4 grupos principales de los cuales los de mayor frecuencia fueron los oxalatos y los fosfatos de calcio, en una proporción similar (~30%).

El refinamiento estructural por Rietveld (n=22) proporcionó la información de los parámetros cristalográficos (tamaño de cristalito, parámetros de red, grupo de simetría, etc.) de las fases identificadas y la cuantificación de los minerales con mayor precisión, los cuales se clasificaron en los mismos 4 grupos del análisis semicuantitativo. Se obtuvieron porcentajes similares de cada grupo de compuestos, siendo los oxalatos y fosfatos los grupos predominantes. En el análisis semicuantitativo 36.4% y 37.5% para oxalatos y fosfatos; en el cuantitativo los porcentajes fueron de 38.1% y 33.3% para oxalatos y fosfatos, respectivamente.

El refinamiento proporcionó la variación en el tamaño de cristalito, en donde la HAP presentó un rango más amplio de tamaños los cuales representan el tiempo de cristalización del mineral, puesto que la cristalización comienza con iones disueltos hasta cristalizar en pequeños núcleos que son difíciles de ver a través de DRX debido a su amorficidad.

La aplicación de las diferentes técnicas para el estudio de los cálculos renales fueron complementarias, ya que permitió obtener un panorama general de la cristalización y la composición de los cálculos renales, que resultó ser más compleja.

De la información de los pacientes proporcionada por el Dr. Juan Pablo Flores del Departamento de Urología del HRAEPY (n=811) se determinó que la mayoría

pertenecen a la población maya del estado de Yucatán. Se identificaron 4 municipios con mayor prevalencia de intervenciones quirúrgicas por litiasis durante 2017-2018, con más de 30 casos por cada 10,000 habitantes; la litiasis urinaria tuvo mayor frecuencia en mujeres que, en hombres, principalmente entre el grupo de 40-49 años. Los mapas de dureza del agua y distribución de los casos de LU no muestran relación entre la alta prevalencia de casos de litiasis y los lugares de mayor concentración de dureza del agua. Cabe aclarar que este estudio se limitó a un periodo de tiempo y a un sector de la población, por lo que se requiere ampliar la población de estudio para investigaciones futuras.

La litiasis es una enfermedad multivariable y por lo tanto el producto en el que termina, los cálculos renales también lo son, lo que dificulta a los médicos proporcionar un tratamiento completo sin el correcto diagnóstico. De acuerdo con los resultados, las posibles causas de la incidencia de cálculos renales de gran tamaño y recurrentes entre la población del interior del estado de Yucatán requieren de la correlación con otros factores para encaminarnos hacia la prevención.

Se necesitan estudios complementarios que no se limiten a la población de un sector, sino a la población abierta incluyendo a la población libre de litiasis. Es necesario hacer un estudio transversal entre análisis metabólicos puesto que estos biominales están íntimamente relacionados con las características fisiológicas de cada grupo de individuos con las mismas características etnográficas.

PERSPECTIVAS Y TRABAJO A FUTURO

El siguiente paso en la investigación multidisciplinaria de la litiasis urinaria en Yucatán es el estudio prospectivo de la composición de los cálculos renales a fin de establecer una muestra estadística más grande y que represente con mayor significancia el comportamiento de la población. Además, es necesario complementar los estudios fisicoquímicos y establecer un protocolo de análisis de cálculos para generar una base de datos de la cual los médicos puedan obtener la información y generar un diagnóstico completo que permita dar un tratamiento global y eficaz, así como prevenir la incidencia de los cálculos en los pacientes.

El objetivo a futuro sería ampliar los análisis mediante otras técnicas que puedan aportar información de los componentes orgánicos como resonancia magnética nuclear y cromatografía, con la finalidad de encontrar compuestos anómalos que puedan ser parte del problema como los plaguicidas y pesticidas. También sería necesario realizar un análisis elemental por espectrometría de plasma que permite cuantificar metales pesados.

Por otro lado, es importante ampliar la población estudiada para asegurar un mejor ajuste al comportamiento de la incidencia y prevalencia de la enfermedad a lo largo del tiempo. Asimismo, relacionar la composición de los cálculos renales con los estudios metabólicos que indican cambios en la fisiología de las personas a fin de conocer si existe un factor común entre anomalías metabólicas y ciertos tipos de cálculos.

Es necesario actualizar los estudios de la calidad del agua del estado de Yucatán, puesto que la población está expuesta a muchos contaminantes que podrían estar agravando la situación de la urolitiasis.

REFERENCIAS

- [1] M. Basulto, M. Daniel, O. Posada, I.A. Velueta, M. Carlos, M. Probst, J.P. Flores, T. Kristina, P. María, D.G. Putz, A. Heinze, Quality of life in patients with kidney stones : translation and validation of the Spanish Wisconsin Stone Quality of Life Questionnaire, *Urolithiasis*. (2020) 1–10. <https://doi.org/10.1007/s00240-020-01192-9>.
- [2] M. Medina-Escobedo, M. Zaidi, E. Real-de León, S. Orozco-Rivadeneira, E. Real-de León, Prevalencia y factores de riesgo en Yucatán, México, para litiasis urinaria., *Salud Pública de México*. 44 (2002) 541–545. <https://doi.org/10.1590/S0036-36342002000600006>.
- [3] P. Chatterjee, A. Chakraborty, A.K. Mukherjee, Phase composition and morphological characterization of human kidney stones using IR spectroscopy, scanning electron microscopy and X-ray Rietveld analysis, *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 200 (2018) 33–42. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2018.04.005>.
- [4] A.R. Aragón-Tovar, M.A. Hernández-Farías, Análisis cristalográfico de 475 cálculos de vías urinarias en el Hospital san José, Tec salud, en Monterrey, N.L., *Revista Mexicana de Urología*. 73 (2013) 130–135. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-mexicana-urologia-302-articulo-analisis-cristalografico-475-calculos-vias-X2007408513079211>.
- [5] J. Sepúlveda Saavedra, A. Soto Domínguez, Sistema urinario, in: *Texto Atlas de Histología, Biología Celular y Tisular 2e*, McGraw Hill, 2014. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1506§ionid=98183869> (accessed April 18, 2021).
- [6] C. Dawson, H. Whitfield, *ABC of Urology: Introduction to urology*, 2006. <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7031.623>.
- [7] R.B. Brown, *Clinical Urology Illustrated*, 1st ed., International Medical Publisher, Lancaster, UK, 1982.
- [8] H.G. Tiselius, D. Ackermann, P. Alken, C. Buck, P. Conort, M. Gallucci, Guidelines on urolithiasis, *European Urology*. 40 (2001) 362–371. <https://doi.org/10.1159/000049803>.
- [9] S.L. Graff, *Análisis de Orina*, Editorial Médica Panamericana, México, D.F., 1987.
- [10] C. Türk, T. Knoll, a Petrik, K. Sarica, a Skolarikos, M. Straub, C. Seitz, Pocket Guidelines on urolithiasis., *European Urology*. 40 (2014) 362–71. <https://doi.org/10.1159/000049803>.
- [11] C.A. Wagner, N. Mohebbi, Urinary pH and stone formation, *Journal of*

Nephrology. 23 (2010). <https://doi.org/10.5167/uzh-45805>.

