



# Avances y retos en la fisiopatología y tratamiento de la nefrolitiasis

José Carlos Peña Rodríguez<sup>1</sup>

## Resumen

Esta revisión refleja la gran incidencia y prevalencia de nefrolitiasis y los procesos que hay que seguir para su prevención. Estudios epidemiológicos recientes demuestran que la nefrolitiasis se asocia con otras enfermedades, todas ellas factores de riesgo de daño cardiovascular y renal. Esto sugiere que la enfermedad no es sólo una alteración urinaria sino una enfermedad metabólica sistémica y con repercusiones orgánicas. Se resumen las terapias en el manejo del cólico renal. También se hace mención del nomograma de Rule et al, que es un instrumento que permite predecir la recidiva de cálculos. Con dieta, hidratación y los medicamentos con los que ya contamos, el manejo de la nefrolitiasis es exitoso. Es crítico diagnosticar el trastorno metabólico causal de litiasis, sobre todo en enfermos metabólicamente activos. El depósito intersticial renal de CaP, conocido como placa de Randall, ocurre en presencia de hipercalciuria y es un factor promotor de nucleación y agregación de sales de oxalato de calcio. Se discute el manejo de la hiperuricosuria y su control con alopurinol y febuxostat, el papel del citrato en el tratamiento de la litiasis cálcica y por ácido úrico; y finalmente la litiasis y su manejo en la cistinuria.

**Palabras clave:** Litiasis renal, fisiopatología de litiasis renal, tratamiento de litiasis renal.

## Summary

This review shows the high incidence and prevalence of nephrolithiasis in the general population. Recent epidemiological studies demonstrate that renal stone formation is associated with other chronic diseases, all of them, risk factors for cardiovascular and renal damage; these results suggest that stone formation is more a systemic disease with organic repercussions. We discuss the medical therapies for the management of stone passage; and also the recently described Rule et al Nomogram, for the prediction of recurrence of stones episodes. The drugs employed for the treatment of this disease are mentioned, as well as the use of diet and increase in fluid intake. Before treatment, it is critical to establish the metabolic abnormalities in active stone formers. The formation of Randall plaque is described in patients with hypercalciuria as the site of deposition of calcium oxalate crystals. The treatment of hyperuricosuria with alopurinol and febuxostat and the role of citrate in the control of calcium and uric acid stones is evaluated; as well as the mechanisms and treatment of renal stones in cystinuria.

**Key words:** Nephrolithiasis, pathophysiology of nephrolithiasis, treatment of nephrolithiasis.

## INTRODUCCIÓN

La litiasis urinaria es un problema de salud pública que nunca se ha resuelto y cuya incidencia no ha decaído con el tiempo; antes bien, se ha incrementado, sobre todo en

mujeres, y sin duda el cambio climático favorecerá su crecimiento. En los años 80 la introducción de la litotripsia y la cirugía percutánea revolucionó el tratamiento de la litiasis renal pero no su incidencia; de hecho, la calidad de vida de muchos de estos enfermos, información anecdótica recabada en consultas y conversaciones, reveló la insatisfacción por el *statu quo* y especialmente por la falta de medidas preventivas efectivas en el control de esta enfermedad.

En los últimos años se ha acumulado evidencia de que la nefrolitiasis se asocia con otros padecimientos, tales como: hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II, obesidad y dislipidemia,<sup>1-8</sup> todos ellos factores de riesgo de daño cardiovascular (CV). Es más, la litiasis renal se asocia con un mayor riesgo de enfermedad crónica del riñón e insuficiencia renal,<sup>1</sup> dos factores adicionales de daño CV. Es posible que la litotripsia pueda incrementar aún más el riesgo de

<sup>1</sup> Director Médico, Centro Diagnóstico Ángeles.

### Correspondencia:

José Carlos Peña Rodríguez

Correo electrónico: josecarlos.pena@saludangeles.com

Aceptado: 26-07-2015.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

daño renal y de hipertensión arterial. Se ha encontrado que los formadores activos de cálculos renales tienen un mayor riesgo de daño CV y de muerte que la población en general. En una gran población en Alberta, Canadá,<sup>1</sup> se encontró que aun un episodio de cálculos se asociaba a un mayor riesgo de enfermedad CV, que incluía infarto agudo al miocardio, muerte por enfermedad coronaria, revascularización con angioplastia y bypass coronario, así como más accidentes vasculares cerebrales (AVC).

