



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Fisiopatología asociada a la formación de cálculos en la vía urinaria



Herney Andrés García-Perdomo^{a,b,c,d,*}, Paola Benavidez Solarte^e y Paola Posada España^e

^a Director Centro de Investigaciones Fundación Saluvité,, Colombia

^b Profesor Universidad del Valle, Cali, Colombia

^c Gerente Académico Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia

^d Director Grupo Asociado Cochrane

^e Fundación Universitaria San Martín, Cali, Colombia

Recibido el 17 de octubre de 2015; aceptado el 30 de diciembre de 2015

Disponible en Internet el 8 de febrero de 2016

PALABRAS CLAVE

Urolitiasis;
Factores
sociodemográficos;
Factores de riesgo

KEYWORDS

Urolithiasis;
Sociodemographic
factors;
Risk factors

Resumen La urolitiasis se ha convertido en una enfermedad crónica que ha tenido un gran impacto en la calidad de vida y en la situación laboral de quien la padece; su tasa de prevalencia y recurrencia es cada vez mayor, lo que genera un gran impacto socioeconómico en cualquier país al afectar el sistema de salud. Se han identificado numerosos factores inherentes a la biología humana y algunas variables sociodemográficas, que favorecen el desarrollo de cálculos renales; por lo cual, en esta revisión se describen los principales factores que influyen en la formación de urolitiasis, permitiendo intervenir oportunamente sobre algunos de ellos.

© 2016 Sociedad Colombiana de Urología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Pathophysiology associated with forming urinary stones

Abstract Urolithiasis has become a chronic disease that has had a major impact on both the quality of life and working situation of the patient. It has a significant impact on the health system due to its high recurrence. Different authors have identified several factors inherent to human biology and sociodemographic variables that may lead to the development of kidney stones. Thus, in this review, the main factors that influence the formation of kidney stones are presented, and that may help in a timely intervention on some of them.

© 2016 Sociedad Colombiana de Urología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Herney.garcia@correounivalle.edu.co (H.A. García-Perdomo).

Introducción

En la actualidad los cálculos en la vía urinaria pueden ser considerados como una enfermedad crónica con un impacto importante en la calidad de vida¹. En EE. UU. la prevalencia de urolitiasis es del 8,8% para la población general, siendo mayor en hombres que en mujeres (10,6 y 7,1% respectivamente)².

Aproximadamente 13 de cada 1.000 egresos hospitalarios se deben a litiasis renal y ureteral, de tal manera que es una causa frecuente de admisión hospitalaria en los servicios de urgencias y puede desencadenar diversas complicaciones³.

Su prevalencia cada vez es mayor y depende de diversos factores, lo cual resulta en una carga económica para el sistema de salud. Se incrementan los costos por consultas frecuentes, exámenes diagnósticos, estancias hospitalarias prolongadas, procedimientos quirúrgicos, antibióticos de mayor espectro o esquemas extendidos y hospitalizaciones secundarias a las complicaciones que desencadena esta enfermedad. Actualmente en EE. UU., donde se han hecho estudios de los costos, entre el diagnóstico, el tratamiento y la incapacidad a causa de urolitiasis, cuesta más de 5 mil millones de dólares anuales^{4,5}. Esto evidencia la implicación que tiene esta enfermedad para el sistema de salud, teniendo en cuenta que aproximadamente un 77% de los individuos afectados por la urolitiasis están incluidos en los grupos productivos de la población en cualquier país⁶.

Sin embargo estas cifras pueden variar debido a diferentes factores como el género, la edad, antecedentes de infecciones urinarias, trastornos de origen metabólico, exceso y/o deficiencias dietéticas, entre otros³.

El objetivo del presente trabajo es describir algunos de los conceptos teóricos asociados a la formación de cálculos en la vía urinaria.

Metodología

Se realizó una búsqueda de la literatura a través de: Medline vía Ovid, SciELO y Embase, desde 1986 hasta 2014; con las siguientes palabras claves: «urolitiasis y clima», «estilos de vida y urolitiasis», «factores sociodemográficos y urolitiasis», «género y urolitiasis», «edad y urolitiasis», «raza y urolitiasis», «genética y urolitiasis», «alteraciones anatómicas y urolitiasis», «dieta y urolitiasis», «estrés y urolitiasis», «hormonas y urolitiasis»; también se combinaron los diferentes factores con cálculos renales y se efectuó la búsqueda tanto en español como inglés. Se aclara que se trata de una revisión narrativa mas no es una revisión sistemática/metaanálisis.

Epidemiología

Es la tercera enfermedad urológica más común después de la infección urinaria y la enfermedad prostática. Su prevalencia varía entre el 2 y 20% en todo el mundo y parece relacionarse con las características geográficas y socioeconómicas de las diferentes poblaciones⁷. Su incidencia ha ido en aumento considerablemente en décadas recientes en todos los países industrializados, debido a profundas modificaciones en hábitos dietéticos y el estilo de vida, caracterizados por una ingesta elevada de calorías, sumada

a una actividad física reducida, entre otros factores de riesgo⁶.

Cuenta con una alta recurrencia posterior al primer episodio de urolitiasis (50%)⁸; el 14% presenta recurrencia al año, el 35% en 5 años, y el 52% en 10 años³. Este riesgo parece ser mayor en el hemisferio occidental, reportando prevalencias del 9,5% en Europa, del 12% en Canadá, del 13-15% en EE. UU., y en el hemisferio oriental del 5,1%. Sin embargo el riesgo mayor se ha presentado en algunos países como Arabia Saudita (20,1%)⁹.

Los cálculos más prevalentes son los de calcio (60-65%) en los que se incluye el oxalato de calcio, fosfato de calcio y otros, seguidos de los de estruvita (5-15%) y ácido úrico (5-10%); los cálculos de cistina son pocos comunes y corresponden al 1-3% de los tipos de cálculo^{10,11}.

Fisiopatología

La secuencia de eventos en la formación de cualquier cálculo urinario incluye: la saturación urinaria, la supersaturación, la nucleación, el crecimiento de los cristales, la agregación de los cristales, retención de los cristales y finalmente la formación del cálculo. Normalmente estos cristales pasan a través del tracto urinario sin problemas, sin embargo, ocasionalmente cuando son muy grandes pueden causar obstrucción del sistema de drenaje del riñón que puede resultar en dolor severo, sangrado, infección o falla renal y obligan al paciente a consultar a un servicio de urgencias¹².

