



Universidad  
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES  
DE POSGRADO Y DOCTORADO

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2016/17

DOCTORANDO: LASO GARCÍA, INÉS M<sup>a</sup>  
PROGRAMA DE DOCTORADO: D420 CIENCIAS DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE: CIRUGÍA, CIENCIAS MÉDICAS Y SOCIALES  
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE  
ALCALÁ

En el día de hoy 06/07/17, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de FRANCISCO JAVIER BURGOS REVILLA // VICTORIA GÓMEZ DOS SANTOS.

Sobre el siguiente tema: ALTERACIONES METABÓLICAS EN PACIENTES CON LITIASIS OXALOCÁLCICA EN LA COMUNIDAD DE MADRID. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS EN LOS PACIENTES CON HIPERCALCIURIA

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL<sup>1</sup> de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): SOBRESALIENTE

Alcalá de Henares, 6 de Julio de 2017

EL PRESIDENTE

Fdo: 

EL SECRETARIO

Fdo.: Daniel Adolfo Pérez Fontes

EL VOCAL

Fdo.: 

Con fecha 24 de julio de 2017, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- Conceder la Mención de "Cum Laude"  
 No conceder la Mención de "Cum Laude"

La Secretaria de la Comisión Delegada

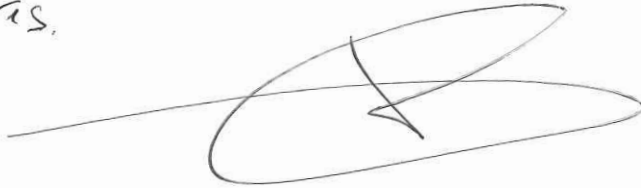
FIRMA DEL ALUMNO,

Fdo.: 

<sup>1</sup> La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:

Por ausencia justificada del Dr. Jesús Moreno Sierra,  
el Tribunal queda constituido con el secretario suplente,  
Dr. Daniel Adolfo Pérez Fontes, y los otros 2 miembros  
titulares.

A large, stylized handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke extending to the left.

Se adjunta su informe de valoración pleno a  
la defensa de la misma.



Universidad  
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES  
DE POSGRADO Y DOCTORADO

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 24 de julio, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por **LASO GARCÍA, INÉS M<sup>a</sup>**, el día 6 de julio de 2017, titulada **ALTERACIONES METABÓLICAS EN PACIENTES CON LITIASIS OXALOCÁLCICA EN LA COMUNIDAD DE MADRID. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS EN LOS PACIENTES CON HIPERCALCIURIA**, para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado resuelve otorgar a dicha tesis la

**MENCIÓN "CUM LAUDE"**

Alcalá de Henares, 27 julio de 2017  
EL PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE ESTUDIOS  
OFICIALES DE POSGRADO Y DOCTORADO



Firmado digitalmente por VELASCO  
PEREZ JUAN RAMON - DNI  
03087239H  
Fecha: 2017.07.30 18:25:07 +02'00'

Juan Ramón Velasco Pérez

**Copia por e-mail a:**

Doctorando: LASO GARCÍA, INÉS M<sup>a</sup>

Secretario del Tribunal: JESÚS MORENO SIERRA.

Directores de Tesis: FRANCISCO JAVIER BURGOS REVILLA // VICTORIA GÓMEZ DOS SANTOS



Universidad  
de Alcalá

ESCUELA DE DOCTORADO  
Servicio de Estudios Oficiales de  
Posgrado

DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D<sup>a</sup> \_\_\_\_\_  
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, y habiendo  
presentado la misma en formato:  soporte electrónico  impreso en papel, para el depósito de la  
misma, en el Servicio de Estudios Oficiales de Posgrado, con el nº de páginas: \_\_\_\_\_ se procede, con  
fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis.

Alcalá de Henares a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_\_



Fdo. El Funcionario



**Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud**

**ALTERACIONES METABÓLICAS EN PACIENTES CON LITIASIS  
OXALOCÁLCICA EN LA COMUNIDA DE MADRID. EFICACIA DE LOS  
TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS EN LOS PACIENTES CON HIPERCALCIURIA**

**Tesis Doctoral presentada por**

**INÉS MARÍA LASO GARCÍA**

**Directores:**

**Dr. Francisco Javier Burgos Revilla**

**Dra. Victoria Gómez Dos Santos**

**Alcalá de Henares, 2017**





Universidad  
de Alcalá

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA  
SALUD  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, CIENCIAS  
MÉDICAS Y SOCIALES  
Campus Universitario  
Ctra. Madrid-Barcelona, Km. 33,600  
E-28871 Alcalá de Henares (Madrid)  
Tel. 91 885 4881-4539  
Fax: 91 885 4714  
E-mail: [dpto.cirumedsoc@uah.es](mailto:dpto.cirumedsoc@uah.es)

**D. FERNANDO NOGUERALE FRAGUAS**, Catedrático de Cirugía y Director del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá

#### CERTIFICA

Que el trabajo presentado por **Dña. Inés María Laso García** titulado "ALTERACIONES METABÓLICAS EN PACIENTES CON LITIASIS OXALOCÁLCICA EN LA COMUNIDAD DE MADRID. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS EN LOS PACIENTES CON HIPERCALCIURIA" ha sido realizado en el Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales y reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos suficientes para poder ser presentado como tesis doctoral ante el tribunal que corresponda.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a dieciocho de abril de dos mil diecisiete.









Universidad  
de Alcalá

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA  
SALUD  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, CIENCIAS  
MÉDICAS Y SOCIALES  
Campus Universitario  
Ctra. Madrid-Barcelona, Km. 33,600  
E-28871 Alcalá de Henares (Madrid)  
Tel. 91 885 4881-4539  
Fax: 91 885 4714  
E-mail: [dpto.cirumedsoc@uah.es](mailto:dpto.cirumedsoc@uah.es)

**D. JAVIER BURGOS REVILLA**, Catedrático de Universidad del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá

Y

**Dña. VICTORIA GÓMEZ DOS SANTOS**, Profesora Asociada en Ciencias de la Salud del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá

Como Directores de la presente Tesis Doctoral,

#### CERTIFICAN

Que el trabajo titulado "ALTERACIONES METABÓLICAS EN PACIENTES CON LITIASIS OXALOCÁLCICA EN LA COMUNIDAD DE MADRID. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS EN LOS PACIENTES CON HIPERCALCURIA" realizado por **Dña. Inés María Laso García**, reúne los requisitos metodológicos y valor científico adecuados para ser presentado y defendido para optar al grado de Doctor por la Universidad de Alcalá.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a dieciocho de abril de dos mil diecisiete.





## **Agradecimientos**

Al laboratorio Soria Natural, por facilitar la medicación para los pacientes que formaron parte del ensayo clínico.

A todo el personal sanitario que ha intervenido en el estudio.

Al Servicio de Bioestadística del Hospital Ramón y Cajal, y en concreto a Alfonso Muriel, por sus aclaraciones y contribuciones.

A mi amigo el Doctor Miguel Vaca, por orientarme en la elaboración de la tesis.

Al Doctor Antonio Sánchez Herranz, por su tesón incansable para que este trabajo saliera adelante.

A la Doctora Victoria Gómez Dos Santos, por aportar su visión clara y lógica.

Al Doctor Javier Burgos Revilla, por permitirme formar parte de este estudio y por la confianza depositada en mí, en este trabajo y en el resto de actividades.

A Fernando Arias, Gemma Duque y Jose Luis Ruiz, mis compañeros del grupo de urolitiasis, por simplificarme el trabajo del día a día.

Al resto de compañeros del Servicio de Urología, porque siempre me permiten aprender algo nuevo.

A los residentes, por aportar esa chispa renovadora.

A mis amigos, por todos los buenos momentos.

A mi familia, sobre todo a mi hermana Ana, y a Miguel, por ayudarme siempre en todo.

A Ignacio, porque es mi apoyo fundamental en la vida.

A mis cositas preciosas, Irene y Jaime.

Y, sobre todo, a mis padres, porque todo lo que soy en esta vida es gracias a ellos.



## Resumen

**Introducción:** La litiasis es un trastorno que tiene una gran prevalencia en la población. Los pacientes litiásicos presentan alteraciones metabólicas que predisponen a la formación de la litiasis urinaria. Por otro lado, el tratamiento médico de la litiasis ha sufrido pocos avances en los últimos años. La fitoterapia, que se ha utilizado tradicionalmente en el tratamiento y prevención de la litiasis urinaria, carece de la evidencia científica necesaria.

**Objetivos:** Describir las características metabólicas de los pacientes que presentan litiasis oxalocálcica en el Área Sanitaria 4 de la Comunidad de Madrid, identificando las alteraciones metabólicas más frecuentes, en función de las diferentes variables demográficas. Valorar la eficacia del tratamiento con *Lepidium latifolium* & *Orthosiphon stamineus* (LI & Os) en la disminución del calcio urinario.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio transversal descriptivo de los parámetros séricos y en orina de 24 horas de los pacientes con litiasis oxalocálcica. Se describieron las alteraciones metabólicas más frecuentes y se valoró la asociación de las mismas con la edad, el sexo y el índice de masa corporal. Se realizó un ensayo clínico, doble ciego, controlado con placebo, con los pacientes que presentaron hipercalciuria, para valorar la eficacia de LI & Os en la reducción de la misma, así como el mantenimiento de la disminución tras retirar el tratamiento. Se evaluaron también los efectos secundarios.

**Resultados:** Las alteraciones metabólicas más frecuentes en la población fueron la hipocitraturia (84,7%), la hipercalciuria (51,7%) y la disminución del pH urinario (44,4%). Las alteraciones metabólicas presentaron diferencias en función del sexo, la edad y el índice de masa corporal. El tratamiento con LI & Os no disminuyó el calcio urinario de los pacientes con hipercalciuria durante el tratamiento, ni en las determinaciones subsiguientes. Tampoco produjo alteraciones clínica o estadísticamente significativas sobre ninguno de los parámetros de seguridad estudiados, ni ningún efecto secundario.