Por lo tanto, como médicos y en presencia de un episodio litiasico debemos tener en cuenta el riesgo al que estos enfermos están sujetos por sus morbilidades asociadas.

### RECURRENCIA DE EPISODIOS DE LITIASIS

La mayoría de los pacientes con un solo episodio de litiasis no son sometidos a una evaluación clínica completa y sólo algunos reciben un tratamiento preventivo. Recientemente, el grupo de Rule et al de la Clínica Mayo<sup>9</sup> describieron un nomograma para predecir la recurrencia de cálculos renales; para esto seleccionaron pacientes con un solo episodio de litiasis y les dieron seguimiento por varios años. Habitualmente, la mayoría de los pacientes que consultan por un primer episodio de litiasis lo primero que preguntan a su médico tratante es si este suceso se repetirá en el futuro y qué pueden o deben hacer para evitarlo. Con confianza podemos aconsejarles, basados en los resultados del mencionado artículo, que la tasa de recurrencia será en los próximos años de 11% durante los primeros dos años, 20% a los cinco años y 31% a los 10 años.<sup>10</sup> Tales números pueden motivar a estos enfermos a modificar su dieta (reducir la sal, las proteínas animales y mantener la ingestión normal

de calcio) e incrementar su consumo de agua a dos litros o más al día. Dieta e ingesta de líquidos han demostrado ser efectivas para reducir la recurrencia de cálculos en estudios controlados y aleatorizados.<sup>11,12</sup> Es importante abundar que en pacientes con altas tasas de recurrencia es crítico contar con un estudio metabólico completo y considerar el empleo de fármaco-terapia con el fin de controlar la recurrencia como se describe más adelante.

### EXPULSIÓN DE CÁLCULOS

Esta es un área que interesa a los médicos en general. Los factores más importantes que predicen la expulsión de piedras son su tamaño y localización. En distintos metaanálisis de estudios observacionales se encontró que 12, 22 y 45% de las piedras que se eliminaban espontáneamente estaban localizadas en la porción proximal, media y distal del uréter; y 55, 35 y 8% se expulsaban de acuerdo con su tamaño < 4 mm, entre 4-6 mm y mayores de 6 mm. Sin embargo, algunas piedras se eliminan sólo después de un tiempo impredecible y con mucho sufrimiento. El tratamiento utilizado ha sido: corticoesteroides, bloqueadores alfa adrenérgicos y bloqueadores de los canales de calcio,<sup>12-14</sup> aparte de analgésicos y antiespasmódicos. Los bloqueadores de los canales de calcio reducen la contracción del músculo liso y el espasmo ureteral; los bloqueadores alfa adrenérgicos disminuyen el tono del músculo liso y la frecuencia y fuerza de la peristalsis (*Cuadro 1*).

Las guías publicadas en conjunto por la Sociedad Médica Americana y Europea de Urología, recomiendan que para el primer cálculo < 10 mm y de localización ureteral distal se debe intentar tratamiento médico. No es tan

**Cuadro 1.** Drogas utilizadas en la expulsión de cálculos.

Tipo	Drogas		
	Genérico	Comercial	Dosis recomendada
Bloqueador del canal de calcio	Nifedipino	Adalat Adalat CC Procardia Procardia XL	30 mg/día
Bloqueador $\alpha_1$ -selectivo	Tamsulosina	Hipebe Tamblan Secotex	0.4 mg/día
Bloqueador $\alpha_1$ -selectivo	Terazosina	Hytrin	5 mg/día
Bloqueador $\alpha_1$ -selectivo	Doxazosina	Cardura	4 mg/día
Corticosteroide	Deflazacort	Calcort	30 mg/día
Glucocorticoide	Metilprednisolona	Depo-Medrol Solu-Medrol	16 mg/día

segura esta conducta en cálculos proximales o medios; su comportamiento en los primeros días del cólico renal nos debe servir de guía.<sup>15</sup>

### HIPERCALCIURIA

Los factores primarios que promueven la litogénesis en los pacientes son: químicas urinarias pronas a la formación de cálculos, las placas de Randall y defectos en el sistema de inhibición de la cristalización. Todos estos mecanismos juegan un papel variable en la fisiopatología de la nefrolitiasis por oxalato de calcio dentro de los diversos subgrupos de pacientes. Debido a la heterogeneidad en su presentación clínica, es difícil explicar, cuál de estos defectos sea el responsable de esta condición en la mayoría de los pacientes con litiasis renal por oxalato de calcio.

