

## Cistinuria

Sílvia Gràcia-García<sup>1,3</sup>, Ferran Rousaud Barón<sup>2,3</sup> y Oriol Angerri<sup>2,3</sup>

1. Laboratori de Litiasi Urinària, Fundació Puigvert, Barcelona.

2. Unitat de Urolitiasi. Servei d'Urologia, Fundació Puigvert, Barcelona.

3. Equip Multidisciplinar de Litiasi Urinària, Fundació Puigvert, Barcelona.

### RESUMEN

La cistinuria es la litiasis renal hereditaria monogénica más frecuente, y la responsable del 4-8 % de las litiasis en la edad pediátrica. Se caracteriza por un defecto en la reabsorción de cistina y aminoácidos dibásicos (lisina, arginina y ornitina) a nivel del borde en cepillo de la porción proximal del túbulo renal y de las células epiteliales del tracto gastrointestinal. El aumento de la concentración de cistina urinaria y su escasa solubilidad al pH urinario habitual dan lugar a la formación de cálculos urinarios, con frecuencia bilaterales y recidivantes. El diagnóstico y seguimiento de estos pacientes con objeto de evitar o disminuir la recidiva litiásica, enlentecer la progresión de la enfermedad renal crónica y mejorar su calidad de vida es de gran importancia. El tratamiento se basa en el aumento de la diuresis y la alcalinización de la orina; los objetivos terapéuticos son una densidad urinaria  $\leq 1,005$  y un pH urinario entre 7,5 y 8. Los tratamientos con derivados sulfhidrúlicos como la D-penicilamina o la tiopronina se consideran de segunda línea, ya que suelen asociarse a la aparición de efectos adversos, en ocasiones graves.

### Palabras clave:

Cistinuria, cistina, litiasis urinaria, alcalinización, diuresis, enfermedad renal crónica.

### Correspondencia:

Email: sgracia@fundacio-puigvert.es

Recibido: 14/09/2023. Aceptado: 11/10/2023

### INTRODUCCIÓN

La cistinuria fue descrita hace más de cien años como uno de los primeros errores innatos del metabolismo. Su nombre proviene del descubrimiento en 1810 de cálculos con una composición particular en la vejiga urinaria de un paciente. Debido a su localización, se propuso que se denominaran «cálculos de ácido cístico»<sup>1</sup>.

La cistinuria es la litiasis hereditaria monogénica más frecuente, y la responsable del 1 % del total de las litiasis renales y del 4-8 % de las litiasis en la infancia, en función

de los estudios<sup>2-4</sup>. Su incidencia mundial se estima que es de 1/7000 recién nacidos, aunque presenta una amplia variabilidad geográfica<sup>5</sup>. En España, las comunidades autónomas de Galicia y Murcia realizan, desde hace años, programas de cribado neonatal ampliado que incluyen la detección de cistinuria y que muestran una tasa de detección global de 1/2846 recién nacidos, según el último informe publicado<sup>6</sup>.

En este artículo se revisan las características generales de la cistinuria, sus manifestaciones clínicas, las herramientas diagnósticas y las recomendaciones actuales sobre su seguimiento y tratamiento en población pediátrica.

### ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La cistinuria aparece como consecuencia de un defecto en el transportador responsable de la reabsorción de cistina y de los aminoácidos dibásicos: ornitina, lisina y arginina (COLA). El transportador, denominado  $b^{0,+}$ , está formado por dos subunidades proteicas (rBAT y  $b^{0,+}$ AT) y se localiza en las células del borde en cepillo del epitelio del túbulo contorneado proximal renal y en las células epiteliales del intestino delgado. El gen *SLC3A1*<sup>7</sup> es responsable de la síntesis de rBAT, y el gen *SLC7A9*<sup>8</sup>, de  $b^{0,+}$ AT.

La enfermedad sigue un patrón de herencia autosómico recesivo (OMIM 220100) y parcialmente dominante<sup>9</sup>. Hasta la fecha, en la Human Gene Mutation Database<sup>9</sup> se han descrito 247 mutaciones en *SLC3A1* y 160 en *SLC7A9*, si bien existe aproximadamente un 5 % de los pacientes en los que falta uno o dos alelos por caracterizar<sup>10,11</sup>.

En condiciones normales, la mayoría de la cistina filtrada en el glomérulo es reabsorbida, y su excreción diaria es  $< 0,13$  mmol/24 h (30 mg/24 h) o 10  $\mu$ mol/mmol de creatinina (20 mg/g). En los individuos homocigotos, la excreción urinaria de cistina suele ser  $> 1,7$  mmol/24 h (400 mg/24 h), habitualmente entre 2,1 y 5,8 mmol/24 h (500 y 1400 mg), y se considera que un cociente cistina/creatinina en orina  $> 150$   $\mu$ mol/mmol (300 mg/g) indica la presencia de cistinuria<sup>12</sup>. En los individuos heterocigotos, la excreción urinaria de cistina y el cociente cistina/creatinina dependen del gen afectado<sup>10,11,13</sup>. Los portadores de variaciones en el gen *SLC3A1* suelen presentar un cociente cistina/creatinina en orina normal,