**Conclusión:** los pacientes con litiasis oxalocálcicas presentan alteraciones metabólicas que pueden predisponer a la formación de cálculos. Estas alteraciones varían con las características demográficas. El tratamiento con LI & Os no reduce la calciuria de los pacientes con hipercalciuria ni modifica otros parámetros.



## Abstract

**Introduction:** Lithiasis is a disorder with a high prevalence in the population. Patients with urolithiasis usually have metabolic alterations predisposing to the formation of calculi. On the other hand, the medical treatment of lithiasis has undergone little progress in recent years. Phytotherapy, which has traditionally been used in the treatment and prevention of urinary lithiasis, lacks the necessary scientific evidence.

**Objectives:** To describe the metabolic characteristics of patients with calcium oxalate lithiasis in the 4-Health-Area of Madrid, identifying the most frequent metabolic alterations, in relation to different demographic variables. To evaluate the efficacy of the treatment with *Lepidium latifolium* & *Orthosiphon stamineus* (LI & Os) in the reduction of urinary calcium.

**Material and methods:** A descriptive cross-sectional study of 24-hour urine and serum parameters of patients with calcium oxalate lithiasis was performed. The most frequent metabolic alterations were described, and their association with age, sex and body mass index was assessed. A double-blind, placebo-controlled clinical trial was conducted with patients who presented hypercalciuria, in order to assess the efficacy of LI & Os in reducing it, as well as maintaining this reduction after treatment withdrawal. Side effects are also evaluated.

**RESULTS:** The most frequent metabolic alterations were hypocitraturia (84.7%), hypercalciuria (51.7%) and urinary pH decrease (44.4%). Metabolic alterations presented differences according to sex, age and body mass index. Treatment with LI & Os did not decrease urinary calcium in patients with hypercalciuria during treatment or in subsequent determinations. Nor did it produce clinically or statistically significant alterations on any of the safety parameters studied, nor any side effects.

**Conclusion:** patients with calcium oxalate lithiasis present metabolic alterations that may predispose to the formation of calculi. These changes vary with demographic characteristics. Treatment with LI & Os does not reduce the calciuria of patients with hypercalciuria nor modify other parameters.





## Guía de abreviaturas y acrónimos

Coef: Coeficiente

CRD: cuaderno de recogida de datos

FSH: hormona foliculoestimulante

GGT: gamma glutamil transferasa

GOT: transaminasa glutámico-oxalacética

GPT: transaminasa glutámico-pirúvica

HDL: high density lipoprotein (lipoproteína de alta densidad)

HTA: hipertensión arterial

HURyC: Hospital Universitario Ramón y Cajal

IMC: índice de masa corporal

LDH: lactato deshidrogenasa

LDL: low density lipoprotein (lipoproteína de baja densidad)

LEOC: litotricia extracorpórea por ondas de choque

LH: hormona luteinizante

*LI & Os: Lepidium latifolium y Orthosiphon stamineus (Lepisor®)*

PSA: antígeno prostático específico

PSA-T: PSA total

PTH: parathormona

TFG: tasa de filtrado glomerular

TSH: tirotropina



# Índice

1.	INTRODUCCIÓN .....	5
1.1.	PARTE PRIMERA: ALTERACIONES METABÓLICAS EN PACIENTES CON LITIASIS OXALOCÁLCICA EN LA COMUNIDAD DE MADRID .....	7
1.1.1.	Generalidades .....	7
1.1.2.	Epidemiología .....	9
1.1.3.	Etiología de la litiasis urinaria: alteraciones metabólicas .....	11
1.1.4.	Diferencias por edad y sexo .....	20
1.1.5.	Asociación con otras patologías .....	29
1.1.6.	Diagnóstico .....	39
1.1.7.	Tratamiento .....	43
1.1.8.	Epidemiología de la litiasis en España .....	51
1.2.	PARTE SEGUNDA: EFICACIA DEL <i>LEPIDIUM LATIFOLIUM</i> & <i>ORTHOSIPHON STAMINEUS</i> EN LOS PACIENTES CON HIPERCALCIURIA .....	56
1.2.1.	Herboristerías en España .....	57
1.2.2.	Fitoterapia en la urolitiasis .....	60
1.2.3.	<i>Lepidium latifolium</i> & <i>Orthosiphon stamineus</i> .....	62
2.	JUSTIFICACIÓN .....	79
3.	HIPÓTESIS .....	83
4.	OBJETIVOS .....	87
4.1.	Objetivos principales .....	89
4.2.	Objetivos secundarios .....	89
5.	MATERIAL Y MÉTODOS .....	91
5.1.	PARTE PRIMERA: ALTERACIONES METABÓLICAS EN PACIENTES CON LITIASIS OXALOCÁLCICA EN LA COMUNIDAD DE MADRID .....	93
5.1.1.	Diseño general del estudio .....	93
5.1.2.	Población de estudio .....	93

5.1.3.	Protocolo de trabajo .....	96
5.1.4.	Métodos para el análisis estadístico .....	99
5.2.	PARTE SEGUNDA: EFICACIA DEL <i>LEPIDIUM LATIFOLIUM</i> & <i>ORTHOSIPHON STAMINEUS</i> EN LOS PACIENTES CON HIPERCALCIURIA .....	108
5.2.1.	Aspectos éticos.....	108
5.2.2.	Tipo de ensayo y diseño .....	109
5.2.3.	Desarrollo del estudio y evaluación de la respuesta.....	114
5.2.4.	Acontecimientos adversos .....	116
5.2.5.	Seguro.....	122
5.2.6.	Consideraciones prácticas.....	123
5.2.7.	Métodos para el análisis estadístico .....	125
6.	RESULTADOS .....	129
6.1.	PARTE PRIMERA: ALTERACIONES METABÓLICAS EN PACIENTES CON LITIASIS OXALOCÁLCICA EN LA COMUNIDAD DE MADRID .....	131
6.1.1.	Estudio descriptivo de las alteraciones metabólicas en nuestra muestra .....	131
6.1.2.	Análisis comparativo con la población de referencia mediante la ley binomial..	151
6.1.3.	Subanálisis de pacientes con elevación de parathormona .....	155
6.1.4.	Subanálisis de variables relativas al síndrome metabólico .....	156
6.1.5.	Alteraciones metabólicas por sexo e índice de masa corporal .....	160
6.1.6.	Distribución de las alteraciones metabólicas por grupo de edad .....	163
6.2.	PARTE SEGUNDA: EFICACIA DEL <i>LEPIDIUM LATIFOLIUM</i> & <i>ORTHOSIPHON STAMINEUS</i> EN LOS PACIENTES CON HIPERCALCIURIA .....	165
6.2.1.	Efecto sobre la calciuria .....	165
6.2.2.	Efecto sobre la oxaluria, citraturia, PSA total y estradiol.....	168
6.2.3.	Efecto sobre otros parámetros estudiados en los pacientes .....	173
6.2.4.	Descripción de los acontecimientos adversos .....	193
7.	DISCUSIÓN.....	197
8.	CONCLUSIONES .....	219
8.1.	Respecto a los objetivos principales .....	221

8.2.	Respecto a los objetivos secundarios.....	221
9.	BIBLIOGRAFÍA.....	223
10.	APÉNDICES .....	259
10.1.	APÉNDICE A (Declaración de Helsinki) .....	261
10.2.	APÉNDICE B (Aceptación por parte del CEIC).....	269
10.3.	APÉNDICE C (Información al paciente y consentimiento informado).....	273
10.4.	APÉNDICE D (Notificación de sospecha de reacción adversa, Circular 15/2001) ....	285
10.5.	APÉNDICE E (Seguro).....	289
10.6.	APÉNDICE F (Cuaderno de recogida de datos CRD) .....	291
10.7.	APÉNDICE G (Licencia GNU Free Documentation License) .....	305



**1. INTRODUCCIÓN**





## **1.1. PARTE PRIMERA: ALTERACIONES METABÓLICAS EN PACIENTES CON LITIASIS OXALOCÁLCICA EN LA COMUNIDAD DE MADRID**

### **1.1.1.Generalidades**

La litiasis urinaria es una enfermedad conocida desde la más remota antigüedad, que se caracteriza por la formación de cálculos urinarios. El Profesor Luís Cifuentes Delatte (1980), definió el cálculo urinario como el resultado de una afectación general o local que encierra un mensaje en su estructura y composición (1).

Ljunghall et al. (2) calcularon una prevalencia de la litiasis en la población en 1913 del 1-2%, y hallaron un aumento progresivo hasta el 2,7% en 1985, con una reducción significativa en el periodo entre las dos guerras mundiales. Johnson et al. (3) publicaron un trabajo en 1979 en el que estudiaban la evolución de la prevalencia de la litiasis en un periodo de 25 años. Se observó un aumento anual en la formación de cálculos en varones pero, en cambio, permaneció estable el número de cálculos en mujeres.

Parece, por tanto, que la prevalencia de la litiasis en la población no sólo no ha disminuido, sino que se ha visto aumentada en los últimos años. En los EEUU se ha descrito un incremento en el número anual de pacientes litiásicos partiendo del 9,5 por 10.000 en 1948 hasta 16,4 por 10.000 en 1952 (4). Scales et al. (5) describieron en 2012 una prevalencia de 8.8%.

La Conferencia Consenso estimó que la probabilidad de aparición de nuevos cálculos varía entre el 7 y el 21 por 10.000. (6) Se ha observado que la prevalencia, sin embargo, es diferente en función del país estudiado: 1-5% en Asia, 5-9% en Europa, 13% en Norteamérica y 20% en Arabia Saudí (7). La Asociación Española de Urolitiasis reportó en 1986 una prevalencia de 4,2% en España (8). Valores similares han sido descritos en la literatura reciente en Francia (9) y en España (10).

En los últimos años, en Reino Unido, se ha observado un incremento de un 63% los episodios de hospitalización asociados a urolitiasis. El número de litotricias extracorpóreas por ondas de choque (LEOC) ha aumentado de 14.491 en el año 2000 a

22.402 en el año 2010. Hubo un aumento del 127% en el número de ureteroscopias, aunque los casos de cirugía abierta disminuyeron en un 83%. Los actos que tienen como fin el tratamiento de la litiasis urinaria se han incrementado con respecto a otras actividades urológicas. En el año 2010, la LEOC se realizó con la misma frecuencia que la resección transuretral de próstata o la resección transuretral de vejiga. Se practicaron más ureteroscopias que nefrectomías, prostatectomías y cistectomías juntas; y más nefrolitotomías percutáneas que la cistectomías (11).

