



Revista de la Sociedad Española de Nefrología

journal homepage: www.revistanefrologia.com



Artículo especial

Documento de consenso en el diagnóstico y tratamiento de las alteraciones metabólicas en la enfermedad litiasica urinaria

Consensus document on the diagnosis and treatment of metabolic alterations in urinary stone disease

María Ramos Cebrián^{a,*}, Juan Manuel Buades Fuster^b, José Ramón Cansino Alcaide^c, Juan Antonio Maínez Rodríguez^c, Cristina Martín Higuera^g, Juan Manuel López Martínez^d, Domingo de Guzmán Ordaz Jurado^f, Alberto Ortiz Arduan^e y Alberto Budía Alba^f

^a Servicio de Nefrología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

^b Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

^c Servicio de Urología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^d Servicio de Urología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

^e Servicio de Nefrología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

^f Servicio de Urología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

^g Universidad de Investigación de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Enfermedad litiasica
Evaluación metabólica
Urolitiasis
Perfil metabólico urinario
Litogénesis
Hipercaleiuria

RESUMEN

La urolitiasis es una de las enfermedades nefrourológicas más prevalentes a nivel mundial, con un coste económico significativo para los sistemas sanitarios. La evaluación metabólica se ha consolidado como una herramienta esencial para el manejo de los pacientes con alto riesgo de recurrencia, al permitir la identificación de alteraciones tratables. Este documento presenta las recomendaciones de un grupo multidisciplinar de expertos en urología y nefrología para el abordaje diagnóstico y terapéutico de las alteraciones metabólicas asociadas a la enfermedad litiasica. El consenso se alcanzó mediante la revisión de la literatura, con el objetivo de estandarizar la evaluación clínica y metabólica y, optimizar el tratamiento médico de las alteraciones metabólicas identificadas. El diagnóstico debe incluir una evaluación inicial completa que incluya analítica sérica y de orina de 24 h, con parámetros específicos en función de la composición del cálculo. Las recomendaciones terapéuticas incluyen medidas generales como hidratación adecuada, restricción de sodio y proteínas animales, así como tratamientos farmacológicos dirigidos según la alteración metabólica identificada. La individualización de las estrategias terapéuticas permite reducir la incidencia de recurrencias, mejorar la calidad de vida de los pacientes y disminuir la necesidad de retratamientos. La implementación de estas recomendaciones permite avanzar hacia una medicina de precisión en la enfermedad litiasica, basada en el diagnóstico etiológico y un manejo personalizado.

ABSTRACT

Urolithiasis is one of the most prevalent nephro-urological diseases worldwide and entails a significant economic cost for healthcare systems. Metabolic evaluation has become established as an essential tool in the management of patients with a high risk of recurrence, as it enables identification of treatable alterations. This document presents the recommendations of a multidisciplinary group of experts in urology and nephrology for the diagnostic and therapeutic management of metabolic alterations associated with stone disease. A consensus was reached through literature review, with the objective of standardising clinical and metabolic evaluation and optimising the medical treatment of the identified metabolic alterations. The diagnosis should include a complete initial evaluation, including serum and 24 h urine analysis, with specific parameters based on stone composition. The therapeutic recommendations include general measures, such as adequate

Keywords:

Stone disease
Metabolic evaluation
Urolithiasis
Urinary metabolic workup
Lithogenesis
Hypercalciuria

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ramos_marceb@gva.es (M. Ramos Cebrián).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2026.501601>

Recibido el 10 de agosto de 2025; Aceptado el 8 de junio de 2026

On-line el xxx

0211-6995/© 2026 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

hydration, restricting sodium and animal protein intake, and targeted pharmacological treatment based on the metabolic alterations identified. Individualisation of therapeutic strategies can reduce the incidence of recurrence, improve quality of life for patients and decrease the need for retreatment. The implementation of these recommendations will enable progress towards precision medicine in stone disease, based on aetiological diagnosis and personalised management.

Introducción

La urolitiasis es una de las enfermedades nefrourológicas más prevalentes y de mayor consumo de recursos en países desarrollados y emergentes, con una prevalencia estimada entre el 1-20%¹. Se estima que el coste anual directo en EE. UU. supera los 5.000 millones de USD, con un gasto adicional de casi 10.000 millones USD debido a costes indirectos (pérdida de productividad y visitas a urgencias)²⁻⁴.

En este contexto, el estudio metabólico es una herramienta esencial en el manejo de los pacientes litiasicos, particularmente en quienes presentan recurrencia o tienen un alto riesgo de recidiva. La evaluación metabólica mediante analítica sanguínea y de orina de 24 h permite identificar alteraciones tratables como la hiperoxaluria, la hipercalcemia y la hipocitraturia, entre otras, presentes en más del 90% de los formadores de cálculos recurrentes⁵. La identificación del riesgo individualizado de recurrencia mediante una adecuada evaluación clínica y metabólica así, como un tratamiento específico de acuerdo con la alteración detectada, puede reducir la recurrencia de la enfermedad litiasica^{6,7}. Pese a la evidencia que apoya su efectividad, solo un pequeño porcentaje de los pacientes reciben una evaluación metabólica completa y un tratamiento específico⁸.

El objetivo de esta revisión es actualizar el manejo diagnóstico y terapéutico del paciente crónico litiasico desde un documento de consenso entre especialistas de nefrología y urología. Para ello se constituyó un grupo multidisciplinar con expertos en litiasis urinaria de distintos hospitales nacionales de nefrología y urología propuestos por la Sociedad Española de Nefrología y la Asociación Española de Urología.

Evaluación inicial del paciente con enfermedad litiasica

Los estudios metabólicos son fundamentales para el diagnóstico y para evaluar la respuesta a las medidas preventivas. El riesgo litogénico de un paciente está determinado por las alteraciones metabólicas, así como por el pH urinario y el volumen de orina. El pH urinario es especialmente relevante en casos de cistinuria, litiasis por ácido úrico, cálculos infecciosos y litiasis de fosfato cálcico⁹.

Las modificaciones en la composición urinaria pueden deberse a un aumento de los promotores de la cristalización (como calcio, fosfato, oxalato, ácido úrico o cistina) o a un déficit de inhibidores de la cristalización (como citrato y magnesio)¹⁰.

El análisis de los cálculos y la evaluación metabólica básica son obligatorios en todos los pacientes formadores de cálculos y en su seguimiento. La cristalluria es útil para valorar la probabilidad de recurrencia y para indicar la eficacia del tratamiento¹¹.

Los pacientes adultos que han presentado un único episodio de litiasis cálcica requieren una evaluación básica que incluya analítica sanguínea (glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, magnesio, cloro, ácido úrico, calcio, fosfato, bicarbonato, hormona paratiroidea [PTH] y vitamina D) y análisis de orina (sedimento, pH y cultivo)¹⁰. Para la evaluación inicial, el paciente debe mantener sus hábitos dietéticos habituales y haber pasado al menos 20 días del último evento litiasico o instrumentación urológica.

Los formadores de cálculos de alto riesgo (aquellos con nefrolitiasis recurrente, litiasis residual persistente o nefrocalcinosis, así como niños y adultos jóvenes) precisan una evaluación metabólica más específica, que incluye una recogida de orina de 24 h para determinar calciuria,

fosfatúria, citraturia, oxaluria, uricosuria, magnesuria, aminoaciduria (cistinuria), natriuresis y proteinuria⁹ (tabla 1). La muestra de orina más adecuada para la detección de las posibles alteraciones metabólicas es la de 24 h, ya que nos ofrece la información sobre la excreción de solutos durante los ciclos circadianos y refleja la ingesta diaria. Es recomendable la recogida de 2 muestras de orina de 24 h en días consecutivos y bajo dieta libre para ampliar la detección de alteraciones metabólicas. Los valores normales de la determinación en sangre y orina se recogen en la tabla 2.

De forma alternativa, pueden emplearse muestras de orina aisladas, especialmente cuando la recogida de 24 h resulta difícil y en niños. La determinación de la excreción fraccionada es útil cuando hay sospecha de un defecto de reabsorción tubular ya que la excreción en valores absolutos puede ser normal pero la excreción fraccional puede estar elevada. En cuanto a los cocientes urinarios el calcio / citrato en orina evalúa las 2 anomalías metabólicas más frecuentes y es útil no solo en orina de 24 h sino en muestras de orina de cualquier hora y momento del día, indicando un valor > 0,33 riesgo de cristalización urinaria¹². La primera medición de orina de 24 h para seguimiento debe realizarse entre 8 y 12 semanas tras iniciar la prevención farmacológica de la recurrencia. Una vez normalizados los parámetros urinarios, es suficiente una evaluación anual^{11,13} (fig. 1).

Manejo de las principales alteraciones del estudio metabólico

Hipercalcemia

La hipercalcemia es la alteración metabólica más frecuentemente asociada con litiasis cálcica, afectando a un 30-60% de estas personas¹⁴.

Los contextos en los que se suele encontrar hipercalcemia son litiasis de oxalato cálcico y de fosfato cálcico. La hipercalcemia se puede asociar a hipocitraturia y/o acidosis metabólica, que se tratan en los apartados correspondientes.

El riesgo de urolitiasis aumenta de forma lineal continua desde cifras de calciuria de 150-200 mg/día a 250-300 mg/día en los varones y en las mujeres¹⁵. Sin embargo, la calciuria se mide con diversas finalidades en la clínica, desde para abordar el balance de calcio en la osteoporosis hasta para establecer el riesgo de urolitiasis. Esto ha contribuido a que haya varias definiciones de hipercalcemia. La más frecuentemente usada es > 250 mg (6,2 mmol) al día en las mujeres y > 300 mg (7,5 mmol) al día en los varones. Se usa también como punto de corte la calciuria > 4 mg/kg. Puede tener interés desde el punto de vista del balance de calcio, pero un mayor peso corporal no protegería del riesgo de urolitiasis, a igual volumen urinario. Por lo tanto, puede resultar interesante reducir la calciuria al rango 150-200 mg/día en las personas con urolitiasis cálcica de repetición.

