

Cambio climático y cálculos renales: impactos en el sistema de salud pública y estrategias de mitigación

Silvina Mastaglia¹

Sumario

Introducción. 1. Riñón y termorregulación⁸ 2. Clima y geografía 3. Impacto del calentamiento global y nefrolitiasis sobre la salud pública. 4. Impacto económico de la nefrolitiasis en el sistema de salud 5. Estrategias de mitigación de la nefrolitiasis asociada al cambio climático Conclusiones. Referencias

Introducción

Los cálculos renales también denominados nefrolitiasis o urolitiasis es una enfermedad metabólica caracteriza por la formación de aglomerados de cristales generados a partir de la sobresaturación de sales litogénicas en el medio urinario y su eventual pasaje a través del tracto urinario. La primera referencia sobre los cálculos renales data de los años 3200 y 1200 antes de cristo siendo estos mencionados en antiguos textos médicos mesopotámicos.¹ Posteriormente Hipócrates describió la sintomatología de los cálculos renales.²

En la actualidad se observa un incremento significativo de la prevalencia de la nefrolitiasis, especialmente en las últimas tres décadas, a nivel global. Datos comunicados a partir de la base de datos del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) [encuesta periódica cuyo objetivo es determina el estado de salud en la población civil estadounidense no institucionalizada] muestran que la prevalencia de cálculos renales entre los años 2007-2016 fue del 9.3%, comparada con NHANES II [1976-1980] y NHANES III [1988-1994] donde la prevalencia de cálculo renales se incrementó de 3.8 a 5.2% en un periodo de 20 años.³

¹ ¹Laboratorio de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas. Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM), CONICET. Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires. *Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

Datos similares fueron observados en otros países del mundo como por ejemplo Alemania que comunicó un aumento del 4.0 al 4.7% entre los años 1979-2001⁴ o Francia que reportó una prevalencia de cálculo renales del orden del 9.8% en adultos mayores de 45 años⁵. En nuestro país, específicamente en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) se estima una tasa de prevalencia del 3.9% anual.⁶

La epidemiología de los cálculos renales se encuentra especialmente asociada a factores geográficos, socioeconómicos y climáticos, entre otros, independientemente de cuan desarrollado o subdesarrollado económicamente sea un país. En los primeros, juega un papel relevante el incremento del consumo de sal y proteínas mientras que en los segundos, la malnutrición y las dificultades al acceso a agua potable conducen indefectiblemente a estados de deshidratación frecuentes, favoreciendo el incremento de la prevalencia de cálculos renales.⁷

En esta nota se analizará la contribución del cambio climático en el incremento de la prevalencia de la nefrolitiasis observada en las últimas décadas y su impacto en el sistema de salud pública.

1. Riñón y termorregulación⁸

La piel es el principal órgano termorregulador del cuerpo principalmente a través de la pérdida de calor por mecanismo de conducción y evaporación. Estos mecanismos se encuentran asociados a una vasodilatación periférica que implica un mayor gasto cardiaco para llevar mayor flujo hacia la piel reduciendo la temperatura sanguínea antes de regresar a la circulación central.

El estrés térmico por calor ocurre cuando el cuerpo no puede regular su temperatura interna adecuadamente en condición de calor extremo contribuyendo a la deshidratación y deterioro de la función renal. La deshidratación es una condición caracterizada por la excesiva pérdida de agua corporal. El concepto clásico de que la deshidratación no es una causa de enfermedad renal crónica está siendo reconsiderado a partir de información que surge de una extraña forma de insuficiencia renal denominada “nefropatía de Mesoamérica”. Esta tiene carácter epidémico entre los agricultores de la costa del Pacífico, especialmente en Nicaragua y El Salvador. Las biopsias provenientes de estos agricultores muestran una glomerulopatía isquémica asociada a tubulopatía intersticial crónica. Se postulan tres mecanismos que contribuyen a su producción: 1. Incremento de la vasopresina que ocurre como consecuencia del aumento de la osmolaridad plasmática,

siendo un mediador del daño renal, 2. la hiperosmolaridad que activa la vía de señalización de la aldosterona reductasa asociada a la generación de ácido úrico y estrés oxidativo. La producción local de estrés oxidativo resulta en una injuria tubular y fibrosis y por último 3. la hiperuricemia que induce vasculopatía con el desarrollo de hipertensión glomerular y tubulopatía. La ingesta de 3 litros de agua por día podría proveer de un efecto protector renal ante el estrés térmico por calor.