Por otra parte, se ha observado que la calidad de la vida de los pacientes litiásicos está disminuida, tanto por la propia enfermedad, como por las patologías que con frecuencia se asocian a la misma (diabetes, sobrepeso, hipertensión arterial (HTA)), en particular en las mujeres (12). Además, está demostrada la asociación de la enfermedad litiásica con el desarrollo de insuficiencia renal crónica (13).

Además, los costes asociados a la litiasis urinaria no son desdeñables. Un estudio publicado en 2005 sobre los pacientes litiásicos en EEUU muestra que más del 1% de los trabajadores adultos fue tratado por urolitiasis, siendo más frecuente en varones trabajadores entre 55 y 64 años. Una tercera parte de los empleados tratados por nefrolitiasis en el año 2000 faltaron al trabajo, con una media de 19 horas por persona. En los pacientes que recibieron tratamiento, el coste fue de 3.494 dólares por persona (14).

Desde otro punto de vista, a partir de los años 80, con la introducción de las técnicas endourológicas y la LEOC, los avances en el conocimiento del tratamiento farmacológico de la litiasis renal han sido lentos y complicados. La aparición en un periodo de tiempo relativo corto de tecnologías que destruyen el cálculo renal de una forma muy efectiva y cada vez menos agresiva, desincentivan de manera notoria el progreso en el avance del tratamiento médico, que ha sido pobre en los últimos años (15).

### **1.1.2.Epidemiología**

Se han descrito múltiples circunstancias que pueden influir en la epidemiología de la enfermedad litiásica: la raza, el nivel socioeconómico y cultural, la industrialización, la climatología, la geografía y los hábitos dietéticos entre otros (8,16–18).

Ramello et al. refirieron una mayor incidencia en varones que en mujeres y en raza blanca que en negra. También encontraron mayor prevalencia en pacientes con hipertensión y con un elevado índice de masa corporal (IMC) (7).

En el trabajo de Scales, la prevalencia entre los hombres fue de 10.6% y entre las mujeres de 7.1%. Los obesos presentaron una mayor prevalencia (11.2%), que los no obesos (6.1%). Los individuos hispanos y no hispanos de raza negra presentaron menor prevalencia que los individuos de raza blanca no hispanos (raza negra no hispanos: odds ratio [OR]: 0.37 [95% CI, 0.28-0.49],  $p<0.001$ ; hispanos: OR: 0.60 [95% CI, 0.49-0.73],  $p<0.001$ ). En modelos multivariantes, se observó que los factores asociados con más fuerza a la litiasis fueron la diabetes y la obesidad (5). Otro estudio del mismo autor sobre la epidemiología de la litiasis pone de manifiesto también la influencia del clima, observando mayor incidencia de litiasis en zonas con climas cálidos; así como de la profesión, objetivando mayor incidencia en militares destinados a zonas con altas temperaturas, trabajadores del acero o del cristal o profesiones sedentarias. En este estudio la prevalencia de litiasis en mujeres seguía siendo inferior, pero con una tendencia cada vez mayor a la igualdad entre ambos sexos. El pico de incidencia fue entre los 40 y los 60 años (19).

En el caso particular de la litiasis cálcica, se ha visto que la incidencia es mayor en verano, incluso en países no particularmente cálidos y secos, y por tanto, se especula sobre el potencial efecto del incremento de la vitamina D secundario a la exposición ultravioleta. También se ha descrito un aumento de la incidencia de litiasis cálcica en niveles socioeconómicos elevados (20). Por otro lado, se ha observado menor riesgo de urolitiasis en mujeres postmenopáusicas con actividad física moderada (21).

### **1.1.2.1. Influencia de los cambios sociales en el aumento de la prevalencia de la litiasis y factores dietéticos**

En una revisión publicada en 2010 por Zilberman et al., se analizó el impacto que los cambios sociales más recientes habían producido en los patrones de urolitiasis. Observaron que el aumento en las tasas de obesidad, diabetes mellitus y síndrome metabólico había provocado un aumento en las tasas de urolitiasis entre las mujeres, disminuyendo el ratio hombre-mujer de 1,7:1 a 1,3:1. Los resultados de la composición urinaria han revelado un descenso en el pH urinario (<5,5) y un incremento en la supersaturación del ácido úrico urinario. Esto ha dado lugar un aumento de las tasas de litiasis úricas. Por otro lado, las modernas cirugías bariátricas para la obesidad han aumentado el riesgo de la formación de litiasis de oxalato cálcico. Además, distintos componentes de alimentos o medicamentos, han conllevado la aparición de nuevos tipos de litiasis, como son los cálculos de melamina o indinavir. Los autores inciden en la importancia de una temprana educación en el estilo de vida, así como un control más estrecho por parte de la industria de medicamentos y alimentación para reducir la tasa de nefrolitiasis y sus complicaciones (22).

Se han publicado multitud de trabajos en relación a la influencia de la dieta en la formación de la litiasis urinaria. Así, en hombres y mujeres de edad avanzada, el aumento de la ingesta dietética de calcio, potasio, alcohol, y líquido total se ha asociado con una reducción del riesgo de formación de litiasis, mientras que los suplementos farmacológicos de calcio, el sodio, las proteínas animales y la sacarosa han elevado el riesgo. En mujeres jóvenes, se ha observado que el aumento del calcio en la dieta ha disminuido el riesgo de enfermedad litiásica, mientras que los suplementos de calcio no. Por otro lado, la ingesta de alimentos ricos en fitato se ha asociado con una disminución del riesgo de litiasis (RR 0.63 IC 95% 0.51-0.78) (23,24).

Asimismo, en hombres sin historia previa de urolitiasis, se ha evidenciado que, aquellos con alta ingesta del calcio dietético (>26.2 mmol/día) tenían un riesgo menor (34%) de formación de litiasis que aquellos con una baja ingesta (<15.1 mmol/día). Borghi e al. (25) compararon en un ensayo aleatorizado, de 5 años, el efecto de dos dietas en 120

hombres con antecedentes de litiasis oxalocálcica e hipercalciuria. Una consistió en una disminución del calcio y otra en ingesta normal del calcio dietético y reducción de la sal y las proteínas. En ambas se indicó aumentar la ingesta hídrica. La segunda dieta resultó ser más protectora para la formación de litiasis. Se ha descrito una asociación entre la dieta con una ingesta normal de calcio y un menor riesgo de litiasis (26).

### **1.1.3. Etiología de la litiasis urinaria: alteraciones metabólicas**

Existen evidencias de las características metabólicas específicas de los pacientes formadores de litiasis, que predisponen a la formación de las mismas. La prevención de la formación de litiasis en pacientes con alteraciones metabólicas actuando sobre la normalización de las mismas, conduciría a evitar una mayor morbimortalidad del paciente, al no tener que exponerse a las consecuencias de un tratamiento paliativo una vez establecida la litiasis.

Se ha observado que los pacientes litiásicos presentan alteraciones metabólicas en un gran porcentaje. Amaro et al. publicaron en 2005 una investigación en la que se analizó la prevalencia de desórdenes metabólicos, y se evaluó la calidad del agua consumida y el volumen de diuresis como potenciales factores de riesgo de esta patología. Se estudiaron 182 pacientes con edades superiores a 12 años. Se incluyeron pacientes con historia y/o pruebas de imagen que confirmaran al menos 2 litiasis, con aclaramientos de creatinina superiores a 60 ml/min y cultivos de orina negativos. Se realizaron 2 determinaciones de orina de 24 horas para valorar el calcio, fósforo, ácido úrico, sodio, potasio, magnesio, oxalato y citrato, glucemia y niveles séricos de calcio, fósforo, ácido úrico, sodio, potasio, cloro, magnesio, urato y creatinina, pH urinario y test de acidificación urinaria. 158 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. De estos, 151 (95,5%) presentaron alteraciones metabólicas, 94 (62,2%) presentaron una sola alteración y 57 (37,8%) una combinación de varias. Los desórdenes metabólicos más frecuentemente encontrados fueron hipercalciuria (74%), hipocitraturia (37,3%), hiperoxaluria (24,1%), hipomagnesuria (21%), hiperuricosuria (20,2%),

hiperparatiroidismo primario (1,8%), hiperparatiroidismo secundario (0,6%) y acidosis tubular renal (0,6%) (27).

En un estudio prospectivo con evaluación metabólica semejante los mismos autores evidenciaron que las alteraciones metabólicas más frecuentemente halladas fueron la hipercalciuria (50,8%), la hipomagnesuria (50,1%), la hipocitraturia (35,4%) y la hiperuricosuria (30,7%). El peso corporal fue estadísticamente superior en aquellos pacientes con hiperuricosuria. El sodio urinario fue superior en los pacientes con hipercalciuria e hiperuricosuria. (28) El papel del magnesio en los pacientes litiásicos ha sido también estudiado por otros investigadores, que observaron una asociación entre el déficit de magnesio sérico y el aumento en la excreción de calcio y sodio como consecuencia de la adaptación renal. (29)

Incidencias diferentes en las distintas anomalías metabólicas han sido referidas por otros autores. Así, Hussein et al. (30) observaron en los pacientes litiásicos las siguientes alteraciones: hiperoxaluria (61,4%), hipomagnesuria (59,3%), hipocitraturia (57,2%), hiperuricosuria (19,7%), hipercalciuria (14,5%) e hiperfosfaturia (12,5%). Ahmad et al. (31) refirieron la presencia de alteraciones metabólicas en 90,5% de pacientes, siendo la hiperoxaluria la más frecuente (64,5%). Otros grupos han encontrado como alteración metabólica más frecuente en pacientes formadores de litiasis la hipomagnesuria, hallada en un 56% de los pacientes, seguido de la hipercalciuria (31%), la hiperuricosuria (18%) y la hiperoxaluria (15%) (32).

