

NOTA TÉCNICA

Descripción de una cristaluria por amoxicilina

Santiago A. Lojo Rocamonde^{a,*}, Ana M. Maldonado Bakovic^b,
María D. Bóveda Fontán^c, Sonia Soto Fernández^a y Antonio Lois Pernas^b

^a Servicio de Laboratorio Central, Laboratorio de Atención Primaria, Hospital «Gil Casares», Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^b Unidad de Media Estancia, Servicio de Medicina Interna, Hospital «Gil Casares», Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^c Laboratorio de Desórdenes Metabólicos y Nutricionales, Hospital Clínico, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

Recibido el 22 de octubre de 2012; aceptado el 5 de febrero de 2013

Disponible en Internet el 26 de marzo de 2013

PALABRAS CLAVE

Amoxicilina;
Cristaluria;
Análisis urinario
automático;
Cromatografía líquida
de intercambio
catiónico

KEYWORDS

Amoxicillin;
Crystalluria;
Automated urinalysis;
Cation-exchange
liquid
chromatography

Resumen Se estudia la orina de una paciente tratada con amoxicilina por neumonía adquirida en la comunidad. Se observa el depósito de los cristales característicos (gavillas de trigo) de este antibiótico con un sistema óptico digital y se identifican por cromatografía líquida de intercambio catiónico.

© 2012 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Description of an amoxicillin crystalluria

Abstract The urine of a patient treated with amoxicillin for community-acquired pneumonia was studied. Using an automated digital microscope, it was possible to appreciate the characteristic wheat-sheaf-like crystals of this antibiotic, to subsequently identify them by cation-exchange liquid chromatography.

© 2012 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Caso clínico

La aparición de cristales de amoxicilina en la orina es un hallazgo raro en la práctica clínica¹ y no exento de riesgo vital². Únicamente se han descrito 19 casos^{3,4} y nunca con el procedimiento aquí utilizado.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: santiago.lojo.rocamonde@sergas.es
(S.A. Lojo Rocamonde).