2. *Clima y geografía*

El clima está involucrado innegablemente en el desarrollo de la formación de los cálculos renales. Desde el punto de vista de la patofisiología se desconoce cómo los elementos climáticos tales como la humedad y/o temperatura podrían estar involucrados en la formación de los cálculos renales.^{9,10} Está documentado que la nefrolitiasis se produce más frecuentemente en relación a altas temperaturas tales como regiones geográficas con clima tropicales o subtropicales o durante los meses de verano. Se postula que las pérdidas insensibles de agua asociadas a una inadecuada hidratación resultan en una sobresaturación de la orina de sales de calcio, oxalato y ácido úrico promoviendo la cristalización urinaria.¹¹

Clásicamente la exposición a altas temperaturas en ámbitos laborales fue identificada como un factor de riesgo para el desarrollo de la nefrolitiasis ocupacional. Ejemplo de ello han sido los trabajadores de las acerías brasileñas expuestos a temperaturas superiores a 50°C¹², los obreros italianos de las fabricas de vidrio¹³ o los trabajadores de exteriores de Singapur¹⁴. Una robusta evidencia ha respaldado la asociación observada entre altas temperaturas con la mayor prevalencia y riesgo de desarrollar nefrolitiasis, aunque a la fecha algunos aspectos aún se encuentran por dilucidar. Una forma práctica de analizar los datos es categorizarlos por área geográfica y estacionalidad como así también por temperatura y humedad. Dentro de los primeros se encuentra el emblemático trabajo de Soucie *et.al.* realizado en Estados Unidos (USA) que mostró una prevalencia de litiasis renal dos veces mayor en los estados sureños comparados con los estados del norte.¹⁵ Este hallazgo llevó al acuñamiento del término “cinturón de piedra” para denominar aquellos estados como Carolina del Sur, Georgia, Alabama, Misisipi, y Tennessee con mayor prevalencia [1.60; CI95%, 1.49–1.72] y riesgo [riesgo relativo (RR) >1.2] de desarrollar nefrolitiasis¹⁶. Un estudio realizado en cuatro grandes ciudades de USA [Atlanta, Chicago, Dallas y Filadelfia] mostró que cuando la temperatura era igual o superior a

30°C se registraron mayor cantidad de episodios sintomáticos de litiasis renal en comparación con un menor registro de aquellos cuando la temperatura era igual o inferior a 10°C.¹⁷ Por estos estudios y otros, se arriba a la siguiente conclusión: *las temperaturas elevadas se encuentran asociadas a un mayor riesgo y prevalencia de nefrolitiasis.*

La estacionalidad es otro aspecto a analizar. Uno de los primeros trabajos que observó cambios de temperatura por estación del año e incidencia de cálculos renales [estimado a partir de casos nuevos de nefrolitiasis investigados desde la revisión de historias clínicas o código de diagnóstico en una población específica] fue realizado en la ciudad de Leeds, Gran Bretaña.¹⁸ En este estudio se observó que durante los meses de verano se evidenció un incremento de las concentraciones de oxalato de calcio urinario acompañándose de un aumento en el porcentaje de episodios de nefrolitiasis definidos para este estudio como el pasaje por el tracto urinario o remoción de un cálculo renal, alcanzando un incremento del 50% durante la estación de verano comparada con la de invierno, sin cambios en el pH y volumen urinario. La causa del incremento de la excreción de calcio y oxalato durante el verano no está aún dilucidada. Se postula que el incremento de la ingesta de oxalatos o precursores de éste tales como la vitamina C a partir del consumo de frutas frescas y vegetales podrían resultar en una tasa mayor de absorción intestinal de oxalato.¹⁸

Estos resultados fueron posteriormente confirmados por otros estudios. Ejemplo de ellos fue el estudio iraquí de Al-Dabbagh *et.al.* quienes observaron una correlación entre temperatura e incidencia de nefrolitiasis siendo ésta tres veces mayor durante los meses de verano vs. invierno con una diferencia de temperatura promedio de ~25°C.¹⁹ El estudio saudí de Al-Hadramy *et.al.* exhibió una correlación positiva entre episodios de cólico renal y temperatura ($R=0.67$) con una diferencia de temperatura promedio entre ambas estaciones de ~12°C.²⁰