Hay distintas teorías sobre el proceso de formación de cálculos. Una de ellas propone que el lito se forma cuando alguna sal normalmente soluble (por ejemplo oxalato cálcico) sobresatura la orina, comienzan a formarse cristales y si estos son suficientemente grandes pueden fijarse al urotelio (generalmente en la porción terminal de los túbulos colectores) para luego crecer lentamente. Otra teoría supone que la formación de litos se inicia en el intersticio medular, luego se forman las placas de Randall en la papila, sobre la cual seguirían depositándose los cristales de oxalato o de fosfato de calcio^{7,13}.

Durante el tránsito de la orina por el riñón se pueden formar partículas tan grandes que pueden ser retenidas y que sirven como núcleo para la formación de futuros cálculos⁷.

Una solución que favorece el desarrollo de urolitiasis se considera saturada con respecto a una sustancia cuando contiene en disolución su concentración más alta posible, es decir, si se añade a la solución una cantidad adicional de esta sustancia, se precipita y forma cristales; La concentración a la que se alcanza esta saturación y comienza la cristalización se llama producto de solubilidad termodinámica (Kps)^{9,12}.

En la práctica clínica, la hipersaturación puede ser el resultado de cualquier aumento en la excreción de disolventes en la orina (por ejemplo, calcio, oxalatos, cistina) o una reducción en el volumen de la orina debido a una disminución en la ingesta de líquidos o la pérdida extrarrenal de líquidos¹⁰.

Otros mecanismos por los que los cristales se mantienen en el riñón:

Los cristales de oxalato de calcio monohidratados (COM) se conectan rápidamente con la superficie de las células epiteliales renales debido a que la superficie de estos cristales se comporta como si estuviera cargada positivamente,

mientras que la superficie luminal de las células epiteliales de los túbulos se comporta como si estuviera cargada negativamente, por tanto esta adhesión es debida a las reacciones de carga eléctrica, que hacen que el cristal al comportarse como si tuviese una carga positiva, por medio de esta se ligue a moléculas eléctricamente negativas que emergen de la superficie apical de la célula tubular; en el estudio de Lieske et al. se concluyó que inmediatamente después de la adhesión, los cristales anclados pueden servir como un sitio preferencial para la unión de cristales adicionales; posteriormente el cristal es endocitado por la célula tubular, donde después de la internalización, el dominio de membrana plasmática que recubre el cristal parece exhibir un aumento de la adhesividad para los cristales debido a que la unión de cristal adicional fue mayor durante al menos 24 h después de la unión con el primer cristal; por lo tanto, la presencia de cualquier cristal COM adherido o internalizado resulta en un aumento del número y/o afinidad de los sitios de adhesión para el cristal en la superficie celular^{12,14,15}.

Moléculas aniónicas se han encontrado en la superficie de células epiteliales y actúan como receptores de cristales de COM, sin embargo, en los túbulos existen aniones en disolución adheridos a la superficie de los cristales, evitando que conecten con las células epiteliales. Los cambios en la cantidad y la estructura de moléculas aniónicas especializadas que se expresan en la superficie de las células epiteliales de los túbulos o aquellas que se encuentran en disolución en la orina influyen en la adherencia de los cristales a las células, por lo tanto, participan en la urolitiasis¹².

Hay también otros aniones solubles en la orina de los túbulos renales, que disminuyen la capacidad de adherencia de los cristales de oxalato cálcico en la superficie de células epiteliales¹².

El citrato polianiónico evita la adherencia de los cristales de oxalato, cuando están en concentraciones aproximadamente iguales a aquellos que se encuentran fisiológicamente en la orina¹², por esto suele utilizarse el citrato de potasio oral como terapia para la prevención de recurrencia de cálculos; su efecto terapéutico sobre la génesis de los cálculos se debe al aumento de los citratos urinarios y a su acción alcalinizante; interviniendo la combinación de 3 aspectos diferentes: el primero, la formación de complejos con el calcio reduciendo así la concentración de calcio iónico; esto hace que disminuya la saturación urinaria de sales de calcio; el segundo inhibe la cristalización de oxalatos y fosfatos cálcicos inhibiendo la nucleación, crecimiento y agregación de los cristales de COM; por último, el tercer efecto del citrato consiste en la elevación del pH urinario secundario a su metabolismo celular^{12,16,17}.

El pentosán sulfato, un anión sintético que ejerce una acción inhibitoria potente en el aumento del tamaño de los cristales y se excreta en la orina después de la administración oral, también evita la adherencia de los cristales¹⁰. Estos hechos tal vez pueden dar lugar a una nueva generación de medicamentos para el tratamiento de la litiasis renal.

Numerosas glucoproteínas que se encuentran en la orina también se han examinado, parecen desempeñar un papel en la nefrolitiasis y se incluyen la nefrocalcina, la uropontina (un potente inhibidor del aumento de tamaño de los cristales de oxalato) y la proteína de Tamm-Horsfal (potente inhibidor de la agregación de COM) lo que impide la incorporación

de estos cristales¹². La nefrocalcina y la uropontina, en concentraciones similares a las encontradas en la orina humana, muestran una potente acción inhibitoria hacia la adherencia de los cristales de oxalato. Estos aniones suspenden la adherencia de los cristales, cubriendo su superficie. También se ha demostrado que el inhibidor nefrocalcina es anómalo en los formadores de cálculos de COM, ya que las moléculas de nefrocalcina carecen de ácido γ -carboxiglutámico, y no inhiben normalmente la cristalización de COM^{12,18}.

Existen factores que exacerban la formación de cálculos renales, dentro de los que se incluyen: tener persistentemente orina saturada, alta acidez urinaria o la falta de sustancias inhibitorias en la orina como el citrato⁷.

Factores asociados

Se han identificado diversos factores de riesgo que predisponen a la urolitiasis, como son⁶:

Género

En las naciones industrializadas la frecuencia de urolitiasis es mayor en los hombres que en las mujeres¹⁹, con tasas de recurrencia de por vida de hasta un 50%³.

Según un estudio realizado por la NHANES en EE. UU. los hombres son más propensos que las mujeres con una relación 3:1, una prevalencia del 7,1% en mujeres y del 10,6% en hombres²; en otros países occidentales es del 4,3% en mujeres y del 6,9% en hombres¹⁰.