a excepción de alguna variante como DupE5-E9, en la que puede haber un aumento de la excreción urinaria de cistina y, por lo tanto, suponer riesgo de formación de cálculos urinarios<sup>10-13</sup>. Los portadores de variaciones en el gen *SLC7A9* suelen presentar un cociente cistina/creatinina en orina moderadamente elevado, en torno a 50  $\mu\text{mol}/\text{mmol}$  de creatinina (100 mg/g), aunque puede ser superior, y a pesar de que estos pacientes tienen un riesgo mayor de desarrollar litiasis, solo algunos de ellos formarían cálculos<sup>10-13</sup>. En la Tabla I se muestran los valores orientativos de cistina en orina en población sana, en homocigotos y en heterocigotos.

Los cálculos de cistina aparecen como consecuencia del aumento de su excreción urinaria y su escasa solubilidad a pH urinario habitual. La solubilidad de la cistina varía en función de su concentración y el pH urinario, de forma que a pH <7 es de 1 mmol/l (250 mg/l); a pH de 7 de 1,2 mmol/l (300 mg/l); y a pH superior a 7,5 de 2 mmol/l (500 mg/l). Ello explica el mecanismo de formación de los cálculos y las bases del tratamiento de la enfermedad. Si además se presenta hipercalcemia o hiperuricosuria, aumenta el riesgo litogénico.

## CLASIFICACIÓN

El año 2002, Dello Strologo *et al.*<sup>13</sup> propusieron una clasificación de la enfermedad basándose en el genotipo, según la cual se distinguen tres tipos de cistinuria:

- Cistinuria tipo A: los pacientes presentan una mutación en los dos alelos del gen *SLC3A1* (genotipo AA).
- Cistinuria tipo B: los pacientes presentan una mutación en los dos alelos del gen *SLC7A9* (genotipo BB).
- Cistinuria tipo AB o mixta: es una forma muy rara, descrita en muy pocos estudios. Algunos más recientes han sido capaces de identificar individuos con dos mutaciones distintas en el mismo gen (AAB y BBA)<sup>14-16</sup>. En estos casos se produce un aumento de la excreción urinaria de cistina, pero sin litiasis.

**Tabla I.** Valores orientativos de cistina en 24 horas y del cociente cistina/creatinina en población sana, homocigotos y heterocigotos<sup>12,30</sup>

	CISTINA EN ORINA DE 24 HORAS		CISTINA/CREATININA EN ORINA ALEATORIA		
	mmol/24 h	mg/24 h	$\mu\text{mol}/\text{mmol}$ creatinina	mg/g creatinina	
Valores de referencia	<0,13	<30	<1 mes	<39	<80
			1 mes - 1 año	<25	<52
			>1 año	<10	<20
Homocigotos (valores usuales)	>1,7 (2,1 - 5,8)	>400 (500 - 1400)		>150	>315
Heterocigotos <i>SLC3A1</i>	<0,4	<100		Normal o aumentado si variante DupE5-E9	
Heterocigotos <i>SLC7A9</i>	0,17 - 1,7	40 - 400		>50 (10 - 100)	>100 (20 - 200)

La frecuencia de los distintos genotipos es variable de un estudio a otro<sup>14-16</sup>. Dos estudios mutacionales realizados en población española han mostrado que el más frecuente es el AA<sup>10,17</sup>.

En ocasiones se producen deleciones de genes contiguos a *SLC3A1*. Es el caso del síndrome de hipotonía-cistinuria (OMIM 606407), una enfermedad muy infrecuente, consecuencia de una deleción parcial de los genes *SLC3A1* y *PREPL* y caracterizada por cistinuria, hipotonía, dismorfia facial menor, déficit intelectual leve o moderado y déficit de la hormona del crecimiento<sup>18</sup>.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la cistinuria se deben a la aparición de cálculos renales de cistina, ya que la alteración a nivel intestinal no tiene repercusiones.

Los cálculos renales suelen presentarse antes de los 20 años (media de 15 años), aunque se han descrito casos en el periodo prenatal y en individuos de más de 60 años<sup>19-21</sup>. Los varones suelen mostrar formas más agresivas de la enfermedad y de aparición más temprana<sup>22</sup>. Un 6 % de los pacientes no presentarán litiasis<sup>12, 22</sup>. Los cálculos de cistina son, con frecuencia, múltiples; bilaterales en más del 75 % de los casos; coraliformes y recidivantes, con una tasa de recurrencia superior al 60 % en los individuos tratados y al 90 % en los no tratados, y conllevan un mayor número de intervenciones quirúrgicas que otros tipos de litiasis<sup>12, 20-21</sup>. La actividad litiásica oscila entre 0,19 y 0,84 episodios por paciente y año, en función del estudio y de los criterios utilizados en su definición<sup>12-13</sup>.

