

# Nefrolitiasis: piedras en un extenso camino por descubrir.

## *Nephrolithiasis: stones in a long road to be discovered*

DOI:<https://doi.org/10.70467/nm.v3n1.6>

Brayan Medina Miranda <sup>1\*</sup>, Edin Bautista Muñoz <sup>2</sup>, Milagros Espinoza Guitierrez <sup>2</sup>

### Resumen

La nefrolitiasis, o enfermedad por cálculos renales, es un problema creciente de salud pública, con una prevalencia global que oscila entre 1-20% y que continúa en aumento. Los cálculos renales son concreciones minerales a nivel renal que se forman por la precipitación de sales minerales en una orina sobresaturada. De acuerdo a su composición, los tipos más comunes son los cálculos cálcicos, tanto de oxalato como de fosfato. La formación de los cálculos se explica mediante dos enfoques fisiopatológicos principales: la teoría de las partículas libres y la teoría de las partículas fijas. Independientemente de estos mecanismos, los cálculos siguen un proceso de nucleación, retención, crecimiento y agregación, en un medio de alta concentración de iones. En cuanto a los factores de riesgo más destacados, se incluyen un volumen urinario bajo ( $\leq 2$  L/día), dieta occidental, restricción de calcio dietético, consumo de alimentos ricos en oxalato, relación de proteínas de origen animal y vegetal, ingesta elevada de sodio, consumo de azúcar, presencia de síndrome metabólico, uso de ciertos fármacos, acidosis tubular renal distal y alteración del microbioma intestinal. Entre los factores protectores tenemos una ingesta adecuada de líquidos de al menos 2.5 L/día, dieta abundante en frutas, fibra dietética y verduras, vitamina B12, suplementos de citrato, algunos medicamentos y adecuados estilos de vida.

### Palabras Clave

Nefrolitiasis — cálculos renales — epidemiología — factores de riesgo, fisiopatología — factores protectores.

<sup>1</sup> Médico especialista en Urología. Médico Asistente Servicio de Urología, Hospital Regional Docente de Cajamarca.

<sup>2</sup> Estudiantes de Medicina.

\*Correspondencia: bmedinam@unc.edu.pe

### Abstract

Nephrolithiasis, or kidney stone disease, is a growing public health problem, with a global prevalence ranging between 1-20% and continuing to increase. Kidney stones are mineral concretions at the kidney level that are formed by the precipitation of mineral salts in supersaturated urine. According to their composition, the most common types are calcium stones, both oxalate and phosphate. Stone formation is explained by two main pathophysiological approaches: the free particle theory and the fixed particle theory. Independently of these mechanisms, the stones follow a process of nucleation, retention, growth and aggregation, in a medium of high concentration of ions. Regarding the most prominent risk factors, they include a low urinary volume ( $\leq 2$  L/day), Western diet, dietary calcium restriction, consumption of foods rich in oxalate, ratio of proteins of animal and plant origin, high intake sodium, sugar consumption, presence of metabolic syndrome, use of certain drugs, distal renal tubular acidosis and alteration of the intestinal microbiome. Among the protective factors we have an adequate fluid intake of at least 2.5 L/day, a diet abundant in fruits, dietary fiber and vegetables, vitamin B12, citrate supplements, some medications and appropriate lifestyles.

### Keywords

Nephrolithiasis — kidney stones — epidemiology — risk factors, pathophysiology — protective factors.

## Introducción

La nefrolitiasis, urolitiasis, o enfermedad por cálculos renales, es una enfermedad caracterizada por la formación de concreciones minerales a nivel renal debido a la preci-

pitación de sales minerales en una orina sobresaturada [1]. A nivel mundial, aproximadamente el 70% a 80% de los cálculos renales están compuestos por oxalato de calcio (CaOx) y un 15% por fosfato de calcio (CaP). En menor frecuencia, aunque también comunes, tenemos los cálculos

compuestos por ácido úrico, estruvita y cistina, que representan aproximadamente el 8 %, 3 % y 1 % de los cálculos, respectivamente [1] [2] [3]. La nefrolitiasis es una patología cuya prevalencia ha incrementado a lo largo de las décadas tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo [4] [5] [6]. La prevalencia reportada varía entre el 1 a 20 % a lo largo de la vida de una persona [7]. Es una patología con mayor prevalencia en varones (13 %) que en mujeres (9.8 %) [8]. Mediante la presente revisión bibliográfica se pretende abordar la epidemiología de manera global, conceptos fisiopatológicos, factores de riesgo y factores preventivos, que nos ayudarán a mejorar el entendimiento de este extenso tema aún por explorar.

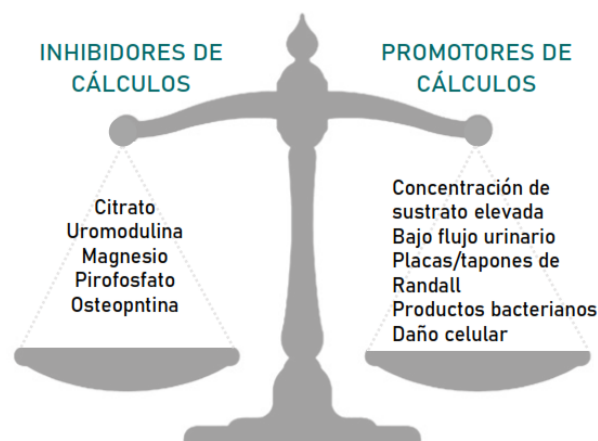
## EPIDEMIOLOGÍA

Estudios epidemiológicos actuales demuestran una prevalencia que va en incremento en los últimos años de manera global, y se esperan nuevos aumentos debido a los cambios en los estilos de vida y hábitos alimenticios [1] [4]. En Estados Unidos, según datos del Examen Nacional de Salud y Nutrición (NHANES), la prevalencia de vida pasó de 3,8 % entre 1976 y 1980; a 5,2 % entre 1988 y 1994. Análisis más recientes del NHANES entre 2007 y 2016 estiman una prevalencia ponderada de 8.8 % a 9.3 % [4] [8] [9] [10]. En países de Europa, como Alemania, esta pasó de 4 % en 1979 a 4,7 % en 2001. España también presentó aumentos de 0,1 % a 10 %. Por otro lado, en Francia, aproximadamente el 9.8 % de adultos mayores de 45 años reportan antecedentes de cálculos renales [4]. En Asia se han identificado áreas con alta frecuencia como el oeste, sureste y sur de Asia, Corea del Sur y Japón, con tasas de 5 % a 19.1 %. China tuvo una prevalencia establecida de 5.8 % en 2013, con aumentos desde 1978. Otros países como Arabia Saudita, Emiratos Árabes Unidos, Kuwait e Israel también han mostrado tendencias crecientes [4] [11]. A nivel de Latinoamérica estudios coinciden en la presencia de una elevada prevalencia y que se incrementa cada vez más. No obstante, no muestran las cifras precisas, por lo que no está tan definida en esta región [12] [13] [14]. En Perú, algunos estudios describen una prevalencia entre 5 a 10 %, aunque se necesitan más investigaciones para definir mejor estas estadísticas. [15] [16] [17] La distribución general de litiasis es mayor en varones que en mujeres. El sexo masculino se asocia con un 57 % más de probabilidad de desarrollar cálculos en comparación con las mujeres [18]. Sin embargo, la brecha de género se ha estrechado significativamente. Estudios poblacionales como NHANES y el Proyecto epidemiológicos de Rochester, han documentado un aumento más acelerado en la prevalencia e incidencia en mujeres comparado con varones [9] [19]. En un estudio realizado entre 1970 y el año 2000, se evidenció que la relación de la incidencia de nefrolitiasis entre hombres y mujeres disminuyó de 3,1 a 1,3 [20]. Otros estudios en Carolina del Sur, Florida y pilotos de la Marina de EEUU también evidenciaron un aumento desproporcionado en el riesgo de por vida y probabilidad de desarrollar cálculos en mujeres, especialmente menores de 50 años [19]. Estos hallazgos podrían sustentarse en el cambio de rol, hábitos alimentarios y estilo de vida de la mujer en el lugar de tra-

bajo. Otro factor que podría explicar este fenómeno es la obesidad, ya que según datos del NHANES, entre 2005 y 2014 hubo un aumento de la obesidad en mujeres, pero no en hombres [21]. Por otro lado, la prevalencia de nefrolitiasis aumenta con la edad. Esta pasa de 5.1 % en varones y 5.8 % en mujeres entre los 20 a 39 años, a 17.6 % y 10.6 % respectivamente, en mayores de 80 años [8].

## PATOGENIA

La orina se puede encontrar en cuatro estados: subsaturada, un estado en el que no se forman cristales; metaestable, un estado en el que la concentración de sales es alta pero las sustancias inhibidoras de la orina previenen la formación de cálculos; saturado, estado en el que la adición de sales no se disuelve; y sobresaturada, que significa una solución inestable en la cual se pueden formar cálculos de manera espontánea [22]. La orina generalmente se encuentra en un estado sobresaturado con varios solutos, a pesar de esto la mayoría de personas no desarrollan nefrolitiasis. Esto se debe a que la sobresaturación está modulada por el equilibrio entre las sustancias inhibidoras y los promotores de la cristalización, el volumen de orina y el pH de la orina. Los inhibidores conocidos incluyen citrato, pirofosfato y magnesio, así como proteínas como uromodulina, glucosaminoglicanos, osteopontina y calgranulina. En contraposición tenemos a los promotores: concentración de sustrato elevada, bajo flujo urinario, placas/taponos de Randall, productos bacterianos, daño celular, sustancia matriz A y uromucoide (forma polimerizada de la proteína de Tamm-Horsfall). En este sentido, la sobresaturación es necesaria pero no suficiente para la nefrolitiasis [23] [24].