- [12] M.L. Sanders, G.M. Lockwood, Urine Tests, 2008. <https://doi.org/10.1002/9780470690376.ch35>.
- [13] J. Neuendorf, Urine Sediment, 1st ed., Springer Nature Switzerland, Switzerland, 2020. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-15911-5>.
- [14] I. Yaroshenko, D. Kirsanov, L. Kartsova, A. Sidorova, I. Borisova, A. Legin, Determination of urine ionic composition with potentiometric multisensor system, Talanta. 131 (2015) 556–561. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2014.08.030>.
- [15] M. Medina-Escobedo, V. León-Burgos, A. Duarte Y Améndola, S. Villanueva-jorge, Insuficiencia renal secundaria a litiasis urinaria en niños, Boletín Médico Del Hospital Infantil de México. 63 (2006) noviembre-diciembre. <http://www.medigraphic.com/pdfs/bmhim/hi-2006/hi066f.pdf>.
- [16] J.J. Talati, H.-G. Tiselius, D.M. Albala, Z. Ye, Urolithiasis - Basic Science and Clinical Practice, Springer International Publishing, London, 2012. <https://doi.org/10.1007/978-1-4471-4387-1>.
- [17] G. Eknoyan, History of Urolithiasis, Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism. 2 (2004) 177–185. <https://doi.org/https://doi.org/10.1385/BMM:2:3:177>.
- [18] I. Sorokin, C. Mamoulakis, K. Miyazawa, A. Rodgers, J. Talati, Y. Lotan, Epidemiology of stone disease across the world, World Journal of Urology. 35 (2017) 1301–1320. <https://doi.org/10.1007/s00345-017-2008-6>.
- [19] V. Romero, H. Akpınar, D.G. Assimos, Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors., Reviews in Urology. 12 (2010) e86-96. <https://doi.org/10.3909/riu0459>.
- [20] M.R. Raspollini, A. Lopez-Beltran, Uropathology, Springer International Publishing, Switzerland, 2020. https://doi.org/10.5005/jp/books/12726_20.
- [21] M. Johnson Chung, Urolithiasis and nephrolithiasis, Journal of the American Academy of Physician Assistants. 30 (2017) 49–50. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000522145.52305.aa>.
- [22] M. Medina-escobedo, S. Villanueva-jorge, G. Martín-soberanis, E. León-soberanis, A.A. Díaz, C. Correa-rosado, E. Ibarra-barrera, Factores de riesgo metabólico para litiasis urinaria en niños, Bioquímica. 34 (2009) 121–128.
- [23] J.D. Denstedt, A. Fuller, Urolithiasis, (2012) 13–21. <https://doi.org/10.1007/978-1-4471-4387-1>.
- [24] A.P. Evan, E.M. Worcester, F.L. Coe, J. Williams Jr., J.E. Lingeman, Mechanisms of human kidney stone formation, Urolithiasis. 43 (2016) 19–32. <https://doi.org/10.1007/s00240-014-0701-0.MECHANISMS>.
- [25] P.M. García García, M.I. Luis Yanes, V. García Nieto, Litiasis Renal,

- Nefrología Al Día. (2019) 21. <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-litiasis-renal-242> (accessed April 18, 2021).
- [26] A.P. Evan, Physiopathology and etiology of stone formation in the kidney and the urinary tract, *Pediatric Nephrology*. 25 (2010) 831–841. <https://doi.org/10.1007/s00467-009-1116-y>.
- [27] A.L. Rodgers, Physicochemical mechanisms of stone formation, *Urolithiasis*. 45 (2017) 27–32. <https://doi.org/10.1007/s00240-016-0942-1>.
- [28] Y. V. Wong, P. Cook, B.K. Somani, The association of metabolic syndrome and urolithiasis, *International Journal of Endocrinology*. 2015 (2015) 9. <https://doi.org/10.1155/2015/570674>.
- [29] V. Ratkalkar, J. Kleinman, Mechanisms of stone formation, *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*. 9 (2012) 187–197. <https://doi.org/10.1007/s12018-011-9104-8.Mechanisms>.
- [30] M. López, B. Hoppe, History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis, *Pediatric Nephrology*. 25 (2010) 49–59. <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0960-5>.
- [31] G. Eknayan, Rufus of ephesus and his “Diseases of the Kidneys,” *Nephron*. 91 (2002) 383–390. <https://doi.org/10.1159/000064277>.
- [32] A.C. Celsus, W.G. Spencer, *De medicina*, Harvard University Press, 1935.
- [33] G. Richet, The chemistry of urinary stones around 1800: A first in clinical chemistry, *Kidney International*. 48 (1995) 876–886. <https://doi.org/10.1038/ki.1995.364>.
- [34] A.J. Butt, Historical survey of etiologic factors in renal lithiasis in *Etiologic Factors in Renal Lithiasis*, Springfield, IL, 1956.
- [35] C.D. Scales, Epidemiology of stone disease, *Clinical Management of Urolithiasis*. 34 (2013) 1–8. https://doi.org/10.1007/978-3-642-28732-9_1.
- [36] B. Hess, Metabolic syndrome, obesity and kidney stones, *Arab Journal of Urology*. 10 (2012) 258–264. <https://doi.org/10.1016/j.aju.2012.04.005>.
- [37] V.K. Singh, P.K. Rai, Kidney stone analysis techniques and the role of major and trace elements on their pathogenesis: a review, *Biophysical Reviews*. 6 (2014) 291–310. <https://doi.org/10.1007/s12551-014-0144-4>.
- [38] A. Basiri, M. Taheri, F. Taheri, What is the state of the stone analysis techniques in urolithiasis?, *Urology Journal*. 9 (2012) 445–454. <https://doi.org/10.22037/uj.v9i2.1469>.
- [39] E.L. Prien, C. Frondel, Studies in urolithiasis; the composition of urinary calculi., *The Journal of Urology*. 57 (1947) 949–994. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)69732-5](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)69732-5).
- [40] L.C. Herring, Observations on the Analysis of ten Thousand Urinary Calculi,

The Journal of Urology. 88 (1962) 545–562.

- [41] J. Cloutier, L. Villa, O. Traxer, M. Daudon, Kidney stone analysis: “Give me your stone, I will tell you who you are!,” *World Journal of Urology*. 33 (2014) 157–169. <https://doi.org/10.1007/s00345-014-1444-9>.
- [42] K. Lonsdale, Human Stones, *Science*. 159 (1968) 1199–1207. <https://doi.org/https://doi.org/10.1126/science.159.3820.1199>.
- [43] D.J. Sutor, S.E. Wooley, Some data on urinary stones which were passed., *British Journal of Urology*. 47 (1975) 131–135. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1975.tb03933.x>.
- [44] D.J. Sutor, Crystallographic studies on the formation of renal calculi., *The Biochemical Journal*. 122 (1971) 6P-7P. <https://doi.org/10.1042/bj1220006p>.
- [45] D.J. Sutor, S.E. Wooley, K.R. MacKenzie, R. Wilson, R. Scott, H.G. Morgan, Urinary tract calculi--a comparison of chemical and crystallographic analyses., *British Journal of Urology*. 43 (1971) 149–153. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1971.tb12017.x>.
- [46] D.J. Sutor, S.E. Wooley, Composition of urinary calculi by x-ray diffraction: collected data from various localities. IX-XI., *British Journal of Urology*. 43 (1971) 268–272. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1971.tb12038.x>.
- [47] D.K. Lonsdale, D.J. Sutor, S.E. Wooley, Composition of urinary calculi by x-ray diffraction. Collected data from various localities. II. Czechoslovakia., *British Journal of Urology*. 40 (1968) 402–411. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1968.tb11822.x>.
- [48] N.A. Channa, A.B. Ghangro, A.M. Soomro, L. Noorani, Analysis of kidney stones by FTIR spectroscopy, *Journal of the Liaquat University of Medical and Health Sciences*. 6 (2007) 66–73. <https://doi.org/10.22442/jlumhs.07610119>.
- [49] D. Beischer, Analysis of renal calculi by infrared spectroscopy., *The Journal of Urology*. 73 (1955) 653–659. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)67449-4](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)67449-4).
- [50] G.A. Rose, C. Woodfine, The Thermogravimetric Analysis of Renal Stones (in clinical practice), *British Journal of Urology*. 48 (1976) 403–412. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.1976.tb06668.x>.
- [51] K. Lawson-Wood, I. Robertson, Decomposition of Calcium Oxalate Monohydrate using a Hyphenated TG-IR system, (2016) 1–3. [https://www.perkinelmer.com/lab-solutions/resources/docs/APP_Decomposition_Calcium Oxalate_Monohydrate\(013078_01\).pdf](https://www.perkinelmer.com/lab-solutions/resources/docs/APP_Decomposition_Calcium_Oxalate_Monohydrate(013078_01).pdf).
- [52] M.A. Wandt, L.G. Underhill, Covariance biplot analysis of trace element concentrations in urinary stones., *British Journal of Urology*. 61 (1988) 474–481. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1988.tb05083.x>.
- [53] C. Torres Ramírez, J. Aguilar Ruíz, A. Zuluaga Gómez, S. del Río Samper, A.