Se ha descrito una mayor frecuencia de alteraciones metabólicas en los pacientes que presentaban litiasis múltiples, especialmente en el caso de la hipocitraturia. Además, los pacientes con hipocitraturia tenían más riesgo de recurrencia aunque fuera su primer episodio (33). Por el contrario, ha sido referida también la ausencia de diferencias en el citrato urinario entre pacientes litiásicos y controles (34).

Spivacow et al. (35) describieron en 2015 las siguientes alteraciones metabólicas, por orden de frecuencia: hipercalciuria (56,8%), hiperuricosuria (21,1%), orina ácida (11%), hipocitraturia (10,6%), hipomagnesuria (7,9%), hiperparatiroidismo primario (3%), hiperoxaluria (2,6%) y cistinuria (0,3%). En el 8,5% de los pacientes no se objetivó ninguna alteración metabólica. En un estudio en población croata, se encontró un

aumento de la excreción de calcio urinario y una disminución de la excreción de potasio en los pacientes litiásicos con respecto a los controles (36). En lo que se refiere a la parathormona (PTH), lo más habitual es que no se haya encontrado elevada o lo haya hecho en un pequeño porcentaje de pacientes (37).

El papel del zinc en la urolitiasis también ha sido estudiado. Se ha observado que los niveles de zinc se encuentran elevados en las placas de Randall, precursoras de la urolitiasis (38). Sin embargo, existen controversias en los artículos publicados. Hay estudios en los que una mayor ingesta de zinc se ha asociado a un mayor riesgo de litiasis (39,40); y una mayor excreción de zinc en orina se ha asociado con más frecuencia a los pacientes litiásicos que a los no litiásicos (41,42). En cambio, otros describen niveles séricos y urinarios de zinc más elevados en los controles sanos que en los pacientes con litiasis (43,44); y otros relacionan la presencia de litiasis con niveles elevados en orina y descendidos en suero (45).

El metabolismo ácido-base ha demostrado su implicación en la formación de litiasis urinaria. Las dos situaciones más importantes relacionadas con el metabolismo ácido – base que causan litiasis urinaria son la acidosis tubular distal y el pH anormalmente bajo que conduce a la formación de litiasis úrica. Ambas entidades pueden encontrarse en el fondo de las alteraciones del mayor tampón urinario,  $\text{NH}_3 + \text{H}^+ \leftrightarrow \text{NH}_4^+$ . Por un lado, la reducción de la secreción distal de iones  $\text{H}^+$ , resulta en un pH anormalmente elevado y una acidosis tubular distal, bien completa o incompleta. Por otro lado, la producción o disponibilidad reducida de  $\text{NH}_4^+$  es la causa de un pH anormalmente bajo, que predispone a la formación de litiasis úrica. Esta última alteración parece ser una manifestación, del cada vez más prevalente, síndrome metabólico. A pesar de las diferentes desviaciones en la normalidad del pH urinario, tanto la acidosis tubular distal como las litiasis de ácido úrico debidas a pH urinario bajo, se tratan de la misma manera, con álcalis. En la acidosis tubular distal, el álcali se usa para mejorar la capacidad del sistema de tampón mientras que en los cálculos de ácido úrico se utiliza para incrementar el pH urinario hasta 6,2-6,8 y disminuir la cristalización de úrico (46).

El efecto del pH urinario sobre la formación de litiasis ha sido publicado en la literatura. Se ha descrito que el pH alcalino favorece la cristalización de fosfato cálcico, mientras

que el pH ácido predispone a la formación de litiasis de ácido úrico y cistina. La actividad de varios procesos de transporte del calcio, fosfato y citrato son sensibles a los cambios en el pH sistémico y local, como se ha visto con varios transportadores de fosfato, el transportador de citrato NaDC1 y el canal de calcio TRPV5. Defectos en la acidificación urinaria favorecen la formación de litiasis. La baja excreción de amonio en pacientes con síndrome metabólico se ha relacionado con una orina más ácida y mayor incidencia de litiasis de ácido úrico. En esta patología, la resistencia a la insulina puede disminuir la excreción de  $\text{NH}_4^+$  en el túbulo contorneado proximal. Por otro lado, mecanismos defensivos pueden proteger de la formación de litiasis en condiciones como la hipercalciuria, donde grandes concentraciones intraluminales de calcio estimulan la acidificación y reducen la concentración urinaria a través de un receptor sensible al calcio, que resulta en la excreción de una orina ácida y diluida (47).

Estudios genéticos en humanos y animales han identificado algunas vías que incrementan el riesgo de padecer litiasis urinarias. Mutaciones en varios enzimas, transportadores, receptores o canales han sido identificados en algunos pacientes litiásicos con raras formas de herencia mendeliana. Muchas de estas mutaciones causan o un aumento en la excreción de sustancias que pueden formar cristales o piedras o alterar la composición de la orina, favoreciendo condiciones que conduzcan a la cristalización, o ambas. Ejemplos de estos son mutaciones en el intercambiador de cloro/proton CLC-5 en la enfermedad de Dent, en el intercambiador bicarbonato/cloro AE1 o el receptor de calcio en el síndrome de Bartter o en dos subunidades del transportador de cistina (SLC7A9 y SLC3A2) en la cistinuria. Alteraciones en el pH urinario pueden ser causadas por variaciones genéticas o mutaciones en las vías de transporte, por hábitos del estilo de vida (dietas específicas) o enfermedades metabólicas (47). Nesterova et al. encontraron que el déficit de 1,25(OH)2D-24 hidroxilasa debido a mutaciones bialélicas en el CYP24A1, produce una elevación en la vitamina D sérica, hipercalciuria y nefrocalcinosis, con la consecuente formación de urolitiasis (48).

Sin embargo, con el objetivo de valorar la verdadera importancia de la presencia de alteraciones metabólicas en el desarrollo de la litogénesis, Arrabal et al. (49) publicaron en 2006 un estudio sobre la influencia de los factores físico-químicos en pacientes con



## Introducción

litiasis renal. Partieron de la premisa de que la litiasis urinaria tiene un origen multifactorial en el que participan factores físico-químicos de origen renal o prerrenal, consecuencia de agentes exógenos o endógenos que se integran bajo la denominación de enfermedades sistémicas relacionadas con la litiasis urinaria. El objetivo del estudio metabólico fue conocer y analizar los factores físico-químicos por los que cada una de estas enfermedades o entidades clínicas participan en la litogénesis. Se estudiaron 320 pacientes repartidos en 2 grupos: Grupo A (controles, sin antecedentes personales ni familiares de urolitiasis) y Grupo B (pacientes con antecedentes de litiasis urinaria, con expulsión espontánea o tras litotricia extracorpórea o cirugía) A todos los sujetos se les realizó un estudio metabólico urinario informatizado. En el grupo control, el 24% de los sujetos presentó una alteración metabólica y el 52% más de una. En el grupo de pacientes, el 17% presentaron una alteración metabólica y el 81% más de una. Se observaron diferencias significativas en el porcentaje de hiperoxalurias, hipocitruurias e hipercalciurias. La hipercalciuria absorptiva tipo III, hipercalciuria excretora-resortiva, hipomagnesuria y acidosis tubular, no se detectaron en el grupo control. Pero se observaron alteraciones frecuentes en el grupo control: hiperuricosuria enterorrenal: 34%, sobresaturación cálcica: 30%, eliminación elevada de cloruro sódico: 14%, hipercalciuria absorptiva tipo II: 8%. Estas alteraciones fueron similares al grupo de pacientes, y estaban relacionadas con la alimentación y la diuresis baja. Los autores concluyeron que los sujetos sin urolitiasis presentan alteraciones bioquímicas urinarias relacionadas con los hábitos de vida y alimentación similares a las de los pacientes litiásicos, lo que pone de relevancia a los factores anatómicos e hidrodinámicos en la litogénesis. Los pacientes litiásicos presentan alteraciones bioquímicas, como sobresaturación cálcica, hipercalciuria absorptiva tipo III, hiperoxaluria marginal absorptiva, hiperuricosuria enterorrenal, o déficit de inhibidores, que podrían controlarse con dietas adecuadas. Los investigadores postulan que las hipercalciurias e hiperoxalurias no dietéticas, alteraciones del pH urinario, o hiperuricosuria endógena pueden ser objeto de diagnóstico y tratamiento.

Otros factores, como el nivel socioeconómico y la raza, han sido descritos como condicionantes potenciales en la incidencia de litiasis. De un lado, en 2012 se publicó un estudio que comparaba las alteraciones metabólicas encontradas en pacientes litiásicos



Figura 1: Litiasis de oxalato cálcico monohidratado.

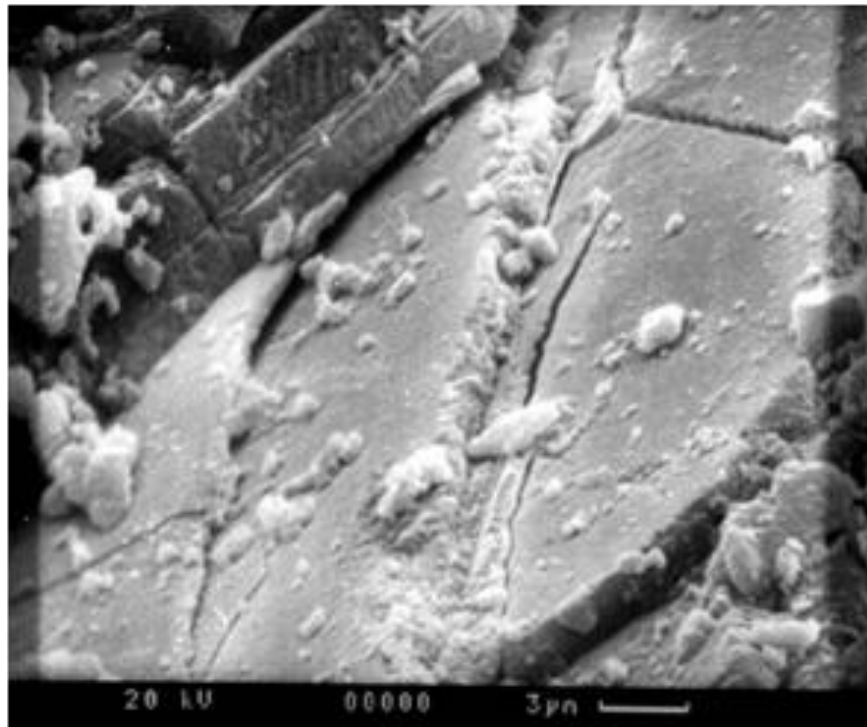


Figura 2: Litiasis de oxalato cálcico monohidratado. Imagen de microscopio electrónico de barrido.

en función de nivel socioeconómico. La pobreza se asoció a un aumento en la excreción de calcio y, por el contrario, la educación presentó un papel protector, disminuyendo el calcio urinario y la supersaturación de oxalato y fosfato cálcicos (50). De otro lado, en lo que se refiere a la raza, si bien se ha observado una mayor incidencia de litiasis en la raza blanca, ésta no se ha demostrado que esté asociada con diferencias en la incidencia de alteraciones metabólicas (51).