Se sabe que 60-70% de los cálculos están constituidos por sales de calcio y la etiopatogenia de la mayoría de ellos es la hipercalcemia idiopática (HI). Dentro de los pacientes con este trastorno hay formadores de piedras de calcio a base de oxalato de calcio (CaOx) y otros por sales de fosfato de calcio o apatita (CaP). Se ha demostrado que los cálculos de CaOx se forman sobre las placas de apatita (CaP) o placas de Randall asentadas en el intersticio renal. Entre mayor es la excreción urinaria de calcio, menores serán los volúmenes urinarios, mayor el número de placas de CaP y mayor la recurrencia de los episodios de litiasis. El cristal que se agrega sobre las placas de Randall es CaOx y la piedra resultante estará compuesta fundamentalmente por esta sal, por lo que la reducción de la sobresaturación (SS) de las sales de CaOx y de CaP, nos ofrece una medida de prevención de la formación de estas piedras. Los cálculos en la HI por CaP, en contra de los de CaOx, favorecen los depósitos de cristales de apatita en los tubos colectores de la médula interna y el desarrollo de cicatrices en el intersticio renal en la punta de la papila.<sup>16</sup> Tanto los formadores de cálculos por CaP como de CaOx cursan con hipercalcemia, alteración que es secundaria a una reducción en la reabsorción tubular de calcio (pérdida renal de calcio); sin embargo, los sitios de la nefrona donde ocurre esta alteración son distintos. Por ejemplo, la reducción en la reabsorción proximal acarrea más calcio hacia la rama ascendente del asa de Henle (RAAH), donde el exceso de reabsorción de calcio satura el intersticio y favorece la formación de placas de CaP. En este mismo sitio, esta reabsorción anormal en la HI por fosfato se asocia con un defecto en la reabsorción de bicarbonato que produce un aumento del pH urinario característico de esta variedad de hipercalcemia que favorece la formación de cálculos de CaP. El receptor sensible a calcio (CaSR) se localiza, entre muchos lugares, en la porción apical de las células principales e intercaladas del tubo colector; durante la

hipercalcemia se activa el CaSR que se asocia con desactivación de la acuaporina 2 (AQP2) y la poliuria, y además, dispara la acidificación de la orina al aumentar la actividad de H<sup>+</sup>-ATPasa. Ambas, la poliuria y la acidificación urinaria evitan la precipitación de las sales de CaP. Estos hallazgos en animales de laboratorio permiten intuir que en nuestros pacientes con litiasis renal, que la poliuria y la acidificación de la orina son también un mecanismo que permitirá evitar el depósito de CaP en el intersticio renal. En el futuro se especula que con procedimientos que activen el CaSR, como los calcimiméticos (cinacalcet), se podría jugar un papel terapéutico relevante en la litiasis cálcica recidivante.<sup>17</sup> Aparte de lo mencionado, el tratamiento preventivo para ambas variedades de HI incluye: restricción de sodio y proteínas, uso de tiazidas (clorotiazida, clortalidona e indapamida) y un aumento en la ingestión de agua. Este Rx actúa sobre ambas variedades de hipercalcemia idiopática por CaOx y por CaP.

Es importante señalar que la mayoría de las drogas que se utilizan en el tratamiento de la litiasis recurrente tienen más de 30 años de antigüedad. Por ejemplo, no hay tratamientos diferentes para el manejo de las piedras de oxalato o fosfato de calcio tal como se señala arriba y no hay tratamientos novedosos (*Cuadro 2*).<sup>18-24</sup>

### HIPERURICEMIA E HIPERURICOSURIA

Las piedras de ácido úrico se tratan con alcalinización de la orina con sales a base de citrato de potasio y también con citrato de sodio; de hecho, el alopurinol sólo tiene un papel secundario.<sup>25-28</sup>