En Latinoamérica la incidencia parece más alta, el riesgo de presentar un cálculo renal puede llegar a ser alrededor de un 20% en el hombre y entre 5-10% en las mujeres³; parece ser que las mujeres presentan concentraciones urinarias más bajas de calcio, oxalato y ácido úrico y más altas de citrato que los hombres, lo que hace que la formación de cálculos renales sea menor en ellas³; sin embargo, con el paso de los años la tasa ha tenido un aumento para el género femenino, que podría deberse a factores de riesgo asociados al estilo de vida como la obesidad²⁰.

Edad

Aunque se conoce poco acerca del efecto de la edad en la urolitiasis, se sabe que afecta todos los grupos etarios; sin embargo, se ha demostrado que la edad de comienzo de la enfermedad litiásica depende básicamente de la composición de los cálculos. Por ejemplo, los cálculos de cistina se comienzan a formar en la primera y segunda década de la vida, seguido de los cálculos de calcio entre la tercera y quinta década, mientras que los de ácido úrico suelen comenzar a edades tardías, por encima de 50 años²¹.

Los niños y adolescentes muestran una baja incidencia en la formación de cálculos de todas las composiciones²².

En la actualidad, un 10,6% de los varones y un 18,4% de las mujeres forman su primer cálculo antes de los 20 años. Se cree que estos resultados son debidos a los cambios que se han presentado en las mujeres respecto a sus hábitos de vida y la dieta²¹.

Estudios recientes han demostrado que los pacientes geriátricos con urolitiasis son solo el 10-12% de todos los pacientes que son referidos a un tercer nivel para tratamiento de urolitiasis²³ y también los más propensos a complicaciones o cálculos infecciosos, en especial

quienes tienen más de 60 años por mayor frecuencia de infección de tracto urinario y enfermedad urológica concomitante. Se estima que en este grupo el riesgo de padecer litiasis en un hombre es del 20% y en una mujer del 5-10%²².

Raza

La raza blanca es la más afectada, con una mayor prevalencia que los afrodescendientes y mestizos juntos, un 5,2 vs. un 3,8% respectivamente. De acuerdo con Reyes et al., existe diferencia racial en la excreción de electrólitos relacionados con la litogénesis como el sodio y el magnesio²⁴.

La litiasis idiopática es más frecuente en caucásicos en comparación con las personas de raza negra, independiente de la zona geográfica, por ejemplo en EE. UU. un 5,9 vs. un 1,7% respectivamente. Esta diferencia no se mantiene cuando se dan los mismos hábitos dietéticos y factores ambientales. Hubo un aumento significativo en la prevalencia de la urolitiasis en los afrodescendientes americanos una vez que habían adoptado los hábitos alimenticios caucásicos²⁵.

Genética

Un 25% de los pacientes con urolitiasis tienen antecedentes familiares y el riesgo relativo de la formación de cálculos se considera mayor en personas con un historial familiar que en aquellos sin antecedentes familiares; sin embargo existe poca información acerca de si el aumento del riesgo es atribuible a factores genéticos, a exposición ambiental, o a alguna combinación. Una historia familiar positiva de urolitiasis se ha reportado en el 16-37% de los pacientes que han formado un cálculo renal, en comparación con el 4% y el 22% de personas sanas sin antecedentes²⁶.

El estudio de Curhan et al. sobre la historia familiar y riesgo de urolitiasis se realizó en una cohorte de 37.999 participantes hombres seguidos durante 8 años, 4.873 (12,8%) presentaron antecedentes familiares de urolitiasis, de los cuales 2.957 (7,8%) reportaron en su historia personal el antecedente de urolitiasis; finalmente el estudio evidencia que los hombres que han padecido urolitiasis son aproximadamente 3 veces más propensos a tener antecedentes familiares de cálculos renales²⁷.

También existen factores epidemiológicos intrínsecos que incluyen factores genéticos como síndromes de transmisión autosómica recesiva²⁸, con mayor susceptibilidad a formar cálculos²⁹.

La hipercalciuria es el factor de riesgo más importante en la formación de cálculos de calcio. Esta puede tener predisposición genética y se encuentra entre el 35-65% de los casos; alrededor de la mitad de estos pacientes tienen antecedentes familiares de urolitiasis, incrementando el riesgo de excreción urinaria de calcio en comparación con aquellos sin antecedentes familiares²⁶.

En el caso de la hiperuricosuria, también puede estar relacionado con una historia familiar; la excreción y metabolismo del ácido úrico pueden estar influenciados por factores hereditarios, y los hombres con diátesis gotosa están en mayor riesgo de urolitiasis²⁶.

La prevalencia para la cistinuria es del 1-5% de los pacientes con urolitiasis y para la hiperoxaluria primaria es menor (2/1.000.000 de población). Para la cistinuria y la hiperoxaluria se evidenció una herencia autosómica recesiva

primaria. Sin embargo, esta última tiene tasas mayores en regiones con un alto índice de matrimonios consanguíneos, como en el norte de África o en los árabes israelíes²⁵.

La herencia es algo complejo y poligénico, sin embargo la recurrencia familiar no implica necesariamente una transmisión hereditaria sino que influyen los factores ambientales compartidos por los miembros de la familia²⁵.

Alteraciones anatómicas

Existen alteraciones anatómicas que favorecen la formación de cálculos y que deben formar parte del protocolo de estudio; entre ellas están: la ectasia tubular renal o el riñón en esponja, la obstrucción de la unión pieloureteral, los divertículos o los quistes en los cálices renales, la estrechez ureteral, reflujo vesicoureteral, el ureteroceles y el riñón en herradura²⁹. También existen factores causales propios de cada paciente, como la obstrucción del tracto de salida vesical/uretral. Todas estas situaciones tienen en común que ocasionan estasis urinaria, que lleva a la condensación del sedimento y finalmente a la cristalización y formación del cálculo³.

Factores hormonales

La incidencia de litiasis renal en hombres se asocia a niveles altos de testosterona, principalmente en la tercera y cuarta década de la vida. Uno de los fundamentos es que la testosterona aumenta los niveles hepáticos de la oxidasa del ácido glucólico, la cual participa en la síntesis de oxalato urinario, por lo tanto un incremento de testosterona puede resultar en hiperoxaluria, que a su vez puede ser responsable del aumento de la predisposición a urolitiasis de oxalato de calcio³⁰.