Tabla 1
Indicaciones del estudio metabólico

Indicaciones	
- Litiasis recidivantes	- Enfermedad endocrina
- Litiasis unilateral, pero múltiple	- Enfermedad metabólica
- Litiasis bilateral	- Enfermedad gastrointestinal
- Monorrenos	- Enfermedad ósea
- Niños y adulto joven	- Obesidad o cirugía bariátrica
- Litiasis úricas	- Litiasis de cistina
- Nefrocalcinosis	

Tabla 2

Valores de laboratorio

En sangre	Valor normal	En orina	Valor normal
Calcio	9-10,5 mg/dl	Calcio	Hipercalcemia si > 300 mg (♂), > 250 mg (♀)/24 h
Cloro	98-106 mEq/l	Oxalato	Hiperoxaluria si > 40 mg/24 h
Ácido úrico	< 7 (♂) mg/dl < 6 (♀) mg/dl	Ácido úrico	Hiperuricosuria si > 750 mg (♀) y > 800 mg (♂)
Potasio	3,5-5 mEq/l	Citrato	Hipocitraturia si < 300 mg/24 h
Urea	21-50 mg/dl	pH	Normal entre 5,5 y 6,5 (media: 6,2)
Creatinina	0,7-1,3(♂) mg/dl 0,6-1,1(♀) mg/dl	Creatinina	1,0-1,6 g/24 h
Sodio	136-145 mEq/l	Sodio	100-260 mEq/24 h
PTH	10-60 ng/l	Volumen en orina	> 2,5 l/día en formadores de litiasis
Fósforo	2,5-4,5 mg/dl	Fósforo	0,4-1,3 g/24 h
Magnesio	1,7-2,2 mg/dl	Magnesio	80-120 mg/24 h (> 50 mg/24 h)

PTH: hormona paratiroidea.

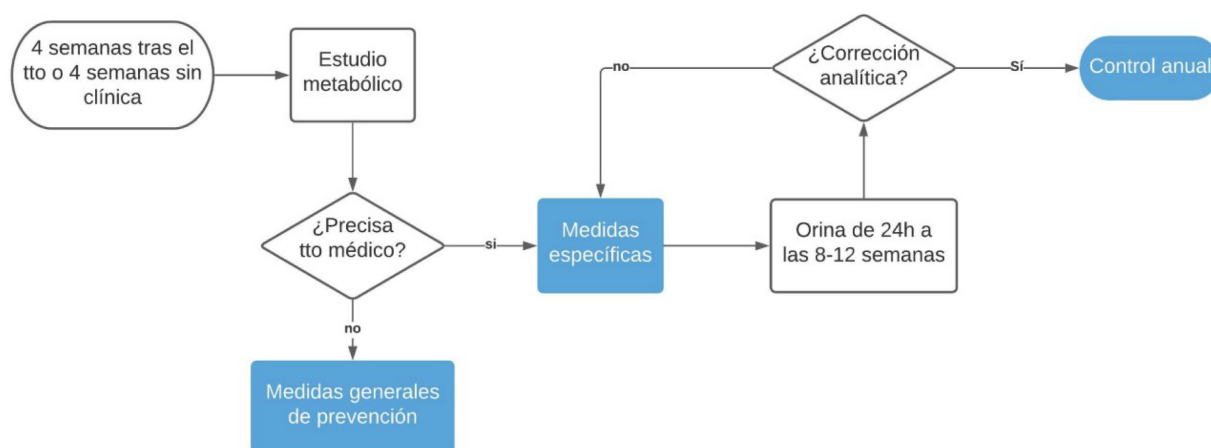


Figura 1. Esquema de seguimiento tras episodio agudo.

Mecanismos y causas

Los principales *mecanismos* de hipercalcemia pueden coexistir y son:

- Aumento de absorción intestinal (*hipercalcemia absorptiva*): es la que se observa en el exceso de vitamina D, especialmente si la ingesta de calcio es excesiva. A destacar que, en general, a mayor calcio en la dieta, menor riesgo de urolitiasis, por lo que no es necesario ni aconsejable disminuir el calcio de la dieta¹⁶. Entre otros posibles efectos, el calcio de la dieta disminuye la absorción intestinal de oxalato, y la formación de oxalato cálcico en el intestino disminuye la absorción de calcio. La ingesta de calcio ideal es de 1.000-1.200 mg/día. Más problemáticos pueden ser los suplementos de calcio que, en general, no deberían superar esta cantidad y si son necesarios, se deberían administrar con las comidas y repartidos en 2 dosis para maximizar el secuestro de oxalato¹⁶.
- Aumento de reabsorción ósea (*hipercalcemia reabsortiva*), como ocurre en el hiperparatiroidismo primario.
- Aumento de pérdidas renales (*hipercalcemia renal*) por defectos tubulares de la reabsorción de calcio o facilitado por la excreción urinaria excesiva de sodio, lo que a su vez es consecuencia de la ingesta excesiva de sal en la dieta.

Las principales *causas* de hipercalcemia y su tratamiento son:

- *Idiopática*. No se objetiva causa. Se puede tratar con tiazidas. La hipercalcemia idiopática es una condición multifactorial y *poligénica*

que en muchos casos se transmite de forma autosómica dominante y se relaciona con variantes en diversos genes (*single nucleotide polymorphisms* o SNPs) que pueden modular la calciuria o la cristalización de sales cálcicas¹⁷.

- *Hiperparatiroidismo primario*. Se diagnostica por niveles de PTH alto a pesar de niveles de 25-OH vitamina D adecuados. Suele cursar con hipercalcemia. El tratamiento es la paratiroidectomía¹⁶. El hiperparatiroidismo secundario a falta de vitamina D o a insuficiencia renal no cursa con hipercalcemia y no aumenta el riesgo de urolitiasis.
- *Exceso de vitamina D*. Habitualmente por ingesta excesiva de suplementos de vitamina D. En este caso se diagnostica por niveles de altos de 25-OH vitamina D en suero y puede cursar con hipercalcemia. El tratamiento es suspender los suplementos de vitamina D y, si son necesarios, reiniciarlos a menor dosis. En enfermedades granulomatosas, se produce un exceso de producción de vitamina D activa (calcitriol) en macrófagos. Cursa con niveles altos de 1,25 (OH)2-vitamina D y también puede cursar con hipercalcemia. El tratamiento es el de la enfermedad de base.
- *Excesiva ingesta de calcio*, habitualmente en forma de suplementos de calcio.
- *Acidemia crónica por acidosis renal tubular distal* en el caso de las formas primarias de causa genética más frecuentes en Pediatría. En las formas de acidosis tubular renal distal incompleta secundarias a enfermedades sistémicas o fármacos más comunes en adultos, también existe hipercalcemia y no existe acidemia sino un defecto parcial de la capacidad de acidificación urinaria.

Tratamiento

Medidas generales frente a la urolitiasis en la hipercalcemia^{15,16}

Las principales medidas recomendadas en la hipercalcemia son abundante ingesta de líquido (micción de 2 l/día, distribuido de forma homogénea y preferiblemente agua), restricción de la sal ingerida a menos de 100 mEq/día (2,3 g/día) y, aumentar la ingesta de fruta y verduras en la dieta.

Medidas específicas frente a la urolitiasis con hipercalcemia

Los principales fármacos empleados en hipercalcemias refractarias a las medidas generales son:

- **Tiazidas.** Disminuyen la calciuria y contribuyen a mantener la masa ósea. Su indicación es el tratamiento de la hipercalcemia, pero también para descender los niveles de calciuria, incluso si los niveles son más bajos, y persiste la actividad litiásica. Aumenta el riesgo de hipopotasemia, gota, diabetes mellitus de novo, alergias cutáneas y de incrementos de creatinina plasmática mayor de 150%. Otros posibles efectos adversos son hipotensión e hiponatremia, especialmente si se fuerza la ingesta de agua. La hipopotasemia puede disminuir la citraturia por lo que debe ser monitorizada y corregida. Existe un mayor riesgo en tratamientos prolongados de desarrollar carcinoma basocelular cutáneo.

Los fármacos y dosis más comúnmente usadas son hidroclorotiazida, 12,5 o 25 mg/cada 24 h, 25 mg/cada 12 h o 50 mg/una vez al día, clortalidona, 12,5 o 25 mg/una vez al día e indapamida, 2,5 mg/una vez al día.

- **Citrato potásico.** Está indicado en caso de incompleta respuesta a las tiazidas, si hay hipocitraturia o si se desarrolla hipopotasemia, durante el tratamiento con tiazidas. La dosis habitual es de 40 a 60 mEq/día. Como alternativa, se puede usar bicarbonato potásico, evitando las sales sódicas que pueden aumentar la natriuria (y, consecuentemente, la calciuria).

Tratamiento de la causa y de otros factores asociados

Si se identifica una causa de hipercalcemia, y factores asociados como la hipocitraturia o una acidosis metabólica, estas deben ser corregidas (fig. 2).

Hipocitraturia

El citrato juega un papel protagonista en la prevención de las litiasis renales formando complejos solubles con el calcio, inhibiendo la cristalización, crecimiento y aglomeración (al secuestrar el calcio ionizado) tanto de oxalato cálcico como de fosfato cálcico^{18,19} y como quelante del magnesio en las litiasis infectivas. La incidencia de la hipocitraturia entre los formadores de litiasis cálcicas varía entre un 20-60% entre los diferentes estudios¹⁸⁻²⁰.

La definición de hipocitraturia varía también entre los distintos estudios. La inmensa mayoría de estudios coinciden en que debe de ser mayor de 500 mg en orina de 24 h^{18,20,21}. También es útil considerar el cociente calcio/citrato que debería ser < 0,33, es decir, más de 3 citratos por cada calcio en la orina de 24 h para conseguir el efecto inhibitorio.

Causas de hipocitraturia

El transporte tubular renal del citrato está íntimamente ligado al pH. La acidosis de las células tubulares conlleva la reabsorción de citrato urinario generando hipocitraturia mientras que la alcalosis genera el efecto opuesto¹⁸⁻²¹. Las causas principales de hipocitraturia tienen como base un desequilibrio ácido / base. Si existe acidosis, el citrato se utilizará para el metabolismo de la célula tubular. En cambio, si existe situación de alcalosis, el citrato será excretado en la orina ejerciendo su efecto preventivo mencionado. A este respecto cabe mencionar, la acidosis tubular completa e incompleta, que se tratarán en otro apartado.

