



TEMA 2-2020:

Nefrolitiasis: Una revisión actualizada

Recibido: 02/06/2020

Aceptado: 18/08/2020

¹ Álvaro Adolfo Herrera Muñoz
² Nicole A. Álvarez Cedeño
³ Reynor Jiménez Salazar
⁴ Isabel Esther Morelli Martínez
⁵ Eduardo David Ruiz Salgado
⁶ Valeria Salazar Cedeño
⁷ Génesis María Soto Chaves

¹ Médico especialista en Medicina Interna y Nefrología. Universidad de Costa Rica. Hospital San Juan de Dios. Servicio de Nefrología.

^{2,3,4,5,6,7} Bachiller en Ciencias Médicas. Estudiante de Licenciatura en Medicina y Cirugía. Universidad de Costa Rica
 alvareznic11@gmail.com, docjime@gmail.com, isamm1312@hotmail.com, eduardo97r@hotmail.com,
 valeria.salazar10@gmail.com, genesissch0796@gmail.com.

Resumen

Los cálculos renales son concreciones de diferentes sales minerales incorporadas en una matriz orgánica, que se originan en el riñón o en las vías urinarias superiores. Existen diferentes tipos según su componente principal, siendo los cálcicos los de mayor prevalencia. La incidencia es mayor en hombres de edad media y tienen un alto riesgo de recurrencia. Entre los factores de riesgo más importantes están las alteraciones en la concentración urinaria de minerales, el síndrome metabólico y el bajo consumo de agua. La tríada clásica de dolor, hematuria y bacteriuria constituye la manifestación clínica más frecuente; sin embargo, la mayoría de los casos son asintomáticos. El gold standard para el diagnóstico es la tomografía axial computarizada (TAC) sin medio de contraste. Respecto al tratamiento, este incluye el abordaje farmacológico con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y manejo quirúrgico según el tipo de lito. Entre las complicaciones más importantes están la insuficiencia renal aguda (IRA) y la enfermedad renal crónica (ERC), las cuales provocan importante morbilidad y mortalidad; por lo cual su prevención mediante una correcta hidratación, dieta hiposódica, reducción del consumo de proteína animal y el consumo normal de calcio es de vital importancia.

Palabras claves

Nefrolitiasis; cálculos renales; cólico renoureteral; enfermedad renal crónica; síndrome metabólico.

Abstract

Kidney stones are solid accumulations of different mineral salts incorporated into an organic matrix, which originate in the kidney or upper urinary tract. There are different types according to their main component, with calcium being the most prevalent. The incidence is higher in middle-aged men, which also have a higher risk of recurrence. Among the most important risk factors are alterations in the urinary concentration of minerals, metabolic syndrome and low water consumption. The most frequent clinical manifestations are pain, hematuria and bacteriuria; however, the majority of cases are asymptomatic. The gold standard for diagnosis is computerized axial tomography (CAT) scan without contrast. Regarding treatment, it includes the pharmacological approach with nonsteroidal anti-inflammatory (NSAIDs) drugs and surgical management according to the type of kidney stone. Two of the most important complications are acute renal failure and chronic kidney disease, which cause significant morbidity and mortality; making prevention through proper hydration, low sodium and reduced animal protein intake and a normal calcium level diet vital for clinical management.

Key words

Nephrolithiasis; kidney stones; renal colic; chronic kidney disease; metabolic syndrome.

Introducción

La nefrolitiasis es una importante causa de morbilidad en pacientes en edad laboral, lo cual representa un alto impacto social y económico. Además, puede ser manifestación o causa de otras enfermedades, dentro de las cuales destacan el síndrome metabólico y la ERC (1).

A pesar de los avances en técnicas urológicas y de tratamiento farmacológico, no se ha logrado modificar la historia natural de la enfermedad, por lo cual la prevención sigue siendo fundamental en pacientes de alto riesgo al igual que en aquellos con historia previa de cálculos renales, donde la recurrencia es la regla más que la excepción (2)

Mediante esta revisión bibliográfica se busca abordar las generalidades de la patología, su tratamiento y sus complicaciones con la finalidad de mejorar su entendimiento y sobre todo su prevención.