Además, la testosterona parece promover la formación de cálculos mediante la supresión de la expresión de osteopontina renal y el aumento urinario de la excreción de oxalato; por el contrario, el estrógeno inhibe la formación de cálculos mediante el aumento de la expresión de osteopontina en los riñones y la disminución de la excreción urinaria de oxalato. Esto explicaría la menor predisposición por parte de las mujeres, principalmente en su estado premenopáusic^{30,31}.

Enfermedades específicas

Enfermedad intestinal. La pérdida de líquidos en diarrea crónica modifica el pH y altera la absorción de diferentes sustancias, lo cual puede llevar a la alteración del pH urinario de forma mantenida, rompiendo el equilibrio en la orina. Esto provoca la formación de un núcleo interno sobre el que se adhieren iones que constituirán los cálculos. De esta forma, una orina ácida contribuye a la formación de cálculos de ácido úrico y la orina alcalina favorece la aparición de cálculos de calcio, asimismo un pH por encima de 7,5 se relaciona con cálculos de estruvita³.

Diabetes. Hay varios mecanismos por los cuales la diabetes mellitus aumenta la incidencia de urolitiasis; en primer lugar, la hiperglucemia crónica puede causar inflamación en el epitelio gastrointestinal de bajo grado por la alteración del balance entre la flora intestinal y los mecanismos circulatorios de defensa, posteriormente esta inflamación induce a un aumento de absorción de oxalato como se ha visto en enfermedades diarreicas crónicas, donde las pérdidas de

fluido diarreicas inducidas por bajos niveles de pH y niveles de citrato aumentan niveles de supersaturaciones de oxalato cálcico urinario y ácido úrico³².

En segundo lugar, la hiperglucemia crónica puede alterar las funciones de los epitelios tanto del tracto gastrointestinal como del tracto urinario, para la absorción y excreción de los elementos, por lo que facilita directamente la formación para el cálculo³².

En tercer lugar, la inmunosupresión secundaria a diabetes mellitus y glucosuria crónicas inducen infecciones del tracto urinario, que pueden causar urolitiasis, ya que algunas bacterias pueden provocar sobresaturación urinaria y modificar el medio ambiente, lo que conduce a la formación de depósitos de cristales que pueden ser un factor que promueve la urolitiasis; de hecho un 10% de los cálculos urinarios son los cálculos de estruvita que se construyen por el fosfato de magnesio y amonio producido durante la infección con bacterias que poseen la enzima ureasa³².

Por último, la nefropatía diabética inducida por disfunciones glomerulares puede alterar el contenido de la orina, lo que facilita la urolitiasis³².

En el estudio de Daudon et al. donde se evalúa si el riesgo de cálculos de ácido úrico aumenta por DM tipo 2 mencionan también factores claves por los que se aumenta la incidencia de urolitiasis en personas diabéticas; esto se debe a la resistencia a la insulina, característica del síndrome metabólico y la DM tipo 2, que conduce a un menor pH urinario a través de la alteración de amoniogénesis por el riñón porque un pH bajo en la orina es el principal factor para la formación de cálculos de ácido úrico^{20,33}.

Obesidad. Un índice de masa corporal mayor a 30 se asocia con un riesgo mayor de formación de cálculos renales ya que las personas con un índice así excretan más oxalato urinario, ácido úrico, sodio y fosfato que aquellas con un índice de masa corporal inferior²⁰. La urolitiasis es más común en personas obesas que en individuos de peso normal (11,2 vs. 6,1% respectivamente) es decir que las personas obesas tienen 1,55 veces más probabilidades de sufrir esta enfermedad².

Dislipidemia. En varios estudios³⁴⁻³⁷ se ha demostrado la relación con niveles de triglicéridos altos y HDL bajo, con un punto de corte < 45 mg/dl para hombres y < 60 mg/dl para mujeres que aumentan el riesgo de nefrolitiasis en un 30%³⁴. La explicación parece estar dada en la teoría vascular que ofrece la conexión entre dislipidemia y nefrolitiasis³⁴. La vasa recta descendente hace una curva cerrada en la médula renal, que genera un ambiente hostil, hipóxico e hiperosmolar, llevando a una transición de un flujo laminar a turbulento que potencia una lesión vascular. También hay acumulación de placa que podría llevar a calcificaciones y posteriormente erosionar en los conductos de Bellini (bañados con frecuencia en la orina sobresaturada), mejorando aún más el potencial de crecimiento del cálculo³⁴.

En un estudio realizado por Kang et al., con un análisis final de 321 pacientes con diagnóstico de urolitiasis, a quienes se les evaluó perfil lipídico y química en orina de 24h, encontraron que 109 pacientes (el 34% de la cohorte) tuvieron recurrencia de urolitiasis, siendo más común en el grupo de pacientes con hipertrigliceridemia que en aquellos que no la tenían (45,9 vs. 29,7%; p = 0,005). Existen algunos estudios que sugieren una asociación entre la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia y el incremento en la recurrencia de

cálculos en la vía urinaria, aunque aún no existe evidencia sólida³⁴.

También se ha demostrado un beneficio de las estatinas, disminuyendo el riesgo de nefrolitiasis³⁴; en el caso de los cálculos de oxalato de calcio que representan el 60% de las nefrolitiasis, la exposición de la célula renal a oxalato o a los cristales de oxalato de calcio conduce al aumento de la producción y liberación de especies reactivas de oxígeno y al desarrollo de estrés oxidativo, seguido de lesión e inflamación; las especies reactivas de oxígeno atacan el ADN, causando lesiones oxidativas, en particular una forma oxidada de guanosina llamada 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)³⁶. En un estudio realizado por Tsujihata et al., para el cual usaron un modelo de ratas, los niveles de 8-OHdG aumentaron significativamente en las ratas formadoras de cálculos, pero igualmente se redujeron en las ratas con tratamiento con atorvastatina, lo que supone que la atorvastatina tuvo un efecto inhibitorio sobre el daño oxidativo del ADN en las células tubulares renales, y redujo la formación de depósitos de oxalato de calcio en el tejido renal; además hubo un aumento de la enzima superóxido dismutasa en las ratas que estaban en tratamiento con atorvastatina; esta enzima se ubica en la vasculatura y lleva a la eliminación de radicales libres por la generación de agua y oxígeno³⁶.