Un tercio de los pacientes con litiasis cálcica cursan con hiperuricosuria como uno de sus factores de riesgo. Por años, aceptamos que la hiperuricosuria favorecía la formación de cálculos de OxCa; sin embargo, estudios epidemiológicos, algunos recientes, no han demostrado claramente esta asociación. *In vitro*, la presencia de ácido úrico favorece la precipitación de sales de oxalato de calcio ("desalar"); sin embargo, esto no se ha probado en vivo. Este mecanismo de "desalar" simplemente es la habilidad de un electrolito, en este caso el ácido úrico, de reducir la solubilidad de un no electrolito, en este caso el oxalato de calcio; muchos estudios pequeños no muy bien controlados demostraron que el uso de alopurinol reduce la excreción de ácido úrico y la formación de cálculos de oxalato de calcio.<sup>29</sup> En uno de estos estudios, la hipótesis era que el alopurinol, un inhibidor de la xantina oxidasa (ahora conocida como xantina-reductasa o xantina deshidrogenasa), disminuiría la hiperuricosuria (> 800 mg en hombres y > 750 mg en mujeres) en pacientes con normocalciuria (mujeres < 250 mg y hombres con < de 300 mg de calcio en orina de 24 horas) y la formación de cálculos de OxCa. Los pacientes

**Cuadro 2.** Drogas de uso común en el tratamiento de nefrolitiasis cálcica hipercalcémica.

Droga	Dosis recomendada	Comentarios
Hidroclorotiazida	50 mg/día 25 mg dos/día	Una sola dosis es preferible ya que dos dosis pueden causar nocturia e inquietar en exceso al paciente
Clortalidona	25 mg/día 50 mg/día	Ambas dosis reducen el calcio urinario igualmente. Debido a su larga acción, este tratamiento puede causar hipokalemia e hipocitraturia
Indapamida	1.2 mg/día 2.5 mg/día	Este tratamiento puede tener menos efectos indeseables que la hidroclorotiazida, que incluye la aparición ocasional de hipokalemia e hipotensión
Amiloride	5 mg/día	El tratamiento diurético con ahorradores de potasio también reduce el calcio urinario pero en un grado menor que la hidroclorotiazida
Amiloride/hidroclorotiazida	5 mg/50 mg/día	Mantiene el efecto hipocalcémico de la tiazida, y evita el desarrollo de hipokalemia grave

fueron aleatorizados para recibir 100 mg de alopurinol tres veces al día o placebo. Los que recibieron droga redujeron el ácido úrico a < 400 mg/día y con placebo de 0 a 100 mg. Ambos grupos disminuyeron sus episodios de litiasis; en el grupo de alopurinol nueve pacientes tuvieron episodios de litiasis y en los de placebo fueron 18 casos; además, el grupo de alopurinol tuvo un mayor retraso en la aparición de los episodios de nefrolitiasis.<sup>25,26,29</sup>

Este estudio existe en el contexto de la heterogeneidad de los datos epidemiológicos, información insuficiente para demostrar convincentemente que la hiperuricosuria es un factor de riesgo para piedras de calcio. Es más, se ha postulado que el efecto del alopurinol en la litogénesis cálcica no es secundario a la caída de la uricosuria sino a los otros efectos que tiene la inhibición de la xantina oxidasa, ya que esta enzima está ligada a una disminución del estrés oxidativo y de los radicales libres. Sin embargo, de qué manera estos efectos pleiotrópicos de la xantina-oxidasa están ligados a la formación de cálculos es aún motivo de debate.

Febuxostat<sup>30,31</sup> es un inhibidor nuevo de la xantina-oxidasa pero no es, como el alopurinol, un análogo de purina. Fue aprobado por la *Food and Drug* desde 2009 para el tratamiento de la hiperuricemia en pacientes con gota. Su capacidad de reducir la hiperuricemia y la hiperuricosuria parece ser superior al de alopurinol, pero los dos no han sido probados juntos. Mientras que la excreción de alopurinol es por vía renal el febuxostat es metabolizado en gran medida por el hígado. Se puede utilizar en pacientes con daño renal, aun cuando hay poca información en pacientes con FG menor de 30 mL/min. En formadores de piedras con gota e hiperuricemia puede ser preferible, sobre todo en pacientes intolerantes al alopurinol o en vez de otros uricosúricos.

La posibilidad de que esta droga sea superior y más eficaz al alopurinol no se ha demostrado. En los últimos dos años está en proceso un estudio aleatorio, longitudinal de los laboratorios Takeda, de febuxostat versus alopurinol y los desenlaces primarios serán la reducción de la hiperuricosuria y su efecto sobre la formación de cálculos.<sup>32</sup>

## HIPOCITRATURIA

No quisiera dejar de discutir el papel que juega el citrato en la recurrencia de la litiasis. El citrato es una sal que impide la cristalización de sales como el oxalato y el fosfato de calcio en orinas sobresaturadas. La definición más simplista de hipocitraturia es una excreción menor de 325 mg/día; sin embargo, hay autores que discrepan de este valor en formadores recurrentes de cálculos, aceptan como hipocitraturia grave un valor menor de 100 mg/día, y una citraturia leve a moderada de 100-325 mg/día. La excreción de citrato en los sujetos normales es alrededor de 600 mg/24 h.<sup>33-35</sup>