**Figura 1.** Moduladores de la formación de cálculos; inhibidores y promotores

El inhibidor más importante es el citrato, que actúa formando complejos con calcio para crear una sal soluble, lo que disminuye el calcio disponible para unirse con aniones de oxalato o fosfato y formar cálculos [23] [25]. La hipocitraturia, definida como una excreción de citrato <320 mg/día, típicamente se observa en situaciones de acidosis metabólica sistémica, como la acidosis tubular renal o pérdidas excesivas de álcali gastrointestinal por diarreas crónicas. En estas condiciones, citrato se recupera activamente en el

túbulo proximal después de ser filtrado por el glomérulo, debido a que es una fuente potencial de bicarbonato, disminuyendo así su excreción urinaria [25]. Asimismo, se han asociado a hipocitraturia la enfermedad renal crónica (ERC), ingesta elevada de proteínas animales, depleción de potasio y la baja masa ósea(23). El volumen de la orina también influirá en la formación de cálculos renales al regular la concentración de los solutos litogénicos, siendo un bajo volumen urinario predisponente para la cristalización [23]. Por otro lado, el pH de la orina modifica la solubilidad de los solutos presentes. El fosfato de calcio y la estruvita son menos solubles a un mayor pH; así, estos componentes están predispuestos a formar cálculos en la orina alcalina. Por el contrario, el ácido úrico y la cistina son menos solubles a un pH más bajo, haciendo más probable que formen cálculos en orina ácida [23].

### CÁLCULOS DE OXALATO DE CALCIO

Los mecanismos fisiopatológicos para la formación de cálculos de oxalato de calcio son complejos e incluyen bajo volumen de orina, hipercalcemia, hipocitraturia, hiperoxaluria e hiperuricosuria.

#### Hipercalcemia

La hipercalcemia es el primer paso en la formación de cristales. La definición de hipercalcemia en el contexto de cálculos renales es controvertida. Algunos lo definen como una excreción urinaria de calcio de 24 horas que supera los 200-300 mg/día o 4 mg/kg/día (0,1 mmol/kg/día) [23]. Entre el 30% y el 40% del calcio se absorbe en el intestino delgado y un 10% a nivel del colon. El estimulador más potente de la absorción intestinal de calcio es el calcitriol (forma activa de vitamina D). Por su parte, el riñón filtra 270 mmol de calcio por día y se reabsorbe casi en su totalidad, a excepción de 4 mmol. El transporte de calcio está regulado por tres órganos: intestino, hueso y riñón. La ingesta baja de calcio y los niveles séricos de calcio por debajo de 8.5 mg/dL estimulan una mayor absorción de calcio y mayor liberación de la hormona paratiroidea (PTH). La PTH regula la conversión de 25-hidroxivitamina D en 1,25-dihidroxivitamina D o calcitriol. La PTH también promueve la liberación de calcio desde el tejido óseo al activar los osteoclastos y mejora la absorción de calcio en los túbulos renales. Se describen tres tipos de hipercalcemia en el modelo clásico: [20]

1. **La hipercalcemia absorptiva**, ocurre en el 55% de los formadores de cálculos y se produce por un incremento en la absorción intestinal de calcio. Esta puede ser de tipo 1, donde, a pesar de una dieta baja en calcio, el calcio urinario permanece alto, y tipo 2, en la que una dieta baja en calcio normaliza el calcio urinario [20].

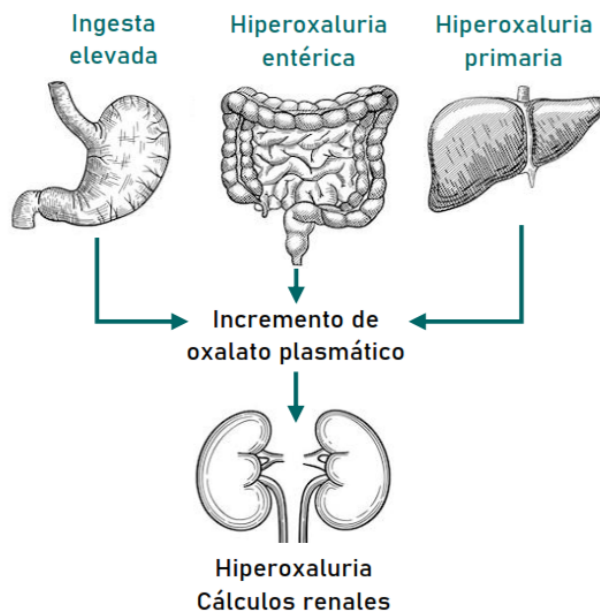
2. **La hipercalcemia de resorción**, identificada en aproximadamente el 5% de los formadores de cálculos y suele observarse en pacientes con hiperparatiroidismo. La secreción excesiva de PTH genera una mayor producción de calcitriol, lo que provoca una mayor absorción intestinal de calcio. Estos pacientes presentan hipercalcemia, hipercalcemia y fosfatemia reducida [20].

3. **La hipercalcemia renal**, también llamada hipercalcemia por fuga renal, es causada por un defecto en la reabsorción de calcio en el túbulo proximal. Se presentan niveles elevados de calcio en orina en ayunas, niveles normales de

calcio sérico y PTH elevada [20].

#### Hiperoxaluria

Las concentraciones más altas de oxalato en orina pueden deberse a tres fuentes: ingesta elevada de oxalato en la dieta, hiperoxaluria primaria (HP), o hiperoxaluria secundaria o entérica (HE) [25]. La HP es una enfermedad genética que altera el metabolismo del glioxilato en el hígado, lo que resulta en una producción excesiva de oxalato [25]. La HE se debe a una absorción excesiva de oxalato en el intestino, asociada con trastornos gastrointestinales como el síndrome del intestino corto, cirugía bariátrica, enfermedad de Crohn y otros trastornos de malabsorción [25]. En circunstancias normales, el calcio desempeña un papel fundamental al unirse al fosfato y al oxalato a nivel intestinal, actuando como quelante, y favoreciendo su eliminación intestinal y reduciendo su absorción y consecuente excreción urinaria [26]. Ahora bien, en estos pacientes con malabsorción intestinal se genera una reducida absorción de grasas, lo que lleva a la unión del calcio a ácidos grasos libres en el intestino y consecuentemente a una menor cantidad de calcio libre disponible para unirse al oxalato. Esto, junto con la permeabilidad aumentada al oxalato en el colon, aumenta su absorción en el tracto gastrointestinal [25].



**Figura 2.** Mecanismos fisiopatológicos de la hiperoxaluria por: ingesta elevada, HE e HP.

### CÁLCULOS DE FOSFATO DE CALCIO

Los cálculos de fosfato cálcico se forman sustancialmente en un ambiente urinario alcalino con pH mayor a 6.2, a menudo en el contexto de hipocitraturia o trastornos subyacentes como la acidosis tubular renal distal (ATR) o el hiperparatiroidismo primario. La ATR provoca acidosis metabólica, hipocitraturia y una orina más alcalina, lo cual reduce la solubilidad del fosfato cálcico en la orina. El síndrome de Sjögren también se asocia frecuentemente con ATR y litiasis por fosfato cálcico. Otros factores de riesgo incluyen hipercalcemia, litotricia previa y sexo femenino [23] [25]. Este tipo de cálculos también podrían desarro-

llarse por una administración excesiva de álcalis, incluido el citrato de potasio para los cálculos de oxalato de calcio [23].

### CÁLCULOS DE ÁCIDO ÚRICO

Los principales factores involucrados en la patogénesis de cálculos de ácido úrico son: pH urinario bajo (<5,5), volumen urinario bajo y la hiperuricosuria (definida como excreción de ácido úrico > 800 mg/día en hombres y > 750 mg/día en mujeres). El pH bajo es fundamental porque el ácido úrico estará presente mayormente en su forma protonada y menos soluble en la orina ácida, lo que aumenta su sobresaturación [23].

### CÁLCULOS DE ESTRUVITA

Estos cálculos están compuestos por fosfato de magnesio y amonio y carbonato-apatito de calcio (fosfato triple) y son de rápido crecimiento que pueden abarcar a toda la pelvis renal. Se forman solo en el contexto de una infección crónica del tracto urinario causada por organismos productores de ureasa como *Proteus* spp. o *Klebsiella* spp. La urea se convierte en amonio y bicarbonato, lo que aumenta el pH de la orina y, por tanto, reduce la solubilidad del fosfato triple favoreciendo su cristalización [23] [25].

### CÁLCULOS DE CISTINA

Los cálculos compuestos de cistina se forman exclusivamente en individuos con el trastorno autosómico recesivo de cistinuria. En estas personas, un transportador disfuncional en el túbulo proximal ocasiona una disminución en la absorción de aminoácidos dibásicos, lo que resulta en la pérdida urinaria de cistina, ornitina, lisina y arginina. No obstante, la cistina es el único de estos aminoácidos que contribuye a la formación de cálculos debido a su baja solubilidad en la orina a un pH típico [25].