Las manifestaciones clínicas de la litiasis cistínica no difieren de las de otros tipos de litiasis. En los niños, los síntomas propios del cólico nefrítico del adulto son menos frecuentes, y cuanto más pequeño es el niño, tanto menos específica es la sintomatología<sup>22-23</sup>. El síntoma más importante es el dolor producido por el paso del cálculo por las vías urinarias. En el lactante se puede manifestar como llanto inconsolable, por lo que es difícil de diferenciar del cólico. El dolor típico del adulto solo se encuentra en los adolescentes. No existen diferencias en las manifestaciones clínicas en función del genotipo<sup>11,13</sup>, aunque sí se observan importantes variaciones intrafamiliares<sup>5,13</sup>.

La cistinuria puede detectarse ecográficamente durante el tercer trimestre de embarazo por la presencia de una hiperecogenicidad colónica<sup>24-25</sup>. A partir de la semana 20 de embarazo los riñones fetales producen más del 90 % del líquido amniótico que es deglutido, y la cistina no es reabsorbida a nivel intestinal, acumulándose en el tubo digestivo, hecho favorecido por el cierre del esfínter anal.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de cistinuria se basa principalmente en pruebas de laboratorio cuyas principales características se detallan a continuación.

### Estudio del cálculo urinario

La observación del cálculo mediante microscopía estereoscópica muestra cálculos de estructura compacta, rugosa y color marrón claro (Figura I). El análisis del cálculo mediante espectrometría infrarroja o difracción de rayos X permite identificar de forma inequívoca su composición por cistina. Los análisis basados en métodos químicos presentan una baja calidad analítica, con elevadas tasas de error, por lo que deben ser abandonados<sup>26</sup>.

### Estudio del sedimento urinario y estudio de la cristaluria

El hallazgo casual de cristales de cistina en el sedimento de orina es suficiente para establecer el diagnóstico de cistinuria (Figura II). Para aumentar la sensibilidad diagnóstica se puede recurrir al estudio de la cristaluria, que conlleva el análisis de la totalidad de la primera orina de la mañana siguiendo un protocolo específico<sup>27-28</sup>. En los pacientes no tratados, la cristaluria es positiva en el 83 % de los casos. Cuando se observan cristales, el número, tamaño y grosor de estos pueden integrarse en un índice denominado «volumen cristalino global de cistina». Este índice se ha mostrado como el parámetro de mayor utilidad en la predicción de la recidiva litiasica de estos pacientes. Así, un volumen cristalino global  $>3000 \mu\text{m}/\text{mm}^3$  supone un factor de riesgo de recidiva<sup>27</sup>.

Figura I. Cálculo de cistina.



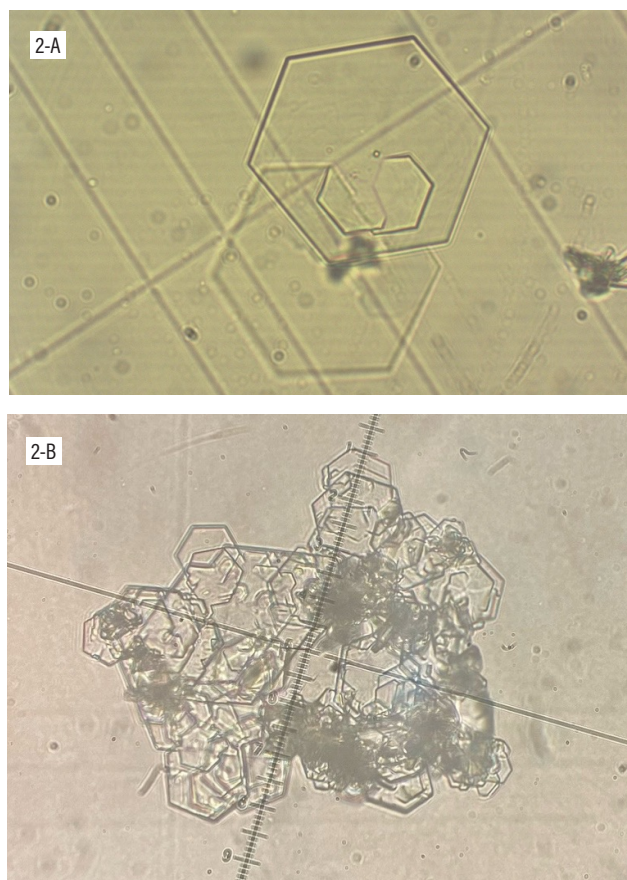
### Determinación de cistina en orina de 24 horas o muestra aleatoria

Los pacientes cistinúricos muestran un aumento muy importante de la excreción de cistina, ornitina, lisina y arginina en orina de 24 horas. En niños con imposibilidad de realizar la recogida de orina de 24 horas, se puede obtener una muestra al azar, idealmente la primera de la mañana, y expresar el resultado como cociente cistina/creatinina para tener en cuenta la dilución de la orina. Los valores de referencia varían en función de la edad. Estas determinaciones suelen realizarse mediante técnicas de cromatografía líquida de intercambio iónico o cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem y, es conveniente alcalinizar la orina a  $\text{pH} >7,5$  para disolver los cristales que puedan haberse formado<sup>20</sup>.