Generalidades

Los cálculos o litos renales son concreciones de diferentes sales minerales incorporadas en una matriz orgánica, que se originan en el riñón o en las vías urinarias superiores (1).

Según su componente principal, pueden ser clasificados en diferentes tipos, cada uno de ellos con sus características propias que sirven para dirigir la terapéutica y la prevención.

La gran mayoría de los casos son de causa idiopática; sin embargo, es importante descartar patologías que pueden estar asociadas a la nefrolitiasis y cuyo debut clínico podría ser la formación de un cálculo renal (3). Entre estas patologías se encuentran el hiperparatiroidismo primario, los síndromes paraneoplásicos, la sarcoidosis, la acidosis tubular renal y el síndrome de malabsorción intestinal (1).

Asimismo, se han descrito factores de riesgo como: el antecedente familiar y/o personal de nefrolitiasis, la obesidad, el alto consumo de proteína animal, ciertos medicamentos y el bajo consumo de agua; siendo este último uno de los más importantes (3).

Fisiopatología

La formación de un cálculo renal ocurre debido a un aumento en la concentración de una sal a nivel

urinario, lo cual provoca que su solubilidad se vea excedida y dicha sal precipite (1,4).

Este evento ocurre en cuatro etapas: la sobresaturación de la sal, la formación de un núcleo de cristales, la retención de cristales a nivel de la superficie epitelial y finalmente la formación del cálculo. En este mecanismo fisiopatológico se ven involucradas sustancias potenciadoras e inhibidoras de la litogénesis, cuyos cambios en la concentración urinaria son claves en el desarrollo de los litos (1).

Los principales potenciadores son el bajo volumen urinario, (siendo factor de riesgo para todos los tipos de litos cuando se encuentra $<1.5\text{L/d}$), seguido por la hipercalcemia y la hiperuricemia; mientras que el citrato y el magnesio son los principales inhibidores, por lo cual la hipocitraturia y la hipomagnesuria son también mecanismos litogénicos (1,4).

Tipos de cálculos renales

Existen cinco tipos principales de cálculos renales según su principal componente, en orden de frecuencia: oxalato de calcio, fosfato de calcio, ácido úrico, estruvita y cistina (5).

La orina con $\text{pH} < 5,6$ favorece la formación de cálculos de ácido úrico y cistina; mientras que la orina con $\text{pH} > 6,8$ predispone a los de fosfato de calcio y estruvita. Los cálculos de oxalato de calcio no tienen relación con el pH urinario (1).

Los cálculos cálcicos son el resultado de la interacción entre el calcio filtrado a nivel renal y sustancias como fosfato o carbonato. Los de ácido úrico se relacionan a un alto consumo de carnes rojas, mariscos y enfermedades como gota; mientras que los de estruvita se dan más en mujeres y están asociados a infecciones urinarias (4).

Los cálculos de cistina se dan en $< 2\%$ de los casos y se asocian a patologías específicas, tal es el caso del trastorno genético conocido como cistinuria (1).

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas clasifican a la litiasis en una patología complicada o no complicada y según esto se orienta el abordaje terapéutico (6).

Se define como litiasis no complicada aquella en la que los cálculos no se encuentran encajados en la

vía excretora ni son responsables de infección. Suele ser asintomática, aunque también puede presentarse con hematuria, bacteriuria o dolor crónico atípico en el ángulo costovertebral o flanco que puede o no irradiar a genitales externos y región umbilical (6,7).

Por su parte, la complicada es cuando el lito provoca una obstrucción de la vía excretora o está acompañada de infección. Se presenta con cólico renoureteral, anuria mecánica, destrucción renal y sepsis (6,7).

El cólico renoureteral constituye la manifestación clínica más frecuente y se define como un dolor agudo a nivel lumboabdominal causado por una tensión brusca de la vía excretora proximal a la obstrucción. En estos casos, el encajamiento del lito en la vía urinaria provoca distensión transversal de la misma y retención de orina proximal al lito, generando un aumento de la presión en las cavidades renales y uréter proximal (6).