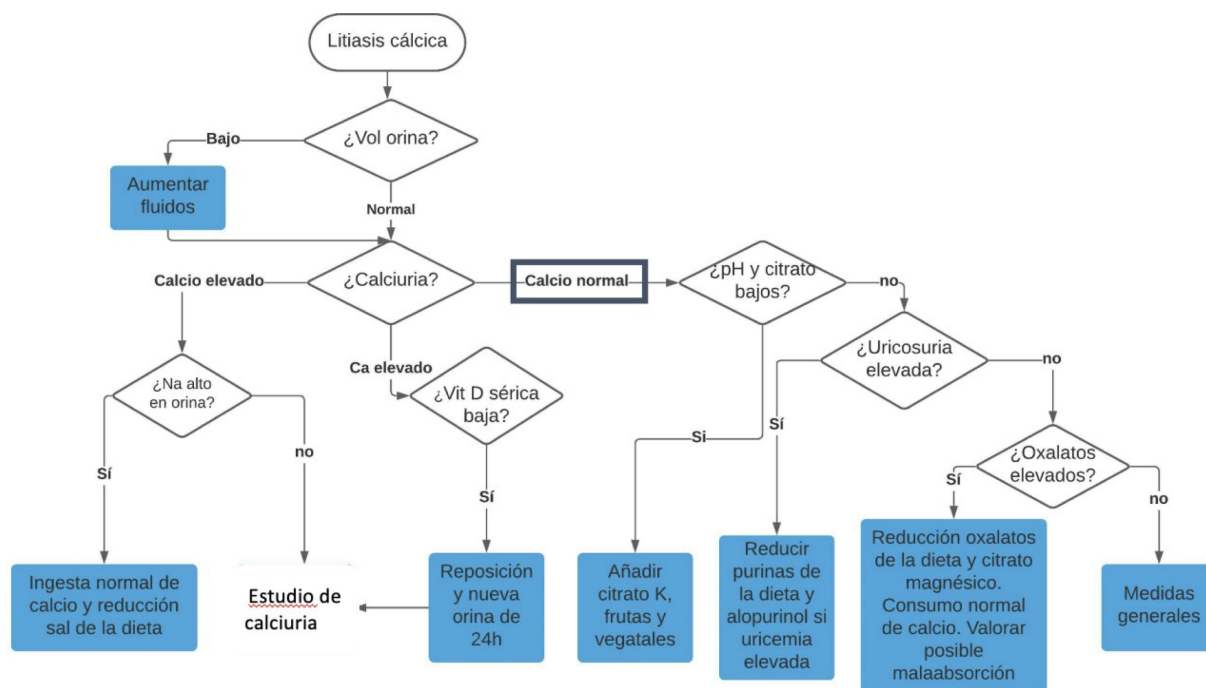


Figura 2. Algoritmo de manejo de las alteraciones metabólicas relacionadas con las litiasis cálcicas.

La acidosis puede provenir de la dieta (aquellas con alto contenido en proteínas animales (proteínas sulfuradas) que generan pH bajos, así como dietas con alto contenido en sal por la bicarbonaturia¹⁸⁻²². También pueden ser de causa farmacológica como la acetazolamida, la zonisamida y el topiramato con una incidencia de casi el 11%^{22,23}. Otras causas son la hipopotasemia crónica, la hipomagnesemia, la diarrea crónica por la pérdida de bicarbonato, la mala absorción intestinal y el ayuno mantenido^{18,19}. Existe una denominada «falsa hipocitraturia», debida a la presencia de ITU, litiasis infectivas o bacteriuria asintomática. Estas situaciones generan bajos niveles de citrato urinario por su consumo en el metabolismo bacteriano, así que puede darse que la excreción de citrato renal sea normal, pero analíticamente baja por el uso bacteriano desde la litiasis o vía urinaria²³. Pese a todos estos factores, la principal causa sigue siendo la idiopática²³.

Tratamiento

Las recomendaciones dietéticas implican una restricción de proteínas animales, restricción de la sal y de hidratos de carbono. Los alimentos más ricos en citratos son el pomelo y el limón. El primero no se recomienda debido a la interferencia que produce con el citocromo p-450. El limón preparado como limonadas caseras, se postula como la principal fuente de reposición natural de citrato. El citrato del limón se ha comprobado que puede inhibir la creación de cristales de oxalato cálcico monohidrato, reducir el estrés oxidativo y radicales libres que producen el daño tubular, sin modificar el pH urinario²⁰⁻²². El zumo de naranja en cambio aumenta el citrato, pero también el pH urinario²⁰.

Citrato potásico (CitK)

La dosis recomendada oscila entre 5-12 g al día, repartidos en dosis de 8-12 h^{14,24}. Las dosis más altas se utilizarán para alcalinizar la orina o hipocitraturias severas, mientras que las dosis más bajas, para hipocitraturias leves. La individualización de la dosis para cada paciente es clave. El potasio generará una situación pro-alcalótica lo cual condicionará la excreción de citrato en la orina^{20,25}. El CitK es el tratamiento principal para la hipocitraturia al disminuir la hipercalcemia hasta un 30%, disminuir la osteólisis a través del búfer extra y la alcalosis y, aumentar el pH urinario incrementando la excreción de citrato.

Durante el tratamiento con CitK, debe monitorizarse la aparición de hiperpotasemia, como puede ocurrir en la insuficiencia renal crónica o el uso de diuréticos ahorradores de potasio. Para evitarlo, existen otros tratamientos sin potasio, para reponer citrato (también cuando se intenta evitar la alcalinización) como son el citrato de magnesio o el citrato de calcio (250-1.000 mg/día).

Hipomagnesuria

La hipomagnesuria se detecta en un 7-23% de los pacientes con litiasis de oxalato cálcico^{25,26}. Por un lado, el magnesio se une al oxalato intestinal, reduciendo su absorción actuando como quelante. En el riñón, a diferencia de las sales de oxalato cálcico, las de oxalato magnésico son hasta 100 veces más solubles que el oxalato de calcio y, por tanto, no cristaliza para formar cálculos. Las causas de Hipomagnesuria se resumen en la [tabla 3](#). La suplementación de magnesio también puede aumentar el citrato al corregir la acidosis de la célula tubular, generando mayor citraturia²⁶⁻²⁹. Por último, parece que actúa como inhibidor sinérgico con el fitato²⁹. Se define como valores menores de 73 mg en orina de 24 h³⁰.

Tabla 3

Causas de hipomagnesuria

<i>Dieta</i>
- Ayuno prolongado / hambruna
- Alcoholismo (hasta un 30% de prevalencia)
- Estados consuntivos como cáncer, nutrición parenteral,...
<i>Farmacológicas</i>
- Tiazidas y diuréticos de asa
- Inhibidores de la bomba de protones
- Aminoglucósidos
- Anfotericina B
- Digital
- Cisplatino, ciclosporina
- Anticuerpos contra EGF
- Abuso de laxantes
<i>Diarrea crónica, malabsorción, enfermedad inflamatoria intestinal</i>
<i>Síndrome de Gitelman, Bartter, hipomagnesemia familiar</i>
<i>Trasplante renal, necrosis tubular, diuresis postobstructiva</i>

EGF: factor de crecimiento epidérmico.

Tratamiento

Se trata con citrato de magnesio 200-400 mg al día. Debe tomarse con las comidas dado que se ha demostrado mejor absorción^{29,31}. Se aconseja una dosis escalonada para evitar su principal efecto secundario, la diarrea. Está relativamente contraindicado en los pacientes con insuficiencia renal crónica^{30,31}.

Hiperoxaluria

La hiperoxaluria se caracteriza por una excreción urinaria excesiva de oxalato, que conduce a nefrolitiasis por oxalato cálcico y nefrocalcinosis. Se clasifica en hiperoxaluria primaria (HOP), causada por una sobreproducción endógena de oxalato debido a defectos genéticos, e hiperoxaluria secundaria (HOS), resultado de una mayor absorción intestinal de oxalato dietético o exógeno³².

En la HOP, las mutaciones en los genes *AGXT* (HOP1), *GRHPR* (HOP2) o *HOGA1* (HOP3) alteran el metabolismo del glioxilato hepático, provocando una sobreproducción de oxalato³³. Las deficiencias enzimáticas en compartimentos celulares específicos (peroxisomas, mitocondrias o citosol) generan un aumento de la excreción urinaria de oxalato y metabolitos específicos que permiten la diferenciación de subtipos³⁴. Clínicamente, la HOP se manifiesta con episodios recurrentes de cálculos de oxalato cálcico y/o nefrocalcinosis, progresando a enfermedad renal crónica (ERC). Aunque clásicamente considerada pediátrica, la HOP se diagnostica en los adultos en un 28% de HOP1, 12% de HOP2 y 10% de HOP3. A los 40 años, el fallo renal terminal (FRT) ocurre entre 50-80% de HOP1, 25-34% de HOP2 y 1-3% de HOP3^{35,36}.

La HOS se debe a una absorción intestinal elevada de oxalato por enfermedades entéricas crónicas (p. ej., enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis), cirugía bariátrica, malabsorción de grasas o consumo excesivo de alimentos ricos en oxalato³⁷. La diarrea crónica, el uso prolongado de antibióticos y la pérdida de *Oxalobacter formigenes* y *Lactobacillus* spp. intestinales también pueden contribuir^{38,39}. Entre los alimentos con alto contenido de oxalato destacan el ruibarbo, espinacas, nueces y té⁴⁰. En la ERC avanzada (FG < 30 ml/min/1,73 m²), puede desarrollarse oxalosis sistémica con depósito de cristales de oxalato cálcico en tejidos extrarrenales^{32,41}.