Sur et al. compararon el impacto de las estatinas en nefrolitiasis en 57.326 pacientes miembros de las Fuerzas Armadas de los EE. UU. en servicio activo y jubilados hiperlipidémicos; encontraron que los pacientes que toman estatinas tuvieron un 50% menos riesgo de formación de cálculos comparados con pacientes que no tomaban estatinas (3,1 vs. 3,7%, análisis univariado OR = 0,83; IC 95% 0,76-0,91; p < 0,001); el análisis multivariado indicó que las estatinas tenían un efecto protector contra la formación de cálculos (OR = 0,51; IC 95% 0,46-0,57; p < 0,001) después de realizar los ajustes por edad, sexo y comorbilidades. Esto se debe a que las estatinas no solo mantienen el colesterol más bajo, sino que también disminuyen la expresión y la actividad de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa e inhiben la producción de especies reactivas de oxígeno^{37,38}.

Gota. En pacientes con hiperuricemia se pueden formar cálculos renales de ácido úrico y cálculos de oxalato cálcico puros o mezcla de ambos, debido a la propia acidificación de la orina³⁹.

En los casos de gota primaria, un 39% de los pacientes tienen cálculos urinarios, un 30% de ellos asintomáticos y solo se diagnostican por ecografía²⁰.

Embarazo

Existen cambios fisiopatológicos que hacen a la mujer embarazada más susceptible a la urolitiasis, entre ellos está la estasis urinaria producida por el aumento de la progesterona y la compresión mecánica, además del aumento de la tasa de filtración glomerular, la ingesta de suplementos de calcio y el aumento de los niveles circulantes de vitamina D que conducen a un pH urinario elevado, hipercalcuria e hiperuricosuria; el aumento de la tasa de filtración glomerular lleva a un incremento del flujo tubular seguido de la disminución en la reabsorción tubular y aumento en la excreción de calcio y/o ácido úrico. También se ha encontrado que la producción placentaria de 1,25 dihidroxicolecalciferol

promueve la reabsorción intestinal de calcio y la movilización de calcio óseo⁴⁰.

Sin embargo en general se acepta que el embarazo no es un estado de aumento de la formación de cálculos; se ha encontrado que las mujeres embarazadas presentan hipercitraturia; el citrato es un inhibidor del crecimiento y agregación de cristales, por lo tanto puede ser considerado un probable factor protector clínicamente significativo durante el embarazo, compensando los efectos de hipercalciuria e hiperuricosuria⁴⁰.

La incidencia de la urolitiasis en embarazo se observa en 1/200-1,500 embarazos, mucho más frecuente en caucásicas que en afroamericanas y cerca del 75% de las pacientes embarazadas con nefrolitiasis tienen cálculos de fosfato de calcio^{41,42}.

Respecto a las complicaciones, hay mayor riesgo de parto prematuro que puede ocurrir en hasta el 67% de los casos⁴³, y mayor porcentaje de rotura prematura de membranas en embarazadas con nefrolitiasis que las embarazadas sin nefrolitiasis (7 vs. 2,9%; $p < 0,05$)⁴², además de mayor necesidad de realizar una cesárea⁴³.

Estilos de vida

Varios estudios asocian la frecuencia de la formación de cálculos renales con los estilos de vida de cada paciente, llevando estos a un aumento progresivo sobre su incidencia y prevalencia, por eso realizaremos un énfasis en sus variables más importantes:

Dieta. Las medidas de promoción y prevención son fundamentales para interferir con el progreso de la enfermedad, además de ser el primer contacto y la primera oportunidad que se tiene con el paciente por lo que es importante tener en cuenta algunas intervenciones nutricionales asociadas a la enfermedad como las siguientes:

- Ingesta de líquido oral: la alta ingesta de líquido produce un alto volumen urinario diario que disminuye la formación de cristales en la orina y la disminución en la supersaturación de los solutos como se demostró en el estudio de Pak et al., al observar que la dilución urinaria in vivo e in vitro redujo la tasa de producción urinaria de fosfato de calcio, oxalato de calcio y urato; además aumentó el umbral de cristalización en oxalato de calcio⁴⁴.

También en una revisión sistemática de Fink et al. se coincide con esta evidencia al demostrar en su estudio una disminución en el riesgo de recurrencia de urolitiasis con el alto consumo de agua (RR: 0,39; IC 95%: 0,19-0,80)⁴⁵.

Por ello, diluir la orina (2l/24h) con una adecuada ingesta de agua (2-3l/día) se convierte en una efectiva medida terapéutica para la prevención de urolitiasis^{11,46}.

- Ingesta de sodio: un incremento en la ingesta de sodio puede favorecer la formación de cálculos incluyendo el incremento en el pH urinario, en la excreción de calcio y cistina, y disminución en la excreción de citrato. Se estima que un aumento de 100 mmol de sodio en la dieta eleva en 25 mg la excreción de calcio, promoviendo la formación de cálculos contenedores de calcio⁴⁷.

En el estudio de Yun et al., donde se evaluó retrospectivamente la natriuresis en pacientes con urolitiasis, se encontró que hay mayor recurrencia en pacientes con

hipernatriuresis en comparación con excreción de sodio normal. (46,9 vs. 64,5%; $p = 0,043$)⁴⁸. Asimismo se pudo demostrar que el sodio urinario está directamente asociado con aumento en los niveles de varios metabolitos urinarios (ácido úrico, calcio, oxalato, entre otros) con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$)⁴⁸.