### **1.1.3.1.Litiasis oxalocálcica**

Se conoce que la hipercalciuria contribuye a la formación de cálculos de calcio, manifestada por su mayor frecuencia de aparición en los estudios metabólicos de enfermos litiásicos y porque su control disminuye la formación de litiasis (52).

La Conferencia Consenso estableció que tanto la hipercalciuria como la hiperoxaluria son las dos causas principales de la litiasis oxalocálcica. Además, se estableció el papel fundamental del anión citrato en el control de la calciuria, porque éste bloquea el efecto precipitante del oxalato, quelando al calcio, y disminuyendo el riesgo de formar un cálculo cálcico en pacientes con una citraturia elevada, aún en el caso de calciurias parecidas. Es decir, el citrato actúa como protector en el desarrollo de la litiasis urinaria oxalocálcica (6,53) Trabajos publicados por el grupo de urolitiasis del Hospital Universitario Ramón y Cajal (54–56) coinciden con los autores anteriormente mencionados.

Se ha descrito que la hipercalciuria, el bajo volumen diurético, la hiperoxaluria, la hiperuricosuria, la hiperfosfaturia, la hipomagnesuria, la hipocitraturia, así como mantener alterado el pH, son los factores de riesgo más importantes de la litiasis oxalocálcica (57). Sin embargo, ha sido descrita una ausencia de relación entre el incremento de sodio urinario y el riesgo de litiasis oxalocálcicas (58).

En este sentido Pfab et al. (59) confirman igualmente que la hipercalciuria, la diuresis baja y la hiperoxaluria son los factores favorecedores más importante para el desarrollo de litiasis oxalocálcica; mientras que el citrato y la nefrocalcina son los inhibidores

fundamentales. En la litiasis oxalocálcica, los factores favorecedores de la litiasis son la hipercalciuria, la oliguria, la hiperoxaluria, y los inhibidores son el citrato y la nefrocalcina. El mayor índice de riesgo en la litiasis oxalocálcica lo proporciona la hipercalciuria y la mejor inhibición la produce una elevación de la citraturia (60,61). Como se ha mencionado anteriormente, la disminución de la excreción de magnesio también se ha asociado a la litiasis cálcica.

El calcio es el elemento común y principal componente en multitud de cálculos urinarios, por ello su determinación sérica y urinaria es importante para entender la enfermedad litiásica (62). La hipercalciuria idiopática puede cursar con cálculos de oxalato cálcico, presentando una normocalcemia y sin otra causa aparente. Diversos autores confirman estos mismos hallazgos (63–65).

La litiasis oxalocálcica incluye entre otras a dos composiciones químicas mayoritarias del oxalato: monohidratado y dihidratado, que pueden presentarse juntas o separadas y además con o sin fosfato cálcico (66). El oxalato cálcico puede también formar cálculo mixto con el ácido úrico (55).

Ciertos autores opinan que las distinciones finas entre los cálculos de oxalato cálcico en monohidratado y dihidratado carecen de importancia (64). Sin embargo, en estudios previos en el Hospital Universitario Ramón y Cajal se ha encontrado que esas composiciones litiásicas distintas están ligadas a diferencias significativas en su estudio metabólico (55,56,65,67–69). También, se ha descrito que la oxaluria en la litiasis de oxalato cálcico monohidratado es significativamente mayor frente a la población de referencia y que la recidiva de oxalato cálcico monohidratado sigue un patrón distinto del descrito para la recidiva de la litiasis de oxalato cálcico dihidratado, esto sugiere que se podría tratar de dos patologías litiásicas distintas (55,56).

Negri et al. (70) compararon las características clínicas de los pacientes formadores de litiasis úricas puras con los de litiasis oxalocálcicas puras, con el fin de determinar si el manejo renal del ácido úrico, el pH urinario y la excreción urinaria de promotores e inhibidores de la formación de litiasis diferían en ambos grupos. El estudio comprendió 59 pacientes, 30 con litiasis puras de ácido úrico y 29 con litiasis puras de oxalato cálcico. A ambos grupos se les realizó una evaluación ambulatoria completa del riesgo

## Introducción

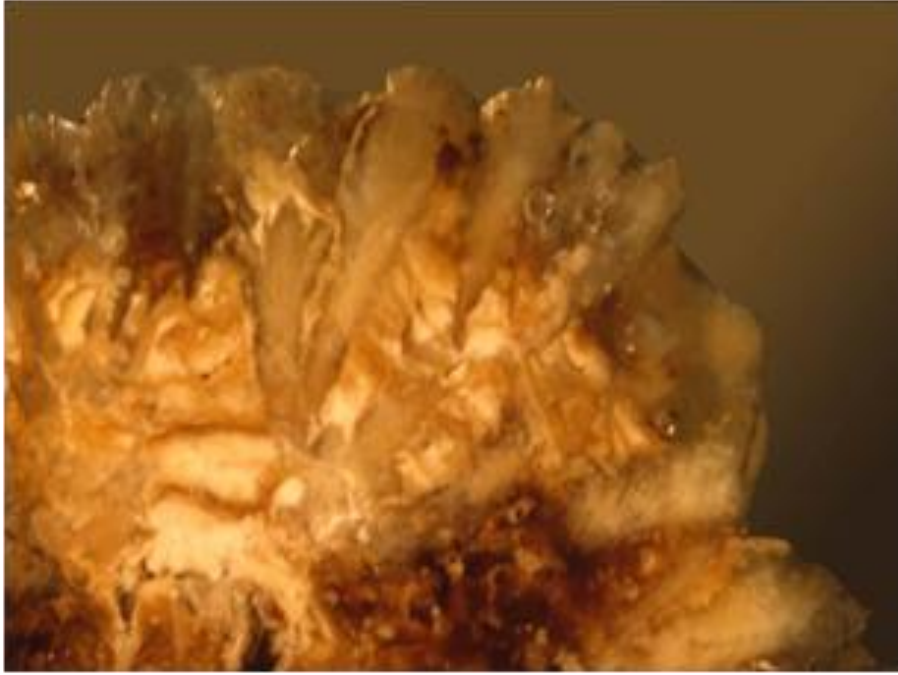


Figura 3: Litiasis de oxalato cálcico dihidratado.

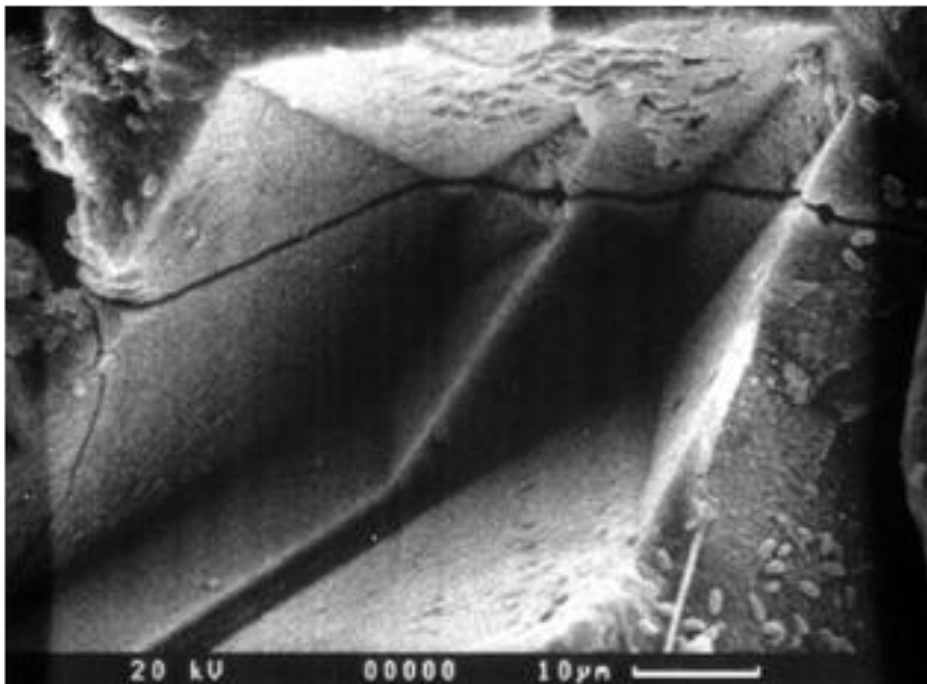


Figura 4: Litiasis de oxalato cálcico dihidratado. Imagen de microscopio electrónico de barrido.

de litiasis que incluyó el manejo renal del ácido úrico y el pH urinario. Comparados con los formadores de litiasis oxalocálcicas, los formadores de litiasis úricas eran mayores (53,3 DE 11,8 años vs 44,5 DE 10 años,  $p=0,003$ ), tenían un peso medio más elevado (88,6 DE 12,5 kg vs 78 DE 11 kg,  $p=0,001$ ) e índice de masa corporal ( $29,5$  DE  $4,2$   $\text{kg}/\text{m}^2$  vs  $26,3$  DE  $3,5$   $\text{kg}/\text{m}^2$ ,  $p=0,002$ ), con una proporción superior de sujetos obesos (43,3% vs 16,1%,  $p=0,01$ ). Los pacientes con litiasis úrica pura tenían un aclaramiento significativamente inferior de ácido úrico, menor excreción fraccional de ácido úrico y menor ratio úrico/creatinina, con un ácido úrico significativamente más elevado en suero. El pH urinario medio fue significativamente inferior en los pacientes formadores de litiasis úrica con respecto a los formadores de litiasis oxalocálcica ( $5,17$  SD  $0,2$  vs  $5,93$  SD  $0,42$ ,  $p < 0,0001$ ). Los pacientes formadores de litiasis oxalocálcica fueron una década más jóvenes, con una mayor excreción urinaria de calcio ( $218,5$  SD  $56,3$  mg/24 horas vs  $181,3$  SD  $57,1$  mg/24 horas,  $p=0,01$ ), y un mayor índice de saturación del oxalato cálcico. El sobrepeso/obesidad y mayor edad asociados a pH urinario bajo fueron las características principales de los formadores de litiasis úricas puras. La discapacidad en la excreción de urato con un incremento del ácido úrico sérico fue otra característica de los formadores de litiasis úricas, que nos recuerda a la situación de los pacientes aquejados de gota primaria. Los pacientes con litiasis de oxalato cálcico fueron más jóvenes, presentaban una menor proporción de obesos y una mayor excreción de calcio urinario y un mayor índice de saturación para el oxalato cálcico.