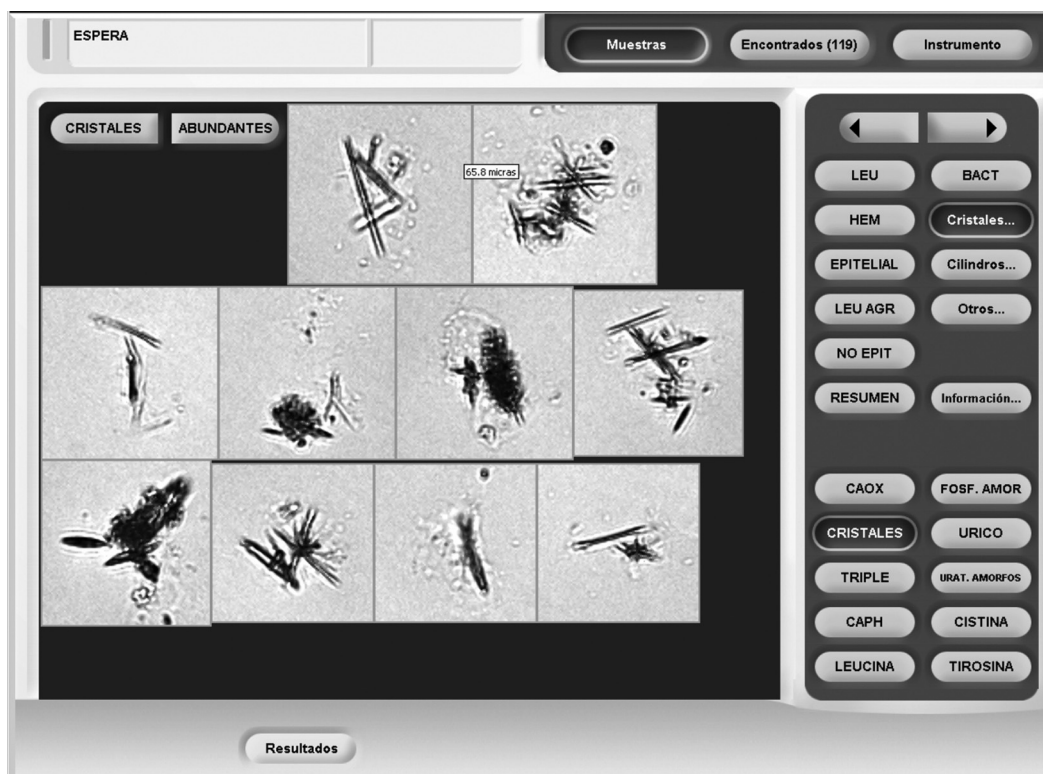


Figura 1 Cristales de amoxicilina. Obtenida por los autores con el analizador iQ-200.

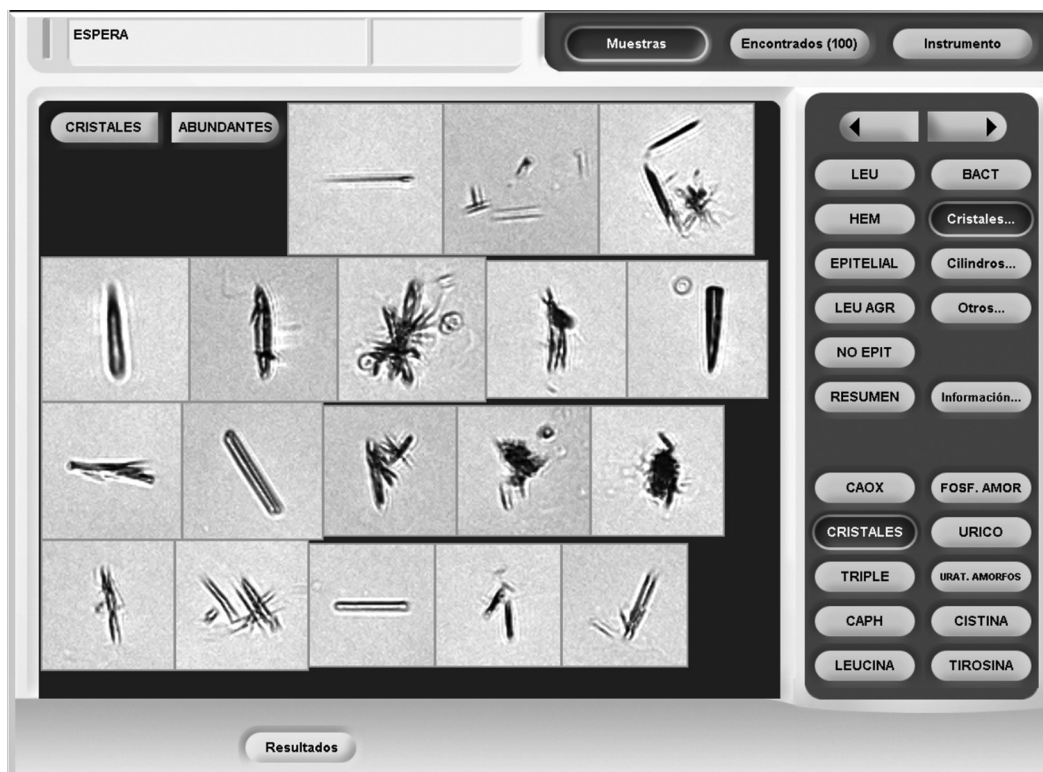


Figura 2 Cristales de amoxicilina. Obtenida por los autores con el analizador iQ-200.