- Ingesta de calcio: anteriormente se creía que la restricción de calcio en la dieta era la piedra angular en el tratamiento de la urolitiasis, sin embargo en las últimas décadas diferentes estudios como el de Curham et al. (RR 0,6 IC 95% 0,4-0,9) y un estudio de cohorte de Taylor (IC 95%: 0,56-0,87), han evidenciado disminución del riesgo de urolitiasis a mayor ingesta de calcio^{49,50}. Igualmente en una revisión de un estudio aleatorizado donde participaron pacientes con dieta baja en calcio o una dieta con calcio normal, baja en proteína animal y sal (HR 0,49; IC 95%: 0,24-0,98; $p = 0,04$), se encontró una disminución en la oxaluria y la supersaturación de oxalato de calcio con una adherencia a largo plazo de la dieta con calcio normal, baja en proteína animal y baja en sal, reduciendo asimismo el número de recurrencias de la enfermedad⁵¹.
- Ingesta de proteína animal: se estima que la adición de 75 g de proteína a la dieta aumenta 100 mg/día la excreción de calcio urinario⁵². Sin embargo estudios como el de Taylor encontraron que dietas con alto contenido proteico (> 75 g/día) no se relacionan con un riesgo de urolitiasis⁵⁰, al igual que en el estudio de Dussol et al., donde se compararon unas dietas bajas en proteína animal, una con alto contenido de fibra y una sin intervención, con recurrencia del 48, 63 y 48% respectivamente; los autores concluyeron que no hay beneficio al tener una dieta baja en proteína animal⁵³. El análisis de los estudios anteriores demuestra que no hay evidencia suficiente sobre el beneficio de esta dieta, por el contrario, sus resultados la llevan a omitir del manejo médico, sin embargo sigue siendo una recomendación por su efecto litogénico indirecto, por tanto son necesarios más estudios para apoyar estos resultados⁴⁶.
- Ingesta de citrato de potasio: el citrato, por ser un inhibidor de la cristalización y la disminución de su excreción urinaria, se asocia a mayor riesgo de urolitiasis, por lo que el suplemento con citrato de potasio se planteó como medida de manejo para la prevención de urolitiasis, como se demuestra en el estudio de Spivacow et al. con 215 pacientes con urolitiasis en tratamiento con citrato de potasio donde se evidenció un aumento en el pH urinario y una disminución en la uricosuria y calciuria significativamente estadístico, con una tasa de remisión del 91% con 9 recurrencias⁵⁴.

Actividad física. Los efectos del ejercicio en la reducción del riesgo de cálculos renales se han estudiado en muy pocos estudios y en un número limitado de pacientes. Sin embargo hay evidencia que correlaciona la inmovilidad o el reposo en cama con un alto riesgo de cálculos, también un aumento en los factores de riesgo litogénicos urinarios solo en ausencia de una adecuada hidratación durante y después del ejercicio⁵⁵, por lo que al realizar actividad física se debe tener una hidratación adecuada por el beneficio del aumento de ingesta de líquidos que es favorable para la prevención de los litos renales⁴⁴.

Los datos recientes muestran que una mayor actividad física y el consumo de energía más bajo pueden ser asociados con un bajo riesgo de cálculos renales⁵⁶.

Ferraro et al. realizaron un estudio prospectivo con 3 cohortes de pacientes; la primera cohorte fue el grupo HPFS donde participaron 51.529 profesionales de la salud de sexo masculino; el grupo NHS I en el que participaron 12.1700 enfermeras y el grupo NHS II donde participaron 116.430 enfermeras. El análisis final incluyó a 215.133 participantes. Después de un máximo de 20 años de seguimiento; ocurrieron 5.355 casos incidentes de cálculos renales. En el análisis ajustado entre la edad y una mayor actividad física encontraron un menor riesgo de incidencia de cálculos renales en las mujeres; por una tendencia significativa hacia la reducción del riesgo en las cohortes NHS I (IC 95%: 0,69-0,95; $p=0,003$) y NHS II (IC 95%: 0,71-0,92; $p=0,001$); sin embargo esta asociación para los hombres no fue estadísticamente significativa en la cohorte HPFS (IC 95%: 0,80-1,04; $p=0,26$). No obstante, después de realizar el ajuste multivariado no hubo una asociación significativa entre la actividad física y el riesgo de cálculos renales en ninguna de las 3 cohortes HPFS, NHS I y II (IC 95%: 0, 87-1,14; $p=0,94$. IC 95%: 0,85-1,19; $p=0,88$ e IC 95%: 0,90-1,18; $p=0,64$ respectivamente)⁵⁶.

Estrés. Los mecanismos relacionados con el estrés y la formación de cálculos renales involucran la activación del eje hipófisis-hipotálamo que lleva a la secreción de vasopresina que actúa en la membrana del túbulo colector de la nefrona haciéndolo más permeable al agua, por lo tanto, como resultado, más agua será reabsorbida, causando la formación de orina hipertónica; en segundo lugar, habrá secreción de adrenocorticotropina que actúa a través de un mecanismo de hiperparatiroidismo secundario y eleva los niveles de calcio sérico⁵⁷. Debido a que el estrés activa el eje hipófisis adrenocortical y el eje simpático adrenal, se induce una mayor variación en los niveles de cortisol sanguíneo, aldosterona y catecolaminas. El cortisol puede aumentar la excreción urinaria de calcio, ya sea por competir con la aldosterona en el nivel intracelular renal, ya por la reducción de la absorción de calcio intestinal que afecta el metabolismo óseo⁵⁸.

Fármacos. Los fármacos y la formación de cálculos en el tracto urinario están asociados de 2 formas. La primera, ciertos medicamentos aumentan las tasas de excreción de los componentes naturales que llevan a la formación de cálculos. En segundo lugar, la formación de cálculos realmente inducida por fármacos se produce directamente por la precipitación de un fármaco o de su metabolito en el tracto urinario⁵⁹. Por ejemplo, los fármacos inhibidores de proteasa usados en tratamiento para el VIH, entre ellos atazanavir²⁰ e indinavir para el cual, su uso prolongado ha sido asociado con una incidencia del 4% de urolitiasis. El topiramato, (antiepiléptico) comparte con otros derivados de sulfamato o sulfonamida la propiedad de inhibir la anhidrasa carbónica lo que induce hipocitraturia y aumenta el pH de la orina, lo que resultaría en un aumento de la sobresaturación de fosfato de calcio^{25,59}.

Clima. Existe una creciente incidencia de litiasis renal en los trópicos, especialmente en el verano, donde el riesgo de formación de cálculos se agrava por el bajo volumen de orina, debido al aumento de la temperatura que provoca un incremento de la sudoración inducida por el calor que lleva

a un estado de deshidratación lo que conduce a la reducción del volumen urinario y al aumento las concentraciones de la diuresis, que facilitaría la cristalización de las sustancias excretadas en la orina, promoviendo la formación de cálculos^{20,29,60}. Las hipótesis apoyan que el aumento de clima seco para la formación de cálculos urinarios depende principalmente de la deshidratación. Además de la exposición solar directa a temperatura ambiente, la luz del sol activa la vitamina D y por lo tanto aumenta la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D, incrementando el calcio urinario en verano¹⁰.