### TEORÍAS DE LA FORMACIÓN DE CÁLCULOS

En la actualidad se plantean dos teorías principales que buscan explicar la formación de cálculos renales: la teoría de las partículas libres y la teoría de las partículas fijas [1].

**Teoría de las partículas libres** Esta teoría plantea que el crecimiento de cristales es resultado de una nucleación homogénea de cristales en la luz de los túbulos colectores distales, o túbulos colectores de Bellini, gracias a una alta concentración de iones (orina sobresaturada). Estos cristales se forman inicialmente en la orina como partículas muy pequeñas denominadas núcleos o partículas libres. El núcleo inicial aumentará de tamaño progresivamente formando los “tapones de Randall” que obstruyen el túbulo colector. Histológicamente no se evidencian lesiones epiteliales ni fibrosis intersticial [1] [27]. Este mecanismo probablemente esté involucrado en la formación de cálculos de apatita, brushita y cistina, así como de cálculos de CaOx asociados con hiperoxaluria primaria e hiperoxaluria después de la cirugía bariátrica [1] [27].

**Teoría de las partículas fijas.** Aquí se plantea que la sobresaturación de CaP conlleva a un depósito de este en la membrana basal del asa de Henle, iniciando la formación de una placa. Posteriormente, los cristales de CaP se trasladan al intersticio o son internalizados por las células, disueltos y

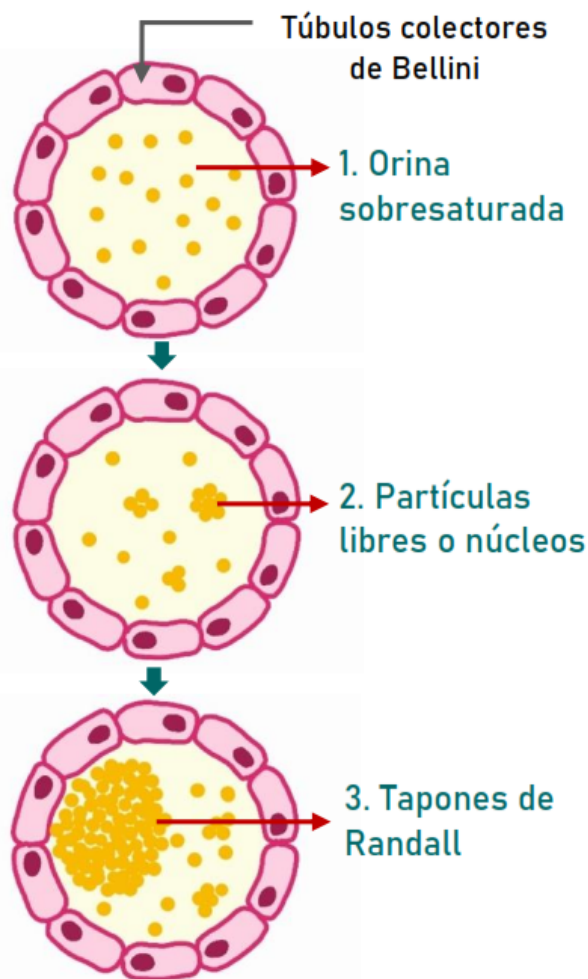
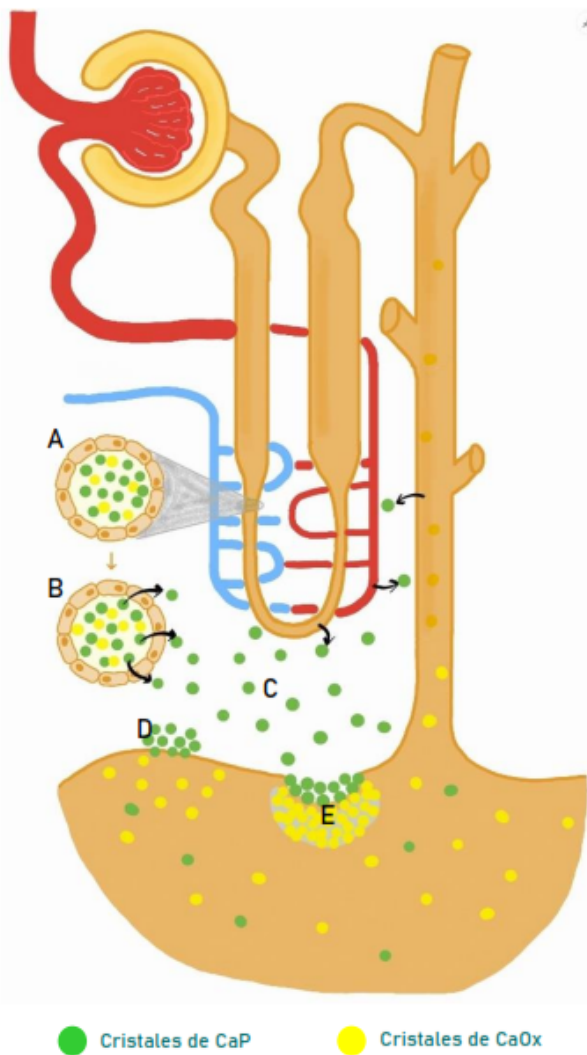


Figura 3. Teoría de las partículas libres

reprecipitados en la membrana basal tubular. Otra posibilidad planteada es que las células epiteliales renales, cuando se exponen a CaOx y/o CaP, produzcan especies reactivas de oxígeno y, probablemente, una variedad de factores asociados con la osteogénesis [27] [28]. Una vez que los cristales de CaP se han depositado a nivel de la membrana basal del asa de Henle, en los conductos colectores y/o vasos rectos, la mineralización continúa, invadiendo el intersticio y creciendo hasta alcanzar la superficie papilar llegando a formar placas denominadas placas de Randall. Eventualmente el epitelio se rompe, al igual que las placas, exponiendo los cristales de CaP a la orina pélvica y promoviendo la deposición de cristales de CaOx en la base de CaP. [1] [27] [28].

### PROCESOS DE FORMACIÓN

Más allá de los modelos descritos, los procesos químicos de nucleación y crecimiento de cristales son esenciales para la iniciación y desarrollo de todos los tipos de cálculos. Esta formación de cálculos es causada por una mezcla anormal de factores que afectan dos aspectos; primero está la "fuerza impulsora termodinámica", siendo esta la sobresaturación, que asemeja a una fuerza que empuja a los minerales a unirse y formar cálculos, y en segundo lugar la velocidad a la que esto ocurre [1]



**Figura 4. Teoría de las partículas fijas** A. Orina tubular sobresaturada. B: Depósito de CaP en la membrana basal del asa de Henle. C: Intersticio invadido por CaP. D: Placa de Randall. E: Formación de cálculo mediante depósito de cristales de CaOx en base de cristales de CaP.

**Nucleación** La nucleación es el primer paso en la cristalización, e implica la unión de moléculas dispersas en un solvente para formar conglomerados o núcleos cristalinos. En la orina, la nucleación puede ocurrir por mecanismos homogéneos o heterogéneos. La nucleación homogénea requiere altos niveles de sobresaturación respecto al mineral, mientras que la heterogénea, que es el mecanismo más probable, puede ocurrir en presencia de partículas como proteínas, células epiteliales, glóbulos rojos, cilindros urinarios, cristales de otro mineral u otras superficies que favorecen la unión molecular [1] [27]. La nucleación heterogénea puede ocurrir a un menor nivel de sobresaturación, respecto a la nucleación homogénea [1].

**Retención** Una vez que los núcleos cristalinos se forman en la orina, tienden a agregarse en partículas de mayor tamaño. Si estas partículas crecen lo suficiente serán retenidas en la luz tubular al no poder pasar. Los cristales también pueden unirse al epitelio tubular dañado y quedar retenidos. Los sitios típicos de retención cristalina son las uniones

entre túbulos de diferente diámetro y las papilas renales [29].

**Crecimiento y agregación** Los cristales retenidos están expuestos a la orina sobresaturada, lo que promueve su crecimiento por aposición de más soluto sobre la superficie cristalina, sin embargo, este proceso también puede ser modulado por las sustancias promotoras o inhibitorias [1].

## FACTORES DE RIESGO

### DIETA

La dieta occidental se asocia con incremento en el riesgo de desarrollar nefrolitiasis, mientras que son factores protectores dietas ricas en vegetales, como la mediterránea y DASH, (por sus siglas en inglés Dietary Approaches to Stop Hypertension) que consiste en una dieta baja en sal y alta en frutas, vegetales, granos integrales, lácteos bajos en grasas y proteínas magras [30] [31]. Respecto a algunos factores dietéticos y el tipo específico de cálculos, se ha evidenciado que en el consumo de carne los cálculos son principalmente de ácido úrico; en el consumo de papa, de oxalato de calcio dihidratado y en el consumo de lácteos, oxalato de calcio monohidratado [32]. D'Ambrosio y cols, con una dieta estandarizada, lograron disminuir significativamente los niveles urinarios de calcio, oxalato, sodio y ácido úrico, aumentar el volumen urinario y subir el pH, reduciendo así el riesgo de formación de cálculos de ácido úrico y oxalato de calcio. No obstante, a pesar de estos cambios favorables, un 60% de los pacientes persistieron con pH urinario <5.8, sugiriendo que este factor litogénico parece deberse parcialmente a causa no dietéticas [33].