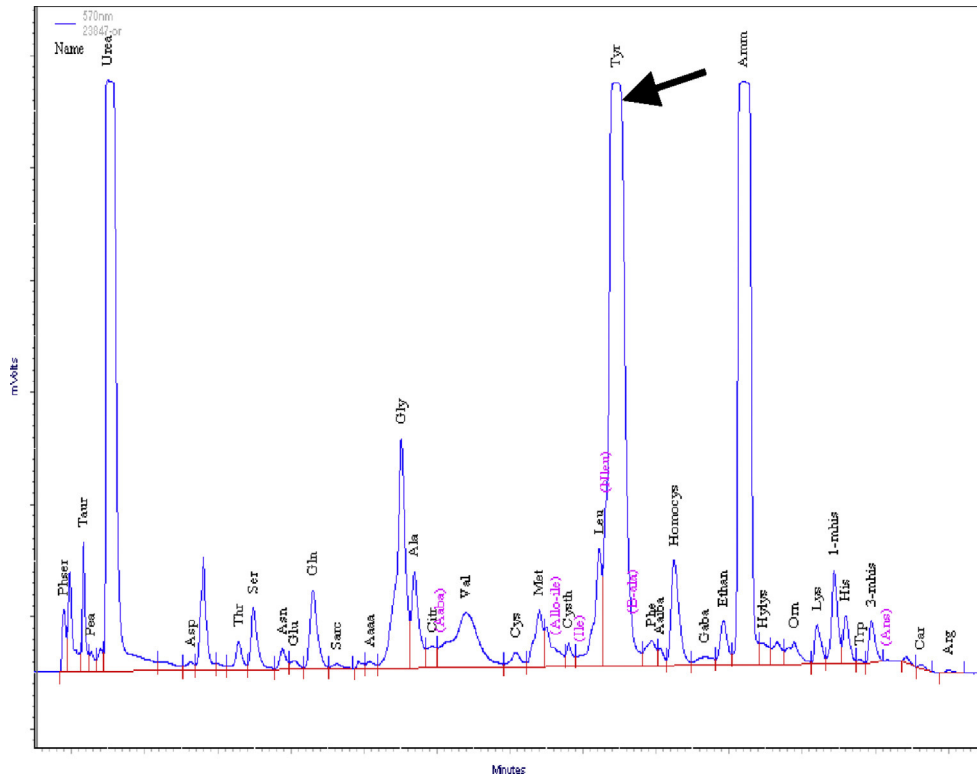


Figura 3 Cromatograma de la primera muestra de orina. Concentración de tirosina (flecha): fuera de escala.