de la Fuente Serrano, Crystallography of 804 renal calculi, Archivos españoles de urología. 33 (1980) 397–406.

- [54] L. Estepa, M. Daudon, Contribution of Fourier Transform Infrared Spectroscopy, *Biospectroscopy*. 3 (1997) 347–369. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6343\(1997\)3:5<347::AID-BSPY3>3.0.CO;2-#](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6343(1997)3:5<347::AID-BSPY3>3.0.CO;2-#).
- [55] F. Grases, A.I. Villacampa, A. Costa-Bauzá, Ammonium and sodium urates precipitating from synthetic urine and fine structure of urate renal calculi, *Urological Research*. 27 (1999) 141–147. <https://doi.org/10.1007/s002400050100>.
- [56] G. Schubert, Stone analysis, *Urological Research*. 34 (2006) 146–150. <https://doi.org/10.1007/s00240-005-0028-y>.
- [57] N.S. Mandel, I.C. Mandel, A.M. Kolbach, Accurate stone analysis : the impact on disease diagnosis and treatment, *Urolithiasis*. 45 (2017) 3–9. <https://doi.org/10.1007/s00240-016-0943-0>.
- [58] J. Kourambas, P. Aslan, C.L. Teh, B.J. Mathias, G.M. Preminger, Role of Stone Analysis in Metabolic Evaluation and Medical Treatment of Nephrolithiasis, *Journal of Endourology*. 15 (2002) 181–186. <https://doi.org/10.1089/089277901750134548>.
- [59] A. Costa-bauz, C. Barceló, J. Perell, F. Grases, Synergism between the brushite and hydroxyapatite urinary crystallization inhibitors, *International Urology and Nephrology*. 34 (2003) 447–451. <https://doi.org/10.1023/a:1025671019653>.
- [60] S.R. Khan, M.S. Pearle, W.G. Robertson, G. Gambaro, B.K. Canales, S. Doizi, O. Traxer, H.G. Tiselius, Kidney stones, *Nature Reviews Disease Primers*. 2 (2016) 1–23. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.8>.
- [61] B.D.J. Sutor, D. Ph, E. Wooley, THE STRUCTURE AND FORMATION OF URINARY CALCULI : I. Oriented Crystal Growth, *British Journal of Urology*. 44 (1972) 532–536.
- [62] R.J. Henry, D.C. Cannon, J.W. Winkelman, *Química clínica : principios y técnicas*, Editorial Jims, Barcelona, 1980.
- [63] Alsheyab, Fawzi, I.B. Hani, Y. Mosameh, Chemical Composition of Urinary Calculi in North Jordan, *Journal of Biological Sciences*. (2007) 1290–1292.
- [64] Y.M. Fazil Marickar, P.R. Lekshmi, L. Varma, P. Koshy, Problem in analyzing cystine stones using FTIR spectroscopy, *Urological Research*. 37 (2009) 263–269. <https://doi.org/10.1007/s00240-009-0207-3>.
- [65] S. Charafi, M. Mbarki, A. Costa-Bauza, R.M. Prieto, A. Oussama, F. Grases, A comparative study of two Renal Stone Analysis Methods, *International Journal of Nephrology and Urology*. 2 (2010) 469–475. <https://sites.kowsarpub.com/num/articles/74811.html>.

- [66] M. Daudon, D. Bazin, G. Andr, P. Jungers, P. Chevallier, V. Emmanuel, G. Matzen, Examination of whewellite kidney stones by scanning electron microscopy and powder neutron diffraction techniques, *Journal of Applied Crystallography*. 42 (2009) 109–115. <https://doi.org/10.1107/S0021889808041277/fe5046lsup2.hkl>.
- [67] D. Bazin, C. Leroy, F. Tielens, C. Bonhomme, L. Bonhomme-Coury, F. Damay, D. Le Denmat, J. Sadoine, J. Rode, V. Frochot, E. Letavernier, J.P. Haymann, M. Daudon, Hyperoxaluria is related to whewellite and hypercalciuria to weddellite: What happens when crystalline conversion occurs?, *Comptes Rendus Chimie*. 19 (2016) 1492–1503. <https://doi.org/10.1016/j.crci.2015.12.011>.
- [68] H.P. Lee, D. Leong, C.T. Heng, Characterization of kidney stones using thermogravimetric analysis with electron dispersive spectroscopy, *Urological Research*. 40 (2012) 197–204. <https://doi.org/10.1007/s00240-011-0428-0>.
- [69] P.G. Sofía, I. Ionescu, G. Rodica, P. Anisoara, The Use of Infrared Spectroscopy in the Investigation of Urolithiasis, *Revista Română de Medicină de Laborator*. 18 (2010) 67–77. http://rrml.ro/articole/2010/2010_4_8.pdf.
- [70] M.L. Giannossi, G. Mongelli, F. Tateo, V. Summa, Mineralogical and morphological investigation of kidney stones of a Mediterranean region (Basilicata, Italy), *Journal of X-Ray Science and Technology*. 20 (2012) 175–186. <https://doi.org/10.3233/XST-2012-0327>.
- [71] V. Castiglione, P.Y. Sacré, E. Cavalier, P. Hubert, R. Gadisseur, E. Ziemons, Raman chemical imaging, a new tool in kidney stone structure analysis: Case-study and comparison to Fourier Transform Infrared spectroscopy, *PLoS ONE*. 13 (2018) 1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201460>.
- [72] Y. Liu, Y. Chen, B. Liao, D. Luo, K. Wang, H. Li, G. Zeng, Epidemiology of urolithiasis in Asia, *Asian Journal of Urology*. 5 (2018) 205–214. <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2018.08.007>.
- [73] R. Ma, X. Luo, Q. Li, H. Zhong, Systemic analysis of urinary stones from the Northern, Eastern, Central, Southern and Southwest China by a multi-center study, *BMC Urology*. 18 (2018) 1–10.
- [74] X. Zhang, J. Ma, N. Wang, C. Lin, Urinary stone composition analysis of 3684 patients in the eastern Shandong region of China, 2019. <https://doi.org/10.1177/0300060519887266>.
- [75] A.H. Khan, S. Imran, J. Talati, L. Jafri, Fourier transform infrared spectroscopy for analysis of kidney stones, *Investigative and Clinical Urology*. 59 (2018) 32. <https://doi.org/10.4111/icu.2018.59.1.32>.
- [76] V. Uvarov, I. Popov, N. Shapur, T. Abdin, O.N. Gofrit, D. Pode, M. Duvdevani, X-ray diffraction and SEM study of kidney stones in Israel: quantitative analysis, crystallite size determination, and statistical characterization, *Environmental Geochemical Health*. 33 (2011) 613–622.