**Sodio y sal de mesa** La ingesta dietética de sodio se ha propuesto como un factor de riesgo emergente para la nefrolitiasis. Los estudios epidemiológicos disponibles muestran resultados que siguen siendo contradictorios. Algunos reportan una asociación entre altas ingestas de sodio (>10g/día) y un mayor riesgo de nefrolitiasis tanto en mujeres como en hombres [34] [35]. Empero, otros estudios prospectivos de gran tamaño no han encontrado esta asociación [36] [37]. Sin embargo, el consumo excesivo de sal (cloruro de sodio) sí se ha asociado consistentemente con un aumento en el riesgo de nefrolitiasis, especialmente en mujeres mayores [38]. La mayoría de la evidencia epidemiológica y fisiopatológica apunta específicamente a la sal como factor de riesgo, no solo al sodio sino el ion cloruro. Esto se debe a que la principal fuente dietética de sodio es la sal de mesa, mientras que otros alimentos contienen cantidades pequeñas de bicarbonato y citrato de sodio [39] [40]. El mecanismo fisiopatológico involucrado es que la alta carga de sodio disminuye la reabsorción de calcio en el túbulo renal proximal, resultando en hipercalciuria. La sal también reduce la excreción de citrato urinario, un inhibidor clave de la litogénesis, al producir acidosis metabólica leve. Además, puede aumentar el riesgo al mantener la hipertensión, misma que se asocia a mayor excreción de calcio y ácido úrico [39]. Estas afirmaciones también se apoyan en estudios de intervención que han demostrado que restringir la ingesta de sal disminuye la calciuria y el riesgo de recurrencia de cálculos renales [39] [41].

**Oxalato** Se ha demostrado que alimentos como espina-

cas, ruibarbo, remolacha, camote, productos de soja, chocolates, nueces, almendras, papas (especialmente la cáscara), son productos ricos en oxalato y favorecen la nefrolitiasis [30] [42] [43]. La vitamina C también se ha asociado con incremento en la excreción de oxalato [30].

**Proteínas** Una alta ingesta de proteínas animales (no lácteas) se ha asociado con un mayor riesgo de formación de cálculos, según evidencia epidemiológica [44]. Esto se debe a que las proteínas animales pueden aumentar la excreción urinaria de calcio y ácido úrico, y disminuir el pH urinario y la excreción de citrato [45]. Por otro lado, las proteínas vegetales no parecen aumentar el riesgo de nefrolitiasis. De hecho, el consumo de frutas y verduras ricas en potasio ha demostrado un efecto protector [31]. Al mismo tiempo, el consumo de proteínas lácteas se asocia inversamente con la aparición de cálculos renales [46]. La evidencia actual apunta a que más que la cantidad total de proteínas, lo que importa es la proporción de proteínas animales respecto a las proteínas vegetales en la dieta. Una mayor ingesta de vegetales y frutas neutraliza la carga ácida de las proteínas animales y previene la acidificación de la orina [46]. Sin embargo, la evidencia del efecto de las proteínas en la nefrolitiasis aún es contradictoria en algunos casos. Se necesitan más ensayos controlados para establecer recomendaciones firmes sobre ingesta de proteínas en pacientes con litiasis renal [45] [47].

## LÍQUIDOS

El principal factor de riesgo dietético para el desarrollo de nefrolitiasis es un volumen urinario inferior a 2 L/d, producto de la ingesta inadecuada de líquidos o pérdidas excesivas [30].

**Agua** La composición del agua y el riesgo de nefrolitiasis ha sido un tema de gran controversia. Respecto al agua dura, definiéndose como agua con altos contenidos minerales (suma molar de calcio y magnesio), se ha informado que esta agua consumida por los pacientes con nefrolitiasis tiene una correlación muy débil con la formación de cálculos, sugiriendo que el efecto es clínicamente irrelevante [17]. Múltiples estudios actuales concluyen en que no existe una fuerte evidencia relacionada al agua dura con la ocurrencia de nefrolitiasis [18], pero sugieren analizar mejor la composición iónica del agua en lugar de solo la dureza total. De esta manera, resulta que la cantidad de consumo del agua sería más importante que la calidad de esta, hablando de la formación de cálculos [1] [19].

**Gaseosas** Las bebidas carbonatadas industriales (gaseosas) aumentan significativamente el riesgo de formación recurrente de cálculos. Estas tienen alto contenido de oxalato, pueden acidificar la orina y su alto contenido de azúcares, como fructosa, puede aumentar la excreción urinaria de calcio [48] [49].

**Bebidas deportivas** De igual forma, las bebidas deportivas que contienen altos niveles de azúcares que pueden aumentar la excreción de calcio [48]. La asociación entre el consumo de azúcar y la nefrolitiasis se abordará detalladamente más adelante.

## CALCIO Y VITAMINA D

La relación entre el calcio dietético y la eliminación de oxalato se encuentra bien establecida. Como ya se mencionó, el calcio actúa como quelante al unirse al oxalato favoreciendo su eliminación intestinal. [26] Cuando la dieta es baja en calcio, aumentará la cantidad de iones de oxalato libres en el intestino, propiciando su absorción y posterior excreción urinaria (oxaluria), y la sobresaturación de oxalato cálcico en la orina, favoreciendo la nucleación [28]. De esta manera, la restricción dietética de calcio constituye un factor de riesgo [28]. Por otro lado, la suplementación con calcio, que supera la ingesta diaria recomendada de 1.2 g/día, aumenta el calcio urinario hasta en un 20 % en pacientes ya afectados por hipercalciuria [26]. Sin embargo, la suplementación entre las comidas, por el efecto quelante del calcio, muestra una menor sobresaturación urinaria de oxalato de calcio respecto al consumo de suplementos antes de acostarse [50]. Al margen de esto, los suplementos de calcio constituyen un factor de riesgo para la formación de cálculos [26] [51].

Para el tratamiento y prevención de la osteoporosis, durante muchos años se ha utilizado suplementos de calcio y vitamina D basado en el fundamento que el equilibrio normal de calcio junto con un nivel normal de vitamina D es importante para mantener un metabolismo óseo bien equilibrado. No obstante, recientemente se cuestiona la utilidad de los suplementos de calcio (con o sin vitamina D), ya que además de su débil eficacia en la reducción de fracturas por fragilidad, presenta efectos secundarios como aumento de riesgo de nefrolitiasis, y entre otros como efectos gastrointestinales y cardiovasculares. [51] [52] Además, se ha demostrado que la eliminación urinaria de calcio aumenta al suministrar suplementos de vitamina D, al menos en algunos grupos de formadores de cálculos renales. De esta manera, individuos predispuestos podrían desarrollar hipercalciuria y cálculos renales en respuesta a los suplementos de vitamina D. [53]

## SÍNDROME METABÓLICO

Cada vez se dispone de más evidencia que respalda la idea de que la nefrolitiasis se trata de una enfermedad sistémica en lugar de un trastorno metabólico urinario independiente [18] [54]. En las últimas décadas, se ha estudiado con especial interés la relación entre nefrolitiasis y síndrome metabólico (SM), debido a que múltiples estudios han encontrado una asociación importante entre ambas patologías [54] [55] [56]. El SM se define como un conjunto de alteraciones metabólicas que incluye obesidad de distribución central, la disminución de las concentraciones del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), la elevación de las concentraciones de triglicéridos, el aumento de la presión arterial y la hiperglucemia [57]. El riesgo de urolitiasis podría ser hasta 32 % mayor en pacientes con SM respecto a aquellos sin SM [58]. Además, se ha evidenciado una correlación lineal significativa entre el número de componentes del SM y el riesgo de nefrolitiasis [54]. Al evaluar los componentes individuales del síndrome metabólico, la hipertensión parece conferir el mayor riesgo de nefrolitiasis, con un odds ratio de 1,30 (IC 95 %: 1,24-1,37). [18] [58]. Asimismo, la circunferencia de cintura presenta un odds ratio de 1,16 (IC 95 %: 1,10-1,22), la hipertrigliceridemia

un odds ratio de 1,12 (IC 95 %: 1,05-1,18), la intolerancia a la glucosa un odds ratio de 1,11 (IC 95 %: 1,06-1,18) y el colesterol HDL bajo un odds ratio de 1,06 (IC 95 %: 1,00-1,12) [18] [58]. El SM muestra una fuerte asociación con un tipo específico de cálculos renales; los de ácido úrico. Esta nefrolitiasis por ácido úrico reconoce principalmente a los efectos renales directos e indirectos de la resistencia a la insulina como mecanismos fisiopatológicos subyacentes [55] [59]. Algunas investigaciones indican que los niveles elevados de glucosa en sangre se asocian con mayor excreción urinaria de calcio y ácido úrico, posiblemente debido a mecanismos de inhibición del transporte tubular de estos solutos mediados por la glucosuria [60]. Otros estudios experimentales in vitro e in vivo han contribuido a entender los mecanismos mediante los cuales la resistencia a la insulina modifica la fisiología del túbulo renal proximal y distal, resultando en la reducción de la excreción de amonio y citrato urinario [55] [56] [60]. Por ejemplo, se ha demostrado que la resistencia a la insulina activa la vía de señalización mediada por el sustrato 2 del receptor de insulina (IRS-2) en las células tubulares proximales, incrementando la reabsorción de bicarbonato y disminuyendo el pH urinario [56]. Respecto a la diabetes y la nefrolitiasis, existe una relación bidireccional entre ambas, lo que refuerza la noción de la nefrolitiasis como una enfermedad sistémica [61]. Así como la diabetes incrementa el riesgo de nefrolitiasis, la nefrolitiasis se asocia significativamente con un mayor riesgo (33 %) de desarrollar diabetes incidental [61]. La asociación con hipertensión puede deberse a una mayor tendencia a la acidificación urinaria y al daño renal en estos pacientes. [18] La obesidad podría aumentar el riesgo de nefrolitiasis al producir hiperinsulinemia, acidificación urinaria, hipercalciuria y hiperuricosuria [18] [62]. También se ha demostrado que el índice triglicéridos-glucosa (TyG) predice el riesgo de nefrolitiasis. Jiang y cols demostraron que los individuos con un índice TyG aumentado tenían una mayor proporción de cálculos renales (11.6 %) [63]. No obstante, se requieren más investigaciones para confirmar su utilidad como predictor específico de nefrolitiasis por ácido úrico [18] [63].