La incidencia de la litiasis urinaria es mayor en los países con climas cálidos, probablemente debido a la baja producción de orina y la ingesta de líquidos escasa. Estos son algunos de los factores que contribuyen a la estructura geográfica que ha caracterizado a los cinturones de piedra de América del Norte y afroasiáticos²⁵.

Área geográfica. La incidencia de litiasis en una población determinada depende de la zona geográfica, la distribución por razas y estatus socioeconómico de la comunidad²⁰. La probabilidad de la formación de cálculos urinarios varía considerablemente en diferentes partes del mundo. Afecta del 1-5% de la población en Asia, del 5-10% en Europa y al 13% en América del Norte; en Brasil, se estima 5% de litiasis en los pacientes⁶⁰. El riesgo de desarrollar litiasis urinaria en adultos parece ser mayor en el hemisferio occidental (un 9,5% en Europa, un 12% en Canadá, un 13-15% en los EE. UU.) que en el hemisferio oriental (5,1%), aunque el riesgo más alto se ha registrado en algunos países asiáticos, como Arabia Saudita (20,1%)²⁵. El sur de Asia occidental representa un entorno de alto riesgo para la urolitiasis; en Kuwait, por ejemplo, el tiempo para la formación de cálculos urinarios sintomático se calculó en 93 días²⁰.

Conclusiones

Se puede evidenciar que son muchos los factores que influyen sobre la urolitiasis, ya sea como protector o como factor de riesgo. Los principales factores inherentes a la biología humana, con poca probabilidad de modificación son: la testosterona, la raza blanca o caucásica, las alteraciones anatómicas y las enfermedades genéticas.

También están los factores modificables como la dieta, el ejercicio, el estrés y fármacos, los cuales permiten intervenciones oportunas como en el estilo de vida de la persona. De acuerdo con la literatura, sugerimos: una ingesta adecuada de calcio, tomar más de 3l de agua al día, disminuir la ingesta de sal y de proteína animal como carne roja para la prevención de la litiasis urinaria.

Financiación

No hubo apoyo económico.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Tefekli A, Cezayirli F. The history of urinary stones: In parallel with civilization. *Sci World J.* 2013;2013:1-5.