#### **1.1.4. Diferencias por edad y sexo**

Existe una clara relación del género con respecto a la formación de litiasis, habiéndose referido como el doble el riesgo en varones que en mujeres. En el estudio de Daudon et al. (71) el ratio fue de 2.28. El ratio era más elevado en niños pequeños, y menos en adolescentes, adultos jóvenes y sujetos muy mayores. En la primera década de la vida, la urolitiasis se ha descrito más común en niños, mientras que en la segunda década, las niñas parecían afectadas con más frecuencia (72). En los grupos de edad entre 30 y 70 años se observó, de manera consistente, un ratio de 2. El mayor número de cálculos fue observado en los grupos de edad de 40-49 y 30-39 años en hombres y mujeres,

respectivamente (71).

Trinchieri et al. (73) realizaron un estudio para valorar la incidencia de urolitiasis en dos periodos de tiempo separados por doce años, entre 1986 y 1998. La prevalencia de litiasis a la edad de 25 años y posteriormente a la de 37 años, fue de 6.8 y 10.1 en varones y de 4.9 y 5.8 en mujeres, respectivamente. Los autores consideraron que este aumento de la incidencia con la edad fue debido a factores medioambientales, como los hábitos dietéticos y el estilo de vida, en concreto el aumento en la ingesta de proteínas de origen animal. También en España se ha observado una asociación de la litiasis con la ingesta de proteínas, si bien no se encontraron diferencias en la dieta entre ambos sexos (74).

Los datos publicados por Prezioso et al. en Italia mostraron una prevalencia de 4,5% en hombres y 3,8% en mujeres, con una tendencia ascendente con la edad (75).

La distribución de litiásicos en Alemania desde 1977 a 2006 fue publicada por Knoll et al. (76). Encontraron que el ratio hombre-mujer aumentó de 1,9 en 1977 a 2,7 en 2006. Mientras la formación de litiasis en mujeres presentaba un pico de 60-69 años, en varones mostró una meseta de formación de litiasis de los 30 a los 69 años.

Sin embargo, un estrechamiento progresivo del ratio de litiasis hombre/mujer fue observado por Lieske et al. (77), entre los años 1970 y 2000. La incidencia ajustada por edad en varones fue de 155.1 y 105.0 por 100.000 en 1970 y 2000. En mujeres fue de 43.2 y 68.4, respectivamente. De media, la tasa en mujeres aumentó el 1.9% por año y en hombres disminuyó el 1.7% por año. El ratio hombre-mujer disminuyó de 3,1 a 1,3 durante los 30 años. En hombres la mayor incidencia se producía en 60-69 años y en mujeres se producía una meseta a partir de los 30 años. Los autores postulaban como razones los cambios en la dieta y el estilo de vida.

### **1.1.4.1.Diferencias en función del tipo de litiasis**

#### *1.1.4.1.1.Litiasis cálcicas*

Se ha descrito que las litiasis cálcicas son las más frecuentes en ambos géneros (84% varones y 81% mujeres). La predominancia de los varones en las litiasis cálcicas era aún mayor en pacientes mayores, con un ratio de 3,1/1 en las edades de 60-69 (76).

Otros autores también refirieron una mayor prevalencia de las litiasis de oxalato cálcico, tanto en hombres (64%) como en mujeres (55%). Las litiasis de oxalato cálcico monohidratado eran más frecuentes en hombres que en mujeres. Las de fosfato cálcico y carbonato de apatita eran el doble de frecuentes en mujeres que en hombres, y suponían la tercera composición en frecuencia, tras las de oxalato cálcico monohidratado y oxalato cálcico dihidratado (71).

#### *1.1.4.1.2.Litiasis úricas*

La cuarta composición litiásica más frecuente es el ácido úrico, siendo 4 veces más frecuente en hombres que en mujeres, con un pico en edades avanzadas. La mayoría de estudios publicados reflejan un aumento progresivo de la incidencia de litiasis úricas, no así el estudio de Knoll et al., que se basaba en el análisis de los cálculos expulsados espontáneamente o tras instrumentación, y se pudieron obviar aquellos tratados con quemólisis (76).

#### *1.1.4.1.3.Litiasis de cistina*

Se ha descrito una prevalencia de 0-0.6% de litiasis de cistina (0.4% hombres y 0.7% en mujeres) El pico de incidencia en mujeres se encuentra en los 20-29 años, comparado con hombres, en los que se produce a los 30-39 años (71,76).



## Introducción

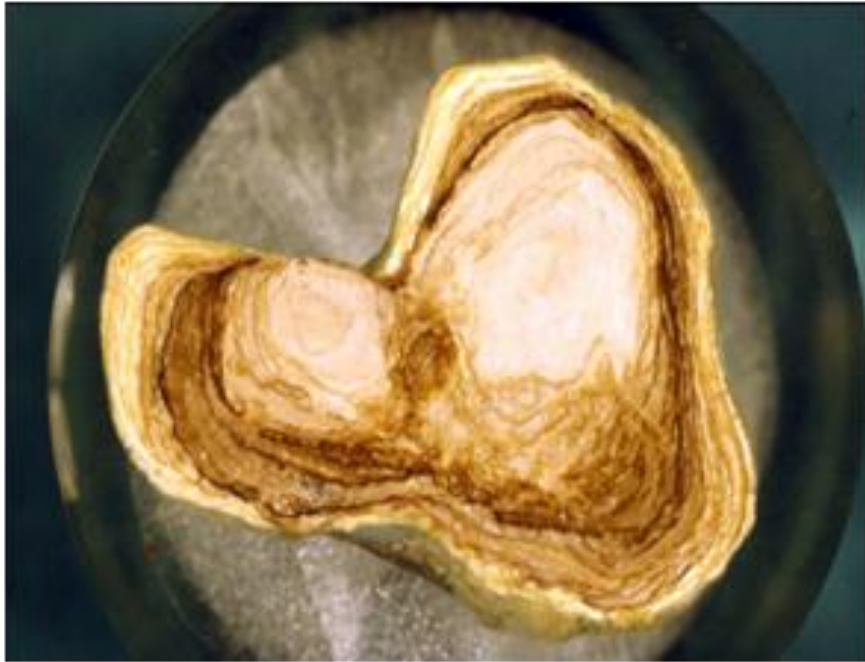


Figura 5: Litiasis de fosfato amónico magnésico (estruvita).

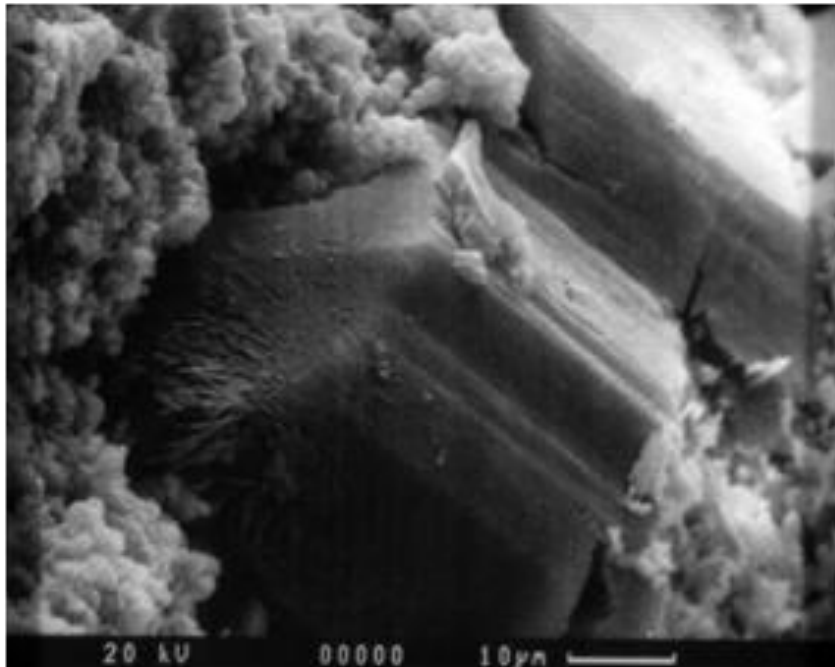


Figura 6: Litiasis de fosfato amónico magnésico (estruvita). Imagen de microscopio electrónico de barrido.

#### *1.1.4.1.4.Litiasis infectivas*

Knoll et al. (76) describieron un descenso en la incidencia de litiasis infectivas, excepto en la Alemania del este (2.9% hombres y 8% en mujeres). La explicación referida por los autores fue que en estas zonas de Alemania se trataban pacientes provenientes de países del este de Europa, con un sistema sanitario más deficiente. En otros estudios la incidencia de las litiasis infectivas ha descendido progresivamente, tal vez debido a una mejoría en la asistencia sanitaria (73). De acuerdo con esto, se ha descrito la disminución de cálculos coraliformes, la mayoría de los cuales son infectivos (78).