## AZÚCAR

Con base en los datos de la NHANES de 2007 a 2018, se evidencia que una mayor ingesta energética proveniente de azúcares añadidos se asocia significativamente con una mayor prevalencia de cálculos renales [64]. Entre las múltiples vías bioquímicas y fisiopatológicas que intentan explicar este proceso tenemos: Glucosuria e hipercalciuria: La presencia de glucosuria se ha relacionado con un incremento en la excreción urinaria de calcio. En condiciones normales, la reabsorción tubular de glucosa está acoplada con la de calcio a nivel del túbulo proximal. Cuando este mecanismo se satura por los altos niveles de glucosuria, se produce un arrastre de calcio a la orina. Esto favorece la sobresaturación y precipitación de sales cálcicas como el oxalato o fosfato cálcico [65]. Hiperuricemia e hiperuricosuria: La fructosa proveniente del azúcar incrementa la síntesis de ácido úrico por activación de la vía de las pentosas fosfato. Esto conduce a hiperuricemia e hiperuricosuria, lo cual eventualmente podría llevar a su precipitación y formación de cálculos

[65].

**Factores metabólicos:** La ingesta excesiva de azúcares simples se relaciona con resistencia a la insulina, síndrome metabólico y diabetes mellitus. Estas condiciones, como ya se explicó previamente, se asocian a hipercalciuria, hipocitraturia, hiperoxaluria y otros factores litogénicos [55] [59].

**Cambios en el pH urinario:** La fructosa induce una orina más ácida, lo que promueve la precipitación de sales de ácido úrico [65].

**Oxalato:** La ingesta de fructosa también se asoció con un aumento de oxalato en la orina [65].

## FÁRMACOS

Varios medicamentos pueden inducir la formación de cálculos renales al provocar una sobresaturación urinaria de diversos solutos [66]. El atazanavir y el indinavir, fármacos antirretrovirales para el VIH, pueden ocasionar litiasis por ácido úrico. Los diuréticos tiazídicos en combinación con diuréticos de asa producen natriuresis, mientras que la furosemida, puede producir en “fase de rebote” adaptaciones en la nefrona distal que favorecen la reabsorción de sodio y disminución de la TFG, incrementando el riesgo litogénico. Broncodilatadores como la efedrina y mucolíticos como la guaifenesina, se han asociado a nefrolitiasis cuando se consumen en cantidades elevadas. El trisilicato de magnesio, antiácido para reflujo gástrico, incrementa el riesgo de formar cálculos de silicato. Los antibióticos como ciprofloxacina, cotrimoxazol y las sulfonamidas como la sulfadiazina, también se han relacionado con litogénesis. El topiramato, un anticonvulsivo, también puede inducir nefrolitiasis [27].

## ACIDOSIS TUBULAR RENAL DISTAL

Se ha demostrado que la ATRD se asocia frecuentemente con litiasis renal, especialmente de fosfato cálcico, debido a los factores litogénicos urinarios que presentan estos pacientes [67] [68]. En un análisis por pares de 62 pacientes con y sin acidosis tubular renal distal incompleta (idRTA), los que tenían idRTA formaban piedras de fosfato cálcico con mayor frecuencia, tenían mayor número de piedras por año (1,4 vs 0,9) y más del doble de calcificaciones intrarrenales (4,6 frente a 1,8) [68]. Normalmente, los túbulos renales distales secretan ácido y reabsorben bicarbonato para mantener el equilibrio ácido-base en el cuerpo. En la ATRD, esta función está comprometida, lo que resulta en una menor excreción de ácido y una menor reabsorción de bicarbonato. El resultado es una orina más alcalina y acidosis metabólica, porque el cuerpo no puede eliminar eficazmente el exceso de ácido mediante la orina. [69]. La acidosis metabólica inhibe la reabsorción tubular distal de calcio, provocando hipercalciuria. Además, el hueso actúa como amortiguador intercambiando hidrogeniones por sales de calcio, contribuyendo también a la hipercalciuria [69]. Asimismo, la acidosis metabólica aumenta la reabsorción tubular proximal de citrato, provocando hipocitraturia severa nivel urinario (<100 mg/día). La hipocitraturia, junto con el pH urinario alcalino persistente, favorecen la precipitación de fosfato cálcico [69] [69]. Asimismo, la hipopotasemia asociada a la ATRD también contribuye a reducir la excreción de citrato [67] [69].

## MICROBIOMA INTESTINAL

La composición del microbioma intestinal de los formadores de cálculos renales difiere de la de individuos sanos, observándose una menor diversidad bacteriana y disminución en la población de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta [70] [71]. Diversos estudios han demostrado que el microbioma puede modular los niveles biodisponibles y la absorción de varias vitaminas relacionadas con la litogénesis, incluyendo las vitaminas A, B6, C, D, E y K. Por ejemplo, el microbioma intestinal es capaz de sintetizar vitaminas B6 y K2 endógenamente [72] [73]. Asimismo, influye en la captación intestinal de vitamina C, y transforma distintos vitámeros de las vitaminas A y D. Algunas bacterias intestinales, principalmente patógenas, poseen el grupo de genes “ula” que permite el uso y transformación del ácido ascórbico (vitamina C) en otros metabolitos potencialmente litogénicos [74] [75]. Otro factor relevante es la integridad de la barrera intestinal, la cual se ve beneficiada por la vitamina A previniendo la translocación de lipopolisacáridos bacterianos y oxalato dietario al torrente sanguíneo [76]. En este proceso litogénico también se ha prestado interés a un microorganismo en específico: *Oxalobacter formigenes*. Esta es una bacteria Gram negativa anaerobia presente en el tracto gastrointestinal del 40% al 77% de la población adulta [77]. *O. formigenes* metaboliza el oxalato a formiato y CO<sub>2</sub>, para generar ATP, mediante las enzimas formil CoA transferasa y oxalil CoA descarboxilasa, respectivamente. También se plantea que *O. formigenes* podría reducir la excreción urinaria de oxalato no solo por reducir la absorción intestinal, sino también estimulando la secreción de oxalato en el colon [77]. La ausencia de esta bacteria se ha relacionado con mayor absorción intestinal de oxalato, hiperoxaluria y mayor riesgo litogénico. Estudios han demostrado menor presencia de *O. formigenes* en pacientes con litiasis renal, sugiriendo que este microorganismo podría proteger contra la formación de cálculos al reducir la excreción urinaria de oxalato. En este contexto, el uso de antibióticos como quinolonas, macrólidos, tetraciclinas y metronidazol, podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de cálculos renales [77]. Si bien se ha avanzado en dilucidar la implicancia del microbioma intestinal en la formación de cálculos renales, aún faltan estudios que esclarezcan cambios funcionales en el metabolismo bacteriano entre formadores y no formadores de cálculos, y la contribución de bacterias comensales en la absorción y efectos fisiológicos de las vitaminas relacionadas con este problema de salud [74].

## HORMONAS SEXUALES

La evidencia actual apunta a que no parece haber una asociación independiente entre los niveles de hormonas sexuales y la presencia de nefrolitiasis. Aunque se ha mostrado que los niveles de testosterona y estradiol están disminuidos en pacientes con antecedente de cálculos renales, es probable que esto se deba a comorbilidades asociadas a ambas condiciones [78].

## FACTORES PROTECTORES

## DIETA

El riesgo de cálculos renales disminuye significativamente ante una ingesta elevada de frutas, fibra dietética y verduras [79]. Se describe que una ingesta regular de dietas naturales ricas en plantas podría aumentar el pH y el volumen de la orina. Por otro lado, también aumentarían las cantidades de inhibidores de cálculos como fitato, citrato, potasio y magnesio [80]. Una ingesta equilibrada de calcio dietético es protectora contra la nefrolitiasis al reducir la biodisponibilidad intestinal de oxalato y su excreción urinaria. Se recomienda una ingesta de calcio dietético de 1000-1200 mg/día y la no restricción de calcio [26]. También se recomienda no exceder a una ingesta de proteína animal entre 0,8 a 1,0 g por kg por día [79] [81]. Los ácidos grasos omega-3 pueden reducir la excreción urinaria de calcio y oxalato [81]. Como medida preventiva, también debería disminuirse el consumo de alimentos ricos en oxalato que ya fueron descritos [43].