Diagnóstico

El diagnóstico de HOP combina la presentación clínica con análisis bioquímicos y pruebas genéticas. Se recomienda cribado tras el primer episodio litiasico en niños, en adultos con litiasis de oxalato cálcico monohidrato recurrentes (tras excluir hiperoxaluria dietética y entérica) y deterioro de función renal a cualquier edad con historia de litiasis o nefrocalcinosis³⁴. Las técnicas de imagen como la

ecografía y la tomografía computarizada sin contraste son útiles; la densidad Hounsfield entre 1.200-1.700 HU sugiere cálculos de oxalato cálcico⁴². Los depósitos sistémicos pueden evaluarse mediante resonancia magnética (huesos)⁴³, ecocardiografía *speckle tracking* (corazón)⁴⁴ y oftalmoscopia (retina)⁴⁵.

La hiperoxaluria se define como una excreción urinaria de oxalato $> 0,46 \text{ mmol}/1,73 \text{ m}^2/\text{día}$ ⁴⁶. Deben realizarse al menos 2 mediciones en orina de 24 h, ajustadas por superficie corporal. Las pruebas dietéticas diferenciadoras ayudan a identificar la HOP (persistencia de la hiperoxaluria) frente a la HOS (hiperoxaluria solo con dieta rica en oxalato)⁴⁰. En los pacientes con $\text{FG} < 30 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$, se recomienda medir oxalato plasmático mediante GC-MS o IC-MS⁴⁶⁻⁴⁸. Los niveles plasmáticos $> 50 \text{ }\mu\text{mol}/\text{l}$ son sugestivos de HOP^{48,49}. El análisis genético de AGXT, GRHPR y HOGA1 debe realizarse para confirmar el diagnóstico y orientar el tratamiento, así como para el cribado familiar^{46,50}.

Manejo terapéutico

El tratamiento inicial incluye hidratación intensa (3-4 l/día) para lograr una diuresis $> 2,5 \text{ l}/\text{día}$ y citrato potásico para alcalinizar la orina⁴⁶. Las recomendaciones dietéticas difieren: en HOP se evita restringir el oxalato, priorizando una dieta equilibrada, mientras que en HOS es esencial una dieta pobre en oxalato y grasas, con ingesta adecuada de calcio^{37,46}.

En HOP1, la piridoxina (vitamina B₆) es el tratamiento de primera línea en variantes AGXT sensibles⁵¹. La respuesta se define como una reducción $\geq 30\%$ de la oxaluria en 3 meses^{46,52-54}. En no respondedores o genotipos insensibles, se recomienda terapia con ARN de interferencia (ARNi) como lumasiran y nedosiran. Lumasiran reduce la oxaluria en 65-72% tras 6 meses⁵⁵⁻⁶⁰ y nedosiran en más del 60%^{61,62}, aunque la eficacia en HOP2 y HOP3 está en investigación. Es necesario monitorizar el glicolato durante el tratamiento con ARNi debido al riesgo de acidosis metabólica^{57,60}.

Las intervenciones quirúrgicas se reservan para cálculos obstructivos sintomáticos. La diálisis no elimina suficientemente el oxalato en HOP1, pero retrasa la progresión de la oxalosis sistémica hasta el trasplante. El trasplante combinado hepatorenal es la opción recomendada en HOP1 con FRT y sin respuesta a B₆ o ARNi. El trasplante renal aislado es posible en HOP1 respondedores y en

HOP3⁵⁵ con ERC terminal. En HOS con FRT, el trasplante renal aislado puede ser eficaz, siempre que se controle la enfermedad de base³⁷.

Los probióticos (p. ej., *O. formigenes*) no han demostrado eficacia en HOP, pero podrían ser útiles en HOS; las enzimas degradadoras de oxalato como *reloxaliase* están en fase de investigación^{49,52}.

El manejo eficaz de la hiperoxaluria requiere una diferenciación etiológica precisa, diagnóstico genético temprano en HOP y tratamiento individualizado que incluya hidratación, medidas dietéticas y terapias innovadoras como ARNi. La monitorización multidisciplinaria es clave para prevenir la progresión a ERC y la oxalosis sistémica, con planificación cuidadosa del trasplante en casos avanzados.

Acidosis tubular renal distal

La acidosis tubular renal distal (ATRD) es un trastorno caracterizado por acidosis metabólica hiperclorémica con hiato aniónico normal, resultado de la incapacidad del túbulo distal para excretar protones, a menudo con filtrado glomerular preservado o moderadamente reducido^{63,64} (fig. 3). Aunque es una enfermedad rara (5 casos por millón de habitantes), su impacto clínico es significativo debido a las complicaciones asociadas, como nefrocalcinosis, litiasis urinaria recurrente y alteraciones óseas^{65,66}. La ATRD puede ser hereditaria (formas autosómicas dominantes y recesivas) o adquirida, esta última frecuentemente relacionada con enfermedades autoinmunes (síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico), nefropatías intersticiales y ciertos fármacos (anfotericina B, litio)^{67,68}.

En la forma hereditaria autosómica recesiva, las mutaciones en genes como ATP6V0A4 y ATP6V1B1 se asocian a manifestaciones precoces y, en muchos casos, sordera neurosensorial. La forma incompleta de ATRD, caracterizada por la incapacidad para acidificar la orina ($\text{pH} \text{ urinario} > 5,3$) sin acidosis sistémica manifiesta, podría estar infradiagnosticada y afecta hasta un 6,7% de los pacientes con litiasis recurrente⁶⁹⁻⁷¹.

El diagnóstico se basa en parámetros clínicos y pruebas funcionales de acidificación urinaria (furosemida / fludrocortisona o cloruro amónico)⁶⁹, además de la identificación de hallazgos típicos como hipocitraturia, hipercalcemia y pH urinario elevado, factores que favorecen la formación de litiasis de fosfato cálcico^{72,73}. Estas últimas, especialmente en forma de hidroxapatita y brushita, representan

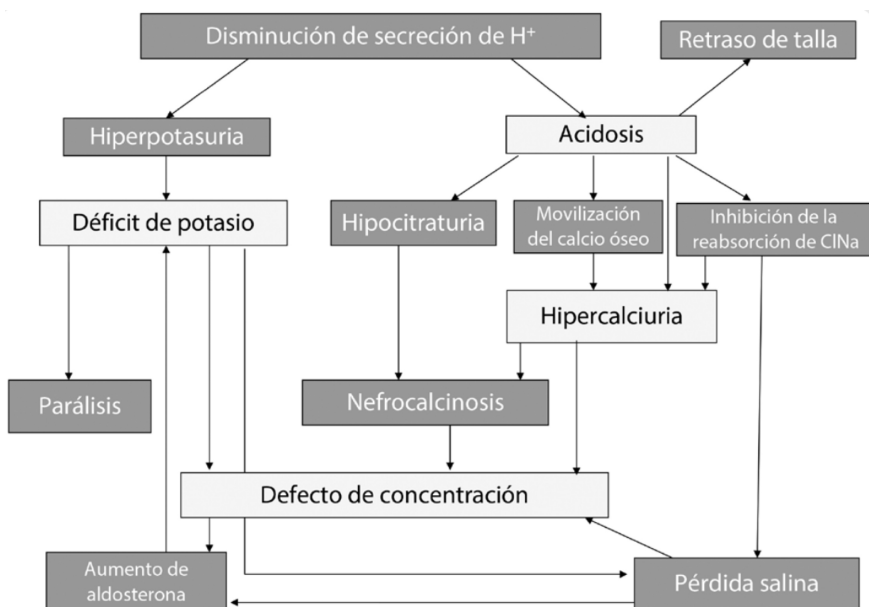


Figura 3. Fisiopatología de la ATRD. Fuente: Imagen cedida por el Dr. Buades Fuster con permiso del autor el Dr. Víctor García Nieto.

hasta un 10% de todas las litiasis renales y un 15-20% de las cálcicas^{74,75}.

El manejo metabólico tiene como pilar la alcalinización oral mediante citrato o bicarbonato potásicos, que corrige la acidosis y aumenta la excreción urinaria de citrato, inhibiendo así la cristalización⁷⁶. Sin embargo, el control metabólico óptimo se logra en apenas la mitad de los pacientes, y la tolerancia a las formulaciones convencionales es limitada⁷⁷. Las formulaciones de liberación prolongada, como ADV7103 (Sibnaya®), han mostrado mejorar significativamente la bicarbonatemia, la densidad mineral ósea y el cumplimiento terapéutico, con administración cada 12 h⁷⁸⁻⁸⁰.

Es crucial evitar un aumento excesivo del pH urinario (> 6,5), ya que podría favorecer la precipitación de fosfato cálcico⁸¹ (fig. 4). Por tanto, el ajuste individualizado de dosis y la monitorización domiciliaria del pH urinario son estrategias emergentes⁸². En casos con hipercalcemia persistente, el uso de tiazidas podría considerarse, aunque con precaución debido a su potencial para inducir hipopotasemia⁸³.

Finalmente, estudios recientes sugieren que suplementos de fitato, presentes en alimentos como legumbres y frutos secos, podrían tener un papel en la prevención de la litiasis al inhibir la cristalización de sales de calcio, sin aumentar el pH urinario⁸⁴⁻⁸⁶.

El desarrollo de nuevas formulaciones y dispositivos para la monitorización domiciliaria representa un avance prometedor en la gestión integral de la ATRd, especialmente en los pacientes con litiasis recurrente o enfermedad ósea asociada.

Manejo de otras alteraciones del estudio metabólico

Litiasis úricas

La hiperuricosuria, definida como una excreción urinaria superior a 800 mg/día en los varones y 750 mg/día en las mujeres, constituye un factor de riesgo significativo para la formación de cálculos de ácido úrico y oxalato cálcico^{87,88}. El ácido úrico, producto final del metabolismo de las purinas, favorece la nucleación heterogénea y la cristalización de oxalato cálcico mediante la atracción de inhibidores de la cristalización⁸⁹⁻⁹⁴. Aunque infrecuente, la litiasis de urato amónico puede desarrollarse en contextos de diarrea crónica, pérdida de volumen intestinal e infecciones urinarias con pH elevados^{95,96}.

La hiperuricosuria puede derivarse de hiperuricemia secundaria a gota primaria, síndromes mieloproliferativos o síndrome de lisis tumoral^{97,98}. En los niños, se asocia con defectos enzimáticos como la sobreactividad de la fosforribosilpirofosfato sintetasa o la deficiencia de hipoxantina / guanina fosforribosiltransferasa (síndrome de Lesch-Nyhan). Por otro lado, la hipouricemia puede deberse a defectos de

reabsorción tubular, presentes en tubulopatías proximales o hipouricemia renal hereditaria.