2. Scales CD, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol.* 2012;62:160–5.
3. Vega M, Gonzalez M, Abreu I. Características clínico-epidemiológicas de la litiasis renal comunidad manzanillo 2006-2007. *Rev Habanera.* 2009;8:52–64.
4. Hampton T. Kidney Stones. *JAMA. American Medical Association;*. 2008 Apr 2;299(13):1533.
5. Saigal CS, Joyce G, Timilsina AR. Direct and indirect costs of nephrolithiasis in an employed population: Opportunity for disease management? *Kidney Int.* 2005;68:1808–14.
6. Guillén R, Ruíz I, Stanley J, Ramírez A, Pistilli N. Evaluación de parámetros litogénicos en pacientes con urolitiasis que concurren al Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud en el año 2009. *Mem Inst Investig Cienc Salud.* 2010;8:14–21.
7. Sanchez A, Sarano D, del Valle E. Nefrolitiasis. Fisiopatología, evaluación metabólica y manejo terapéutico. *Actual Osteol.* 2011;7:195–234.
8. Wood K, Gorbachinsky I, Gutierrez J. Medical expulsive therapy. *Indian J Urol.* 2014;30:60.
9. Aggarwal KP, Narula S, Kakkar M, Tandon C. Molecular mechanism of renal stone formation and the critical role played by modulators. *Biomed Res Int.* 2013;2013:1–21.
10. Wang H-H, Lin K-J, Chu S-H, Chen H-W, Chiang Y-J, Lin P-H, et al. The impact of climate factors on the prevalence of urolithiasis in Northern Taiwan. *Biomed J.* 2014;37:24.
11. Mejia LM, García-perdomo HA, Contreras R. Manejo dietario para la prevención de urolitiasis. *Rev Urol Colomb.* 2014;23:214–8.
12. Dardamanis M. Pathomechanisms of nephrolithiasis. *Hippokratia.* 2013:100–7.
13. Dasgupta R, Glass J, Olsburgh J. Kidney stones. *Clin Evid (Online).* 2009;2009:1–4.
14. Lieske JC, Norris R, Swift H, Toback FG. Adhesion, internalization and metabolism of calcium oxalate monohydrate crystals by renal epithelial cells. *Kidney Int.* 1997;52:1291–301.
15. Tostes V, Cardoso R. Revisão: recentes avanços em litíase urinária. *J Bras Nefrol.* 2001;23:166–73.
16. De Yoreo JJ, Qiu SR, Hoyer JR. Molecular modulation of calcium oxalate crystallization. *AJP Ren Physiol.* 2006;291:F1123–32.
17. Verdejo AJ, Martín MA, Ortiz JLM, Rosino EH, Yago FP, Gómez AZ. Efecto del citrato potásico en la profilaxis de la litiasis urinaria. *Arch Esp Urol.* 2001;54:1036–46.
18. Miller NL, Evan AP, Lingeman JE. Patogenia de los cálculos renales. *Urol Clin N Am.* 2007;34:295–313.
19. Estrada-jasso D, Martínez-torres J, Rivera LC. Litiasis urinaria en la atención primaria. *Rev Fac Med UNAM.* 2005;48:5–7.
20. Trinchieri A. Epidemiology of urolithiasis: An update. *Clin cases Miner bone Metab.* 2008;5:101–6.
21. Lancina JA, Novas S, Rodriguez J, Ruibal M, Blanco A, Fernández Enrique, et al. Edad de comienzo de la enfermedad litiasica: relación con factores clínicos y de riesgo metabólico. *Arch Esp Urol.* 2004;57:119–25.
22. Knoll T, Schubert AB, Fahlenkamp D, Leusmann DB, Wendt-Nordahl G, Schubert G. Urolithiasis through the ages: Data on more than 200,000 urinary stone analyses. *J Urol.* 2011;185:1304–11.
23. Krambeck AE, Lieske JC, Li X, Bergstralh EJ, Melton LJ, Rule AD. Effect of age on the clinical presentation of incident symptomatic urolithiasis in the general population. *J Urol.* 2013;189:158–64.
24. Reyes L, Almaguer M, Valdivia TCJ. Estudio clínico-epidemiológico de la urolitiasis en un área urbana caribeña. *Nefrología.* 2002;22:239–44.
25. López M, Hoppe Hoppe B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:49–59.
26. Park C, Ha Y-S, Kim Y-J, Yun S-J, Lee S-C, Kim W-J. Comparison of metabolic risk factors in urolithiasis patients according to family history. *Korean J Urol.* 2010;51:50.
27. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. Family history and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8:1568–73.
28. Türk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Seitz C, Straub M, et al. Guía clínica sobre la urolitiasis. *Eur Assoc Urol.* 2010. p. 1-102.
29. Martínez PR, Colorado SR, Escobar L. Urolitiasis y embarazo. *Ginecol Obs Mex.* 2007;75:357–63.
30. Naghii M, Hedayati M. Determinant role of gonadal sex hormones in the pathogenesis of urolithiasis in a male subject—a document for male predominancy (case study). *Endocr Regul.* 2010;44:143–6.
31. Maalouf N, Sato A, Welch B, Howard B, Cochrane B, Sakhaee K, et al. Postmenopausal hormone use and the risk of nephrolithiasis. *Arch Intern Med.* 2010;170:1678–85.
32. Davarci M, Helvacı MR, Aydin M. What is the relationship between type 2 diabetes mellitus and urolithiasis? *Bratisl Lek List.* 2011;112:711–4.
33. Daudon M, Traxer O, Conort P, Lacour B, Jungers P. Type 2 diabetes increases the risk for uric acid stones. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:2026–33.
34. Masterson JH, Woo JR, Chang DC, Chi T, L'Esperance JO, Stoller ML, et al. Dyslipidemia is associated with an increased risk of nephrolithiasis. *Urolithiasis.* 2015;43:49–53.
35. Kang HW, Seo SP, Kim WT, Kim Y-J, Yun S-J, Lee S-C, et al. Hypertriglyceridemia is associated with increased risk for stone recurrence in patients with urolithiasis. *Urology.* 2014;84:766–71.
36. Tsujihata M, Momohara C, Yoshioka I, Tsujimura A, Nonomura N, Okuyama A. Atorvastatin inhibits renal crystal retention in a rat stone forming model. *J Urol.* 2008;180:2212–7.
37. Sur RL, Masterson JH, Palazzi KL, L'Esperance JO, Auge BK, Chang DC, et al. Impact of statins on nephrolithiasis in hyperlipidemic patients: A 10-year review of an equal access health care system. *Clin Nephrol.* 2013;79:351–5.
38. Khan SR. Reactive oxygen species as the molecular modulators of calcium oxalate kidney stone formation: Evidence from clinical and experimental investigations. *J Urol.* 2013;189:803–11.
39. Arregui BL. Hiperuricemia: importancia clínica. *Revista Aula de la Farmacia.* 2009;40–8.
40. Pais VM, Payton AL, LaGrange CA. Urolithiasis in pregnancy. *Urol Clin North Am.* 2007;34:43–52.
41. Semins M, Matlaga B. Management of urolithiasis in pregnancy. *Int J Womens Health.* 2013;5:599–604.
42. Lewis DF, Robichaux AG, Jaekle RK, Marcum NG, Stedman CM. Urolithiasis in pregnancy. Diagnosis, management and pregnancy outcome. *J Reprod Med.* 2003;48:28–32.
43. Korke F, Rauen EC, Heilberg IP. Urolithiasis and pregnancy. *J Bras Nefrol.* 2014;36:389–95.
44. Pak CYC, Sakhaee K, Crowther C, Brinkley L. Evidence justifying a high fluid intake in treatment of nephrolithiasis. *Ann Intern Med.* 1980;93:36–9.
45. Fink HA, Akornor JW, Garimella PS, MacDonald R, Cutting A, Rutks IR, et al. Diet, fluid, or supplements for secondary prevention of nephrolithiasis: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol.* 2009;56:72–80.
46. Mejia L, García-Perdomo H, Contreras R. Manejo dietario para la prevención de urolitiasis. *Urol Colomb.* 2014;23:214–8.
47. Assimos DG, Holmes RP. Role of diet in the therapy of urolithiasis. *Urol Clin North Am.* 2000;27:255–68.
48. Yun SJ, Ha Y-S, Kim WT, Kim Y-J, Lee S-C, Kim W-J. Sodium restriction as initial conservative treatment for urinary stone disease. *J Urol.* 2010;184:1372–6.
49. 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;164:885–91.
50. Taylor EN. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in men: New insights after 14 years of follow-up. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:3225–32.

51. 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;346:77–84.
52. Agarwal MM, Singh SK, Mavuduru R, Mandal AK. Preventive fluid and dietary therapy for urolithiasis: An appraisal of strength, controversies and lacunae of current literature. *Indian J Urol*. 2011;27:310–9.
53. Dussol B, Iovanna C, Rotily M, Morange S, Leonetti F, Dupuy P, et al. A randomized trial of low-animal-protein or high-fiber diets for secondary prevention of calcium nephrolithiasis. *Nephron Clin Pract*. 2008;110:c185–94.
54. Spivacow FR, Negri AL, Polonsky A, Del Valle EE. Long-term treatment of renal lithiasis with potassium citrate. *Urology*. 2010;76:1346–9.
55. Meschi T, Nouvenne A, Borghi L. Lifestyle recommendations to reduce the risk of kidney stones. *Urol Clin North Am*. 2011;38:313–20.
56. Ferraro PM, Curhan GC, Sorensen MD, Gambaro G, Taylor EN. Physical activity, energy intake and the risk of incident kidney stones. *J Urol*. 2015;193:864–8.
57. Walters DC. Stress as a principal cause of calcium oxalate urolithiasis. *Int Urol Nephrol*. 1986;18:271–5.
58. Arzoz-Fabregas M, Ibarz-Servio L, Edo-Izquierdo S, Doladé-Botías M, Fernandez-Castro J, Roca-Antonio J. Chronic stress and calcium oxalate stone disease: Is it a potential recurrence risk factor? *Urolithiasis*. 2013;41:119–27.
59. Hess B. Drug-induced urolithiasis. *Curr Opin Urol*. 1998; 8:331–4.
60. Fernandes S, de Francesco E, Bruno CA. Dados demográficos, clínicos e laboratoriais de pacientes com litíase urinária em Fortaleza, Ceará. *J Bras Nefrol*. 2011;33:295–9.