## VITAMINA B12

Se ha encontrado que niveles más altos de ingesta de vitamina B12 se asocian con una menor prevalencia de litiasis renal. En un análisis por cuartiles, el cuarto cuartil de ingesta de vitamina B12 (5.84-62.71 mcg/día) se muestra un 35.9% menos de probabilidades de litiasis renal comparado con el primer cuartil (0-1.91 mcg/día). Esto evidencia que existe una asociación inversa entre los niveles de ingesta de vitamina B12 y el riesgo de litiasis renal, sin embargo, se necesitan más estudios para establecer la causalidad [82].

## SUPLEMENTACIÓN DE CITRATO

Los suplementos con citrato son útiles para los cálculos de calcio, de ácido úrico y cálculos de cistina. La sal preferida para la suplementación es el citrato de potasio, con una dosis recomendada entre 5 a 12 g por día. La dosis inicial debe ser de 9 g por día, tomada dentro de los 30 minutos posteriores a cada comida (3 dosis) [83] [84]. Algunos estudios reportan a la limonada sin azúcar como una alternativa más sabrosa y menos costosa a la suplementación con citrato. A pesar de que no existe evidencia directa de su eficacia para prevenir la recurrencia de cálculos mediante este mecanismo, la dilución del jugo de limón en agua podría ayudar a los pacientes a cumplir con la ingesta de líquidos para mantener una diuresis adecuada [83]. Por otro lado, un ensayo clínico aleatorio cruzado con 22 pacientes evaluó el efecto del consumo de jugo de limón y tomate como fuente de citrato en la formación de cristales en la orina de pacientes con cálculos de oxalato de calcio. En los resultados se evidencia una menor densidad óptica (una medida de la formación de cristales) y una disminución en la cantidad de calcio excretada en la orina. Esto sugeriría que hubo una mayor cantidad de citrato que formó complejos con el calcio, lo que lo vuelve más soluble [85].

## LÍQUIDOS

Una adecuada ingesta de líquidos es la medida nutricional más importante para prevenir tanto la formación como la recurrencia de nefrolitiasis. Para la mayoría de tipos de cálculos, se recomienda ingerir entre 2.5 L/d y 3L/d para



garantizar un volumen urinario entre 2 L/d a 2.5 L/d, excepto para los cristales de cistina, donde se recomienda al menos producir un volumen urinario de 3 L/d [47] [83]. Las bebidas con bicarbonato, como el agua mineral rica en bicarbonato, pueden aumentar el pH urinario y la excreción de citrato, reduciendo el riesgo de cálculos de oxalato de calcio y ácido úrico (81). Respecto a la ingesta de alcohol, se ha encontrado que el consumo de alcohol puro  $\geq 30$ g/día se asocia con un menor riesgo de nefrolitiasis en comparación con no beber nunca, no obstante, no se ha evidenciado una reducción adicional del riesgo con un consumo más alto de alcohol [86]. Su asociación protectora podría basarse en el efecto diurético de este e inhibición de la vasopresina. Además, algunos tipos de alcohol, como el vino tinto, contienen antioxidantes que pueden proteger contra el daño por oxalato [86]. Sin embargo, el consumo excesivo de alcohol, sobre todo asociado a la frecuencia, podría aumentar el riesgo de nefrolitiasis al promover la formación de metabolitos de ácido úrico y el daño oxidativo al tejido renal [87]. Por lo tanto, de manera general, no se recomienda el consumo de alcohol para reducir el riesgo de cálculos, dado los otros efectos adversos [86] [87]. La ingesta alta de café, a pesar de aumentar la excreción de calcio en la orina, debido a efecto diurético y natriurético a través de la cafeína reduce el riesgo de nefrolitiasis [79]. También se respaldan estas afirmaciones al demostrar que un aumento genéticamente predicho del consumo de café y cafeína se asociaría con un menor riesgo de nefrolitiasis [88]. El té verde, que, si bien es una fuente de oxalato, se ha asociado inversamente con esta enfermedad [43].

### ESTILOS DE VIDA ACTIVIDAD FÍSICA

Al ser la obesidad y el sobrepeso factores de riesgo, se recomienda bajar de peso y mantener un IMC adecuado para reducir el riesgo de cálculos renales [43]. Un mayor nivel de actividad física produce una disminución leve, pero no significativa, del riesgo de nefrolitiasis [79].

### MEDICAMENTOS

Los diuréticos tiazídicos y el alopurinol, al igual que los suplementos de citrato, son eficaces para prevenir los cálculos de calcio que reaparecen a pesar de la modificación del estilo de vida, incluso en ausencia de hiperuricemia, acidosis urinaria o hiperuricosuria [83] [84]. La eficacia de los diuréticos tiazídicos se ha evidenciado únicamente con dosis altas (hidroclorotiazida, 50 mg por día; clortalidona, 25 a 50 mg por día; indapamida, 2,5 mg por día) [83] [89]. No se recomienda su uso a largo plazo por sus posibles efectos adversos, aunque, si su uso es inevitable, se recomienda considerar la administración de suplementos de potasio [43]. El alopurinol debe iniciarse con 100 mg al día en dosis única y gradualmente incrementar hasta 100 mg tres veces al día [83].

### PREPARADOS DE MEDICINA ALTERNATIVA Y COMPLEMENTARIA (CAM)

La mayoría de los suplementos dietéticos, que afirman tratar o prevenir cálculos renales, contienen ingredientes con evidencia científica conflictiva o nula que respalde sus afirmaciones [90]. Los preparados de CAM suelen consistir en

una mezcla de diferentes moléculas, a menudo incluyendo alcalinos, con diferentes mecanismos de acción potenciales. Incluso cuando se informan resultados favorables, no se puede evaluar el papel de las moléculas individuales [90]. Dentro de los principales productos estudiados tenemos a *Rubus idaeus* (frambuesa), *Rubia cordifolia* (manjistha), *Petroselinum crispum* (perejil), *Pistacia lentiscus*, *Solanum xanthocarpum* (berenjena thai), *Urtica dioica* (ortiga), *Dolichos biflorus* (haba caballar), *Ammi visnaga* (khella baladi), *Nigella sativa* (semilla de nigella), *Hibiscus sabdariffa* (roselle), *Origanum vulgare* (orégano), *Berberis vulgaris* (berberina), *Apium graveolens* (apio), *Raphanus sativus* (rábano), *Herniaria hirsuta* (herniaria), *Crocus sativus* (azafrán), *Asparagus racemosus* (shatavari), *Curcuma longa* (cúrcuma), *Adiantum capillus-veneris* (cabello de Venus) [80] [91]. De manera general, se atribuye a estos productos efecto diurético, antioxidante relajación muscular de las vías urinarias, reducción de calcio y oxalato urinario, inhibición de la cristalización, nucleación y agregación, reducción del tamaño de los cálculos, antiinflamatorio, aumento de la excreción de citrato, regulación del pH. Sin embargo, los estudios con estos productos han sido realizados en animales o in vitro, por lo que no cuentan con estudios en humanos para confirmar la eficacia y seguridad de estos agentes dietéticos en pacientes con cálculos renales [80] [91]. Por otro lado *Agropyron repens* (grama), *Dolichos biflorus* (gramo de caballo), *Hibisco sabdariffa* (flor de jamaica), *Punica granatum* (granada) y *Phyllanthus niruri* (chancapiedra) se encuentran entre las plantas cuya eficacia ha sido estudiada mediante ensayos clínicos, pero, son necesarios más estudios rigurosos para obtener resultados mejor concluyentes, así como para revelar los mecanismos moleculares y celulares [80]. En general, la evidencia limitada impide recomendar los productos CAM en la práctica clínica diaria para la prevención de cálculos renales [80] [91].

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés, en relación al presente artículo

### Referencias

- [1] Khan SR, Pearle MS, Robertson WG, Gambaro G, Canales BK, Doizi S, et al. Kidney stones. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Feb;2:16008.
- [2] Lieske JC, Rule AD, Krambeck AE, Williams JC, Bergstralh EJ, Mehta RA, et al. Stone composition as a function of age and sex. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Dec;9(12):2141-6.
- [3] Siener R, Herwig H, Rüdiger J, Schaefer RM, Lossin P, Hesse A. Urinary stone composition in Germany: results from 45,783 stone analyses. *World J Urol*. 2022 Jul;40(7):1813-20.
- [4] Stamatelou K, Goldfarb DS. Epidemiology of Kidney Stones. *Healthcare (Basel)*. 2023 Feb;11(3):424.
- [5] Romero V, Akpınar H, Assimos DG. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Rev Urol*. 2010;12(2-3):e86-96.