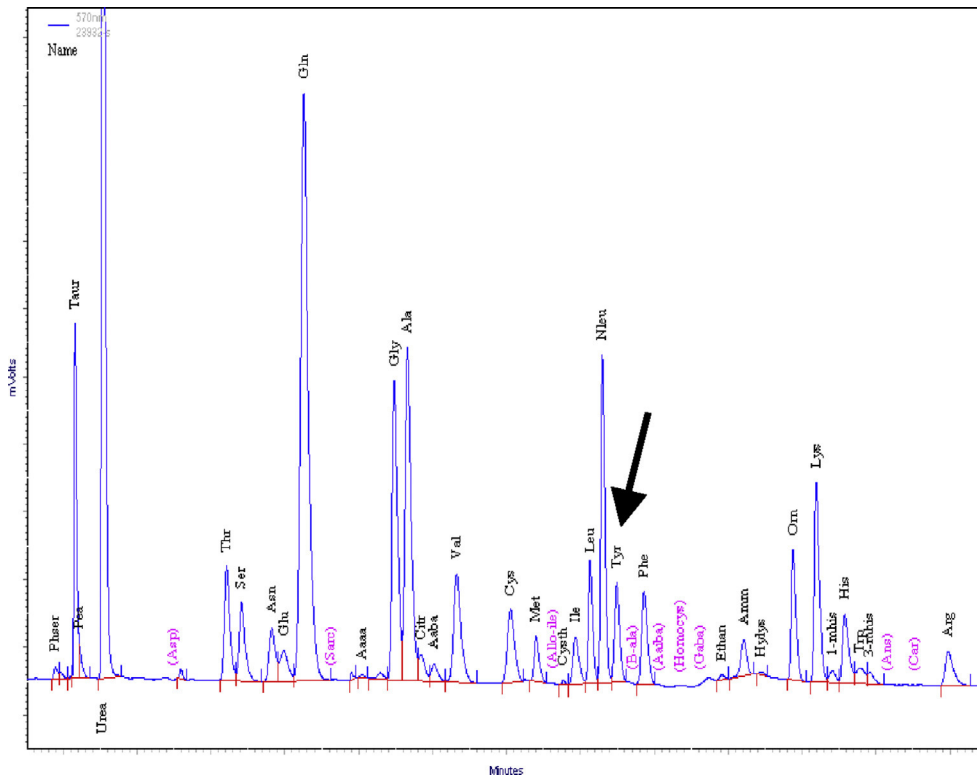


Figura 4 Cromatograma de la muestra de sangre. Concentración de tirosina (flecha) = 108 $\mu\text{mol/L}$ dentro del rango de referencia.

Concierne a una mujer de 83 años ingresada por neumonía adquirida en la comunidad y tratada según el protocolo establecido en nuestro hospital: administración intravenosa de 2 g de amoxicilina/clavulanato cada 8 h⁵.

Concluido el tratamiento se le solicitó un análisis rutinario de orina que fue recogida aproximadamente 2 h después del cese de la medicación y estudiada en los 30 min que siguieron a su obtención. En esta muestra aparecieron los cristales de amoxicilina.

Objetivo

Se pretende mostrar que la identificación de estos cristales, muy fácilmente confundibles con otros, es posible realizarla con un equipamiento hospitalario común. Por una parte, el analizador digital de imágenes «iQ-200 Sprint» (IRIS International Inc., Chatsworth, Los Ángeles, California, Estados Unidos) empleado para el estudio rutinario de sedimentos urinarios⁶ y, por otra, un cromatógrafo de líquidos de alta resolución («Biochrom-30», Biochrom Ltd., Cambridge, Reino Unido) provisto de una columna de intercambio catiónico («Pek Analytical», Biochrom Ltd., Cambridge, Reino Unido) que es utilizado para la cuantificación de aminoácidos en la orina/plasma incluida en el programa de cribado neonatal instaurado en nuestro hospital⁷.

Resultados

Macroscópicamente la orina era blanco-amarillenta, sobre un fondo ligeramente rosáceo, y turbia. No se apreciaron olores extraños.

La tira reactiva, propia del sistema «Atlas-Clinitek Pro-12» (Siemens Medical Solutions Diagnostics, Tarrytown, Nueva York, Estados Unidos), resultó positiva para hemoglobina (+++), esterasa leucocítica (++), bilirrubina (indicios), proteína (1,0 g/L) y cociente proteína/creatinina (> 56,5 mg/mmol). Gravedad específica = 1,025 y pH = 5,5. En el sedimento aparecieron abundantes hematíes y 5-10 leucocitos/campo, así como una gran cantidad de levaduras y una cristalluria mixta de weddelita, uricita y amoxicilina.

El tamaño de los cristales del antibiótico estaba comprendido entre 45 y 135 μm , apareciendo aisladamente o formando semihaces y haces completos a la manera de gavillas de trigo con la unidad cristalina terminada mayoritariamente en punta acuminada (figs. 1 y 2).

Se descartaron las sustancias endógenas con cristales morfológicamente similares a este pH (urato sódico, ácido úrico monohidratado, bicarbonato sódico, ácido hipúrico) utilizando los ensayos habituales de solubilidad química en hidróxido sódico, ácido clorhídrico y ácido acético caliente^{8,9}. Los cristales de amoxicilina permanecieron insolubles en todos los casos.