El aumento de la presión lleva a la estimulación de síntesis de prostaglandinas por parte de la médula renal, aumento del flujo sanguíneo y de la tasa de filtración glomerular (TFG), dando como resultado un empeoramiento del cuadro. Esto explica la indicación de restricción hídrica en estos pacientes (7).

Los cálculos más relacionados a infecciones son los de fosfato de magnesio y amoníaco (estruvita), los cuales se asocian a bacterias como *Proteus*, *Pseudomonas*, *Providencia*, *Klebsiella* y *Staphylococcus*. Sin embargo, todos los cálculos en general predisponen al desarrollo de infecciones secundarias a obstrucción y estasis proximal (6,7).

Diagnóstico

La evaluación inicial se basa en una historia clínica y un examen físico orientado en definir características que permitan estratificar al paciente en alto o bajo riesgo de recurrencia, tales como: tipo y número de litos, gravedad de la presentación, factores predisponentes y causas subyacentes (1).

Este primer abordaje incluye, además del examen general de orina, un examen de sangre con perfil bioquímico que permita valorar la calcemia, fosfatemia y uricemia, además de la creatinina plasmática para determinar falla renal (1,3).

Entre los estudios más específicos se encuentra el análisis de orina de 24 horas, el cual permite valorar

factores predisponentes como un bajo volumen urinario (<1.5 L/d), hiperuricosuria (>600 mg), hipocitraturia, hipomagnesuria, alteración del pH e hipercalcemia (>250 mg)(3).

Asimismo, es importante realizar un análisis del sedimento urinario y un urocultivo para valorar la presencia de hematuria, piuria, nitratos o bacteriuria; además de analizar la composición del lito para definir el tratamiento preventivo (1,3,8).

La primera imagen diagnóstica que se utiliza es el ultrasonido (US) debido a su seguridad y bajo costo. Este permite identificar cálculos localizados en los cálices, pelvis, unión pieloureteral y vesicoureteral, así como la dilatación de las vías urinarias altas (9,10).

A pesar de la utilidad del US, el gold standard para el diagnóstico de nefrolitiasis es la TAC sin medio de contraste, con una sensibilidad y especificidad en un rango entre 98-100%. Este estudio no sólo confirma el diagnóstico, sino que brinda información pronóstica acerca del tratamiento y permite identificar signos secundarios de urolitiasis como engrosamiento de la grasa perirrenal, uréteres dilatados y diferencias en el valor de atenuación del parénquima renal (9,10).

De igual forma, la TAC puede ser indispensable para guiar el manejo invasivo en situaciones especiales, tal es el caso de pacientes con anomalías renales congénitas, ya que proporciona detalles como el número, tamaño y localización de los cálculos; además de valorar la relación del riñón con las estructuras circundantes, lo cual permite delimitar un acceso percutáneo óptimo. En la población pediátrica y en mujeres embarazadas se recomienda utilizar el US Doppler (10).

Para el seguimiento se utiliza la radiografía simple. Se recomienda realizar una imagen control cada 6 meses en pacientes con factores de riesgo o resistente al tratamiento y una cada 2 años en pacientes sin factores de riesgo (9,10).

Tratamiento

La decisión de cuál manejo terapéutico es el mejor va a depender de la sintomatología, la composición y el tamaño de los litos. En el manejo sintomático del dolor se recomienda la utilización de AINEs y el Metamizol. Prescribir antiespasmódicos no muestra ningún beneficio (9).

Según la Asociación Europea de Urología los cálculos inferiores a 10 mm de diámetro, con adecuado control del dolor, pueden tener un manejo conservador en ausencia de fiebre, infección o falla renal(9). En los casos de infección urinaria siempre debe iniciarse la antibioticoterapia, sin embargo, el uso de antibiótico profiláctico perioperatorio no tiene una evidencia clara (9).