Algunos niños pueden presentar una excreción elevada de cistina en orina, que suele normalizarse hacia los 3-4 años y que podría explicarse por una disminución de la expresión del gen *SLC3A1*. Por ello, el diagnóstico de cistinuria en función de la excreción urinaria de cistina debe realizarse con cautela en niños menores de 4 años<sup>29-30</sup>.

Los estudios en orina de 24 horas también permiten la detección de otros factores de riesgo litogénico como hipocitraturia, hipercalciuria o hiperuricosuria, que

Figura II. Cristales de cistina en orina.



2-a. Cristales de cistina en orina con la morfología hexagonal característica.  
2-b. Gran agregado de cristales de cistina en la orina de un paciente no tratado (debut).

pueden estar presentes y aumentar el riesgo de recidiva de estos pacientes.

#### Test de Brand o del cianuro-nitroprusiato sódico

Esta prueba se ha utilizado ampliamente en el cribado de cistinuria, pero debido a la toxicidad e inestabilidad de los reactivos utilizados y a la presencia de falsos positivos y negativos, se desaconseja su uso<sup>20-21,30</sup>.

#### Estudio genético

Aunque el estudio genético no es necesario para la confirmación del diagnóstico, puede ser de utilidad en estudios familiares, en casos dudosos, en estudios de investigación o en la detección de cistinuria en los recién nacidos con hipercogenecidad colónica, dada la dificultad de la interpretación de los resultados de cistina urinaria antes de los 4 años<sup>21,30</sup>.

#### Estudios de imagen

Los cálculos de cistina son débilmente radiopacos y presentan una densidad intermedia en la tomografía axial computarizada (350 a 650 unidades Hounsfield). Las técnicas de imagen no permiten identificar de forma inequívoca la composición del cálculo y, por tanto, no es posible realizar el diagnóstico basándose solo en estas pruebas<sup>20-21,30</sup>.

## TRATAMIENTO

El tratamiento médico de la cistinuria tiene como objetivo prevenir las recidivas y puede, eventualmente, facilitar la disolución de cálculos de pequeño tamaño. Los pilares fundamentales son el aumento del volumen de la diuresis, la alcalinización de la orina y la disminución del aporte de metionina y sal de la dieta. El uso de derivados sulfhidrúlicos queda reservado para aquellos casos en que el tratamiento estándar es ineficaz.

#### Aumentar el volumen de diuresis

El objetivo es aumentar el volumen de diuresis para así disminuir la concentración de cistina urinaria, idealmente <250 mg/l (1 mmol/l). En niños el objetivo es conseguir diuresis superiores a 40-50 mL/Kg/24h o 1,5-2 L/1.73 m<sup>2</sup> (3 L/día en adultos). La hidratación debe estar repartida a lo largo del día y de la noche con objeto de conseguir una densidad urinaria ≤1,0065 durante todo el día, en especial en la primera orina de la mañana, ya que representa el periodo de mayor concentración urinaria y mayor riesgo litógeno<sup>30-32,36</sup>.

#### Alcalinización urinaria

La solubilidad de la cistina aumenta con el incremento del pH urinario. El objetivo es alcanzar pH urinarios de entre 7,5 y 8 durante el día y la noche, evitando valores superiores porque favorecen la precipitación de fosfatos<sup>30,32,36</sup>. La administración de un fármaco alcalinizante suele ser necesaria en la mayoría de los pacientes. Se recomienda el uso de citrato potásico, ya que presenta un poder alcalinizante similar al del bicarbonato sódico, si bien evita el aumento del 20 % de la excreción

urinaria de cistina que supone el aporte extra de sodio. La dosis diaria recomendada es de 100 mEq/1,73 m<sup>2</sup> (60-80 mEq/día en adultos) repartidos en 3-6 dosis al día. Los principales efectos adversos del citrato potásico son gastrointestinales (dolor, diarrea, náuseas). Existe un riesgo teórico de producir hiperkalemia, por lo que se recomienda monitorizar el potasio sanguíneo. El citrato potásico está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal y tendencia a la hiperkalemia o en pacientes con alteraciones de la motilidad gastrointestinal.

El consumo de alimentos con un índice PRAL (*Potencial Renal Acid Load*) negativo (principalmente verduras y frutas) también puede ser de utilidad para conseguir la alcalinización de la orina<sup>12</sup>.

#### Disminución del aporte de metionina

La metionina es un aminoácido esencial, precursor de la cistina, que se encuentra ampliamente distribuida en alimentos con alto contenido en proteína, principalmente de origen animal. En adultos la restricción de metionina viene determinada por un consumo de proteína >1 g/kg peso ideal. La restricción proteica no es aconsejable en población pediátrica, pero sí debe limitarse el consumo de aquellos alimentos con gran contenido en metionina<sup>30,36-37</sup>. En la Tabla II se muestra el contenido en metionina de algunos alimentos.