Los cálculos de ácido úrico representan el 10-15% de las litiasis urinarias en países desarrollados^{99,100}, siendo el pH urinario bajo (< 6,0) el principal determinante para su formación¹⁰¹. Otros factores implicados incluyen baja diuresis, dietas ricas en purinas, la obesidad y el síndrome metabólico^{102,103}. El tratamiento se basa en la alcalinización urinaria (pH objetivo 6,5-7,0), incremento de la ingesta hídrica (> 2 l/día) y modificación dietética (reducción de proteína animal y aumento de frutas y verduras). En casos de hiperuricemia, se recomienda alopurinol a dosis iniciales de 100 mg/día^{104,105}. La monitorización estricta del pH urinario, preferiblemente con pHmetro calibrado, es esencial para la profilaxis y el manejo efectivo de la litiasis de ácido úrico. La teobromina como potente inhibidor de cristales de ácido úrico de la orina, también ha mostrado su efectividad en el tratamiento de este tipo de litiasis¹⁰⁶.

Cistinuria

La cistinuria es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por la alteración de la reabsorción de cistina y aminoácidos dibásicos (ornitina, lisina, arginina) en el túbulo proximal y el tracto gastrointestinal, lo que resulta en una elevada excreción urinaria de estos compuestos. Mientras que la eliminación de ornitina, lisina y arginina carece de relevancia clínica, la precipitación de cistina, poco soluble a pH urinario < 6, favorece la formación de cálculos recurrentes¹⁰⁷. Su prevalencia representa aproximadamente el 1% de las litiasis urinarias en adultos y hasta un 5% en población pediátrica, siendo una causa para considerar en casos de litiasis en la infancia¹⁰⁸.

El diagnóstico se basa en el análisis morfológico de los cálculos (amarillos, lisos y duros), la identificación de cristales hexagonales de cistina en sedimento urinario (presentes en 20-25% de los pacientes) y la cuantificación de cistina en orina de 24 h (> 200 mg/24 h). Las litiasis de cistina muestran débil radiopacidad en tomografía computarizada (< 800 UH) y son bilaterales en el 70% de los casos¹⁰⁹. El análisis genético no es esencial para el diagnóstico o seguimiento rutinario, pero puede ser útil en contextos específicos como diagnóstico prenatal o consejo genético¹⁰⁹. Se realiza en centros especializados para los pacientes con presentaciones atípicas, consejo genético o investigación.

El manejo terapéutico incluye medidas para disminuir la concentración urinaria de cistina mediante ingesta hídrica abundante (> 3 l/día), restricción moderada de sodio y proteínas, y alcalinización de la orina con citrato potásico (2 comp de 1,08 g/8 h) o bicarbonato sódico (4,5 g/día) para mantener un pH > 7,5, incrementando así la solubilidad de la cistina¹¹⁰. En casos refractarios se emplean agentes tiol como D-penicilamina (500-2.500 mg/día en

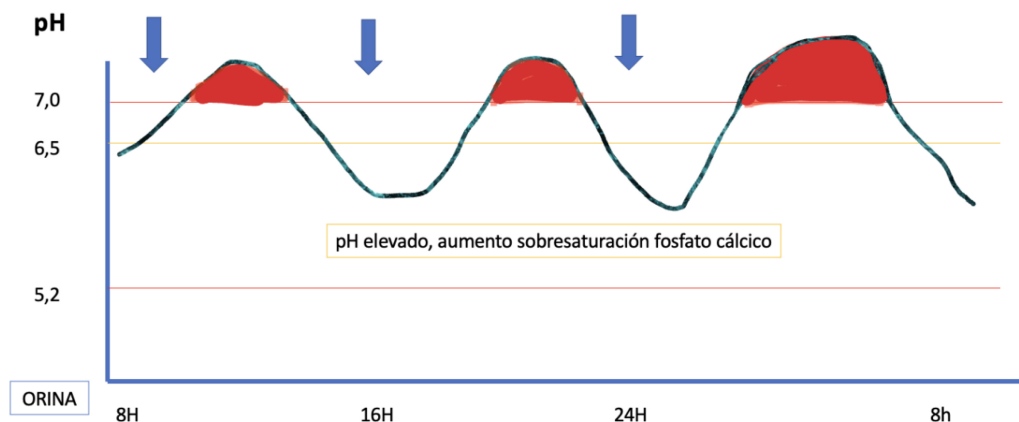


Figura 4. Cambios en el pH en la orina tras la administración de alcalinos de liberación inmediata.

3 tomas, aunque precisa suplementación con piridoxina) y tiopronina (2 comp de 100 mg/8 h) o acetazolamida 1 comp de 250 mg/noche (genera hipocitraturia), aunque presentan efectos adversos y escasa tolerabilidad.

Se están investigando terapias emergentes como diamidas de L-cistina y selenio como inhibidores de la cristalización¹¹¹.

Otras litiasis

Xantiniuria

La xantiniuria hereditaria (HX) es una enfermedad autosómica recesiva extremadamente rara del metabolismo de las purinas, causada por un déficit congénito de xantina deshidrogenasa/oxidasa (XDH/XO)¹¹². Se caracteriza por niveles muy bajos o indetectables de ácido úrico en sangre y orina, acompañados de excreción urinaria elevada de xantina e hipoxantina, mientras que el urato es normal o bajo. Aunque muchos pacientes son asintomáticos, la acumulación de xantina puede provocar litiasis renal y miositis.

Se reconocen 3 subtipos de HX: tipo I (mutaciones en XDH/XO), tipo II (mutaciones en la sulfurasa del cofactor de molibdeno que afectan XDH/XO y aldehído oxidasa) y tipo III (defecto en la biosíntesis del cofactor de molibdeno, también afectando sulfito oxidasa), siendo este último de mal pronóstico por deterioro neurológico progresivo. La incidencia estimada varía entre 1:6.000 y 1:69.000, aunque se cree infradiagnosticada¹¹³.

El diagnóstico se basa en la hipouricemia persistente y niveles elevados de xantina en orina. La prueba de sobrecarga de alopurinol permite diferenciar entre los tipos I y II mediante la detección de oxipurinol en orina¹¹⁴.

El manejo se centra en medidas conservadoras: dieta baja en purinas e ingesta hídrica abundante para reducir la formación de cálculos. La alcalinización urinaria no es eficaz, y las litiasis sintomáticas requieren abordaje quirúrgico. No hay intervención farmacológica para este tipo de litiasis.

Litiasis infectivas

La litiasis infectiva supone el 2-15% de las litiasis urinarias. Son de crecimiento rápido y se asocian a alteraciones del vaciado vesical, alteraciones anatómicas, presencia de cuerpos extraños e infecciones urinarias.

Están causadas por infecciones urinarias de microorganismos ureasa positivos (tabla 4), que desdoblan la urea, generando una alta concentración de amonio y un pH urinario elevado (un pH urinario > 6,8 y > 7,2 facilita la cristalización de estruvita y carbonato apatita respectivamente)¹¹⁵ (fig. 5).

El tratamiento recomendado es la eliminación completa de la litiasis y el tratamiento de la infección urinaria. Desde el momento del diagnóstico, debe acidificarse la orina utilizando L-metionina 500 mg/8 h o una única dosis de 1.500 mg/día para mantener el pH urinario por debajo 5,5. Otra alternativa es el uso de inhibidores de la ureasa, como el ácido acetohidroxámico 125-250 mg/8 h (contra-

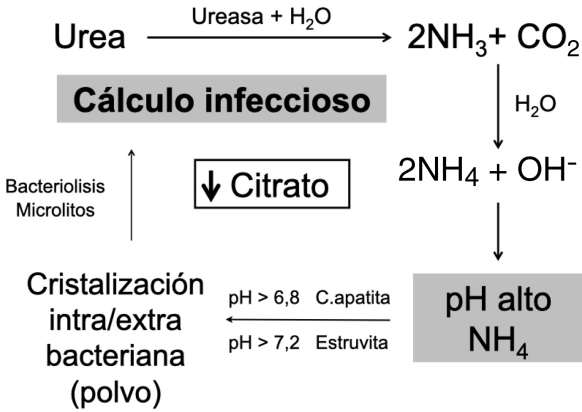


Figura 5. Esquema de la fisiopatología de la litiasis infectiva.

indicado en la insuficiencia renal o intolerancia digestiva). Inhiben la ureasa, interfiriendo en el mecanismo etiopatogénico de este tipo de litiasis^{115,116}.

Litiasis de 2,8-Dihidroxiadenina

Este tipo de litiasis se producen como consecuencia de un déficit genético de adenina fosforribosil transferasa que causa una eliminación elevada en orina de 2,8 dihidroxiadenina (escasa solubilidad). El tratamiento se basa en una hidratación abundante (para mantener una densidad urinaria < 1.010), una dieta restrictiva en purinas y altas dosis de alopurinol o febuxostat¹¹⁵.

Litiasis secundarias a fármacos

Pueden darse 2 mecanismos litógenos diferentes. Litiasis que se forman por cristalización de los componentes del propio fármaco o inducidas por cambios que se producen en la composición de la orina cuando se ingieren (tabla 5).

Litiasis compuestas de matriz

Son extremadamente raras y están compuestas solo por una matriz orgánica sin o con mínimo componente mineral. Su patogenia es desconocida, aunque suelen ser consecuencia de un proceso inflamatorio severo sobre el tejido renal o la pelvis. Se asocian a infección urinaria, síndrome de la unión pielouretal, antecedentes litiasicos, cirugía endourológica previa, hemodiálisis y glomerulonefritis crónica proteinúrica. Su tratamiento consiste en la completa extracción de la litiasis mediante acceso percutáneo y tratamiento específico de la infección con posterior profilaxis antibiótica¹¹⁵.