En pacientes con hipercalcemia o nefrolitiasis cálcica a repetición, está recomendado el uso de tiazidas. Las posibilidades terapéuticas son: Hidroclorotiazida 25 mg vía oral (VO) BID o 50 mg VO QD, Clortalidona 25 mg VO QD o Indapamida 2.5 mg VO QD; todas se deben complementar con dieta hiposódica para maximizar el efecto hipocalciúrico y limitar las pérdidas de potasio (11).

El seguimiento se lleva a cabo con una orina de 24 horas y un análisis de la natremia a las 4 semanas para valorar la respuesta al tratamiento y vigilar posibles efectos adversos, especialmente la hipokalemia que puede empeorar la hipocitraturia (11).

Respecto al uso de citrato de potasio, está indicado en caso de recurrencia de cálculos de oxalato de calcio; sin embargo, se encuentra asociado a un aumento del riesgo de cristales de fosfato de calcio por lo cual se recomienda monitorizar con US la presencia de cristales radiolúcidos durante la terapia (11).

En el manejo quirúrgico de los litos ureterales, la Asociación Americana de Urología recomienda como primera línea de tratamiento la litotripsia extracorpórea por ondas de choque o la ureteroscopia con litotripsia láser (8).

La nefrolitotomía percutánea es el procedimiento de elección para remover cálculos renales de aproximadamente 2 cm o cálculos obstructivos. Entre sus posibles complicaciones destacan los sangrados y las infecciones (8,9). Es el tratamiento de primera línea de los cálculos en astas de ciervo (estrúvita), en los cuales se ha visto que un manejo conservador tiene una mortalidad de 28% a 10 años y un 36% de riesgo de falla renal (12).

Nefrolitiasis e Insuficiencia Renal

Se ha visto una asociación estadísticamente significativa en múltiples estudios realizados entre la nefrolitiasis y la insuficiencia renal (13).

La relación con el desarrollo de IRA se debe a la deshidratación y sobresaturación de solutos, mientras que la ERC ocurre por precipitación moderada persistente de minerales a nivel tubular (13).

Insuficiencia Renal Aguda

A pesar de que las células tubulares poseen mecanismos fagocíticos para eliminar los cristales depositados; en ocasiones estos fallan y como resultado ocurre la ruptura de la membrana del fagolisosoma, liberando así enzimas proteolíticas las cuales desencadenan mecanismos de citotoxicidad, aumento en las especies reactivas de oxígeno, despolimerización de la actina y liberación de catepsina B (13).

Por su parte, la catepsina B se encarga de la activación del receptor RIPK3, el cual fosforila la MLKL y genera la formación de un complejo necrosómico que ocasiona necroptosis de las células tubulares (13), provocando la instauración de insuficiencia renal de forma aguda.

Además, como consecuencia de esta vía se da la liberación de patrones moleculares de daño (DAMPs) y alarminas, las cuales llevan a la liberación de mediadores inflamatorios que se encargan de perpetuar la necroinflamación mediante la auto-amplificación del asa (13).

Enfermedad Renal Crónica

Corresponde a una complicación grave de la nefrolitiasis y una de las causas principales es atribuida a los litos de estrúvita ligados a procesos infecciosos, de ahí la importancia del tratamiento antibiótico temprano (14).

La prevalencia de nefrolitiasis es un 3,2% entre los pacientes que se dializan y es predictiva en el desarrollo de ERC(15). Asimismo, es importante recordar que la nefrolitiasis tiene asociación con el síndrome metabólico, el cual a su vez es un factor de riesgo(16).

En cuanto a la fisiopatología, esta se explica mediante dos mecanismos: la formación y depósito intersticial de cristales a nivel microscópico, y el lito *per se*. El primer mecanismo se asocia con la presencia de condiciones metabólicas -genéticas que culminan en una obstrucción tubular ya que llevan a: activación molecular del inflamosoma, formación de precipitados en el túbulo colector y mecanismos de extratubación.