Los aspectos del impacto en el sistema de salud de la nefrolitiasis en función a la estacionalidad fueron analizados, entre otros, por Chauhan *et.al.*²¹ Los autores examinaron las visitas al servicio de emergencia de aquellos pacientes cuyos motivos de consulta fuera un cólico renal correspondiente a 15 hospitales de New Jersey (USA) por un periodo de 7 años. La proporción de visitas fue 14% más durante la estación de verano comparada con la de invierno correspondiendo a una temperatura diferencial de 20°C.

Si bien numerosos autores encontraron asociación en las poblaciones estudiadas entre nefrolitiasis y estacionalidad, otros no observaron diferencia por estación de año. Ejemplo

de ello es el estudio de Hussain *et.al.* (Mumbai, India) no hubo variación en la tasa de nefrolitiasis en función a la estación del año tal vez porque la diferencia de temperatura entre invierno y verano fue inferior a 12°C.²² Por lo tanto, a partir de la evidencia científica disponible se podría concluir: *existe un incremento estacional de la incidencia de nefrolitiasis condicionada probablemente por cuan grande sea la temperatura diferencial entre ambas estaciones.*

Otro elemento climático a analizar es la humedad, cuyo papel en la producción de los cálculos renales es incierta debido a la dificultad metodológica de combinar la temperatura con la humedad. Una medida utilizada para estimar la temperatura del aire con la humedad es la denominada *temperatura húmeda* o también denominada *temperatura termómetro húmedo*. Kaufman *et.al.*²³ comunicaron recientemente los resultados del análisis de la base de datos de Carolina del Sur, observando que la temperatura del termómetro húmedo es mucho más precisa en predecir la presentación de un cálculo renal comparada con la temperatura del termómetro seco en la estación de verano, concluyendo: *que las condiciones de mayor humedad se encuentran asociadas a un incremento de la nefrolitiasis.*

3. Impacto del calentamiento global y nefrolitiasis sobre la salud pública.

Para analizar el impacto que produce el calentamiento global y su asociación con el incremento de litiasis renal se utilizaron indicadores de salud como morbilidad y mortalidad. Recientemente un metaanálisis que incluyó 82 estudios [altas temperaturas= #42; ola de calor=#36 y la combinación de ambos= #4] mostró que por cada grado centígrado (1°C) de incremento de temperatura se eleva un 1% (RR 1.010; 95% CI: 1.009–1.011) la morbilidad y un 3% (RR 1.031; 95% CI: 1.018–1.045) la mortalidad renal. Durante las olas de calor de mayor intensidad se observó también un incremento en la morbilidad renal del orden del 7.7% mientras que en las de baja intensidad fueron del 5.9%. En cuanto a la población más susceptible para desarrollar nefrolitiasis fueron los hombres con una edad ≤ 64 años, probablemente debido a que estos tendrían empleos que requerían exposición al aire libre y por lo tanto mayor exposición a altas temperaturas. En cuanto a las regiones geográficas según la clasificación de zonas climáticas de Koppen, las más afectadas fueron las correspondientes, a la categoría C [Oceanía, Mediterráneo y regiones subtropicales] y categoría D [continental] con una morbilidad renal del 89% (p=0.000).²⁴

La nefrolitiasis es una enfermedad metabólica que se encuentra vinculada a otras condiciones médicas clínicas. Dentro de ellas y de mayor interés en el campo del metabolismo mineral se encuentra el incremento del riesgo de fracturas por fragilidad ósea. El estudio NHANES III demostró que el antecedente de nefrolitiasis se encontró significativamente asociado con una menor densidad mineral ósea y un mayor riesgo de fracturas vertebrales [OR= 2.32] y de muñeca [OR= 1.68] en hombre, pero no así en mujeres.²⁵ Un estudio de cohorte retrospectiva observó una asociación significativa entre edad, litiasis renal e incidencia de fracturas con un incremento desde la tercera a séptima década de la vida [HR= 1.55; IC95% 1.26-1.90] en mujeres, pero no así en hombres.²⁶