Tabla 4

Bacterias ureasa positivas

Bacteria ureasa ⁺	Bacterias facultativas ureasa ⁺
- <i>Proteus</i> spp (>50%)	- <i>Enterobacter gergoviae</i>
- <i>Providencia rettgeri</i>	- <i>Klebsiella</i> spp
- <i>Morganella morganii</i>	- <i>Providencia stuartii</i>
- <i>Corynebacterium urealyticum</i>	- <i>Serratia marcescens</i>
- <i>Ureaplasma urealyticum</i>	- <i>Staphylococcus</i> spp
- <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomona aeruginosa</i> , <i>Enterococcus</i> spp (0-5% de las cepas)	

Tabla 5

Relación de fármacos relacionados con la formación de litiasis

Componentes que cristalizan	Fármacos que alteran la composición de la orina
- Alopurinol / oxipurinol	- Acetazolamida
- Amoxicilina / ampicilina	- Alopurinol
- Ceftriaxona	- Hidróxido de aluminio y magnesio
- Quinolonas	- Ácido ascórbico
- Efedrina	- Calcio
- Indinavir	- Furosemida
- Trisilicato de magnesio	- Laxantes
- Sulfamidas	- Topiramato
- Triamtereno	- Vitamina D

Conclusión

El manejo de las alteraciones metabólicas, una vez conocidas las causas que las han producido mediante una evaluación adecuada resulta fundamental para reducir las recidivas litiasicas. La evaluación metabólica y el tratamiento individualizado permiten realizar una medicina de precisión en la enfermedad litiasica.

Financiación

Este trabajo no recibió financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Sorokin I, Mamoulakis C, Miyazawa K, Rodgers A, Talati J, Lotan Y. Epidemiology of stone disease across the world. *World J Urol.* 2017;35:1301–20, <http://doi.org/10.1007/s00345-017-2008-6>
- Pearle MS, Calhoun EA, Curhan GC. Economic burden of kidney stones in the United States. *J Urol.* 2005;154:2020–4.
- Taylor EN, Curhan GC. Economic impact of urinary stones. *BJU Int.* 2016;118:327–34.
- Chadwick SJ, Dave O. Incidence and cost of avoidable ED visits for urolithiasis in NY and FL. *Am J Manag Care.* 2023;29:e322–9, <http://doi.org/10.37765/ajmc.2023.89458>
- Angelopoulos P, Neofytou P, Katsimperi S, Triantafyllou P, Manolitsis I, Lardas M, et al. Metabolic evaluation of urolithiasis: a narrative review. *Urologie.* 2025;64:680–5, <http://doi.org/10.1007/s00120-025-02617-2>
- Mamatha G, Satheesha BC, Jyothi DN, Rakesh BH, Hegde SV, Shivakumar HC. Evaluation of the Role of Metabolic Risk Factors among Patients Presenting with Recurrent Urolithiasis in A Tertiary Care Hospital. *Res J Med Sci.* 2024;18:407–15, <http://doi.org/10.36478/makrjms.2024.8.407.415>
- Ordaz-Jurado G, Budia-Alba A, López-Acón D, Boronat-Tormo F. Healthcare management protocols for chronic Stone disease (Kaiser Permanent). *Arch Esp Urol.* 2021;74:129–34.
- Arjun N, Dhanshekar N, Kamble NK, Varghese JJ, Gaonkar KJ, Gowda A, et al. Hypocitraturia and urolithiasis risk: Insights from a 24-h urinary metabolic evaluation in South-Asian stone formers. *Afr J Urol.* 2025;31:18, <http://doi.org/10.1186/s12301-025-00488-9>
- Williams JC Jr, Gambaro G, Rodgers A, Asplin J, Bonny O, Costa-Bauzá A, et al. Urine and stone analysis for the investigation of the renal stone former: a consensus conference. *Urolithiasis.* 2021;49:1–16, <http://doi.org/10.1007/s00240-020-01217-3>
- Zeng G, Zhu W, Robertson WG, Penniston KL, Smith D, Pozdzik A, et al. International Alliance of Urolithiasis (IAU) guidelines on the metabolic evaluation and medical management of urolithiasis. *Urolithiasis.* 2022;51:4, <http://doi.org/10.1007/s00240-022-01387-2>
- Tiselius HG, Daudon M, Thomas K, Seitz C. Metabolic Work-up of Patients with Urolithiasis: Indications and Diagnostic Algorithm. *Eur Urol Focus.* 2017;3:62–71, <http://doi.org/10.1016/j.euf.2017.03.014>
- García Nieto VM, Pérez Bastida XI, Salvador Cañibano M, García Rodríguez VE, Monge Zamorano M, Luis Yanes MI. Quantification of the risk of urinary calcium stone formation in the urine collected at 2 times of the day in a group of children studied to rule out prelitiasis [Article in English, Spanish]. *Nefrología (Engl Ed).* 2018;38:267–72, <http://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.07.004>
- Papatsoris A, Geavlete B, Radavoi GD, Alameedee M, Almusafir M, Ather MH, et al. Management of urinary stones by experts in stone disease (ESD 2025). *Arch Ital Urol Androl.* 2025;97:14085, <http://doi.org/10.4081/aiua.2025.14085>
- Skolarikos A, Jung H, Neisius A, Petřík A, Kamphuis GM, Davis NF, et al. European Association of Urology Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Urolithiasis. *Eur Urol.* 2025;88:64–75, <http://doi.org/10.1016/j.eururo.2025.03.011>
- Curhan GC, Taylor EN. 24-h uric acid excretion and the risk of kidney stones. *Kidney Int.* 2008;73:489–96, <http://doi.org/10.1038/sj.ki.5002708>
- Dion M, Ankawi G, Chew B, Paterson R, Sultan N, Hoddinott P, et al. CUA guideline on the evaluation and medical management of the kidney stone patient - 2016 update. *Can Urol Assoc J.* 2016;10:E347–58, <http://doi.org/10.5489/cuaj.4218>
- Gambaro G, Vezzoli G, Casari G, Rampoldi L, D'Angelo A, Borghi L. Genetics of hypercalciuria and calcium nephrolithiasis: from the rare monogenic to the common polygenic forms. *Am J Kidney Dis.* 2004;44:963–86, <http://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.06.030>
- Bashir, Samra & Khan, Naveed & Gilani, Anwar-ul. *Urolithiasis: Basic Science and Clinical Practice*, Edition: 1st 2012. Chapter 21: Physiology of Renal Handling of Citrate. ISBN: 9781447143871, pages 183-186.
- Pak C. *Urolithiasis: Basic Science and Clinical Practice*, Edition: 1st 2012. Chapter 22: Urinary Citrate and Stone Disease. ISBN: 9781447143871, pages 187-197.
- Zuckerman JM, Assimos DG. Hypocitraturia: Pathophysiology and medical management. *Rev Urol.* 2009;11:134–44.
- Pattaras JG, Moore RG. Citrate in the management of urolithiasis. *J Endourol.* 1999;13:687–92, <http://doi.org/10.1089/end.1999.13.687>
- Peerapen P, Thongboonkerd V. Kidney Stone Prevention. *Adv Nutr.* 2023;14:555–69, <http://doi.org/10.1016/j.advnut.2023.03.002>
- Leslie SW, Bashir K. *Hypocitraturia and Renal Calculi.* 2023. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 .
- Daudon M, Frochot V, Bazin D, Jungers P. Drug-Induced Kidney Stones and Crystalline Nephropathy: Pathophysiology, Prevention and Treatment. *Drugs.* 2018;78:163–201, <http://doi.org/10.1007/s40265-017-0853-7>
- Rao N, Preminger G, Kavanah J. *Urinary Tract Stone Disease 1st edition* 2011. Chapter 4: The Roles of Inhibitors, Promoters and Macromolecules in the Formation of Calcium Kidney Stones. ISBN 9781848003613, page 39.
- Saponaro F, Marocco C, Apicella M, Mazoni L, Borsari S, Pardi E, et al. Hypomagnesuria is Associated with Nephrolithiasis in Patients with Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105:dga233, <http://doi.org/10.1210/clinem.dga233>
- Su CJ, Shevock PN, Khan SR, Hackett RL. Effect of magnesium on calcium oxalate urolithiasis. *J Urol.* 1991;145:1092–5, [http://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)38541-5](http://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)38541-5)
- Laranjinha I, Matias P, Dickson J. Magnesium supplementation to prevent recurrence of renal stones. *Port J Nephrol Hypert.* 2019;33:233–7, <http://doi.org/10.32932/pjnh.2020.01.048>
- Grases F, Rodriguez A, Costa-Bauza A. Efficacy of Mixtures of Magnesium, Citrate and Phytate as Calcium Oxalate Crystallization Inhibitors in Urine. *J Urol.* 2015;194:812–9, <http://doi.org/10.1016/j.juro.2015.03.099>
- Skolarikos A, Jung H, Neisius A, Petřík A, Somani B, Tailly T, et al. Metabolic Evaluation and Recurrence Prevention for Urinary Stone Patients: An EAU Guidelines Update. *Eur Urol.* 2024;86:343–63, <http://doi.org/10.1016/j.eururo.2024.05.029>
- Gragossian A, Bashir K, Bhutta BS, Friede R. Hypomagnesemia. En: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [actualizado 30 Nov 2023; consultado Jul 2025]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500003/..*
- Cochat P, Rumsby G. Primary hyperoxaluria. *N Engl J Med.* 2013;369:649–58, <http://doi.org/10.1056/NEJMr1301564>. Erratum in: *N Engl J Med.* 2013;369:2168.
- Milliner DS, Harris PC, Sas DJ, Cogal AG, Lieske JC. Primary Hyperoxaluria Type 1. [Updated 2025 Dec 11]. En: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews® [Internet].* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2026. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1283/..](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1283/)
- Hoppe B, Martín Higuera C. Improving treatment options for primary hyperoxaluria. *Drugs.* 2022;82:1077–94, <http://doi.org/10.1007/s40265-022-01735-x>
- Hopp K, Cogal AG, Bergstralh EJ, Seide BM, Olson JB, Meek AM, et al. Phenotype-genotype correlations and estimated carrier frequencies of primary hyperoxaluria. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:2559–70, <http://doi.org/10.1681/ASN.2014070698>
- Harambat J, van Stralen KJ, Espinosa L, Groothoff JW, Hulton SA, Cerkauskienė R, et al. Characteristics and outcomes of children with primary oxalosis requiring renal replacement therapy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:458–65, <http://doi.org/10.2215/CJN.07430711>
- Nasr SH, D'Agati VD. Oxalate nephropathy: A review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:649–59.
- Sidhu H, Hoppe B, Hesse A, Tenbrock K, Brömme S, Rietschel E. Absence of Oxalobacter formigenes in cystic fibrosis patients: a risk factor for hyperoxaluria. *Lancet.* 1998;352:1026–9, [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)03038-4](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)03038-4)
- Troxel SA, Sidhu H, Kaul P, Low RK. Intestinal Oxalobacter formigenes colonization in calcium oxalate stone formers and its relation to urinary oxalate. *J Endourol.* 2003;17:173–6, <http://doi.org/10.1089/089277903321618743>
- Dill H, Martín-Higuera C, Hoppe B. Diet-related urine collections: assistance in categorization of hyperoxaluria. *Urolithiasis.* 2022;50:141–8, <http://doi.org/10.1007/s00240-021-01290-2>
- Milliner DS. The primary hyperoxalurias: an algorithm for diagnosis. *Am J Nephrol.* 2005;25:154–60, <http://doi.org/10.1159/000085407>
- Tada S, Ichioka K, Terada N, Matsuta Y, Yoshimura K, Arai Y. Hounsfield units on noncontrast computed tomography predict the composition of urinary calculi. *Urology.* 2007;69:429–34, <http://doi.org/10.1016/j.urolgy.2006.11.040>
- Merz LM, Born M, Kukuk G, Sprinkart AM, Becker I, Martín-Higuera C, et al. Three Tesla magnetic resonance imaging detects oxalate osteopathy in patients with primary hyperoxaluria type I. *Pediatr Nephrol.* 2023;38:2083–92, <http://doi.org/10.1007/s00467-022-05836-3>
- Dore F, Bassareo PP, Zaffina I, Pala A, Mercurio G, Marziliano N. Speckle-tracking echocardiography in systemic oxalosis. *J Cardiovasc Echogr.* 2021;31:152–6, http://doi.org/10.4103/jcecho.jcecho.62_20
- Birtel J, Herrmann P, Garrelfs SF, Dulz S, Atiskova Y, Diederer RM, et al. The Ocular Phenotype in Primary Hyperoxaluria Type 1. *Am J Ophthalmol.* 2019;206:184–91, <http://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.04.036>
- Stokes F, Acquaviva-Bourdain C, Hoppe B, Lieske JC, Lindner E, Toulson G, et al. Plasma oxalate: Comparison of methodologies. *Urolithiasis.* 2020;48:473–80, <http://doi.org/10.1007/s00240-020-01197-4>
- Ermer T, Nazzari L, Tio MC, Waikar S, Aronson PS, Knauf F. Oxalate homeostasis. *Nat Rev Nephrol.* 2023;19:123–38, <http://doi.org/10.1038/s41581-022-00643-3>
- Perinpan M, Enders FT, Mara KC, Vaughan LE, Mehta RA, Voskoboiev N, et al. Plasma oxalate in relation to eGFR in patients with primary hyperoxaluria, enteric