#### Disminución del aporte de sal

La disminución del aporte de sodio de la dieta se asocia a un descenso en la excreción urinaria de cistina<sup>30-32,36</sup>. Las recomendaciones actuales de la Organización Mundial de la Salud sobre el consumo de sal son de menos de 5 gramos (que equivalen a 2 gramos de sodio) en individuos mayores de 15 años y cantidades ajustadas a la baja en niños de entre 2 y 15 años<sup>38</sup>. El control de la adherencia a esta recomendación puede realizarse mediante la medida de la excreción urinaria diaria de sodio, que debe ser inferior a 100 mmol/24h.

**Tabla II.** Contenido en metionina de algunos alimentos

	mg de metionina /100 g
Bacalao salado - desecado	2300
Carne de caballo	1300
Queso gruyere o parmesano	900
Sardinias, atún en aceite o pescados ahumados	700
Carne de ternera, cerdo, buey	500 - 700
Aves de corral (pavo, pollo)	500 - 700
Huevos (enteros)	450
Almendras, nueces, cacahuetes	200 - 300
Leche, yogurt	100
Pan	140
Legumbres	60 - 70
Arroz y pasta	35 - 50
Verduras, patatas	10 - 30
Fruta	10 - 20

### Derivados sulfhidrúlicos

Cuando todas las demás medidas anteriores son insuficientes para disminuir la actividad litiásica, puede ser necesaria la introducción de derivados sulfhidrúlicos. Los dos compuestos utilizados son la D-penicilamina y la tiopronina. Estos fármacos forman disulfuros mixtos cisteína-sulfhidrilo que son 50 veces más solubles que la cistina (por ejemplo, 600 mg de D-penicilamina solubilizan 1 mmol o 250 mg de cistina). Hay que destacar que no existen ensayos clínicos aleatorizados que hayan demostrado su efectividad sobre la recidiva litiásica, y su utilización se basa en estudios en un pequeño número de pacientes<sup>12,39</sup>.

La dosis habitual de D-penicilamina es de 20 mg/kg/24 h, dividida en 4 tomas (inicio 5 mg/kg/24 h, con incrementos progresivos), y una dosis máxima de 40 mg/kg/24 h en niños y 4 g/24 h en adultos<sup>30,32,36</sup>. Si no son factibles 4 dosis iguales, la dosis mayor debe administrarse al acostarse. La D-penicilamina presenta un gran número de efectos adversos digestivos, hepáticos, hematológicos, nefrológicos y de otros órganos, por lo que se aconseja la realización periódica de controles analíticos para detectar alteraciones hematológicas o la aparición de proteinuria<sup>30,36,39</sup>.

La tiopronina ( $\alpha$ -mercaptopropionilglicina) es otro derivado sulfhidrúlico, teóricamente con menos efectos secundarios que la D-penicilamina, aunque no exenta de ellos<sup>30,39</sup>. La dosis recomendada varía entre individuos, y en niños suele iniciarse con 10-15 mg/kg/24 h<sup>32</sup> (de 400 a 1200 mg/24 h en adultos), repartida en 3 dosis. Actualmente se considera un medicamento extranjero y no está disponible en España, aunque puede obtenerse a través de las farmacias hospitalarias.

### Perspectivas de futuro

En la actualidad se están evaluando nuevos fármacos como el ácido alfa lipoico, la L-cistina, el selenio, la bucilamina (utilizado en la artritis reumatoide) y formas retardadas del citrato y bicarbonato potásico, algunos con resultados prometedores<sup>33-35</sup>.

### Tratamiento urológico

El tratamiento urológico de la cistinuria no presenta diferencias con el de otros tipos de litiasis. La principal particularidad de los cálculos de cistina es su mayor resistencia a la litotricia extracorpórea, motivo por el cual se reserva a los cálculos >15 mm. La ureteroscopia flexible con láser de holmium como método de fragmentación suele ser la técnica utilizada para los cálculos de 5 a 20 mm, o incluso mayores, en centros con experiencia. La nefrolitotomía percutánea se reserva para los cálculos superiores 20-30 mm<sup>30-34-36</sup>.

## SEGUIMIENTO

La cistinuria es un trastorno de la función tubular y forma parte de los criterios de enfermedad renal crónica (ERC), independientemente del valor de filtrado glomerular y proteinuria<sup>40</sup>, por lo que es de vital importancia la monitorización periódica de estos pacientes para evitar o disminuir la aparición de recidivas y la progresión de la enfermedad.