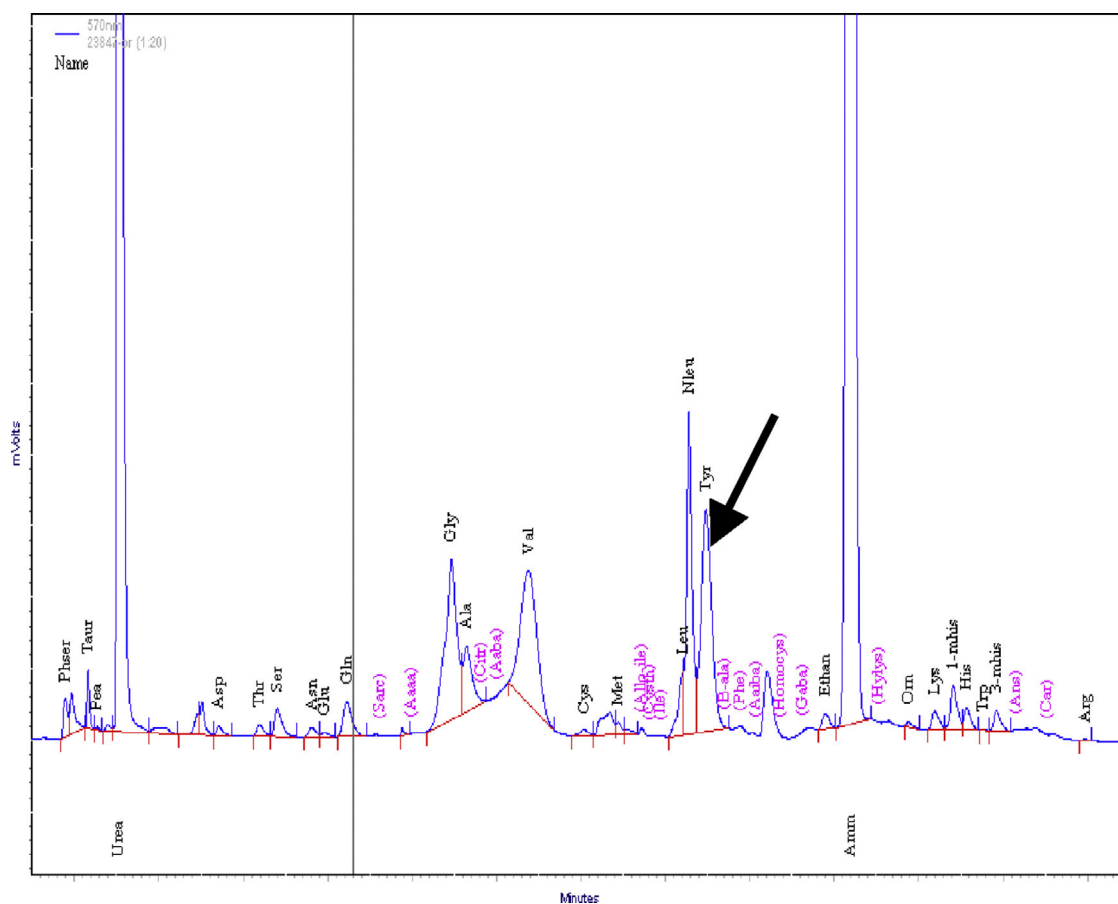


Figura 5 Cromatograma de la segunda muestra de orina. Concentración de tirosina (flecha) = 4,3 mmol/mol de creatinina dentro del rango de referencia.

Obviamente se excluyeron los cristales de sustancias exógenas no administradas (ácido acetil-salicílico, indinavir, contrastes radiológicos, sulfamidas).

Para la demostración fehaciente de la sobresaturación por amoxicilina de la orina se utilizó un método indirecto: el estudio cromatográfico de los aminoácidos libres⁷. Si tenemos en cuenta que este antibiótico provoca una interferencia fuertemente positiva en la clásica determinación de tirosina por procedimientos cromatográficos que emplean la ninhidrina como reactivo cromogénico¹⁰ es esperable que el pico cromatográfico eluido al tiempo de retención de dicho aminoácido sea anormalmente elevado¹¹, tal y como puede apreciarse en la *figura 3* («fuera de escala») correspondiente a esta primera muestra de orina. Una muestra de sangre, obtenida 3-4 h después del cese de la administración del fármaco, está exenta de la interferencia (*fig. 4*), hecho ya conocido⁷.