Los factores de riesgo de hipocitraturia son: dieta rica en proteínas, pobre en agua y alta en sodio; todos estos factores dietéticos reducen el citrato y el pH urinario. Otros factores agregados son: corticoesteroides, diuréticos de asa, antiácidos con hidróxido de aluminio y vitamina D. Finalmente el topiramato, un anticonvulsivante que inhibe la anhidrasa carbónica, acidifica la orina y favorece la formación de cálculos. En pacientes con litiasis cálcica se ha utilizado citrato de potasio y de magnesio en su tratamiento.

La etiología de la hipocitraturia es múltiple: acidosis tubular renal tipo II (ATR II), cuadros diarreicos crónicos, empleo de tiazidas y acetazolamida, topiramato,<sup>36-38</sup> dietas

ricas en proteínas y altas en sodio, uso de IECA,<sup>39</sup> aldosteronismo primario,<sup>40</sup> ejercicio físico extenuante, gota y diátesis gotosa e infección urinaria.

El tratamiento de la hipocitraturia es a base de citrato de potasio en pacientes con hipercalcemia y acidosis metabólica e hipokalemia por ATR II.<sup>41</sup> También es el tratamiento de elección en pacientes con gota, hiperuricosuria o ambos y formación de cálculos; una dosis nocturna de citrato es recomendable, en estos casos, para evitar la marea ácida. La guía en estos pacientes es el pH de la orina y vigilar los valores de potasio en suero. Si no hay respuesta en el control de los cálculos con estas medidas, se sugiere añadir alopurinol o febuxostat.<sup>32</sup>

Las dosis aconsejables de sales de citrato en pacientes con hipocitraturia grave, menor de 100 mg/día, debe ser de 20-40 meq por vía oral de dos a cuatro veces al día en pacientes con ATR tipo II completa. En pacientes con diarrea se debe utilizar esta misma dosis pero en solución líquida.

En casos de hipocitraturia leve a moderada (100-325 mg/día), utilizar 20 meq de citrato de potasio dos a tres veces por día. Verificar los valores de citrato en orina cada tres meses, hasta alcanzar no menos de 300 mg de citrato / litro.<sup>42,43</sup> A los seis meses es bueno repetir el estudio metabólico de la orina que incluya, además de citrato, oxalato, ácido úrico, calcio, fósforo, sodio y magnesio.

En hipocitraturia leve se utilizan dosis de 10 meq dos veces al día y hay que vigilar de acuerdo al comportamiento individual.

## CISTINURIA

La cistinuria es un trastorno autosómico recesivo que ocurre como resultado de una mutación de dos genes que codifican para la única proteína transportadora para cistina y aminoácidos básicos, localizada en el tubo proximal. Su ausencia genera gran pérdida de cistina que es un aminoácido poco soluble que se cristaliza en la orina.<sup>44-46</sup>

El tratamiento de la cistinuria no ha cambiado sustancialmente en los últimos 30 años. La ingestión de agua para diluir los cristales de cistina se considera una indicación crítica. Los cambios dietéticos, que permanecen sin estudiar incluyen dos maniobras, restricción de sodio y de proteína animal. La reducción de sodio en la dieta se acompaña de una caída en la excreción de cistina; las bases para este efecto no se conocen bien ya que el cotransportador de cistina en el tubo proximal no es dependiente de sodio. La restricción de proteínas favorece la alcalinización de la orina y aumenta la solubilidad de la cistina y reduce la ingestión de la metionina que es el precursor de la cistina y por tanto reduce su excreción urinaria. Los tratamientos farmacológicos son dos: alcalinización de la orina con citrato o bicarbonato. Debido a que la cistina es un dímero

de la cisteína unida por un puente disulfuro (tioles), la D-penicilamina o la troponina rompen este puente y hacen más soluble el complejo monomérico de la cisteína. El captopril, que también es un tiol, no debe ser usado ya que no alcanza suficiente concentración en la orina para producir un cambio en la solubilidad de la cistina.<sup>47-49</sup>

Los tioles son compuestos mal tolerados y con muchos efectos indeseables. La troponina es mejor tolerada que la D-penicilamina pero aun así sus reacciones no deseadas son muy frecuentes.