Referente a la extratubación, en este mecanismo se depositan los cristales en el intersticio, y gracias a una degeneración de las células epiteliales tubulares y a su interacción con los macrófagos, se originan granulomas cristaloides (13).

En cuanto al lito, el estrés oxidativo tiene un papel importante; sin embargo, el principal mecanismo corresponde a la obstrucción recurrente, ya que el aumento de la presión intratubular ocasiona vasoconstricción y caída de la perfusión renal que lleva a reducción de la TFG y globalmente a isquemia tisular. Esta isquemia persistente conduce a glomeruloesclerosis, atrofia tubular y fibrosis intersticial; y aunado a esto, la litiasis obstructiva recurrente ocasiona que las nefronas restantes inicien una hiperfiltración que, a su vez, incrementa el potencial daño (17).

Nueva perspectiva de la ERC

Debido a que el riñón posee otras funciones como mantener la presión arterial y la homeostasis ácido base, se ha establecido la relevancia en abordar la ERC en estos pacientes no sólo como una disminución en la filtración glomerular, sino como una afectación global de la funcional renal. Ya que no logran mantener un pH urinario que prevenga fenómenos de cristalización dentro de la nefrona; y debido a que la fisiopatología de lito se fundamenta en estos fenómenos, se debe considerar que presentan falla renal. Por lo tanto: la albuminuria, las anormalidades del sedimento urinario, los trastornos electrolíticos, las anomalías estructurales detectadas por imágenes, los hallazgos histopatológicos anormales y la historia de trasplante son criterios de igual importancia para el diagnóstico de ERC (17).

Asociación con Síndrome Metabólico

Según la *International Diabetes Federation* (IDF) el síndrome metabólico corresponde a uno de los grupos de factores de riesgo cardiovascular más importantes. De acuerdo al artículo de Sakhaee(15) donde se realizó una revisión de numerosos estudios epidemiológicos, está demostrada la asociación entre nefrolitiasis, obesidad, hipertensión y enfermedad renal crónica; lo cual señala la importancia de reconocer la litiasis renal como una manifestación de enfermedad sistémica.

Los hallazgos más importantes de los diferentes estudios que respaldan la asociación de la litiasis renal con

el síndrome metabólico son los siguientes(15): el riesgo relativo de formación de litos en hombres es significativamente mayor en hombres con índice de masa corporal (IMC) elevados; los litos infecciosos y de ácido úrico se relacionan con peso corporal aumentado así como a resistencia a la insulina; el riesgo relativo de formación de litos es mayor en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) comparado con pacientes que no la padecen; pacientes formadores de litos de ácido úrico tienen una prevalencia significativamente elevada de diabetes, intolerancia a la glucosa y triglicéridos elevados; la fracción de litos de ácido úrico aumenta progresivamente con IMC.

Relación del pH urinario con el síndrome metabólico

Se ha demostrado una relación inversamente proporcional entre el pH urinario y el aumento de peso corporal. En un estudio transversal se determinó que el pH urinario promedio de orina 24 horas (ajustado por edad, género, aclaramiento de creatinina y sulfato de orina de 24 h) descendía desde 6.15 hasta 5.69 con el aumento en el número de criterios del síndrome metabólico. Esto sugiere que la nefrolitiasis por ácido úrico, una de las más relacionadas con pH ácido, es un desorden sistémico, cuya prevalencia está importantemente ligada a la diabetes mellitus e IMC altos. Por lo tanto, se podría concluir que existe un mecanismo común capaz de influir en formación de litos y el desarrollo de síndrome metabólico (18).

Nefrolitiasis e hipertensión arterial

Se demostró una prevalencia de nefrolitiasis de 1.1% en pacientes con presión arterial normal, comparado con un 13.3% en pacientes con presión arterial alta. Se cree que las alteraciones en el metabolismo del calcio son las que se podrían relacionar tanto con el desarrollo de litiasis renal como con la hipertensión arterial. Además, se sugiere que la hipocitraturia se asocia también al desarrollo de hipertensión (15).