Otro punto de interés es la disminución de la función renal posterior a un evento de cólico renal secundario a nefrolitiasis. La información disponible sobre nefrolitiasis y enfermedad renal crónica es controvertida. El estudio Olmsted County²⁷, una cohorte correspondiente al estudio Rochester Epidemiology Project, demostró que aquellos pacientes con antecedente de litiasis renal presentaron mayor probabilidad de presentar enfermedad renal crónica comparado con el control [HR, 1.67; IC95%, 1.48–1.88]. Un estudio canadiense halló una mayor incidencia de estadio avanzados de enfermedad renal con uno o más episodios de litiasis renal [HR, 2.16; IC95%, 1.79–2.62] y una duplicación de los niveles sérico de creatinina [HR, 1.94; 95% CI, 1.56–2.43]. Sin embargo, el estudio Atherosclerosis Risk in Communities no observó asociación entre estadio III o mayor de enfermedad renal y antecedente de nefrolitiasis.²⁸

Los mecanismos fisiopatológicos a través de los cuales la nefrolitiasis provoca daño renal e insuficiencia renal han sido propuestos. Entre ellos se encuentran la obstrucción transitoria o recurrente que provoca daño en la función de las nefronas conduciendo a un hiperfiltrado e insuficiencia renal. Otro mecanismo propuesto es la cristalopatía que involucra la toxicidad directa de los cristales de oxalato de calcio sobre el epitelio tubular estimulando inflamación y producción de reacciones de especies oxidativas que promueven la injuria tubular y conduce a la insuficiencia renal.

4. Impacto económico de la nefrolitiasis en el sistema de salud

La nefrolitiasis es una condición clínica que se caracteriza por utilizar una serie de prestaciones del servicio de salud para su estabilización y resolución. A estas la podemos analizar por tasa de hospitalización, consultas a los servicios de emergencias y ambulatorias y procedimiento intervencionista. Estimaciones realizadas a partir de bases

de datos del sistema de salud de USA²⁹, la tasa de hospitalización por litiasis renal se encuentra en el orden de 62/100.00 habitantes presentado una duración de internación entre dos a tres días representando un costo de US\$ 971 millones. Si se analiza las consultas a los servicios de emergencia fue de 226/100.000 habitantes siendo dos veces mayor en hombres que mujeres mientras que las consultas ambulatorias fueron de 731/100.000 habitantes. Esto representa un costo de US\$ 490 millones y de US\$ 607 millones en concepto de atención en servicio emergencia y consultas ambulatorias respectivamente. Si analizamos las prestaciones de intervenciones quirúrgicas ambulatorias (frecuencia) como litotricia por onda de choque (54%), ureteroscopia (40%) y nefrolitotomía percutánea (4%) representaron un costo por paciente en concepto de personal sanitario, equipamiento médico y material descartable de US\$ 2.923, US\$4.057 y US\$1.665 respectivamente.³⁰

Si analizamos los costos laborales durante los episodios sintomáticos de litiasis, se estima una pérdida de ~19 horas laborales anuales.²⁹

5. Estrategias de mitigación de la nefrolitiasis asociada al cambio climático

Las proyecciones sobre el calentamiento global no son alentadoras, estimándose un incremento en las próximas décadas [2.2 millones de casos adicionales de nefrolitiasis en USA para el 2050] por lo que se requiere de estrategia a nivel global para limitar la reducción de emisión de carbono.³¹ Paradójicamente el sector de la salud es responsable entre el 1-5% de la emisión de carbono a nivel mundial. Los servicios de nefrología, especialmente las unidades de diálisis, registran un alto nivel de emisión de carbono. Esta situación condujo a la redacción de guías para implementar una “nefrología verde”, término que hace referencia a la práctica médica de la nefrología con un enfoque en la sustentabilidad reduciendo el impacto ambiental [tipo de energía, consumo de agua y generación de residuo] sin escatimar en la calidad de atención del paciente.³²

Durante el periodo estival, en especial durante las olas de calor, se recomienda reducir el estrés renal por calor de la población a través de la modificación de hábitos tales como la permanencia en lugares frescos, a la sombra y asegurar una adecuada hidratación [una ingesta de agua entre 2-3.5 lts/día en función al género³³]. En caso de pacientes con antecedentes de enfermedad renal previa o grupo vulnerable estas medidas deberían extremarse pudiendo adicionarse, si así lo justificara el caso, una analítica renal con el fin de evaluar la función renal. Desde el punto de vista médico se recomienda evitar

prescripción de medicamentos con nefrotoxicidad conocida ya que estas podrían exacerbase con las altas temperaturas. A nivel de los establecimientos de salud se sugiere una colaboración y coordinación entre el sistema de salud público, privado y los organismos gubernamentales como así también realizar una adecuada y coordinada planificación de los servicios de emergencia y ambulatorios previendo una mayor demanda de atención durante el periodo estival.