Otras drogas que sólo se han usado experimentalmente son el L-dimeti-éster de la cistina que aumenta la solubilidad de la cistina *in vitro* e *in vivo*. Funciona a concentraciones pequeñas; sin embargo, tiene efectos indeseables; el más notable es la acumulación lisosomal de cistina que recuerda a la cistinosis, enfermedad autosómica recesiva que desencadena entre otras cosas síndrome de Fanconi.<sup>50-53</sup>

## CONCLUSIONES

Esta revisión refleja la gran incidencia y prevalencia de nefrolitiasis y los procesos que hay que seguir para la prevención de este problema. Es importante señalar que estudios epidemiológicos recientes demuestran que la nefrolitiasis se asocia con otras enfermedades, como: hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II, obesidad y dislipidemia,<sup>1-8</sup> todas ellas factores de riesgo de daño cardiovascular (CV). Es más, la litiasis renal se asocia con un mayor riesgo de enfermedad crónica del riñón e insuficiencia renal,<sup>1</sup> dos factores adicionales de daño CV. Esto sugiere que la enfermedad no es sólo una alteración urinaria sino una enfermedad metabólica sistémica y con repercusiones orgánicas complejas, o cuando menos permite sospechar estas complicaciones asociadas.<sup>2-8</sup> Se resumen las conductas clínicas y terapéuticas que se deben seguir para el manejo del cólico renal por cálculos atrapados en el aparato urinario. También se hace mención del nomograma de Rule et al de la Clínica Mayo,<sup>9</sup> que es un instrumento que permite predecir la recidiva de cálculos en pacientes que han presentado un episodio único de litiasis y las recomendaciones que de ello se derivan.

No hay tratamientos nuevos pero medidas tan simples como la restricción de sodio y de proteínas animales, aunado a una buena hidratación son altamente provechosos, en el manejo de las diversas formas de nefrolitiasis. Aun cuando contamos con algunos medicamentos nuevos, con los que ya teníamos, si son bien empleados son muy exitosos en un porcentaje elevado de los casos. Es crítico diagnosticar el trastorno metabólico que predomina en el caso estudiado, sobre todo si se trata de enfermos metabólicamente activos. En los años 70 hubo un despertar en el estudio de la litiasis y logramos clasificar y establecer las causas de la

hipercalciuria idiopática, la asociación de hiperuricosuria con hipercalciuria y cuáles cálculos eran los más abundantes. Se estudió la fisicoquímica urinaria y los compuestos que al sobresaturar la orina facilitaban la metastabilidad y la agregación de las sales para formar cálculos.<sup>21,52</sup> En los últimos años se ha enfatizado el papel que juegan el depósito intersticial renal de CaP, conocido como placa de Randall que en presencia de hipercalciuria funciona como un factor promotor de nucleación y agregación de sales de oxalato de calcio. Es posible que en el futuro la activación de CaSR (receptor de calcio) pueda ser un mecanismo de tratamiento de la litiasis cálcica.<sup>13</sup> Se discutió también el papel del citrato en la inhibición de la nucleación y en el tratamiento de la litiasis cálcica y por ácido úrico.