#### *1.1.4.1.5.Recurrencia de la litiasis*

Se conoce que aproximadamente el 60% de pacientes experimenta un único episodio de litiasis y el 40% recurren en el norte de Europa (79,80). De estos, el 18% experimentan dos, el 10% tres, el 2% cuatro, y el 10% más de cinco. La tasa de recurrencia depende de la población estudiada, desde el 43% de Siener et al. (81) al 26% de Alshtrand et al. (82) No se observaron diferencias por sexos en cuanto a las probabilidades de recurrencia.

#### **1.1.4.2.Alteraciones metabólicas en relación al sexo y la edad**

Respecto a la diferencia entre sexos en relación a la urolitiasis, Seitz et al. (83) hicieron una revisión de los datos publicados hasta ese momento, evidenciándose que la prevalencia de litiasis era superior en los varones que en las mujeres. Esto podría ser debido a diferencias en la composición de la orina. Un trabajo publicado en 2007 analizó las diferencias de género en la concentración urinaria. Encontró que tanto en pacientes sanos, como en aquellos con diabetes mellitus o enfermedad renal crónica, la osmolaridad urinaria, la osmolaridad urinaria estimada y el índice de concentración de la orina (creatinina en orina/creatinina en plasma) eran superiores en los varones. La osmolaridad aumentó con la ingesta proteica. Sin embargo, con proporciones de urea

comparables en orina, las diferencias de género no eran debidas a un aumento de la ingesta de proteínas (84). La osmolaridad urinaria es mayor en los varones antes de la pubertad, por tanto, no parece que esté influenciada directamente por las hormonas sexuales (85).

Se han valorado también las variaciones estacionales de los factores de riesgo urinarios entre sexos. Ambos sexos mostraron una ligera deplección de sodio durante el verano con el correspondiente descenso en el calcio urinario, pero los varones mostraron un importante descenso en el volumen urinario, motivando una supersaturación de oxalato cálcico. Las mujeres presentaban la máxima supersaturación de oxalato cálcico al comienzo del invierno por disminución del volumen urinario y aumento de la excreción urinaria de calcio. El pH urinario se redujo durante el verano, pero el descenso fue mucho más marcado en los varones, quienes tuvieron una supersaturación de ácido úrico. Se observó que el riesgo litiásico era superior en los hombres en verano (secundario a litiasis de oxalato cálcico y ácido úrico) y en las mujeres era superior en invierno (por litiasis de oxalato cálcico) (86).

Las diferencias de género en la concentración de vasopresina pueden ser un factor que influya en el riesgo litiásico, ya que algunos estudios muestran valores plasmáticos y urinarios de vasopresina más elevados en varones, así como un mayor umbral de sensibilidad al estímulo osmótico en hombres. Estudios en animales encuentran que existe una diferencia de género en la respuesta antidiurética a la vasopresina endógena (87). Está por demostrar que esa diferencia en la concentración influya en la litogénesis.

El incremento de las litiasis de fosfato cálcico en mujeres con respecto a hombres puede ser debido a una tendencia a la acidosis como consecuencia de la progesterona y la mayor frecuencia de infecciones del tracto urinario (88).

La influencia hormonal del ciclo menstrual de las mujeres en la litogénesis ha sido también estudiada. Hay trabajos publicados en la literatura en los que se demuestra que la citraturia es mayor en la mujer que en el varón (16,89). En la fase lútea del ciclo de la mujer se produce una elevación del estradiol que induce un aumento de la formación del citrato urinario (55). Estos hallazgos corroboran el hecho de que el número de cálculos en varones sea muy superior al de las mujeres (53,55).

Las concentraciones de los parámetros urinarios de mujeres y hombres sanos en las diferentes fases del ciclo femenino fueron investigadas por Sarada y Satyanarayana. (90) Estos autores, observaron que la excreción de calcio fue superior en varones durante la fase folicular y la fase lútea. Por otra parte, la excreción de oxalato fue discretamente más elevada en varones con respecto a las mujeres en las dos fases. Por último, la excreción de citrato fue menor en varones en ambas fases.

También han sido analizadas las diferencias en cuanto a edad y sexo de otros factores metabólicos de riesgo en litiasis cálcica. En un estudio de 500 pacientes con litiasis cálcica, se realizaron grupos por sexo, así como las siguientes subdivisiones por edad: 20-39 años, 40-59 años y 60-75 años. Se compararon la frecuencia de alteraciones metabólicas, los valores de parámetros bioquímicos en orina y el índice de sobresaturación del oxalato cálcico entre los diferentes grupos. Se excluyeron aquellos pacientes que presentaban alteraciones morfológicas y funcionales de la vía urinaria. En los varones fue más frecuente la presencia de hiperoxaluria, hiperuricosuria e hipocitraturia y en las mujeres, fue la presencia de hipercalciuria y bajo volumen urinario. El índice de saturación del oxalato cálcico fue significativamente superior en varones. En los pacientes menores de 60 años fue más frecuente la hipercalciuria y en los menores de 40 años el bajo volumen urinario. Los pacientes menores de 60 años eliminan mayores niveles de calcio, fosfato y ácido úrico. El índice de saturación del oxalato cálcico es significativamente mayor por debajo de los 60 años. De estos resultados se puede deducir que el mayor riesgo litogénico lo presentan los varones y los pacientes más jóvenes, respecto a las mujeres y pacientes más añosos, respectivamente. Esto parece corresponderse con la mayor prevalencia poblacional de litiasis y la mayor tendencia a la recurrencia que se ha venido refiriendo a los varones jóvenes y en edades medias de la vida (91).

Las posibles causas metabólicas del aumento progresivo en la incidencia de litiasis en las mujeres fueron analizadas en el periodo comprendido entre 1971 y 2008. Se constató un aumento en la excreción de oxalato y calcio urinario significativo, y una disminución del magnesio urinario. Sin embargo también se halló un aumento en la excreción urinaria de citrato. La excreción de fósforo y de ácido úrico disminuyeron. En cuanto a los valores séricos, la calcemia disminuyó, el fósforo sérico y el magnesio se

incrementaron y el ácido úrico no presentó variaciones (92).

Sin embargo, en otro estudio publicado en 2009, en el que analizaban las alteraciones metabólicas de los pacientes litiásicos, no hallaron diferencias significativas en función de la edad o del sexo. El 64,8% de los pacientes presentó alguna alteración, el 27,7% presentó dos o más alteraciones, siendo las más frecuentes hipercalcemia e hipocitraturia (27,7%), seguidas de hiperuricemia e hiperoxaluria (14,8%), e hiperuricosuria (12,9%) (93).

Ferraro et al. (94) tampoco mostraron diferencias clínicamente significativas en los parámetros metabólicos evaluados entre hombres y mujeres, excepto menor excreción de calcio y de urato en mujeres. Se confirmó la tendencia al aumento de la enfermedad litiásica en las mismas en los últimos tiempos (el estudio comprendió de 1995 a 2012), y las alteraciones metabólicas más frecuentes fueron disminución de volumen urinario (5,6%), hiperoxaluria (38%), hiperuricosuria (18%) e hipocitraturia (23%).

Por otro lado, en lo que se refiere a las alteraciones metabólicas en función de la edad, han sido descritas las características metabólicas de pacientes litiásicos menores y mayores de 60 años. Se observó que la tasa de hiperoxaluria y de hiperuricosuria fue mayor en los de más edad. También presentaban mayor frecuencia de bajo volumen urinario (95). Posteriormente, se analizaron las alteraciones metabólicas de pacientes litiásicos estratificando por edad y sexo. Las mujeres jóvenes presentaban menor incidencia de hipocitraturia que las mayores y los varones y los pacientes jóvenes en general presentaban mayor frecuencia de alteraciones metabólicas (96).

Se ha descrito en pacientes litiásicos mayores de 60 años, que el 56% de pacientes litiásicos presentó hipercalcemia versus el 15,4% de los no litiásicos. La hipernatriuria se encontró en el 64% de los pacientes con litiasis y en el 30,8% de los pacientes no litiásicos. Ambas diferencias fueron estadísticamente significativas (97).

Friedlander et al. (98) categorizaron la edad de los pacientes litiásicos y encontraron que con la edad aumentó el índice de masa corporal pero disminuyó el pH, calcio, ácido úrico, amonio, y creatinina urinarios, así como la supersaturación de oxalato cálcico y fosfato cálcico.

Las alteraciones metabólicas de los pacientes litiásicos también han sido evaluadas en la población pediátrica, encontrándose una gran prevalencia de alteraciones metabólicas (99). En este grupo de edad es frecuente encontrar pacientes con sintomatología igual a la secundaria a litiasis sin encontrar litiasis obvias (lo que viene a ser llamado síndrome de urolitiasis oculta). En un trabajo realizado por Polito et al. (100) se compararon las alteraciones clínicas y metabólicas de 197 niños con cálculo obvio, 189 con microcálculo (diámetro < 3 mm basado en ecografía renal) y 114 con síntomas de urolitiasis y hallazgos normales en la ecografía renal. La edad de presentación aumentó significativamente ( $p=0,0001$ ) en los grupos en el siguiente orden: ecografía normal, microcálculo y litiasis obvia. No hubo diferencias entre grupos en lo relativo a antecedentes familiares de urolitiasis, distribución de género, y grado de hipercalciuria, hiperuricosuria, hiperoxaluria o hipocitraturia. La media de frecuencia de episodios de dolor de los pacientes con dolor abdominal recurrente varió de 3,6 a 4,6 días de dolor al mes entre los tres grupos, lo cual es de 4 a 9 veces menor que las encontradas en niños con dolor abdominal recurrente de origen gastrointestinal funcional u orgánico. Concluyen que la consistencia de muchos de los parámetros clínicos y metabólicos indica un desorden común subyacente en los pacientes con litiasis oculta y obvia. El aumento en la edad de presentación que se observa desde ecografía normal a microcálculo y posteriormente a litiasis obvia, puede reflejar la progresiva acreción de cristales que finalmente termina produciendo un cálculo.