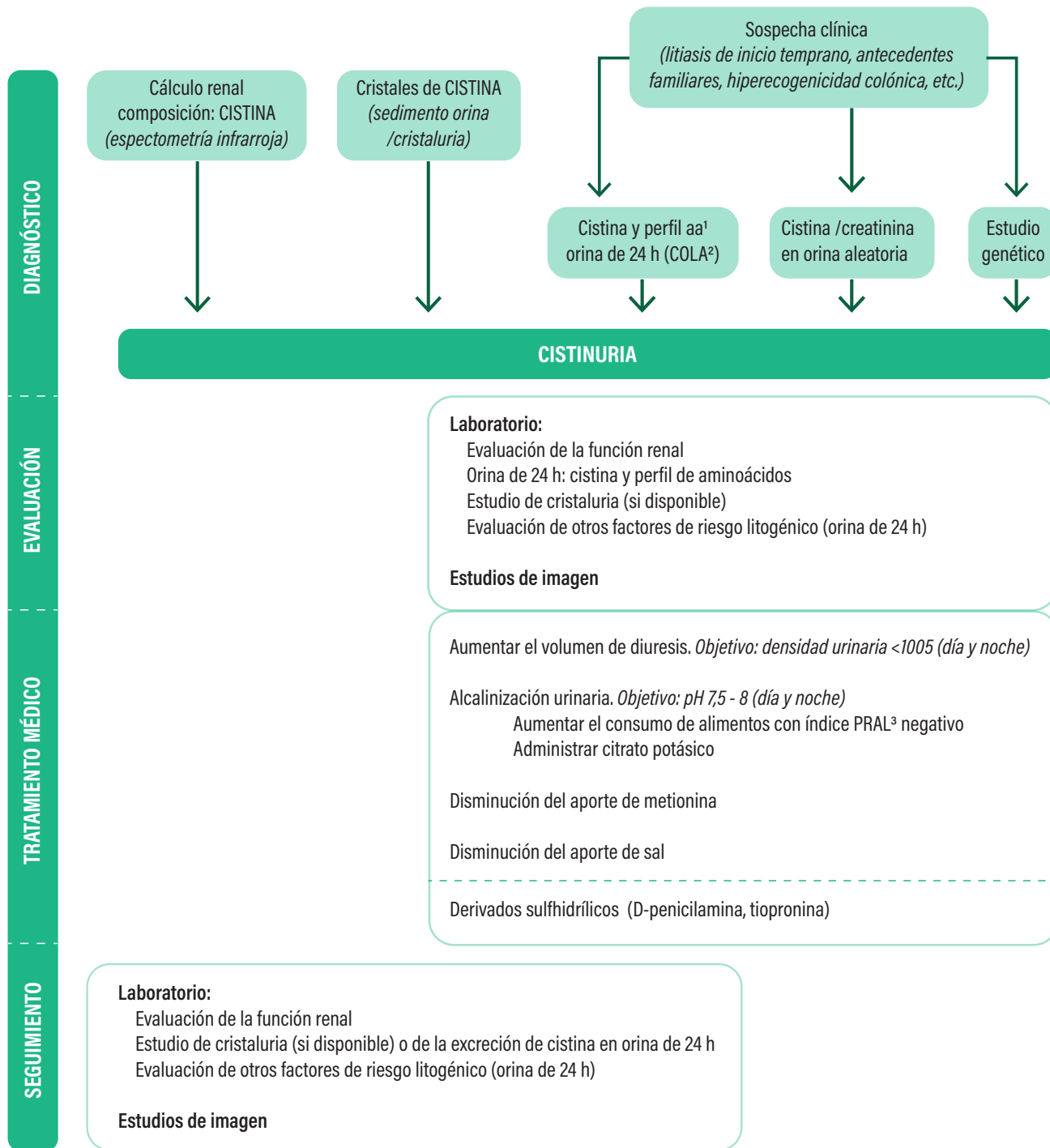
El seguimiento de los pacientes cistinúricos incluye la realización de estudios de imagen y pruebas de laboratorio con una periodicidad variable según el estado clínico del paciente. La ecografía y la tomografía axial computarizada son las técnicas recomendadas en la detección de la recidiva radiológica. La excreción urinaria de cistina no es un buen predictor de la recidiva litiásica y está sujeta a múltiples fuentes de error relacionadas con la dificultad de la recolección de orina de 24 h, la variabilidad asociada a los hábitos alimentarios y la incapacidad para diferenciar entre cistina libre (potencialmente litogénica) de los complejos tiol-cistina en los pacientes bajo tratamiento con derivados sulfhidrúlicos<sup>12,30</sup>. Se han propuesto el estudio de la cristaluria y el cálculo del volumen cristalino global de cistina en la primera orina de la mañana como prueba sencilla, cómoda para el paciente, económica y con mayor capacidad para identificar a los pacientes en riesgo de recidiva<sup>27</sup>. Lamentablemente, esta prueba no suele estar incluida en la cartera de servicios de los laboratorios clínicos.

En la Figura III se presenta un algoritmo para el diagnóstico, evaluación, tratamiento y seguimiento de los pacientes con cistinuria.

## CONCLUSIÓN

La cistinuria es la litiasis de origen genético más frecuente. Sus principales características son una elevada morbilidad litiásica que determina un mayor número de intervenciones quirúrgicas, un mayor riesgo de lesión renal y una disminución de la calidad de vida de los pacientes. El tratamiento supone un verdadero reto, dada la dificultad para conseguir de forma permanente los objetivos terapéuticos. El establecimiento de un registro nacional de pacientes cistinúricos, la creación de grupos de trabajo multidisciplinares y la elaboración conjunta de protocolos pueden ser herramientas de utilidad en el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes.

Figura III. Algoritmo para el diagnóstico, evaluación, tratamiento médico y seguimiento de la cistinuria.