<https://doi.org/10.1007/s10653-011-9374-6>.

- [77] C.D. Scales, A.C. Smith, J.M. Hanley, C.S. Saigal, Prevalence of Kidney Stones in the United States, *European Urology*. 62 (2012) 160–165. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.03.052>.
- [78] M. Abufaraj, T. Xu, C. Cao, T. Waldhoer, C. Seitz, D. D'andrea, A. Siyam, R. Tarawneh, H. Fajkovic, E. Schernhammer, L. Yang, S.F. Shariat, Prevalence and Trends in Kidney Stone Among Adults in the USA : Analyses of National Health and Nutrition Examination Survey 2007 – 2018 Data, *European Urology Focus*. 978 (2020) 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.08.011>.
- [79] Z. Chen, M. Prosperi, V.Y. Bird, Prevalence of kidney stones in the USA : The National Health and Nutrition Evaluation Survey, *Journal of Clinical Urology*. 12 (2019) 296–302. <https://doi.org/10.1177/2051415818813820>.
- [80] J.C. Lieske, A.D. Rule, A.E. Krambeck, J.C. Williams, E.J. Bergstralh, R.A. Mehta, T.P. Moyer, Stone composition as a function of age and sex, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 9 (2014) 2141–2146. <https://doi.org/10.2215/CJN.05660614>.
- [81] C. Grant, G. Guzman, R.P. Stainback, R.L. Amdur, P. Mufarrij, Variation in Kidney Stone Composition within the United States, *Journal of Endourology*. 32 (2018) 973–977. <https://doi.org/10.1089/end.2018.0304>.
- [82] E. Del Valle, R. Spivacow, J.R. Zanchetta, Metabolic abnormalities in 2612 patients with nephrolithiasis, *Medicina*. 59 (1999) 417–41722.
- [83] F. Korkes, N. Schor, I.P. Heilberg, Epidemiology of Stone Disease in South America, in: *Urolithiasis, 2010*: pp. 61–66. <https://doi.org/10.1007/978-1-4471-4387-1>.
- [84] A.L. Negri, F.R. Spivacow, E.E. Del Valle, M. Forrester, G. Rosende, I. Pinduli, Role of overweight and obesity on the urinary excretion of promoters and inhibitors of stone formation in stone formers., *Urological Research*. 36 (2008) 303–307. <https://doi.org/10.1007/s00240-008-0161-5>.
- [85] J.R. Guerra-López, J.A. Güida, C.O. Della Védova, R.R. García, Estudio de cálculos renales por espectroscopía de infrarrojo, *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*. 42 (2008) 189–193. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53542203>.
- [86] F.R. Spivacow, E.E. Del Valle, E. Lores, P.G. Rey, Kidney stones: composition, frequency and relation to metabolic diagnosis, *Medicina*. 76 (2016) 343–348. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27959841/>.
- [87] W.S. Almeida, N. Schor, Epidemiological and metabolic evaluation in renal stone patients living in an specific region of brazil, *Brazilian Journal of Urology*. 27 (2001) 432–439.
- [88] S.F.R. Da Silva, S.L. Silva, E.F. Daher, G.B. Silva Junior, R.M.S. Mota, C.A. Bruno da Silva, Determination of urinary stone composition based on stone

morphology : a prospective study of 325 consecutive patients in an emerging country, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 47 (2009) 561–564. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2009.124>.

- [89] M.E. Vega Carbó, M.C. González Carrodegua, I. Castro Abreu, Características Clínico-Epidemiológicas De La Litiasis Renal Comunidad Manzanillo 2006-2007, *Revista Habanera de Ciencias Medicas*. 8 (2009) 52–64.
- [90] H.A. García-perdomo, P. Benavidez, P. Posada España, Pathophysiology associated with forming urinary stones, *Revista Urología Colombiana*. XXV (2016) 118–125.
- [91] A. Trinchieri, Epidemiology of urolithiasis : an update, *Clin Cases Miner Bone Metab*. 5 (2001) 101–106. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2781200/>.
- [92] J. Bjazevic, H. Razvi, Stones in pregnancy and pediatrics, *Asian Journal of Urology*. 5 (2018) 223–234. <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2018.05.006>.
- [93] R. Ortegón-Gallareta, J. Aguilar-Moreno, A. Álvarez-Baeza, N. Méndez-Domínguez, P.I. Pech-Cervantes, Perfil epidemiológico de las hospitalizaciones por urolitiasis en el Estado de Yucatán, México, *Revista Mexicana de Urología*. 79 (2019) 1–11. <https://doi.org/10.48193/rmu.v79i5.517>.
- [94] M. Medina, G. Martín, Nefrolitiasis como indicación de nefrectomía . Estudio multicéntrico, *Revista Mexicana Del Instituto Mexicano de Seguro Social*. 47 (2009) 29–32.
- [95] N. Córdova – Chávez, J. Onofre–Castillo, A. Mancilla–Serrato, I. Santana–Vela, F. Valdés – Martínez, E. Torres – Gómez, A. Cuituny – Romero, Utilidad de las unidades Hounsfield en la predicción de la composición química de los cálculos urinarios Use of Hounsfield units in predicting the chemical composition of kidney stones, *Anales de Radiología México*. 13 (2013) 40–44.
- [96] H.M. Medrano-urtecho, J.E. Sánchez-núñez, C.A. C, M.L. Garduño-arteaga, J.A. Rodríguez-robles, J.E. Sánchez-meza, M. Maldonado-ávila, Efficacy of kidney stone management through extracorporeal shock wave lithotripsy at a tertiary care center in Mexico City, *Revista Mexicana de Urología*. 79 (2019) 1–11.
- [97] M. Medina-escobedo, S. Villanueva-jorge, M. Salazar-canul, A. Prado-cuéllar, Evaluación de factores de riesgo litogénico en neonatos sanos, *Bioquímica*. 33 (2008) 103–108.
- [98] M. Medina-Escobedo, C. Medina-Escobedo, G. Martin-Soberanis, S. Villanueva-jorge, A. Hernandez-Flota, Litiasis urinaria en lactantes. Seguimiento a cuatro años, *Revista Médica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social*. 46 (2006) 195–200.