Finalmente, se repitió el mismo estudio en una segunda muestra de orina obtenida 48 h después del cese del tratamiento y, por tanto, libre de tal interferencia¹²:

- a) Tira de orina positiva para hemoglobina (++) , esterasa leucocítica (+), bilirrubina (indicios), proteína (0,3 g/L) y cociente proteína/creatinina (33,9 mg/mmol). Gravedad específica = 1,015 y pH = 5,0.
- b) Microscopía digital: abundantes hematíes, 1-5 leucocitos/campo y abundantes cilindros hialinos. Además, se siguieron encontrando levaduras pero no cristales de clase alguna.
- c) Estudio de aminoácidos: sin alteraciones (*fig. 5*).

Conclusión

Es posible, con un equipamiento estándar, la identificación de cristales de amoxicilina. La verificación se basaría en la muy intensa interferencia positiva que el fármaco provoca en la detección de tirosina por cromatografía de intercambio catiónico cuando se cuantifica espectrofotométricamente tras la derivatización con ninhidrina.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no estar inmersos en ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Fogazzi GB, Cantù M, Saglimbeni L, Daudon M. Amoxycillin, a rare but possible cause of crystalluria. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:212-4.
2. Labriola L, Jadoul M, Daudon M, Pirson Y, Lambert M. Massive amoxycillin crystalluria causing anuric acute renal failure. *Clin Nephrol*. 2003;59:455-7.
3. Van Noord C, Wulkan RW, van den Dorpel MA. Crystalluria photo quiz. *Neth J Med*. 2012;70:84.
4. Fogazzi GB, Verdesca S. An album of urinary microscopy images in a clinical context. Part V. Bedside Urinary Microscopy [serie en Internet]. 2007. [citado 17 Oct 2012]. Disponible en: <http://www.ndt-educational.org/fogazzislide2007part5.asp>
5. Golpe Gómez A, Valdés Cuadrado M, Valle Vázquez JM, Suárez Martínez J, Suárez Antelo J, Penela Penela P. Neumonía adquirida en la comunidad. Boletín Informativo del Comité de Infecciones, Profilaxis y Política Antimicrobiana 2005. [citado 17 Oct 2012];1(4):1-16. Disponible en: <http://srv.sergas.es/Publicaciones/DetallePublicacion.aspx?IdPaxina=40008&IDCatalogo=1244>
6. Mayo S, Acevedo D, Quiñones-Torrel C, Canós I, Sancho M. Clinical laboratory automated urinalysis: comparison among automated microscopy, flow cytometry, two test strips analyzers, and manual microscopic examination of the urine sediments. *J Clin Lab Anal*. 2008;22:262-70.
7. erndim.org [homepage on the Internet]. Maastricht: European Research Network for evaluation and improvement of screening, Diagnosis and treatment of Inherited disorders of Metabolism. 2011. [citado 17 Oct 2012]. Disponible en: <http://www.erndim.org/home/start.asp>
8. Dalet Escribá F. Sedimento urinario tratado y atlas. Madrid: AEFA-Safel; 2000. p. 185-254.
9. Mundt LA, Shanahan K. Graff's textbook of urinalysis and body fluids. 2.^a ed. Philadelphia: Lippincott; 2011. p. 62-78.
10. Wu JT, Knight JA. Identification of ampicillin, amoxicillin, and gentamicin in amino acid chromatograms. *Clin Chem*. 1982;28:2337-8.
11. erndim.org [homepage on the Internet]. Maastricht: European Research Network for evaluation and improvement of screening, Diagnosis and treatment of Inherited disorders of Metabolism. 2011. [citado 17 Oct 2012]. Disponible en: <http://www.erndim.org/store/docs/amino-EDECCATE128918-10-4-2011.pdf>
12. Sjövall J, Alván G, Huitfeldt B. Intra- and inter-individual variation in pharmacokinetics of intravenously infused amoxycillin and ampicillin to elderly volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 1986;21:171-81.