<sup>1</sup> aa: aminoácidos; <sup>2</sup> COLA: cistina, ornitina, lisina, arginina, <sup>3</sup> PRAL: *Potencial renal acid load*

## Bibliografía

- Wollaston WH. On Cystic Oxide, a New Species of Urinary Calculus. *Med Phys J.* 1811 Mar;25(145):254-259. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30493165/> [consultada el 4 de septiembre de 2023].
- Daudon M. [Component analysis of urinary calculi in the etiologic diagnosis of urolithiasis in the child]. *Arch Pediatr.* 2000;7(8):855-865. doi:10.1016/s0929-693x(00)80197-9
- Lieske JC, Rule AD, Krambeck AE, *et al.* Stone composition as a function of age and sex. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(12):2141-2146. doi:10.2215/CJN.05660614
- Millán F, Gracia S, Sánchez-Martín FM, *et al.* Un nuevo enfoque en el análisis de la litiasis urinaria en función de la combinación de sus componentes: experiencia con 7.949 casos. *Actas Urol Esp.* 2011;35(3):138-143. doi:10.1016/j.acuro.2010.10.007
- Eggermann T, Venghaus A, Zerres K. Cystinuria: an in-born cause of urolithiasis. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:1. doi:10.1186/1750-1172-7-19
- Grupo de trabajo del Sistema de Información del Programa de Cribado Neonatal del SNS. Programa de Cribado Neonatal del Sistema Nacional de Salud. Informe de Evaluación. Año 2019. Ministerio de Sanidad, 2021. Disponible en [https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/cribado/docs/InformeDeEvaluacionSICN\\_2019.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/cribado/docs/InformeDeEvaluacionSICN_2019.pdf) [consultada el 4 de septiembre de 2023].
- Calonge MJ, Gasparini P, Chillarón J, *et al.* Cystinuria caused by mutations in rBAT, a gene involved in the transport of cystine. *Nat Genet.* 1994;6(4):420-425. doi:10.1038/ng0494-420
- Feliubadaló L, Font M, Purroy J, *et al.* Non-type I cystinuria caused by mutations in SLC7A9, encoding a subunit (bo,+AT) of rBAT. *Nat Genet.* 1999;23(1):52-57.
- Stenson PD, Mort M, Ball · Edward V, *et al.* The Human Gene Mutation Database: towards a comprehensive repository of inherited mutation data for medical research, genetic diagnosis and next-generation sequencing studies. *Hum Genet.* 2017;136:665-677. doi:10.1007/s00439-017-1779-6
- Font-Llitjós M, Jiménez-Vidal M, Bisceglia L, *et al.* New insights into cystinuria: 40 new mutations, genotype-phenotype correlation, and digenic inheritance causing partial phenotype. *J Med Genet.* 2005;42(1):58-68. doi:10.1136/JMG.2004.022244
- Rhodes HL, Yarram-Smith L, Rice SJ, *et al.* Clinical and genetic analysis of patients with cystinuria in the United Kingdom. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(7):1235-1245. doi:10.2215/CJN.10981114
- Prot-Bertoye C, Daudon M, Tostivint I, *et al.* Cystinuria. *Nephrologie et Therapeutique.* 2021;17:S100-S107. doi:10.1016/j.nephro.2020.03.001
- Dello Strologo L, Pras E, Pontesilli C, *et al.* Comparison between SLC3A1 and SLC7A9 cystinuria patients and carriers: a need for a new classification. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(10):2547-2553. doi:10.1097/O1.asn.0000029586.17680.e5
- Wong KA, Mein R, Wass M, *et al.* The genetic diversity of cystinuria in a UK population of patients. *BJU Int.* 2015;116(1):109-116. doi:10.1111/bju.12894
- Bisceglia L, Fischetti L, Bonis P De, *et al.* Large rearrangements detected by MLPA, point mutations, and survey of the frequency of mutations within the SLC3A1 and SLC7A9 genes in a cohort of 172 cystinuric Italian patients. *Mol Genet Metab.* 2010;99(1):42-52. doi:10.1016/J.YMGME.2009.09.001
- Gaildrat P, Lebbah S, Tebani A, *et al.* Clinical and molecular characterization of cystinuria in a French cohort: relevance of assessing large-scale rearrangements and splicing variants. *Mol Genet Genomic Med.* 2017;5(4):373. doi:10.1002/MGG3.294
- Guillén M, Corella D, Cabello ML, *et al.* Identification of novel SLC3A1 gene mutations in Spanish cystinuria families and association with clinical phenotypes. *Clin Genet.* 2005;67(3):240-251. doi:10.1111/J.1399-0004.2004.00393.X
- Martens K, Heulens I, Meulemans S, *et al.* Global distribution of the most prevalent deletions causing hypotonia-cystinuria syndrome. *European Journal of Human Genetics.* 2007;15:1029-1033. doi:10.1038/sj.ejhg.5201881
- Prot-Bertoye C, Lebbah S, Daudon M, *et al.* CKD and its risk factors among patients with cystinuria. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2015;10(5):842-851. doi:10.2215/CJN.06680714
- Bouzidi H, Daudon M. [Cystinuria: from diagnosis to follow-up]. *Ann Biol Clin (Paris).* 65(5):473-481. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17913667> [consultado el 1 de septiembre de 2023]
- Daudon MCP. Lithiase cystinique: résultats de l'enquête nationale de CLAFU sur la cystinurie. *Sémin Urol Néphrol.* 2002;28:84-189.
- Copelovitch L. Urolithiasis in Children Medical Approach. doi:10.1016/j.pcl.2012.05.009
- Pérez Candás JI, Ordóñez Alonso MA, García Nieto V. La litiasis renal y la prelitiasis en la edad pediátrica. *Form Act Pediatr Aten Prim.* 2014;7:119-32 Disponible en <https://fapap.es/articulo/303/la-litiasis-renal-y-la-prelitiasis-en-la-edad-pediatria-> [Consultado el 18 de agosto de 2023]
- Amat S, Czerkiewicz I, Benoist JF, *et al.* Isolated hyperechoic fetal colon before 36 weeks' gestation reveals cystinuria. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2011;38(5):543-547. doi:10.1002/UOG.8917
- Cobo Costa A, Luis Yanes MI, Padilla Pérez AI, *et al.* Foetal hyper-echogenic colon as an early sign of cystinuria. *Nefrologia.* 2011;31(1):123-4 doi:10.3265/Nefrologia.pre2010.Sep.10636
- Siener R, Buchholz N, Daudon M, *et al.* Quality Assessment of Urinary Stone Analysis: Results of a Multicenter Study of Laboratories in Europe. Published online 2016. doi:10.1371/journal.pone.0156606
- Daudon M, Cohen-Solal F, Barbey F, *et al.* Cystine crystal volume determination: a useful tool in the management of cystinuric patients. *Urol Res.* 2003;31(3):207-211. doi:10.1007/S00240-003-0319-0
- Gràcia-García S, Montañés-Bermúdez R. Educación continuada en el laboratorio clínico estudio bioquímico del paciente litiasico. El estudio de la cristaluria. *Cont Lab Clin.* 33:53-63. Disponible en <https://www.seqc.es/download/tema/24/5611/1679185191/3996298/cms/tema-6-estudio-bioquimico-del-paciente-litiasico-el-estudio-de-la-cristaluria.pdf> [Consultado el 1 de septiembre de 2023]
- Boutros M, Vicanek C, Mozen R, *et al.* Transient neonatal cystinuria. *Kidney Int.* 2005;67(2):443-448. doi:10.1111/J.1523-1755.2005.67100.X
- Servais A, Thomas K, Dello Strologo L, *et al.* Cystinuria: clinical practice recommendation. *Kidney Int.* 2021;99(1):48-58. doi:10.1016/J.KINT.2020.06.035
- Injeyan M, Bidault V, Bacchetta J, *et al.* Hydration and Nephrolithiasis in Pediatric Populations: Specificities and Current Recommendations. *Nutrients.* 2023;15(3). doi:10.3390/NU15030728