## REFERENCIAS

- Alexander RT, Hemmelgarn BR, Wiebe N, Bello A, Samuel S, Klarenbach SW et al. Kidney stones and cardiovascular events: a cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9 (3): 506-512.
- Alexander RT, Hemmelgarn BR, Wiebe N, Bello A, Morgan C, Samuel S et al. Kidney stones and kidney function loss: a cohort study. *BMJ*. 2012; 345: e5287.
- Rule AD, Roger VL, Melton LJ 3rd, Bergstralh EJ, Li X, Peyser PA et al. Kidney stones associate with increased risk for myocardial infarction. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21 (10): 1641-1644.
- Obligado SH, Goldfarb DS. The association of nephrolithiasis with hypertension and obesity: a review. *Am J Hypertens*. 2008; 21 (3): 257-264.
- Rule AD, Bergstralh EJ, Melton LJ 3rd, Li X, Weaver AL, Lieske JC. Kidney stones and the risk for chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4 (4): 804-811.
- Aydin H, Yencilek F, Erihan IB, Okan B, Sarica K. Increased 10-year cardiovascular disease and mortality risk scores in asymptomatic patients with calcium oxalate urolithiasis. *Urol Res*. 2011; 39 (6): 451-458.
- Reiner AP, Kahn A, Eisner BH, Pletcher MJ, Sadetsky N, Williams OD et al. Kidney stones and subclinical atherosclerosis in young adults: the CARDIA study. *J Urol*. 2011; 185 (3): 920-925.
- Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int*. 2005; 68 (3): 1230-1235.
- Rule AD, Lieske JC, Li X, Melton LJ 3rd, Krambeck AE, Bergstralh EJ. The ROKS nomogram for predicting a second symptomatic stone episode. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25 (12): 2878-2886.
- Eisner BH, Goldfarb DS. A nomogram for the prediction of kidney stone recurrence. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25 (12): 2685-2687.
- Borghesi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J Urol*. 1996; 155 (3): 839-843.
- Borghesi 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 (2): 77-84.
- Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G. Medical-expulsive therapy for distal ureterolithiasis: randomized prospective study on role of corticosteroids used in combination with tamsulosin-simplified treatment regimen and health-related quality of life. *Urology*. 2005; 66 (4): 712-715.
- Parsons JK, Hergan LA, Sakamoto K, Lakin C. Efficacy of alpha-blockers for the treatment of ureteral stones. *J Urol*. 2007; 177 (3): 983-987; discussion 987.
- Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, Alken P, Buck C, Gallucci M et al. 2007 guideline for the management of ureteral calculi. *J Urol*. 2007; 178 (6): 2418-2434.
- Coe FL, Evan A, Worcester E. Pathophysiology-based treatment of idiopathic calcium kidney stones. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6 (8): 2083-2092.
- Renkema KY, Bindels RJ, Hoenderop JG. Role of the calcium-sensing receptor in reducing the risk for calcium stones. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6 (8): 2076-2082.
- Ettinger B, Citron JT, Livermore B, Dolman LI. Chlorthalidone reduces calcium oxalate calculous recurrence but magnesium hydroxide does not. *J Urol*. 1988; 139 (4): 679-684.
- Ohkawa M, Tokunaga S, Nakashima T, Orito M, Hisazumi H. Thiazide treatment for calcium urolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria. *Br J Urol*. 1992; 69 (6): 571-576.
- Peña JC, Monforte MF, Briceño A. The role of oxalate and calcium oxalate activity and formation product ratio in patients with renal stones before and during treatment. *J Urol*. 1987; 138 (5): 1137-1140.
- Borghesi L, Meschi T, Guerra A, Novarini A. Randomized prospective study of a nonthiazide diuretic, indapamide, in preventing calcium stone recurrences. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993; 22 Suppl 6: S78-S86.
- Yendt ER, Guay GF, García DA. The use of thiazides in the prevention of renal calculi. *Can Med Assoc J*. 1970; 102 (6): 614-620.
- Coe FL, Favus MJ, Pak CY, Parks JH, Preminger GM, Ettinger B. *Hyperuricosuric calcium stone disease and mixed stones*. In: *Kidney Stones: Medical and Surgical Management*, edited by Coe FL, Favus MJ, Pak CY, Parks JH, Preminger GM. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. pp. 851-858.
- Coe FL. Treated and untreated recurrent calcium nephrolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria, hyperuricosuria, or no metabolic disorder. *Ann Intern Med*. 1977; 87 (4): 404-410.
- Ryall RL, Grover PK, Marshall VR. Urate and calcium stones-picking up a drop of mercury with one's fingers? *Am J Kidney Dis*. 1991; 17 (4): 426-430.
- Grover PK, Marshall VR, Ryall RL. Dissolved urate salts out calcium oxalate in undiluted human urine *in vitro*: implications for calcium oxalate stone genesis. *Chem Biol*. 2003; 10 (3): 271-278.
- Curhan GC, Taylor EN. 24-h uric acid excretion and the risk of kidney stones. *Kidney Int*. 2008; 73 (4): 489-496.
- Ettinger B, Tang A, Citron JT, Livermore B, Williams T. Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. *N Engl J Med*. 1986; 315 (22): 1386-1389.
- Ettinger B. Does hyperuricosuria play a role in calcium oxalate lithiasis? *J Urol*. 1989; 141 (3 Pt 2): 738-741.
- Mayer MD, Khosravan R, Vernillet L, Wu JT, Joseph-Ridge N, Mulford DJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a new non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase in subjects with renal impairment. *Am J Ther*. 2005; 12 (1): 22-34.
- Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005; 353 (23): 2450-2461.
- Goldfarb DS. Potential pharmacologic treatments for cystinuria and for calcium stones associated with hyperuricosuria. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6 (8): 2093-2097.
- Rodgers A, Allie-Hamdulay S, Jackson G. Therapeutic action of citrate in urolithiasis explained by chemical speciation: increase in pH is the determinant factor. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21 (2): 361-369.
- Hess B, Zipperle L, Jaeger P. Citrate and calcium effects on Tamm-Horsfall glycoprotein as a modifier of calcium oxalate crystal aggregation. *Am J Physiol*. 1993; 265 (6 Pt 2): F784-F791.
- Reddy ST, Wang CY, Sakhaee K. Effect of low-carbohydrate high-protein diets on acid-base balance, stone-forming propensity, and calcium metabolism. *Am J Kidney Dis*. 2002; 40 (2): 265-274.
- Vega D, Maalouf NM, Sakhaee K. Increased propensity for calcium phosphate kidney stones with topiramate use. *Expert Opin Drug Saf*. 2007; 6 (5): 547-557.