Nefrolitiasis y enfermedad arterial coronaria

Se ha hipotetizado que la nefrolitiasis juega un papel importante en el desarrollo de enfermedad coronaria. Esta idea se apoya en un estudio donde se reportó un aumento del 15% del riesgo de enfermedad arte-

rial coronaria en aquellos pacientes con historia de litos renales, además se asocia un aumento de 16% en el riesgo de infarto al miocardio y 27% de aumento en el riesgo de angina (19).

Prevención

Las medidas se aplican para prevención primaria y secundaria, especialmente en esta última pues es donde más estudios se han realizado. Su importancia radica en que el riesgo de recurrencia es 35-50% en 5 años (20).

Ingesta de fluidos:

Se recomienda 2,5-3L/día(9,11,20). Esto aumenta el volumen urinario, lo cual evita que se concentren cristales en el tracto urinario y por tanto disminuye el riesgo de recurrencia hasta en un 61% (20).

Dieta:

Hay variabilidad en la efectividad de reducción de riesgo según la dieta(9,11,20). Un ejemplo es la reducción de proteína animal y el sodio junto a la ingesta normal de calcio versus la ingesta baja de calcio, lo cual demostró una reducción en el riesgo de recurrencia de un 47.4% (20).

Estilo de vida:

El riesgo de nefrolitiasis (principalmente por uratos) es directamente proporcional al IMC pues se favorece la excreción urinaria de promotores de la litogénesis (calcio, oxalato y urato) y la sobresaturación de uratos en el tracto urinario, y disminuye el pH urinario, por lo que se recomienda mantener un IMC normal (9,21). Además, realizar actividad física semanalmente (sin importar su intensidad) contribuye para disminuir el riesgo de recurrencia por sí sola y para mantener el IMC deseado (22), aunque esta actividad podría favorecer la nefrolitiasis si no se aumenta la ingesta de líquidos concomitantemente (23).

Tabla 1: Recomendaciones dietéticas para la prevención de nefrolitiasis

Evitar	Promover
Oxalato: pimiento, perejil, espinaca, remolacha y cacao.	Frutas y vegetales
Proteína animal: máx. 0,8-1 g/kg/día.	Granos
Sodio: máx. 3-5g.	Fibra
Urato (purinas): máx. 500mg/día.	Calcio: se une al oxalato de la dieta, evitando su reabsorción (1000 – 1200 mg/día)

Fuente: Elaboración propia con base en Türk C, Neisius A, Petrick A, *et al.* *EAU Guidelines on Urolithiasis*. European Association of Urology 2018: 7-30

Fármacos:

Únicamente son necesarios cuando hay factores de alto riesgo para litogénesis, algunos de estos factores son: inicio a edad temprana, antecedentes heredofamiliares, litos formados por urato, síndrome metabólico e hiperparatiroidismo(9). Los fármacos se deben usar según el tipo de lito que se esté sospechando, aunque algunos de los más generales son:

- Alopurinol 100-300 mg/día: cuando hay hiperuricemia e hiperuricosuria.
- Hidroclorotiazida 25-50 mg/día: cuando hay hipercalcemia.
- Calcio suplementario 1.000 mg/día: cuando hay hiperoxaluria entérica.

Conclusiones

La nefrolitiasis es una patología de importancia médica y social debido a que la población de mayor incidencia son los hombres en edad laboral, lo cual tiene un impacto costo económico.

Los cálculos de calcio son por mucho los más frecuentes y su formación se asocia a bajo volumen urinario, hipercalcemia e hipocitratemia. La mayoría son asintomáticos, sin embargo, cuando tienen

manifestaciones clínicas las más importantes son el dolor, la hematuria y la bacteriuria.

Respecto a su abordaje, se deben descartar causas extrarenales, tratar con AINES, valorar el uso de antibióticos ante cuadros infecciosos y decidir tratamiento quirúrgico.

Se ha establecido una relación entre nefrolitiasis y síndrome metabólico, que a futuro podría cambiar el abordaje terapéutico de la enfermedad.