32. Vicente Calderón C, Piñero Fernández JA. Cistinuria. En: Exeni R, García-Nieto B, Medeiros M, Santos F editores. Nefrología pediátrica, Ediciones de la Universidad de Oviedo: 2021, p. 1027-1030.
  33. Kowalczyk NS, Zisman AL. Cystinuria: Review of a Life-long and Frustrating Disease. *Yale J Biol Med.* 2021 Dec 29;94(4):681-686. PMID: 34970106; PMCID: PMC8686768.
  34. Clark CS, Gnanappiragasam S, Thomas K, *et al.* Cystinuria: An Overview of Challenges and Surgical Management. *Front Surg.* 2022 Jun 16;9:812226. doi: 10.3389/fsurg.2022.812226.
  35. Rezaee ME, Rule AD, Pais VM Jr. What are the main challenges to the pharmacological management of cystinuria? *Expert Opin Pharmacother.* 2020 Feb;21(2):131-133. doi: 10.1080/14656566.2019.1691522.
  36. Eisner BH, Goldfarb DS, Baum MA, *et al.* Evaluation and Medical Management of Patients with Cystine Nephrolithiasis: A Consensus Statement. *J Endourol.* 2020 Nov;34(11):1103-1110. doi: 10.1089/end.2019.0703.
  37. Carvalho-Salemi J, Moreno L, Michael M. Medical Nutrition Therapy for Pediatric Kidney Stone Prevention, Part 3: Cystinuria. *J Ren Nutr.* 2017;27(3):e19-e21. doi:10.1053/j.jrn.2017.02.002
  38. World Health Organization Salt Reduction. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/salt-reduction>. [consultada el 1 de septiembre de 2023].
  39. Prot-Bertoye C, Lebbah S, Daudon M, *et al.*; French Cystinuria Group. Adverse events associated with currently used medical treatments for cystinuria and treatment goals: results from a series of 442 patients in France. *BJU Int.* 2019 Nov;124(5):849-861. doi: 10.1111/bju.14721.
  40. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3:1-150.
-