A nivel de la planificación urbana de una comunidad debería incluir una perspectiva sostenible que se logra fomentando la movilidad pública de baja emisión de carbono, protegiendo espacios verdes para capturar carbono y el diseño de edificios con estrategias bioclimáticas para minimizar el consumo energético.

Conclusiones

Existe en la actualidad una robusta evidencia científica que avala la asociación entre el calentamiento global y la nefrolitiasis. Este hecho implica enormes desafíos especialmente para el sistema de salud que requiere de un mayor esfuerzo para comprender las implicancias de calentamiento global sobre la salud renal, el diseño de estrategias que permitan practicas medicas más sustentables y la implementación de políticas que minimicen el riesgo de nefrolitiasis especialmente en población vulnerable y/o pacientes con antecedentes de enfermedad renal preexistentes.

Referencias

1. Shah, J.; Whitfield, H. Urolithiasis through the ages. *BJU Int.* 2002, 89, 801–810.
2. Dimopoulos, C.; Gialas, A.; Likourinas, M.; Androutsos, G.; Kostakopoulos, A. Hippocrates: Founder and Pioneer of Urology. *BJU Int.* 1980, 52, 73–74.
3. Stamatelou, K.K.; Francis, M.E.; Jones, C.A.; Nyberg, L.M.; Curhan, G.C. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976–1994. *Kidney Int.* 2003, 63, 1817–1823.
4. Kittanamongkolchai, W.; Vaughan, L.E.; Enders, F.T.; Dhondup, T.; Mehta, R.A.; Krambeck, A.E.; Mc Collough, C.H.; Vrtiska, T.J.; Lieske, J.C.; Rule, A.D. The Changing Incidence and Presentation of Urinary Stones Over 3 Decades. *Mayo Clin. Proc.* 2018, 93, 291–299.
5. Daudon, M. Épidémiologie actuelle de la lithiase rénale en France [Epidemiology of nephrolithiasis in France]. *Ann. d'Urologie* 2005, 39, 209–231.
6. Romero, V.; Akpınar, H.; Assimos, D.G. Kidney stones: A global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Rev. Urol.* 2010, 12, e86–e96.
7. Stamatelou K; Goldfarb DS. Epidemiology of Kidney Stones. *Healthcare* 2023, 11, 424.