- [99] I. Scintag, Basics of X-ray Diffraction, (1999) 107–119. <https://doi.org/10.1023/B:HYPE.0000032028.60546.38>.
- [100] R.A. Young, The Rietveld Method., International Union of Crystallography, 1995. <https://doi.org/10.1524/zkri.1995.210.8.643a>.
- [101] R. Castillo Blanco, S. Petrick Casagrande, Método de Rietveld para el estudio de estructuras cristalinas, REVCIUNI. 2 (2004) 1–5. http://www.bibliotecacentral.uni.edu.pe/pdfs/REVCIUNI/1,2005/art_0001.pdf.
- [102] V.J. Esteve Cano, El método de Rietveld, Publicacions de la Universitat Jaume I, 2006. <https://books.google.com.mx/books?id=InnJYNWu2EQC>.
- [103] H. Rietveld, A profile refinement method for nuclear and magnetic structures, Journal of Applied Crystallography. 2 (1969) 65–71. <https://doi.org/https://doi.org/10.1107/S0021889869006558>.
- [104] L.B. McCusker, R.B. Von Dreele, D.E. Cox, D. Louër, P. Scardi, Rietveld Refinement Guideline, Journal of Applied Crystallography. 32 (1999) 36–50. <https://doi.org/https://doi.org/10.1107/S0021889898009856>.
- [105] F. Izumi, Chapter 7 The rietveld method and its applications to synchrotron X-ray powder data, Analytical Spectroscopy Library. 7 (1996) 405–452. [https://doi.org/10.1016/S0926-4345\(96\)80008-3](https://doi.org/10.1016/S0926-4345(96)80008-3).
- [106] L. Karanović, I. Petrović-Prelević, D. Poleti, A practical approach to Rietveld analysis. Comparison of some programs running on personal computers, Powder Diffraction. 14 (1999) 171–180. <https://doi.org/10.1017/S0885715600010496>.
- [107] J. Rodríguez-carvajal, Rietveld refinement of complex inorganic materials using FullProf, in: The ECM-21 Durban Crystallographic Software Workshop, Durban, 2003.
- [108] K. Shankland, Global rietveld refinement, Journal of Research of the National Institute of Standards and Technology. 109 (2004) 143–154. <https://doi.org/10.6028/jres.109.011>.
- [109] J. Rodríguez-Carvajal, Recent advances in magnetic structure determination by neutron powder diffraction, Physica B: Physics of Condensed Matter. 192 (1993) 55–69. [https://doi.org/10.1016/0921-4526\(93\)90108-I](https://doi.org/10.1016/0921-4526(93)90108-I).
- [110] A. Le Bail, Whole powder pattern decomposition methods and applications: A retrospection, Powder Diffraction. 20 (2005) 316–326. <https://doi.org/10.1154/1.2135315>.
- [111] S. Bertazzo, C.A. Bertran, Morphological and Dimensional Characteristics of Bone Mineral Crystals, Key Engineering Materials. 309–311 (2009) 3–6. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/kem.309-311.3>.
- [112] G.L. Martínez, Determinación del tamaño de partícula mediante difracción de Rayos X, Universidad de Cantabria, 2018.

[https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/15651/MartinezGoyeneche Lucia.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/15651/MartinezGoyenecheLucia.pdf?sequence=1&isAllowed=y).

- [113] J. Serrat, F. Lumbreras, F. Blanco, M. Valiente, M. López-Mesas, myStone: A system for automatic kidney stone classification, *Expert Systems with Applications*. 89 (2017) 41–51. <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2017.07.024>.
- [114] A. Diri, B. Diri, Management of staghorn renal stones, *Renal Failure*. 40 (2018) 357–362. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2018.1459306>.
- [115] J.J. Derby, F. Shuaib, Crystal Growth , Bulk: Theory and Models, in: Reference Module in Materials Science and Materials Engineering, Elsevier Ltd., 2016: pp. 1–20. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803581-8.01011-0>.
- [116] S.R. Khan, Animal Models of Calcium Oxalate Kidney Stone Formation, in: Animal Models for the Study of Human Disease, Elsevier, Gainesville, USA, 2013: pp. 483–498. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-415894-8.00021-X>.
- [117] D. Bazin, M. Daudon, C. Combes, C. Rey, Characterization and Some Physicochemical Aspects of Pathological Microcalcifications, *Chemical Reviews*. 112 (2012) 5092–5120. <https://doi.org/10.1021/cr200068d>.
- [118] C. Chen, Z. Huang, W. Yuan, J. Li, X. Cheng, R.A. Chi, Pressure effecting on morphology of hydroxyapatite crystals in homogeneous system, *CrystEngComm*. 13 (2011) 1632–1637. <https://doi.org/10.1039/c0ce00090f>.
- [119] J.E. Castellanos, L.M. Marín Gallón, M.V. Úsuga Vacca, G.A. Castiblanco Rubio, S. Martignon Biermann, La remineralización del esmalte bajo el entendimiento actual de la caries dental, *Universitas Odontologica*. 32 (2013) 49–59.
<https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/revUnivOdontologica/article/view/SICI%3A2027-3444%28201307%2932%3A69%3C49%3AREEACD%3E2.0.CO%3B2-P>.
- [120] G.H. Nancollas, THE KINETICS OF CRYSTAL GROWTH AND RENAL STONE-FORMATION, *Urolithiasis Research*. (1976) 5–23.
- [121] P. Kumar, S. Das, To Study the Biochemical Analysis of Kidney Stone by Using FTIR Spectroscopy in the Patients with Renal Calculosis., *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2 (2013) 6. <http://www.rroj.com/open-access/to-study-the-biochemical-analysis-of-kidney-stone-27-32.pdf>.
- [122] N. V. Chukanov, A.D. Chervonnyi, Some General Aspects of the Application of IR Spectroscopy to the Investigation of Minerals, in: *Infrared Spectroscopy of Minerals and Related Compounds*, Springer International Publishing, Switzerland, 2016: pp. 1–49. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-25349-7>.
- [123] I. Petrov, B. Soptrajanov, Infrared spectrum of whewellite, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy*. 31 (1973) 309–316.
- [124] K. Sekkoum, A. Cheriti, S. Taleb, N. Belboukhari, FTIR spectroscopic study of human urinary stones from El Bayadh district (Algeria), *Arabian Journal of*

Chemistry. 9 (2016) 330–334. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2011.10.010>.

- [125] J. Tonannavar, G. Deshpande, J. Yenagi, S.B. Patil, N.A. Patil, B.G. Mulimani, Identification of mineral compositions in some renal calculi by FT Raman and IR spectral analysis, *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 154 (2016) 20–26. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2015.10.003>.
- [126] W. Jastrzebski, M. Sitarz, M. Rokita, K. Bułat, Infrared spectroscopy of different phosphates structures, *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 79 (2011) 722–727. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2010.08.044>.
- [127] F. Ren, Y. Ding, Y. Leng, Infrared spectroscopic characterization of carbonated apatite: A combined experimental and computational study, *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*. 102 (2014) 496–505. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.34720>.
- [128] B. Bindhu, T.A. Thambi, Formation and Microanalysis Of Struvite Urinary Calculi, 2 (2012) 1480–1485.
- [129] C.G. Kontoyannis, N. Bouropoulos, H.H. Dauaher, C. Bouropoulos, N. V. Vagenas, Analysis of prostatic stent encrustation and of entrapped urinary stone using FT-IR and FT-Raman spectroscopy, *Applied Spectroscopy*. 54 (2000) 225–229. <https://doi.org/10.1366/0003702001949140>.
- [130] U. et Al., Phenotypic characterization of kidney stone formers by endoscopic and histological quantification of intra-renal calcification, *Kidney International*. 176 (2016) 139–148. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.189.Phenotypic>.
- [131] R. Zhou, S. Si, Q. Zhang, Water-dispersible hydroxyapatite nanoparticles synthesized in aqueous solution containing grape seed extract, *Applied Surface Science*. 258 (2012) 3578–3583. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2011.11.119>.
- [132] S. Batool, U. Liaqat, Z. Hussain, M. Sohail, Synthesis, characterization and process optimization of bone whitlockite, *Nanomaterials*. 10 (2020) 1–14. <https://doi.org/10.3390/nano10091856>.
- [133] RAFAEL ANTONIO BARRERA ZOREDA, Informe anual de Autoevaluación del Director General Enero-Diciembre 2016, 2017. <https://bit.ly/2F6RkGE>.
- [134] F. Bautista, O. Frausto, T. Ihl, Y. Aguilar, Actualización del mapa de suelos del estado de Yucatán, México: enfoque Geomorfopedológico y WRB, *Ecosistemas y Recursos Agropecuarios*. 2 (2015) 303–315.
- [135] World Health Organization, Guidelines for Drinking-water Quality, 4th ed., WHO, Switzerland, 2011. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44584/9789241548151_eng.pdf;jsessionid=1FE1B55DFD65567B8738B4C1D487B74D?sequence=1.
- [136] NORMA OFICIAL MEXICANA, NOM-127-SSA1-1994 Salud ambiental, agua

para uso y consumo humano-límites permisibles de calidad y tratamientos a que debe someterse el agua para su potabilización., 1994.