La litiasis renal tiene la capacidad de provocar insuficiencia renal aguda y enfermedad renal crónica, por lo que el abordaje correcto de esta patología es de vital importancia.

Las principales recomendaciones para su prevención son: alta ingesta de líquido, dieta hiposódica, cambios en el estilo de vida e ingesta de cantidades normales de calcio. No se recomienda la ingesta baja en calcio.

Declaración de Conflictos de Interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Referencias

1. González G. Litiasis renal: estudio y manejo endocrinológico. *Rev. Med. Clin. Condes* 2013; 24(5): 798-803.
2. Kasper D, *et al.* Harrison. Principios de Medicina Interna. 2016; 13: 342.
3. Orozco B, Camaggi M. Evaluación metabólica y nutricional en litiasis renal. *Revista Médica Clínica Las Condes* 2010; 21(4): 567-577.
4. Dos Santos V, Burgos F. Litiasis en el origen de insuficiencia renal crónica. *Nefrología* 2005; 25: 82-88.
5. Barquero G, Briceño L. Análisis Metabólico y Químico de la Urolitiasis, en dos Hospitales Centrales de Costa Rica. 2005; 1, 15-24.
6. Calestroupat J, Djelouat T, Costa P. Manifestaciones clínicas de la litiasis urinaria. *EMC-Urología* 2010; 42(2): 1-10.
7. Peña J. Avances y retos en la fisiopatología y tratamiento de la nefrolitiasis. *Acta médica Grupo Ángeles* 2016; 14(3): 155-161.
8. Worcester E, Coe F. Calcium kidney stones. *N Engl J Med.* 2010; 363(10): 954-963.
9. Türk C, Neisius A, Petrick A, *et al.* EAU Guidelines on Urolithiasis. European Association of Urology 2018: 7-30.
10. Potretzke A, Monga M. Imaging modalities for urolithiasis: impact on management. *Current Opinion in Urology.* 2008; 18(2): 199-203.
11. Pearle M, Goldfarb D, Assimos D, *et al.* Medical Management of Kidney Stones: AUA Guideline. AUA 2014.
12. Diri A, Diri B. Management of staghorn renal stones. *Renal Failure.* 2018; 40(1): 357-362.
13. Mulay S, Anders H. Crystal nephropathies: mechanisms of crystal-induced kidney injury. *Nature Reviews Nephrology* 2017; 13(4): 226-240.
14. Rule A, Bergstrahl E, Melton J, Xujian J, Weaver A, Lieske J. Kidney Stones and the Risk for Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 4: 804-811.
15. Sakhaee K. Nephrolithiasis as a systemic disorder. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2008; 17(3): 304-309.
16. Khan S. Is oxidative stress, a link between nephrolithiasis and obesity, hypertension, diabetes, chronic kidney disease, metabolic syndrome? *Urological Research* 2012; 40(2): 95-112
17. Zisman A, Evan A, Coe F, Worcester E. Do kidney stone formers have a kidney disease? *Kidney International* 2015; 88(6): 1240-1249.
18. Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW, *et al.* Low urine pH: a novel feature of the metabolic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:883-888

19. Eisner BH, Cooperberg MR, Curhan GC, *et al.* Nephrolithiasis and the risk of cardiovascular disease. J Urol 2007; 177:449
20. Fink H, Akornor J, Garimella P, *et al.* Diet, Fluid, or Supplements for Secondary Prevention of Nephrolithiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. Eur Urol 2009; 56(1): 72–80.
21. Trinchieri A, Croppi E, Montanari E. Obesity and urolithiasis: evidence of regional influences. Springer 2016; 45(3): 271-278.
22. Sorensen M, Chi T, Shara N, et al. Activity, Energy Intake, Obesity, and the Risk of Incident Kidney Stones in Postmenopausal Women: A Report from the Women's Health Initiative. J Am Soc Nephrol 2014; 25: 362-369.
23. Ratkalkar V, Kleinman J. Mechanisms of Stone Formation. Clin Rev Bone Miner Metab 2011; 9(3-4): 187-197.