37. Warner BW, LaGrange CA, Tucker T, Bensalem-Owen M, Pais VM Jr. Induction of progressive profound hypocitraturia with increasing doses of topiramate. *Urology*. 2008; 72 (1): 29-32; discussion 32-33.
38. Welch BJ, Graybeal D, Moe OW, Maalouf NM, Sakhaee K. Biochemical and stone-risk profiles with topiramate treatment. *Am J Kidney Dis*. 2006; 48 (4): 555-563.
39. Melnick JZ, Preisig PA, Haynes S, Pak CY, Sakhaee K, Alpern RJ. Converting enzyme inhibition causes hypocitraturia independent of acidosis or hypokalemia. *Kidney Int*. 1998; 54 (5): 1670-1674.
40. Shey J, Cameron MA, Sakhaee K, Moe OW. Recurrent calcium nephrolithiasis associated with primary aldosteronism. *Am J Kidney Dis*. 2004; 44 (1): e7-12.
41. Seltzer MA, Low RK, McDonald M. Dietary manipulation with lemonade to treat hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol*. 1996; 156 (3): 907-909.
42. Barcelo P, Wuhl O, Servitge E, Rousaud A, Pak CY. Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol*. 1993; 150 (6): 1761-1764.
43. Pak CY, Fuller C, Sakhaee K. Long-term treatment of calcium nephrolithiasis with potassium citrate. *J Urol*. 1985; 134 (1): 11-19.
44. Chillarón J, Font-Llitjós M, Fort J, Zorzano A, Goldfarb DS, Nunes V et al. Pathophysiology and treatment of cystinuria. *Nat Rev Nephrol*. 2010; 6 (7): 424-434.
45. Mattoo A, Goldfarb DS. Cystinuria. *Semin Nephrol*. 2008; 28 (2): 181-191.
46. Goldfarb DS, Coe FL, Asplin JR. Urinary cystine excretion and capacity in patients with cystinuria. *Kidney Int*. 2006; 69 (6): 1041-1047.
47. Crawhall JC, Scowen EF, Watts RW. Effect of penicillamine on cystinuria. *Br Med J*. 1963; 1 (5330): 588-590.
48. Dahlberg PJ, van den Berg, Kurtz SB, Wilson DM, Smith LH. Clinical features and management of cystinuria. *Mayo Clin Proc*. 1977; 52 (9): 533-542.
49. Rodríguez LM, Santos F, Málaga S, Martínez V. Effect of a low sodium diet on urinary elimination of cystine in cystinuric children. *Nephron*. 1995; 71 (4): 416-418.
50. Rodman JS, Blackburn P, Williams JJ, Brown A, Pospischil MA, Peterson CM. The effect of dietary protein on cystine excretion in patients with cystinuria. *Clin Nephrol*. 1984; 22 (6): 273-278.
51. Pak CY, Fuller C, Sakhaee K, Zerwekh JE, Adams BV. Management of cystine nephrolithiasis with alpha-mercaptopyropionylglycine. *J Urol*. 1986; 136 (5): 1003-1008.
52. Munday R. Toxicity of thiols and disulphides: involvement of free-radical species. *Free Radic Biol Med*. 1989; 7 (6): 659-673.
53. Peña JC, Sáenz S. *Manejo farmacológico de la nefrolitiasis. NEFROMECUM*. Editores: Correa-Rotter R, Niño-Cruz JA. Cap. 9. Barcelona, España: Publicaciones Permanyer; 2009. pp. 105-116.