- [137] J. Pacheco Ávila, A. Cabrera Sansores, R. Pérez Ceballos, Diagnóstico de la calidad del agua subterránea en los sistemas municipales de abastecimiento en el Estado de Yucatán, México, *Ingeniería*. 8 (2004) 165–179.
- [138] C.N. del Agua, Calidad del agua en México, Marzo. (2021). <https://www.gob.mx/conagua/articulos/calidad-del-agua> (accessed December 10, 2021).
- [139] W.H.O. (WHO), Hardness in Drinking Water Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality, 2011. <https://doi.org/10.1248/jhs1956.34.475>.
- [140] J. Uribarri, M.S. Calvo, Dietary Phosphorus Excess: A Risk Factor in Chronic Bone, Kidney, and Cardiovascular Disease?, *American Society for Nutrition*. 4 (2013) 542–544. <https://doi.org/10.3945/an.113.004234.542>.
- [141] M.S. Calvo, K.L. Tucker, Is phosphorus intake that exceeds dietary requirements a risk factor in bone health?, *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1301 (2013) 29–35. <https://doi.org/10.1111/nyas.12300>.
- [142] P.M. Ferraro, E.N. Taylor, G. Gambaro, G.C. Curhan, Soda and other beverages and the risk of kidney stones, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 8 (2013) 1389–1395. <https://doi.org/10.2215/CJN.11661112>.
- [143] M. Basulto-Martínez, B. Peña-Espinoza, R. Valdez-Ortiz, R. Escalante-Sosa, J.P. Flores-Tapia, M. Menjivar, High prevalence of hypocitraturia in stone formers from the Maya region of Yucatan, Mexico, *Archives of Medical Research*. (2021) 10. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.05.006>.
- [144] A. Moreno, K. Sandoval, Diversidad genómica en México. Pasado indígena y mestizaje, *Cuicuilco*. 20 (2013) 249–275.
- [145] K. Jobs, M. Rakowska, A. Paturej, Urolithiasis in the pediatric population - current opinion on epidemiology, pathophysiology, diagnostic evaluation and treatment, *Developmental Period Medicine*. 22 (2018) 201–208.
- [146] L.C. Mendes, G.L. Ribeiro, R.C. Marques, In situ Hydroxyapatite Synthesis: Influence of Collagen on Its Structural and Morphological Characteristic, *Materials Sciences and Applications*. 03 (2012) 580–586. <https://doi.org/10.4236/msa.2012.38083>.
- [147] J.A. Rivera, G. Fetter, P. Bosch, Efecto del pH en la síntesis de hidroxiapatita en presencia de microondas, *Revista Materia*. 15 (2010) 506–515. <https://doi.org/10.1590/S1517-70762010000400003>.
- [148] C.Y.C. Pak, J.R. Poindexter, B. Adams-Huet, M.S. Pearle, Predictive value of kidney stone composition in the detection of metabolic abnormalities, *American Journal of Medicine*. 115 (2003) 26–32.

[https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(03\)00201-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(03)00201-8).

ANEXO A: LISTA DE DEFINICIONES

Todas las definiciones fueron tomadas de la enciclopedia médica en línea:

<https://medlineplus.gov/spanish/encyclopedia.html>

Cistinuria: se refiere a la presencia de cistina en la orina.

Etiología: describe las causas de las enfermedades.

Hipercalcemia: exceso de calcio en la sangre, valor por encima de los valores normales de acuerdo con las guías internacionales.

Hiper calciuria: exceso de calcio en la orina, valor por arriba de los valores normales de acuerdo con las guías internacionales.

Hiperfosfatemia: exceso de fósforo en la sangre.

Hipernatremia: exceso de sodio en la sangre.

Hiperoxaluria: exceso de oxalatos en la orina, valor por encima de los valores normales de acuerdo con las guías internacionales.

Hiperuricemia: exceso de ácido úrico en la sangre, valor por encima de los estándares de las guías internacionales.

Hiperuricosuria: exceso de ácido úrico en la orina más alto de los valores normales de acuerdo con las guías internacionales.

Hipocitraturia: falta de citrato en la orina, valor por debajo de los valores normales de acuerdo con las guías internacionales.

Homeostasis: la capacidad del organismo para presentar una situación fisicoquímica característica y constante dentro de ciertos límites, incluso frente a alteraciones o cambios impuestos por el entorno o el medio ambiente.

Idiopático (a): considerado como de origen espontáneo o desconocido.

Insuficiencia renal crónica: consiste en el deterioro progresivo e irreversible de la función renal. Es decir, los riñones pierden lentamente su capacidad para eliminar toxinas y controlar el volumen de agua del organismo.

Nefrectomía: la nefrectomía es un procedimiento quirúrgico que se realiza para extirpar todo el riñón o parte de este.

Nefrolitotomía percutánea: procedimiento escogido en cálculos complejos y de gran tamaño, en el cual se crea un trayecto percutáneo desde la zona lumbar o torácica hasta uno de los cálices renales, bajo visión fluoroscópica y/o ecográfica. Luego se introduce el nefroscopio, instrumento que permite visualizar el interior del sistema colector renal, en donde se localiza y desintegra el cálculo mediante distintas técnicas (ultrasonido, láser, neumático, etc.) para posteriormente remover dichos fragmentos.

Ureteroscopía: método endoscópico que utiliza el ureteroscopio y se introduce por la uretra; este instrumento puede ser semirrígido o flexible, compuesto por una cámara y un canal de trabajo, con el fin de visualizar el cálculo, extraerlo o fragmentarlo con láser. La ureteroscopía se puede utilizar para tratar cálculos intrarrenales y ureterales.

Uricosuria: se refiere a la presencia de ácido úrico en la orina.

Urolitiasis: enfermedad que implica la aparición de cálculos o calcificaciones dentro del sistema urinario, riñones, vejiga, uréter o uretra.

ANEXO B: TABLA DE GRUPOS ESPACIALES, REDES DE BRAVAIS Y GRUPOS PUNTUALES.

Tabla B.1. Grupos espaciales y grupos puntuales. (Tomada de https://es.wikipedia.org/wiki/Grupo_espacial 02-11-21).