- hyperoxaluria and urinary stone disease. *Clin Biochem*. 2017;50:1014–9, <http://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.07.017>
49. Hoppe B, Beck BB, Martin-Higueras C. Disorders of Oxalate Metabolism. En: Blau N, Dionisi Vici C, Ferreira CR, Vianey-Saban C, van Karnebeek CDM, editors. *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases*. Springer, Cham; 2022. http://doi.org/10.1007/978-3-030-67727-5_67
 50. Leumann E, Hoppe B. The primary hyperoxalurias. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:1986–93, <http://doi.org/10.1681/ASN.V1291986>
 51. Purdue PE, Takada Y, Danpure CJ. Identification of mutations associated with peroxisome-to-mitochondrion mistargeting of alanine:glyoxylate aminotransferase in primary hyperoxaluria type 1. *J Cell Biol*. 1990;111:2341–51, <http://doi.org/10.1083/jcb.111.6.2341>
 52. Milliner DS, Lieske JC. Treatment of primary hyperoxaluria: The role of vitamin B6 revisited. *Kidney Int*. 2012;81:1150–1.
 53. Metry EL, van Dijk LMM, Peters-Sengers H, Oosterveld MJS, Groothoff JW, Ploeg RJ, et al. Transplantation outcomes in patients with primary hyperoxaluria: a systematic review. *Pediatr Nephrol*. 2021;36:2217–26, <http://doi.org/10.1007/s00467-021-05043-6>
 54. Monico CG, Persson M, Ford GC, Rumsby G, Milliner DS. Functional analysis of AGXT mutations causing primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int*. 2007;71:979–87, <http://doi.org/10.1038/sj.ki.5002202>
 55. Groothoff JW, Metry E, Deesker L, Garrelfs S, Acquaviva C, Almardini R, et al. Clinical practice recommendations for primary hyperoxaluria: An expert consensus statement from ERKNet and OxalEurope. *Nat Rev Nephrol*. 2023;19:194–211, <http://doi.org/10.1038/s41581-022-00661-1>
 56. Milliner DS, Wilson DM, Smith LH. Phenotypic expression of primary hyperoxaluria: comparative features of types I and II. *Kidney Int*. 2001;59:31–6, <http://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.00462.x>
 57. Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA, Koren MJ, O'Riordan WD, Cochat P, et al. Lumasiran, an RNAi therapeutic for primary hyperoxaluria type 1. *N Engl J Med*. 2021;384:1216–26, <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2021712>
 58. Hulton SA, Groothoff JW, Frishberg Y, Koren MJ, Overcash JS, Sellier-Leclerc AL, et al. Randomized Clinical Trial on the Long-Term Efficacy and Safety of Lumasiran in Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1. *Kidney Int Rep*. 2021;7:494–506, <http://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.12.001>
 59. Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA, Koren MJ, O'Riordan WD, Cochat P, et al. ILLUMINATE-A Collaborators. Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1. *N Engl J Med*. 2021;384:1216–26, <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2021712>
 60. Martín-Higueras C, Borghese L, Torres A, Fraga-Bilbao F, Santana-Estupiñán R, Stefanidis CJ, et al. Multicenter Long-Term Real World Data on Treatment With Lumasiran in Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1. *Kidney Int Rep*. 2023;9:114–33, <http://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.10.004>
 61. Baum MA, Langman C, Cochat P, Lieske JC, Mochhala SH, Hamamoto S, et al. PHYOX2: a pivotal randomized study of nedosiran in primary hyperoxaluria type 1 or 2. *Kidney Int*. 2023;103:207–17.
 62. Friedrich M, Aigner A. Therapeutic siRNA: State-of-the-Art and Future Perspectives. *BioDrugs*. 2022;36:549–71, <http://doi.org/10.1007/s40259-022-00549-3>
 63. Santos F, Gil-Peña H, Alvarez-Alvarez S. Renal tubular acidosis. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29:206–10, <http://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000460>
 64. Gómez-Conde S, García-Castaño A, Aguirre M, Gil-Peña H, Santos F. Hereditary distal renal tubular acidosis: genotypic correlation, long-term evolution and new therapeutic perspectives. *Nefrología (Engl Ed)*. 2021;41:383–90, <http://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.09.004>
 65. Wagner CA, Unwin R, Lopez-Garcia SC, Kleta R, Bockenhauer D, Walsh S. The pathophysiology of distal renal tubular acidosis. *Nat Rev Nephrol*. 2023;19:384–400, <http://doi.org/10.1038/s41581-023-00699-9>
 66. Soares SBM, de Menezes Silva LAW, et al. Distal renal tubular acidosis: Genetic causes and management. *World J Pediatr*. 2019;15:422–31, <http://doi.org/10.1007/s12519-019-00260-4>
 67. Imam TH, Patail H, Patail H. Medullary Sponge Kidney: Current Perspectives. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2019;12:213–8, <http://doi.org/10.2147/IJNRD.S169336>
 68. Ungureanu O, Ismail G. Distal Renal Tubular Acidosis in Autoimmune Diseases. *Biomedicines*. 2022;10:2131, <http://doi.org/10.3390/BIMEDICINES10092131>
 69. Alonso-Varela M, Gil-Peña H, Santos F. Incomplete distal renal tubular acidosis in children. *Acta Paediatr*. 2020;109:1425–32, <http://doi.org/10.1111/apa.15269>
 70. Dhayat NA, Gradwell MW, Pathare G, Anderegg M, Schneider L, Luethi D, et al. Furosemide/Fludrocortisone Test and Clinical Parameters to Diagnose Incomplete Distal Renal Tubular Acidosis in Kidney Stone Formers. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:1507–17, <http://doi.org/10.2215/CJN.01320217>
 71. Sromicki J, Kacł G, Föhl M, Hess B. Long-term evaluation of incomplete distal renal tubular acidosis in idiopathic calcium nephrolithiasis. *J Nephrol*. 2022;35:1619–26, <http://doi.org/10.1007/s40620-021-01207-7>
 72. Bertholet-Thomas A, Guittet C, Manso-Silvã MA, Joukoff S, Navas-Serrano V, Baudouin V, et al. Safety, efficacy, and acceptability of ADV7103 during 24 months of treatment: an open-label study in pediatric and adult patients with distal renal tubular acidosis. *Pediatr Nephrol*. 2021;36:1765–74, <http://doi.org/10.1007/s00467-020-04873-0>
 73. Grases F, Rodriguez A, Costa-Bauza A. Renal lithiasis and nutrition. *Nutr J*. 2006;5:23, <http://doi.org/10.1186/1475-2891-5-23>
 74. Ciccarello E, Ciaccia M, Cova G, Mangano M. Potassium citrate in Medullary Sponge Kidney with nephrolithiasis. *Arch Ital Urol Androl*. 2019;91:102–6, <http://doi.org/10.4081/aiua.2019.2.102>
 75. Fuster DG, Moe OW. Incomplete Distal Renal Tubular Acidosis and Kidney Stones. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018;25:366–74, <http://doi.org/10.1053/j.ackd.2018.05.007>
 76. Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martín M, Arias-Santiago S, Garrido-Gomez J, Poyatos-Andujar A, Zuluaga-Gomez A. Importance of citrate and the calcium: Citrate ratio in patients with calcium renal lithiasis and severe lithogenesis. *BJU Int*. 2013;111:622–7, <http://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11292.x>
 77. Trepiccione F, Prosperi F, de la Motte LR, Hübner CA, Chambrey R, Eladari D, et al. New Findings on the Pathogenesis of Distal Renal Tubular Acidosis. *Kidney Dis (Basel)*. 2017;3:98–105, <http://doi.org/10.1159/000478781>
 78. Łoniewski I, Wesson DE. Bicarbonate therapy for prevention of chronic kidney disease progression. *Kidney Int*. 2014;85:529–35, <http://doi.org/10.1038/KI.2013.401>
 79. Boegman S, Stellingwerff T, Shaw G, Clarke N, Graham K, Cross R, et al. The Impact of Individualizing Sodium Bicarbonate Supplementation Strategies on World-Class Rowing Performance. *Front Nutr*. 2020;7:138, <http://doi.org/10.3389/fnut.2020.00138>
 80. Watanabe T. Improving outcomes for patients with distal renal tubular acidosis: Recent advances and challenges ahead. *Pediatric Health Med Ther*. 2018;9:181–90, <http://doi.org/10.2147/phtmt.s174459>
 81. Bertholet-Thomas A, Manso-Silvã MA, Navas-Serrano V, Guittet C, Joukoff S, Bacchetta J, et al. Bone mineral density and growth changes in patients with distal renal tubular acidosis after two-years treatment with a new alkalinizing drug (ADV7103). *Nefrología (Engl Ed)*. 2023;43:458–66, <http://doi.org/10.1016/j.nefro.2022.02.012>
 82. Goldfarb DS. A woman with recurrent calcium phosphate kidney stones. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:1172–8, <http://doi.org/10.2215/CJN.00560112>
 83. Lopez-Garcia SC, Emma F, Walsh SB, Fila M, Hooman N, Zaniew M, et al. European dRTA Consortium; Kleta R, Schaefer F, Bockenhauer D. Treatment and long-term outcome in primary distal renal tubular acidosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34:981–91, <http://doi.org/10.1093/ndt/gyf409>
 84. Raphael KL. Metabolic Acidosis in CKD: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019;74:263–75, <http://doi.org/10.1053/J.AJKD.2019.01.036>
 85. Grases F, Costa-Bauza A, Prieto RM. Renal lithiasis and nutrition. *Nutr J*. 2006;5:23, <http://doi.org/10.1186/1475-2891-5-23>
 86. Buades Fuster JM, Sanchis Cortes P, Perello Bestard J, Grases Freixedas F. Plant phosphates, phytate and pathological calcifications in chronic kidney disease. *Nefrología*. 2017;37:20–8, <http://doi.org/10.1016/j.nefro.2016.07.001>
 87. Grases F, Rodriguez A, Costa-Bauza A. Efficacy of Mixtures of Magnesium, Citrate and Phytate as Calcium Oxalate Crystallization Inhibitors in Urine. *J Urol*. 2015;194:812–9, <http://doi.org/10.1016/j.juro.2015.03.099>
 88. Hesse A, Tiselius HG, Siener R, Hoppe B. *Urinary Stones: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Recurrence*. 3rd ed, Basel: Karger; 2009.
 89. Sakhaee K, Adams-Huet B, Moe OW, Pak CYC. Pathophysiologic basis for normouricemic uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int*. 2002;62:971–9, <http://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00508.x>
 90. Grases F, Sanchis P, Perelló J, Costa-Bauzá A. Role of uric acid in different types of calcium oxalate renal calculi. *Int J Urol*. 2006;13:252–6, <http://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2006.01262.x>
 91. Moe OW, Xu LHR. Hyperuricosuric calcium urolithiasis. *J Nephrol*. 2018;31:189–96, <http://doi.org/10.1007/s40620-018-0469-3>
 92. Millman S, Strauss AL, Parks JH, Coe FL. Pathogenesis and clinical course of mixed calcium oxalate and uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int*. 1982;22:366–70, <http://doi.org/10.1038/ki.1982.183>
 93. Kim S, Chang Y, Yun KE, Jung HS, Lee SJ, Shin H, et al. Development of Nephrolithiasis in Asymptomatic Hyperuricemia: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2017;70:173–81, <http://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.01.053>
 94. Pak CYC, Poindexter JR, Peterson RD, Heller HJ. Biochemical distinction between hyperuricosuric calcium urolithiasis and gouty diathesis. *Urology*. 2002;60:789–93, [http://doi.org/10.1016/S0090-4295\(02\)01908-8](http://doi.org/10.1016/S0090-4295(02)01908-8)
 95. Chou YH, Su CM, Li CC, Liu CC, Liu ME, Wu WJ. Clinical study of ammonium acid urate urolithiasis. *Kaohsiung J Med Sci*. 2012;28:259–64, <http://doi.org/10.1016/j.kjms.2011.11.004>
 96. Wagner CA, Mohebbi N. Urinary pH and stone formation. *J Nephrol*. 2010;23 Suppl 16:S165–9.
 97. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P, Cha SH, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature*. 2002;417:447–52, <http://doi.org/10.1038/nature742>
 98. Hamada T, Ichida K, Hosoyamada M, Hosoya T, Endou H. Uricosuric action of losartan via inhibition of urate transporter 1 (URAT1) in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2008;21:1157–62, <http://doi.org/10.1038/ajh.2008.245>
 99. Rendina D, De Filippo G, D'Elia L, Strazzullo P. Metabolic syndrome and nephrolithiasis: A systematic review and meta-analysis. *J Nephrol*. 2014;27:371–6, <http://doi.org/10.1007/s40620-014-0085-9>
 100. Sakhaee K. Epidemiology and clinical pathophysiology of uric acid kidney stones. *J Nephrol*. 2014;27:241–5, <http://doi.org/10.1007/s40620-013-0034-z>
 101. Wagner CA, Mohebbi N. Urinary pH and stone formation. *J Nephrol*. 2010;23 Suppl 16:S165–9.
 102. Marchini GS, Sarkissian C, Tian D, Gebreselassie S, Monga M. Gout, stone composition and urinary stone risk: a matched case comparative study. *J Urol*. 2013;189:1334–9, <http://doi.org/10.1016/j.juro.2012.09.102>
 103. Jalón Monzón A, Pellejero Pérez P, Álvarez Múgica M, Escaf Barmadah S. Interpretación del estudio metabólico en la litiasis renal y su tratamiento [Interpretation of the metabolic study in renal lithiasis and its treatment]. *Semergen*. 2021;47:38–46, <http://doi.org/10.1016/j.semergen.2020.07.003>