- [6] Scales CD, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS, Urologic Diseases in America Project. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol*. 2012 Jul;62(1):160-5.
- [7] Skolarikos A, Jung H, Neisius A, Petřík A, Somani B, Tailly T, et al. EAU GUIDELINES ON UROLITHIASIS. 2023. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/urolithiasis>.
- [8] Chewcharat A, Curhan G. Trends in the prevalence of kidney stones in the United States from 2007 to 2016. *Urolithiasis*. 2021 Feb;49(1):27-39.
- [9] Chen Z, Prosperi M, Bird VY. Prevalence of kidney stones in the USA: The National Health and Nutrition Evaluation Survey. *Journal of Clinical Urology*. 2019 Jul;12(4):296-302. Publisher: SAGE Publications. Available from: <https://doi.org/10.1177/2051415818813820>.
- [10] Tundo G, Vollstedt A, Meeks W, Pais V. Beyond Prevalence: Annual Cumulative Incidence of Kidney Stones in the United States. *J Urol*. 2021 Jun;205(6):1704-9.
- [11] Edvardsson VO, Indridason OS, Haraldsson G, Kjartansson O, Palsson R. Temporal trends in the incidence of kidney stone disease. *Kidney Int*. 2013 Jan;83(1):146-52.
- [12] Domínguez EH, Restrepo Valencia CA, Rendón Valencia JF, Aguirre Arango JV. Descripción de las características sociodemográficas y clínicas de pacientes con litiasis renal. *Revista Colombiana de Nefrología*. 2022 Apr;9(1). Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S2500-50062022000100201&lng=en&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2500-50062022000100201&lng=en&nrm=iso&tlng=es).
- [13] García-Perdomo HA, Benavidez Solarte P, Posada España P. Fisiopatología asociada a la formación de cálculos en la vía urinaria. *Revista Urología Colombiana*. 2016;XXV(2):109-17. Publisher: Sociedad Colombiana de Urología. Available from: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=149146287008>.
- [14] Amado Tineo JP, Huamaní Taype W, García Ayala R, Rodríguez Gonzales R. Características y evolución de pacientes con litiasis urinaria en emergencia de un hospital terciario. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*. 2020 Sep;20(4). Available from: <https://inicib.urp.edu.pe/rfmh/vol20/iss4/13>.
- [15] Aquino Ramirez JE. Unidades Hounsfield en pacientes formadores y no formadores de Nefrolitiasis atendidos en el servicio de Tomografía de una Clínica Privada en el año 2018 Lima - Peru; 2019.
- [16] Tairo Cerrón CE. Características clínicas, métodos Diagnósticos y manejo quirúrgico de la urolitiasis en pacientes atendidos en el servicio de urología del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza en el periodo. Perú: Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa; 2018.
- [17] Taype-Huamaní W, Ayala-García R, Rodríguez-Gonzales R, Amado-Tineo J. Características y evolución de pacientes con litiasis urinaria en emergencia de un hospital terciario: Characteristics and evolution of patients with urinary lithiasis in a tertiary hospital emergency. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*. 2020 Aug;20(4). Number: 4. Available from: <https://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH/article/view/2922>.
- [18] Khalili P, Jamali Z, Sadeghi T, Esmaili-Nadimi A, Mohamadi M, Moghadam-Ahmadi A, et al. Risk factors of kidney stone disease: a cross-sectional study in the southeast of Iran. *BMC Urol*. 2021 Oct;21(1):141.
- [19] Cicerello E, Mangano MS, Cova G, Ciaccia M. Changing in gender prevalence of nephrolithiasis. *Urologia*. 2021 May;88(2):90-3.
- [20] Scales CD, Curtis LH, Norris RD, Springhart WP, Sur RL, Schulman KA, et al. Changing gender prevalence of stone disease. *J Urol*. 2007 Mar;177(3):979-82.
- [21] Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA*. 2016 Jun;315(21):2284-91.
- [22] Kellerman R, Rakel D. Nephrolithiasis. In: *Conn's Current Therapy 2023*. 1st ed.; 2022. Available from: <https://shop.elsevier.com/books/conns-current-therapy-2023/kellerman/978-0-443-10561-6>.
- [23] Shastri S, Patel J, Sambandam KK, Lederer ED. Kidney Stone Pathophysiology, Evaluation and Management: Core Curriculum 2023. *Am J Kidney Dis*. 2023 Nov;82(5):617-34.
- [24] Ryall RL. Urinary inhibitors of calcium oxalate crystallization and their potential role in stone formation. *World J Urol*. 1997;15(3):155-64.
- [25] Gilbert SJ, Weiner DE, Bombardieri AS, M D Perazella MA, M D Rifkin DE. Nephrolithiasis. In: *National Kidney Foundation's Primer on Kidney Diseases*. 8th ed. Elsevier Science Health Science; 2022. .
- [26] Bargagli M, Ferraro PM, Vittori M, Lombardi G, Gambaro G, Somani B. Calcium and Vitamin D Supplementation and Their Association with Kidney Stone Disease: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021 Dec;13(12):4363.
- [27] Devi AT, Nagaraj R, Prasad A, Lakkappa DB, Zameer F, Nagalingaswamy NPM. Nephrolithiasis: Insights into Biomimetics, Pathogenesis, and Pharmacology. *Clinical Complementary Medicine and Pharmacology*. 2023 Jun;3(2):100077. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772371222000572>.
- [28] Van de Perre E, Bazin D, Estrade V, Boudierlique E, Wissing KM, Daudon M, et al. Randall's plaque as the origin of idiopathic calcium oxalate stone formation: an update. *Comptes rendus Chimie*. 2022;25(S1):373-91. Available from: <http://>

//www.scopus.com/inward/record.url?scp=85114101750&partnerID=8YFLogxK.

- [29] Finlayson B. Physicochemical aspects of urolithiasis. *Kidney Int.* 1978 May;13(5):344-60.
- [30] D' Ambrosio V, Ferraro PM, Lombardi G, Friso S, Gambaro G. Unravelling the Complex Relationship between Diet and Nephrolithiasis: The Role of Nutrigenomics and Nutrigenetics. *Nutrients.* 2022 Nov;14(23):4961. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9739708/>.
- [31] Taylor EN, Fung TT, Curhan GC. DASH-Style Diet Associates with Reduced Risk for Kidney Stones. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2009 Oct;20(10):2253. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2754098/>.
- [32] Pricop C, Ivănuță M, Stan A, Anton-Păduraru DT, Radavoi GD, Jinga V, et al. Correlations between stones composition, dietary and comorbidities context of the lithiasic patient. *Romanian Journal of Morphology and Embryology.* 2021 Apr;61(4):1227. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8343589/>.
- [33] Siener R, Löhr P, Hesse A. Urinary Risk Profile, Impact of Diet, and Risk of Calcium Oxalate Urolithiasis in Idiopathic Uric Acid Stone Disease. *Nutrients.* 2023 Jan;15(3):572.
- [34] Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D, Stampfer MJ. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med.* 1997 Apr;126(7):497-504.
- [35] Sorensen MD, Kahn AJ, Reiner AP, Tseng TY, Shikany JM, Wallace RB, et al. Impact of nutritional factors on incident kidney stone formation: a report from the WHI OS. *J Urol.* 2012 May;187(5):1645-9.
- [36] Curhan GC, Willett WC, Knight EL, Stampfer MJ. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in younger women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med.* 2004 Apr;164(8):885-91.
- [37] Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in men: new insights after 14 years of follow-up. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Dec;15(12):3225-32.
- [38] Meschi T, Nouvenne A, Ticinesi A, Prati B, Guerra A, Allegri F, et al. Dietary habits in women with recurrent idiopathic calcium nephrolithiasis. *Journal of Translational Medicine.* 2012 Mar;10:63. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3337252/>.
- [39] Ticinesi A, Nouvenne A, Maalouf NM, Borghi L, Meschi T. Salt and nephrolithiasis. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 Jan;31(1):39-45.
- [40] Stoller ML, Chi T, Eisner BH, Shami G, Gentle DL. Changes in urinary stone risk factors in hypocitraturic calcium oxalate stone formers treated with dietary sodium supplementation. *J Urol.* 2009 Mar;181(3):1140-4.
- [41] Borghi L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggiore U, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med.* 2002 Jan;346(2):77-84.
- [42] Siener R, Hönow R, Seidler A, Voss S, Hesse A. Oxalate contents of species of the Polygonaceae, Amaranthaceae and Chenopodiaceae families. *Food Chemistry.* 2006 Jan;98(2):220-4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814605004826>.
- [43] Peerapen P, Thongboonkerd V. Kidney Stone Prevention. *Adv Nutr.* 2023 May;14(3):555-69.
- [44] Ferraro PM, Taylor EN, Gambaro G, Curhan GC. Dietary and Lifestyle Risk Factors Associated with Incident Kidney Stones in Men and Women. *J Urol.* 2017 Oct;198(4):858-63.
- [45] Ferraro PM, Bargagli M, Trinchieri A, Gambaro G. Risk of Kidney Stones: Influence of Dietary Factors, Dietary Patterns, and Vegetarian-Vegan Diets. *Nutrients.* 2020 Mar;12(3):779.
- [46] Ferraro PM, Mandel EI, Curhan GC, Gambaro G, Taylor EN. Dietary Protein and Potassium, Diet-Dependent Net Acid Load, and Risk of Incident Kidney Stones. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016 Oct;11(10):1834-44.
- [47] Siener R. Nutrition and Kidney Stone Disease. *Nutrients.* 2021 Jun;13(6):1917.
- [48] Ticinesi A, Nouvenne A, Borghi L, Meschi T. Water and other fluids in nephrolithiasis: State of the art and future challenges. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017 Mar;57(5):963-74.
- [49] Ferraro PM, Taylor EN, Gambaro G, Curhan GC. Soda and other beverages and the risk of kidney stones. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Aug;8(8):1389-95.
- [50] Domrongkitchaiporn S, Sopassathit W, Stitchantrakul W, Prapaipanich S, Ingsathit A, Rajatanavin R. Schedule of taking calcium supplement and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2004 May;65(5):1835-41.
- [51] Reid IR, Bolland MJ. Controversies in medicine: the role of calcium and vitamin D supplements in adults. *Med J Aust.* 2019 Nov;211(10):468-73.
- [52] Chiodini I, Bolland MJ. Calcium supplementation in osteoporosis: useful or harmful? *Eur J Endocrinol.* 2018 Apr;178(4):D13-25.
- [53] Letavernier E, Daudon M. Vitamin D, Hypercalciuria and Kidney Stones. *Nutrients.* 2018 Mar;10(3):366.
- [54] Lin BB, Huang RH, Lin BL, Hong YK, Lin ME, He XJ. Associations between nephrolithiasis and diabetes mellitus, hypertension and gallstones: A meta-analysis of cohort studies. *Nephrology (Carlton).* 2020 Sep;25(9):691-9.