Redes de Bravais	de	Grupo puntual	Grupos espaciales
Triclínico (2)		1	P1
		1	P-1
Monoclínico (13)		2	P2, P2 ₁ , C2
		m	Pm, Pc, Cm, Cc
		2/m	P2/m, P2 ₁ /m, C2/m, P2/c, P2 ₁ /c, C2/c
Ortorrómbico (59)		222	P222, P222 ₁ , P2 ₁ 2 ₁ 2, P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ , C222 ₁ , C222, F222, I222, I2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
		mm ²	Pmm2, Pmc2 ₁ , Pcc2, Pma2, Pca2 ₁ , Pnc2, Pmn2 ₁ , Pba2, Pna2 ₁ , Pnn2, Cmm2, Cmc2 ₁ , Ccc2, Amm2, Aem2, Ama2, Aea2, Fmm2, Fdd2, Imm2, Iba2, Ima2
		mmm	Pmmm, Pnnn, Pccm, Pban, Pmma, Pnna, Pmna, Pcca, Pbam, Pccn, Pbcm, Pnmm, Pmmn, Pbcn, Pbca, Pnma Cmcm, Cmce, Cmmm, Cccm, Cmme, Ccce Fmmm, Fddd, Immm, Ibam, Ibca, Imma
Tetragonal (68)		4	P4, P4 ₁ , P4 ₂ , P4 ₃ , I4, I4 ₁
		-4	P-4, I-4
		4/m	P4/m, P4 ₂ /m, P4/n, P4 ₂ /n, I4/m, I4 ₁ /a
		422	P422, P4 ₂ 12, P4 ₁ 22, P4 ₁ 2 ₁ 2, P4 ₂ 22, P4 ₂ 2 ₁ 2, P4 ₃ 22, P4 ₃ 2 ₁ 2 I422, I4 ₁ 22
		4mm	P4mm, P4bm, P4 ₂ cm, P4 ₂ nm, P4cc, P4nc, P4 ₂ mc, P4 ₂ bc I4mm, I4cm, I4 ₁ md, I4 ₁ cd
		-42m	P-42m, P-42c, P-42 ₁ m, P-42 ₁ c, P-4m2, P-4c2, P-4b2, P-4n2 I-4m2, I-4c2, I-42m, I-42d
		4/mmm	P4/mmm, P4/mcc, P4/nbm, P4/nnc, P4/mbm, P4/mnc, P4/nmm, P4/ncc, P4 ₂ /mmc, P4 ₂ /mcm, P4 ₂ /nbc, P4 ₂ /nmm, P4 ₂ /mbc, P4 ₂ /mnm, P4 ₂ /nmc, P4 ₂ /ncm I4/mmm, I4/mcm, I4 ₁ /amd, I4 ₁ /acd
Trigonal (25)		3	P3, P3 ₁ , P3 ₂ R3
		-3	P-3, R-3
		32	P312, P321, P3 ₁ 12, P3 ₁ 21, P3 ₂ 12, P3 ₂ 21, R32
		3m	P3m1, P31m, P3c1, P31c, R3m, R3c
		-3m	P-31m, P-31c, P-3m1, P-3c1, R-3m, R-3c
Hexagonal (27)		6	P6, P6 ₁ , P6 ₅ , P6 ₂ , P6 ₄ , P6 ₃
		-6	P-6
		6/m	P6/m, P6 ₃ /m
		622	P622, P6 ₁ 22, P6 ₅ 22, P6 ₂ 22, P6 ₄ 22, P6 ₃ 22
		6mm	P6mm, P6cc, P6 ₃ cm, P6 ₃ mc
		-6m2	P-6m2, P-6c2, P-62m, P-62c
		6/mmm	P6/mmm, P6/mcc, P6 ₃ /mcm, P6 ₃ /mmc
Cúbico (36)		23	P23, F23, I23 P2 ₁ 3, I2 ₁ 3
		m-3	Pm-3, Pn-3, Fm-3, Fd-3, Im-3, Pa-3, Ia-3
		432	P432, P4 ₂ 32, F432, F4 ₁ 32, I432, P4 ₃ 32, P4 ₁ 32, I4 ₁ 32

-43m	P-43m, F-43m, I-43m, P-43n, F-43c, I-43d
m-3m	Pm-3m, Pn-3n, Pm-3n, Pn-3m, Fm-3m, Fm-3c, Fd-3m, Fd-3c Im-3m, Ia-3d

ANEXO C: COMPARACIÓN E INTERPRETACIÓN DE DATOS CLINICOS Y FASES MINERALES.

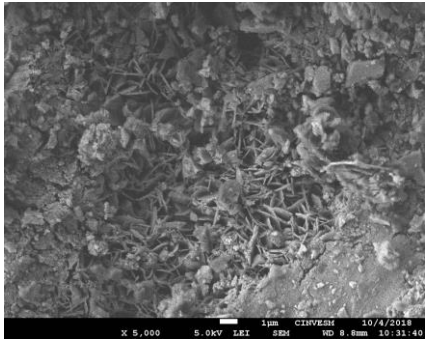
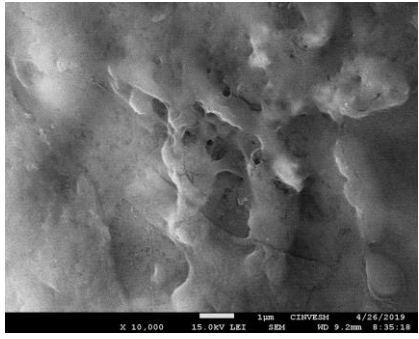
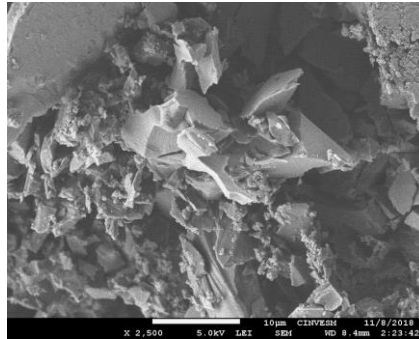
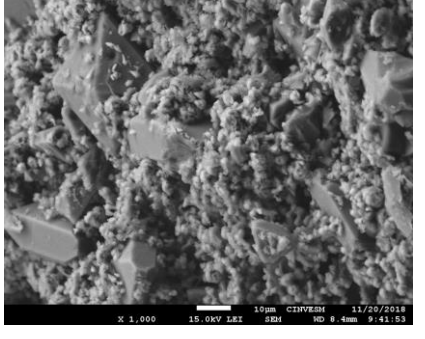
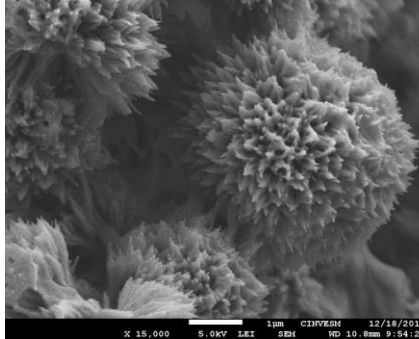
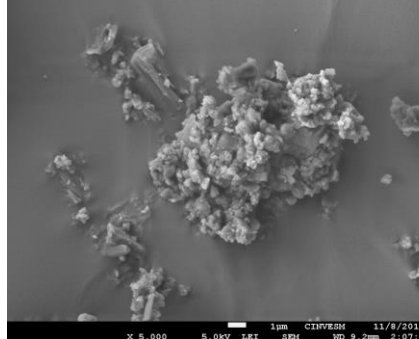
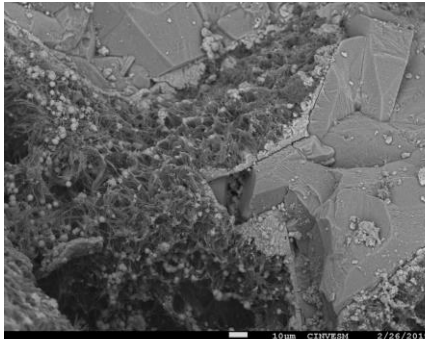

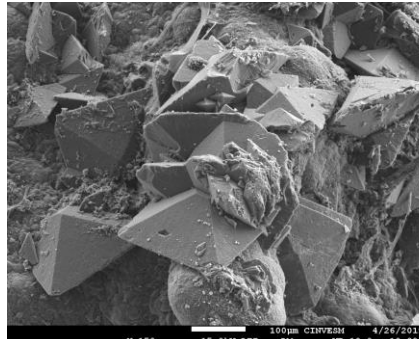
Tabla C.1. Comparación del historial clínico de los pacientes con la composición del cálculo renal