104. Cameron MA, Sakhaee K. Uric acid nephrolithiasis. *Urol Clin North Am*. 2007;34:335–46, <http://doi.org/10.1016/j.ucl.2007.04.001>
105. Marangella M. Medical management of urinary calculi: Up to date 2016. *Urologia*. 2016;83:110–23, <http://doi.org/10.5301/uro.5000180>
106. Hernandez Y, Costa-Bauza A, Calvó P, Benejam J, Sanchis P, Grases F. Comparison of Two Dietary Supplements for Treatment of Uric Acid Renal Lithiasis: Citrate vs. Citrate + Theobromine. *Nutrients*. 2020;12, <http://doi.org/10.3390/nu12072012>
107. D'Ambrosio V, Capolongo G, Goldfarb D, Gambaro G, Ferraro PM. Cystinuria: An update on pathophysiology, genetics, and clinical management. *Pediatr Nephrol*. 2022;37:1705–11, <http://doi.org/10.1007/s00467-021-05342-y>
108. Halbritter J. Genetics of kidney stone disease-Polygenic meets monogenic. *Nephrol Ther*. 2021;17S:S88–94, <http://doi.org/10.1016/j.nephro.2020.02.003>
109. Sahota A, Tischfield JA, Goldfarb DS, Ward MD, Hu L. Cystinuria: Genetic aspects, mouse models, and a new approach to therapy. *Urolithiasis*. 2019;47:57–66, <http://doi.org/10.1007/s00240-018-1101-7>
110. Servais A, Thomas K, Dello Strologo L, Sayer JA, Bekri S, Bertholet-Thomas A, et al. Metabolic Nephropathy Workgroup of the European Reference Network for Rare Kidney Diseases (ERKNet) and eUROGEN. Cystinuria: clinical practice recommendation. *Kidney Int*. 2021;99:48–58, <http://doi.org/10.1016/j.kint.2020.06.035>
111. López de Heredia M, Muñoz L, Carru C, Sotgia S, Zinellu A, Serra C, et al. S-Methyl-L-Ergothioneine to L-Ergothioneine Ratio in Urine Is a Marker of Cystine Lithiasis in a Cystinuria Mouse Model. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10:1424, <http://doi.org/10.3390/antiox10091424>
112. Ichida K, Amaya Y, Okamoto K, Nishino T. Mutations associated with functional disorder of xanthine oxidoreductase and hereditary xanthinuria in humans. *Int J Mol Sci*. 2012;13:15475–9, <http://doi.org/10.3390/ijms131115475>
113. Sekine M, Okamoto K, Ichida K. Association of mutations identified in xanthinuria with the function and inhibition mechanism of xanthine oxidoreductase. *Biomedicines*. 2021;9:1723, <http://doi.org/10.3390/biomedicines9111723>
114. Otani N, Ouchi M, Misawa K, Hisatome I, Anzai N. Hypouricemia and urate transporters. *Biomedicines*. 2022;10:652, <http://doi.org/10.3390/biomedicines10030652>
115. Broseta E, Budia A, Burgués JP, Luján S. Litiasis de fosfato amónico-magnésico. *En Urología Práctica*. 5.ª Ed. Elsevier; 2021: 526–627.
116. Van de Perre E, Reichman G, de Geyter D, Geers C, Wissing KM, Letavernier E. Encrusted uropathy: A comprehensive overview-to the bottom of the crust. *Frontiers in Medicine*. 2021;7, <http://doi.org/10.3389/fmed.2020.609024>