- [55] Spatola L, Ferraro PM, Gambaro G, Badalamenti S, Dauriz M. Metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: insulin resistance in focus. *Metabolism*. 2018 Jun;83:225-33.
- [56] Li H, Klett DE, Littleton R, Elder JS, Sammon JD. Role of insulin resistance in uric acid nephrolithiasis. *World Journal of Nephrology*. 2014 Nov;3(4):237. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4220356/>.
- [57] Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005 Apr;365(9468):1415-28.
- [58] Chang CW, Ke HL, Lee JI, Lee YC, Jhan JH, Wang HS, et al. Metabolic Syndrome Increases the Risk of Kidney Stone Disease: A Cross-Sectional and Longitudinal Cohort Study. *Journal of Personalized Medicine*. 2021 Nov;11(11):1154. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8622125/>.
- [59] Bell DSH. Beware the low urine pH—the major cause of the increased prevalence of nephrolithiasis in the patient with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Apr;14(4):299-303.
- [60] Li W, Yang X. Research Progress of Triglyceride Glucose Product Index and Insulin Resistance in Renal Disease. *Advances in Clinical Medicine*. 2022 Jan;12:3550-8.
- [61] Rahman IA, Nusaly IF, Syahrir S, Nusaly H, Mansyur MA. Association between metabolic syndrome components and the risk of developing nephrolithiasis: A systematic review and bayesian meta-analysis. *F1000Res*. 2021;10:104.
- [62] Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA*. 2005 Jan;293(4):455-62.
- [63] Jiang H, Li L, Liu J, Xu B, Chen S, Zhu W, et al. Triglyceride–Glucose Index as a Novel Biomarker in the Occurrence of Kidney Stones: A Cross-Sectional Population-Based Study. *International Journal of General Medicine*. 2021 Sep;14:6233. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8487863/>.
- [64] Yin S, Yang Z, Zhu P, Du Z, Yu X, Tang T, et al. Association between added sugars and kidney stones in U.S. adults: data from National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2018. *Front Nutr*. 2023 Aug;10. Publisher: Frontiers. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/nutrition/articles/10.3389/fnut.2023.1226082/full>.
- [65] Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Lillo JL, Grases F, Schold JD, Kuwabara M, et al. Fructose increases risk for kidney stones: potential role in metabolic syndrome and heat stress. *BMC Nephrology*. 2018 Nov;19(1):315. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1105-0>.
- [66] Perazella MA. Renal vulnerability to drug toxicity. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Jul;4(7):1275-83.
- [67] Sromicki J, Kacł G, Föhl M, Hess B. Prospective long-term evaluation of incomplete distal renal tubular acidosis in idiopathic calcium nephrolithiasis diagnosed by low-dose NH<sub>4</sub>Cl loading – gender prevalences and impact of alkali treatment. *Journal of Nephrology*. 2022 Jan;35(6):1619. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9300500/>.
- [68] Valle E, Mesías N. Acidosis tubular renal y litiasis renal. 2017 Sep;37:1-5.
- [69] Fuster DG, Moe OW. Incomplete Distal Renal Tubular Acidosis and Kidney Stones. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018 Jul;25(4):366-74.
- [70] Al K. Characterizing the Role of the Microbiome in Kidney Stone Disease. Electronic Thesis and Dissertation Repository. 2020 Jun. Available from: <https://ir.lib.uwo.ca/etd/7122>.
- [71] Stanford J, Charlton K, Stefoska-Needham A, Ibrahim R, Lambert K. The gut microbiota profile of adults with kidney disease and kidney stones: a systematic review of the literature. *BMC Nephrol*. 2020 Jun;21(1):215.
- [72] Magnúsdóttir S, Ravcheev D, de Crécy-Lagard V, Thiele I. Systematic genome assessment of B-vitamin biosynthesis suggests co-operation among gut microbes. *Front Genet*. 2015;6:148.
- [73] Daisley BA, Koenig D, Engelbrecht K, Doney L, Hards K, Al KF, et al. Emerging connections between gut microbiome bioenergetics and chronic metabolic diseases. *Cell Reports*. 2021 Dec;37(10):110087. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124721015783>.
- [74] Chmiel JA, Stuivenberg GA, Al KF, Akouris PP, Razvi H, Burton JP, et al. Vitamins as regulators of calcium-containing kidney stones - new perspectives on the role of the gut microbiome. *Nat Rev Urol*. 2023 Oct;20(10):615-37.
- [75] Afzal M, Shafeeq S, Henriques-Normark B, Kuipers OP. UlaR activates expression of the ula operon in *Streptococcus pneumoniae* in the presence of ascorbic acid. *Microbiology (Reading)*. 2015 Jan;161(Pt 1):41-9.
- [76] Chen P, Soares AM, Lima AAM, Gamble MV, Schorling JB, Conway M, et al. Association of vitamin A and zinc status with altered intestinal permeability: analyses of cohort data from northeastern Brazil. *J Health Popul Nutr*. 2003 Dec;21(4):309-15.
- [77] Mehta M, Goldfarb DS, Nazzal L. The role of the microbiome in kidney stone formation. *Int J Surg*. 2016 Dec;36(Pt D):607-12.
- [78] Nackeeran S, Katz J, Ramasamy R, Marcovich R. Association between sex hormones and kidney stones: analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey. *World J Urol*. 2021 Apr;39(4):1269-75.
- [79] Lin BB, Lin ME, Huang RH, Hong YK, Lin BL, He XJ. Dietary and lifestyle factors for primary prevention of

nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2020 Jul;21(1):267.

- [80] Nirumand MC, Hajjalyani M, Rahimi R, Farzaei MH, Zingue S, Nabavi SM, et al. Dietary Plants for the Prevention and Management of Kidney Stones: Preclinical and Clinical Evidence and Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2018 Mar;19(3):765.
- [81] Siener R. Can the manipulation of urinary pH by beverages assist with the prevention of stone recurrence? *Urolithiasis.* 2016 Feb;44(1):51-6.
- [82] Liu c, Wang B, Wang H, Guo Z, Wang S, Wang Y, et al. Associations of Vitamin B12 intake With kidney stone prevalence; 2022.
- [83] Fontenelle LF, Sarti TD. Kidney Stones: Treatment and Prevention. *Am Fam Physician.* 2019 Apr;99(8):490-6.
- [84] Phillips R, Hanchanale VS, Myatt A, Somani B, Nabi G, Biyani CS. Citrate salts for preventing and treating calcium containing kidney stones in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Oct;2015(10):CD010057.
- [85] Gopala SK, Joe J, Chandran J. Effects of lemon-tomato juice consumption on crystal formation in the urine of patients with calcium oxalate stones: A randomized crossover clinical trial. *Curr Urol.* 2023 Mar;17(1):25-9.
- [86] Wang H, Fan J, Yu C, Guo Y, Pei P, Yang L, et al. Consumption of Tea, Alcohol, and Fruits and Risk of Kidney Stones: A Prospective Cohort Study in 0.5 Million Chinese Adults. *Nutrients.* 2021 Mar;13(4):1119.
- [87] Yang S, Tan W, Wei B, Gu C, Li S, Wang S. Association between alcohol and urolithiasis: a mendelian randomization study. *Urolithiasis.* 2023 Aug;51(1):103. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00240-023-01472-0>.
- [88] Yuan S, Larsson SC. Coffee and Caffeine Consumption and Risk of Kidney Stones: A Mendelian Randomization Study. *Am J Kidney Dis.* 2022 Jan;79(1):9-14.e1.
- [89] Qaseem A, Dallas P, Forcica MA, Starkey M, Denberg TD, Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Dietary and pharmacologic management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2014 Nov;161(9):659-67.
- [90] Cupisti A, Giannese D, D'Alessandro C, Benedetti A, Panichi V, Alfieri C, et al. Kidney Stone Prevention: Is There a Role for Complementary and Alternative Medicine? *Nutrients.* 2023 Feb;15(4):877. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9959749/>.
- [91] Rasool M, Mousa T, Alhamadani H, Ismael A. Therapeutic potential of medicinal plants for the management of renal stones: A review. *Baghdad Journal of Biochemistry and Applied Biological Sciences.* 2022 Jun;3(02):69-98. Available from: <https://bjbabs.org/index.php/bjbabs/article/view/133>.