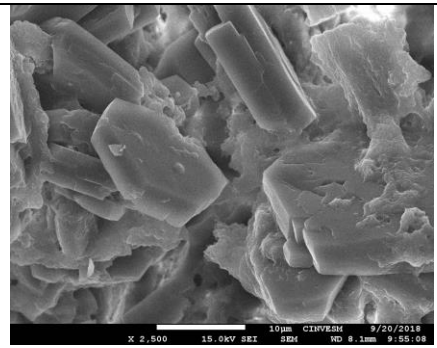
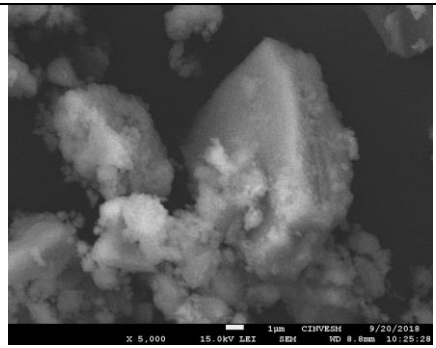
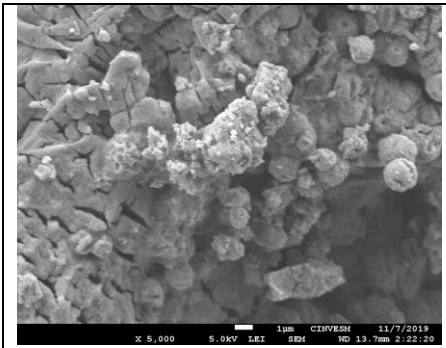
Muestra	Edad	Hipocitraturia	Hiperuricosuria	Hipercalciuria	Sodio alto orina	Hiperoxaluria	Hiperuricemia	Hipernatremia	Urea alta sangre	Hiperfosfatemia	Hipercalcemia	urocultivo	pH orina	Composición
6	62	X										+	5	UR>COM
7	42	X				X			X			+	7	HAP>WTH>>STR
10	57	X	X			X						-	6	COM>HAP>>COD
13	46	X		X								+	6.5	COM>COD
15	52	X			X	X					X	+	6	COM>>HAP>COD
18	43	X	X		X	X			X			-	7	STR>>UR
19	54	X										-	6.5	COM>HAP
21	58	X					X				X	-	6	UR>COM>>COD>UR
23	45	X				X						-	7	COM>COD>HAP
21B	NA	X					X					-	5	STR>>HAP
25B	NA	X					X		X			+	8	COM>>HAP
26B	NA	X					X					-	5	UR>>COD
27B	NA	X										+	7	STR>HAP
18B	NA					X						-	7	COM>>>HAP
8B*	46	X			X							+	8	HAP
14B*	38					X						+	6	UR
8*	41	X					X		X			-	7	COM>HAP>UAA
9B	47	X			X	X				X		-	6.5	UR

Los datos clínicos de los pacientes no fueron suficientes para establecer una relación estadística con el historial clínico y las diferentes composiciones y formas de los cálculos renales, se aprecia que las características de los pacientes y sus cálculos renales son peculiares para cada caso. De acuerdo con la literatura las personas con infecciones urinarias deberían tener piedras de estruvita [148], sin embargo, eso no es observable en este trabajo; por otro lado, las personas con hipercalciuria son más propensas a padecer cálculos de oxalato de calcio al igual que las personas con hiperoxaluria, pero no hubo evidencia suficiente para relacionar dichos padecimientos solo con piedras de oxalato de calcio. Lo que se

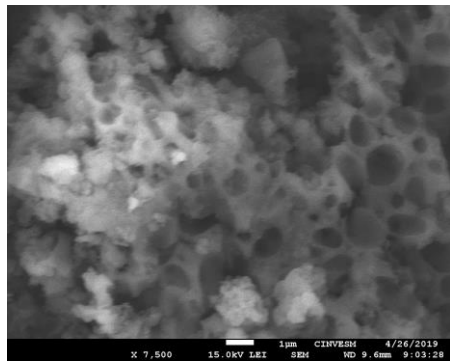
encuentra una mayor correlación con el pH de la orina puesto que cuando tiende a la acidez, se encontraron cálculos de ácido úrico.

Tabla C.2. Comparación diferentes morfologías de los cálculos renales.

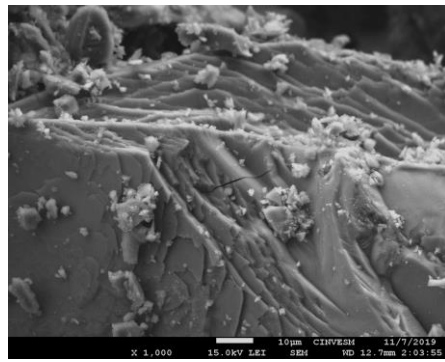
<p>P6</p>  <p>X 5,000 5.0kV LEI SEM 1µm CINEVEN 10/4/2018 WD 9.8mm 10:31:40</p>	<p>P7</p>  <p>X 10,000 15.0kV LEI SEM 1µm CINEVEN 4/24/2019 WD 9.2mm 8:35:18</p>	<p>P10</p>  <p>X 2,500 5.0kV LEI SEM 10µm CINEVEN 11/8/2018 WD 9.4mm 2:23:42</p>
<p>P13</p>  <p>X 1,000 15.0kV LEI SEM 10µm CINEVEN 11/20/2018 WD 8.4mm 9:41:53</p>	<p>P15</p>  <p>X 15,000 5.0kV LEI SEM 1µm CINEVEN 12/18/2018 WD 10.6mm 9:54:21</p>	<p>P18</p>  <p>X 5,000 5.0kV LEI SEM 1µm CINEVEN 11/8/2018 WD 9.2mm 2:07:07</p>
<p>P19</p>  <p>X 500 15.0kV LAMB SEM 10µm CINEVEN 2/27/2019 WD 8.9mm 10:31:39</p>	<p>P21</p>  <p>X 2,000 5.0kV LEI SEM 10µm CINEVEN 4/26/2019 WD 8.6mm 10:13:37</p>	<p>P23</p>  <p>X 150 15.0kV LEI SEM 100µm CINEVEN 4/26/2019 WD 10.0mm 10:39:18</p>
<p>P21B</p>	<p>P25B</p>	<p>P26B</p>



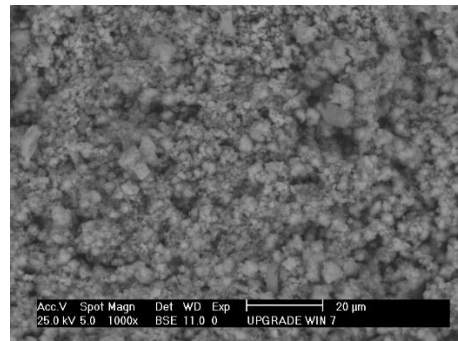
P27B



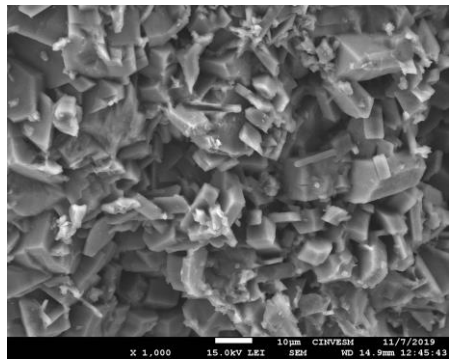
P18B



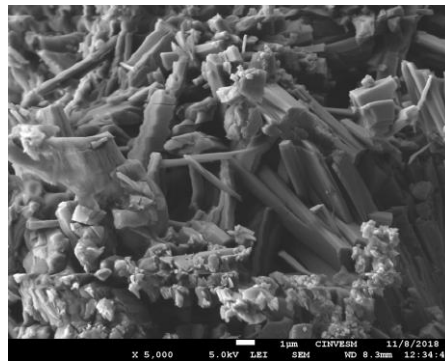
P8B



P14B



P8



P9B