8. Roncal-Jiménez C, Lanaspa MA, Jensen T, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ. Mechanisms by Which Dehydration May Lead to Chronic Kidney Disease. *Ann Nutr Metab* 2015;66(suppl 3):10–13.
9. Ferrari, P.; Piazza, R.; Ghidini, N.; Bisi, M.; Galizia, G. Lithiasis and Risk Factors. *Urol. Int.* 2007, 79, 8–15.
10. Masterson, J.H.; Jourdain, V.J.; Collard, D.A.; Choe, C.H.; Christman, M.S.; L'Esperance, J.O.; Auge, B.K. Changes in Urine Parameters After Desert Exposure: Assessment of Stone Risk in United States Marines Transiently Exposed to a Desert Environment. *J. Urol.* 2013, 189, 165–170.
11. Eisner, B.H.; Sheth, S.; Herrick, B.; Pais, V.M., Jr.; Sawyer, M.; Miller, N.; Hurd, K.J.; Humphreys, M.R. The effects of ambient temperature, humidity and season of year on urine composition in patients with nephrolithiasis. *BJU Int.* 2012.
12. Atan, L.; Andreoni, C.; Ortiz, V.; Silva, E.K.; Pitta, R.; Atan, F.; Srougi, M. High kidney stone risk in men working in steel industry at hot temperatures. *Urology* 2005, 65, 858–861.
13. Borghi, L.; Meschi, T.; Amato, F.; Novarini, A.; Romanelli, A.; Cigala, F. Hot Occupation and Nephrolithiasis. *J. Urol.* 1993, 150, 1757–1760.
14. Pin, N.T.; Ling, N.Y.; Siang, L.H. Dehydration from outdoor work and urinary stones in a tropical environment. *Occup. Med.* 1992, 42: 30–32.
15. Soucie, J.M.; Thun, M.J.; Coates, R.J.; McClellan, W.; Austin, H. Demographic and geographic variability of kidney stones in the United States. *Kidney Int.* 1994, 46: 893–899.
16. Fakheri RJ; Goldfarb DS. Ambient temperature as a contributor to kidney stone formation: implications of global warming. *Kidney Int* 2011; 79: 1178–1185.
17. Tasian, G.E.; Pulido, J.E.; Gasparrini, A.; Saigal, C.S.; Horton, B.; Landis, J.R.; Madison, R.; Keren, R.; Project, F.T.U.D.I.A. Daily Mean Temperature and Clinical Kidney Stone Presentation in Five U.S. Metropolitan Areas: A Time-Series Analysis. *Environ. Health Perspect.* 2014, 122, 1081–1087.
18. Robertson WG, Peacock M, Marshall RW et al. Seasonal variations in the composition of urine in relation to calcium stone-formation. *Clin Sci Mol Med* 1975; 49: 597–602.
19. Al-Dabbagh TQ, Fahadi K. Seasonal variations in the incidence of ureteric colic. *Br J Urol* 1977; 49: 269–275.
20. al-Hadramy MS. Seasonal variations of urinary stone colic in Arabia. *J Pak Med Assoc* 1997; 47: 281–284.
21. Chauhan V, Eskin B, Allegra JR et al. Effect of season, age, and gender on renal colic incidence. *Am J Emerg Med* 2004; 22: 560–563.
22. Hussain F, Billimoria FR, Singh PP. Urolithiasis in northeast Bombay: seasonal prevalence and chemical composition of stones. *Int Urol Nephrol* 1990; 22: 119–124.
23. Kaufman, J.; Vicedo-Cabrera, A.M.; Tam, V.; Song, L.; Coffel, E.; Tasian, G. The impact of heat on kidney stone presentations in South Carolina under two climate change scenarios. *Sci. Rep.* 2022, 12, 369.

24. Liu J, Varghese BM, Hansen A, et al. Hot weather as a risk factor for kidney disease outcomes: a systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence. *Sci Total Environ*. 2021; 801:149806.
25. Lauderdale DS, Thisted RA, Wen M, Favus MJ. Bone mineral density and fracture among prevalent kidney stone cases in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Bone Miner Res* 2001; 16:1893-8.
26. Denburg MR, Leonard MB, Haynes K, Tuchman S, Tasian G, Shults J, et al. Risk of fracture in urolithiasis: a population based cohort study using the health improvement network. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9:2133-40.
27. 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; 4:804-11.
28. Kummer AE, Grams M, Lutsey P, Chen Y, Matsushita K, Köttgen A, et al. Nephrolithiasis as a risk factor for CKD: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10:2023-9.
29. Pearle MS, Calhoun EA, Curhan GC; Urologic Diseases of America Project. Urologic diseases in America project: urolithiasis. *J Urol* 2005; 173:848-57.
30. McClintock TR, Friedlander DF, Feng AY, Shah MA, Pallin DJ, Chang SL, Bader AM, Feeley TW, Kaplan RS, Haleblan GE. Determining variable costs in the acute urolithiasis cycle of care through time-driven activity-based costing. *Urology*. 2021, 157:107-113.
31. Brikowski TH, Lotan Y, Pearle MS. Climate-related increase in the prevalence of urolithiasis in the United States. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105:9841-9846.
32. Australian New Zealand Society of Nephrology (ANZSN). Environmentally sustainable design (ESD) Guidelines for kidney care facilities. 13 September 2022. <https://nephrology.edu.au/int/anzsn/uploads/ESD%20Guidelines%20for%20Kidney%20Care%20Facilities.pdf>. Ultimo acceso 17/11/2025.
33. Wang JS, Chiang HY, Chen HL, Flores M, Navas-Acien A, Kuo C. Association of water intake and hydration status with risk of kidney stone formation based on NHANES 2009–2012 cycle. *Public Health Nutrition* 22, 25: 2403–2414.