Algunos autores describen una mayor incidencia de hipocitraturia en pacientes pediátricos comparado con adultos. Esto se reafirma por otros grupos, que refieren mayor prevalencia de hipocitraturia, hipomagnesuria y de supersaturación de la orina (101,102). Cambareri et al. (103) observaron que en niños menores de 10 años era más frecuente encontrar elevación del calcio y oxalato urinario y una supersaturación del fosfato cálcico; y en cambio en mayores de 10 años era más frecuente encontrar una disminución del volumen urinario.

Asimismo, se han estudiado las alteraciones metabólicas en la población juvenil. Considerando que el factor de riesgo metabólico más frecuente en la población adulta es la hipercalciuria idiopática, mientras que en la población pediátrica es la hipocitraturia, el objetivo fue conocer cómo se producía ese cambio en las anomalías

metabólicas en la población de edad intermedia, esto es los adultos jóvenes. Para ello analizaron las alteraciones metabólicas, presentación clínica e historia familiar de formadores de litiasis con edades comprendidas entre los 17 y los 27 años. Fueron estudiados un total de 160 pacientes (87 hombres y 73 mujeres). Una sola alteración metabólica fue encontrada en el 64% de los pacientes y múltiples alteraciones en el 27% de ellos. Ninguna alteración fue hallada en el restante 9%. La alteración más frecuente fue la hipercalciuria idiopática (sola o en combinación con otras alteraciones), que fue encontrada en el 42,5% de los pacientes, seguida de la hipocitraturia (también sola o en combinación), hallada en el 32,9%. En el subgrupo de pacientes de 17 a 20 años (N=75, edad media 18,8 años SD 1 año), la hipocitraturia sola o en combinación fue tan frecuente 38% (N=30) como la hipercalciuria idiopática sola o en combinación 36,7% (N=29). La forma clínica de presentación más frecuente fue el cólico renoureteral (72%). Una historia familiar positiva para litiasis en familiares de primer y segundo grado fue encontrada en 32,9 y 34,1%, respectivamente (104).

### **1.1.5. Asociación con otras patologías**

#### **1.1.5.1. Síndrome metabólico**

Se conoce la asociación entre urolitiasis y diversas patologías, como la obesidad, la hipertensión y la enfermedad renal crónica (105). Los pacientes aquejados de síndrome metabólico tienen un riesgo 4 veces superior de presentar accidentes cardiovasculares. Por eso es importante ahondar en la relación que existe entre estas dos patologías (106).

Una revisión publicada en el año 2008, ya identificó la urolitiasis como una alteración sistémica. Se valoraron varios estudios retrospectivos que investigaban la relación entre urolitiasis y síndrome metabólico. Varias de las características silentes del síndrome metabólico, incluyendo diabetes tipo II, aumento del IMC, hipertensión y dislipemia, se han ido progresivamente asociando de manera independiente a la formación de litiasis renal. Los autores de la revisión inciden en la importancia de la identificación de las vías

que llevan a la urolitiasis para implementar mejores medidas preventivas y terapéuticas (107).

#### *1.1.5.1.1.pH*

Un estudio publicado en el año 2007 valoró la importancia de la disminución de pH que se producía en el síndrome metabólico en el desarrollo de urolitiasis (108). Partiendo de la base de que la orina ácida había sido descrita como una manifestación renal del síndrome metabólico en pacientes con urolitiasis, realizaron un estudio con el fin de valorar la asociación entre síndrome metabólico y pH urinario en pacientes sin historia de nefrolitiasis. Para ello, 148 adultos libres de litiasis renal fueron evaluados en este estudio transversal ambulatorio. Se midieron peso, altura, tensión arterial, parámetros séricos en ayunas, y orina de 24 horas. El pH urinario se midió con un pH-metro. Además, se evaluaron las siguientes características de síndrome metabólico: tensión arterial, índice de masa corporal, triglicéridos, glucosa y HDL-colesterol. El grado de resistencia a la insulina fue valorado con el modelo homeostático de resistencia a la insulina (HOMA-IR) (109). Aquellos pacientes con síndrome metabólico tuvieron un pH significativamente más bajo comparados con los participantes sin síndrome metabólico. El pH medio, ajustado por edad, género, aclaramiento de creatinina, y sulfato en la orina de 24 horas, disminuyó de 6.15, 6.10, 5.99, 5.85 a 5.69, con el aumento del número de anormalidades asociadas al síndrome metabólico. Se observó por tanto una asociación entre el pH en orina de 24 horas y cada característica metabólica. Tras ajustar por edad, género, aclaramiento de creatinina, sulfato urinario e índice de masa corporal, se observó una relación inversamente proporcional entre el pH en orina de 24 horas y el grado de resistencia a la insulina (110).

Bacallao et al. (111) encontraron también una relación inversa, estadísticamente significativa, entre el IMC y la obesidad con respecto al pH urinario. Los mismos hallazgos obtuvieron Najeeb et al. (112) y Hess et al. (113).

Se han descrito variaciones en el pH a lo largo del día, que pueden influir en la



litogénesis. Se ha objetivado que en pacientes con litiasis de ácido úrico el pH se mantenía bajo a lo largo del día. En cambio, en los pacientes con litiasis de oxalato cálcico y de oxalato con fosfato cálcico presentaban variaciones: era bajo a primera hora, se elevaba a lo largo del día y volvía a descender en la noche. En todo caso, los pH eran superiores en los pacientes con litiasis mixta fosfato cálcico-oxalato cálcico que en aquellos con oxalato cálcico (114).

### *1.1.5.1.2. Obesidad*

El aumento en la tasa de obesidad que se ha experimentado en los últimos años en EEUU ha ido acompañado de un aumento en la prevalencia de urolitiasis. Estudios epidemiológicos han mostrado que el riesgo de episodios de litiasis aumenta con el índice de masa corporal. La obesidad puede aumentar el riesgo de litiasis por múltiples vías. El exceso de ingesta nutricional aumenta el tráfico de sustancias litogénicas como el calcio, oxalato y ácido úrico. Los pacientes obesos suelen realizar un exceso de ingesta de sustancias litogénicas como son azúcares refinados, baja ingesta hídrica, calcio, oxalato y alimentos altos en purinas. Además, la obesidad se asocia a un incremento en las infecciones del tracto urinario. El síndrome metabólico, con frecuencia asociado a la obesidad, altera el metabolismo ácido-base renal, resultando en una disminución del pH urinario y un aumento del riesgo de litiasis úrica. Esta disminución está causada por una deficiencia en la producción de amonio, que parece estar en relación con una resistencia a la insulina. Incluso los programas de pérdida de peso para combatir la obesidad pueden influir en el riesgo de presentar urolitiasis (115). La cirugía bariátrica, que resulta en una alteración de la absorción a nivel intestinal, conduce a un aumento en la oxaluria, que da lugar a urolitiasis e incluso nefropatía por oxalato (116), al igual que ocurre con el orlistat (medicamento para disminuir la absorción de grasas en el intestino). Las dietas bajas en carbohidratos aumentan el riesgo de litiasis tanto úricas como cálcicas. El elevado riesgo para la salud que supone la obesidad precisa la pérdida de peso, pero es necesario tener en cuenta las potenciales complicaciones de los tratamientos para evitar inducir nuevos problemas de salud. Es importante establecer el mejor abordaje para el control del peso minimizando el riesgo de litiasis (117).

Se ha evaluado en los Estados Unidos la relación entre urolitiasis, obesidad y género, analizándose 898.000 estancias hospitalarias entre 1998 y 2003. El ratio hombre/mujer de pacientes litiásicos disminuyó progresivamente de 1,6 en 1998 a 1,2 en 2003. El género masculino, la edad joven (40 años), y la raza caucásica se asociaron con la enfermedad litiásica incluso controlando por los factores género, edad, raza, diabetes e hipertensión. Diabetes e hipertensión aumentaron el riesgo de litiasis en presencia de obesidad en un 32 y 28%, respectivamente. En un subanálisis específico confirmó que la obesidad era un factor de riesgo en todas las edades, los dos géneros, y en pacientes hipertensos y diabéticos. Sin embargo, el efecto fue mayor en las mujeres (118).

En un estudio retrospectivo con 95.000 sujetos diagnosticados de urolitiasis, observaron que la obesidad estaba asociada a un mayor riesgo de enfermedad litiásica, sin embargo, tras estratificar por IMC, no se encontraron diferencias, lo cual sugiere una estabilización del riesgo una vez alcanzado el umbral de IMC=30. El aumento de IMC se asoció a un aumento en la excreción de promotores e inhibidores de la formación de litiasis oxalocálcica (119).

El estudio de la asociación entre el sobrepeso y las litiasis de ácido úrico, mostró un aumento de la prevalencia con la edad y el sexo masculino, así como con un aumento en la excreción de calcio, oxalato y urato, así como de citrato. (120) Por el contrario, no se ha descrito una mayor incidencia de litiasis con un IMC elevado en la población pediátrica (121).

Rendina et al. refirieron en pacientes obesos una excreción elevada de oxalato y fosfato, así como también una mayor frecuencia de litiasis úricas, (122) en tanto que Lee et al. observaron una mayor excreción de calcio, ácido úrico y citrato, así como una disminución del pH urinario (123). En cambio, los datos publicados por Ekeruo et al. son un aumento en la excreción de ácido úrico e hipocitraturia, así como hiperuricemia (124). Otros autores describieron resultados similares: un aumento en la excreción de ácido úrico y sodio, menor pH urinario y mayor prevalencia de hipercalciuria en pacientes con obesidad (125). En otro estudio, el IMC se ha asociado a mayor excreción de calcio, citrato, ácido úrico, sodio, potasio, magnesio, fósforo, cloro, sulfato, urea, tasa

de catabolismo de proteínas y creatinina y sobresaturación de fosfato cálcico, y de ácido úrico (126).

Los pacientes con obesidad mórbida (IMC>40) han resultado tener mayores alteraciones en el perfil metabólico (127).

La alteración del pH urinario y de los índices de saturación de oxalato cálcico y ácido úrico se asociaron, en un trabajo, más a la grasa total y a la abdominal, que al peso, la grasa en las piernas o a la masa no grasa. Una de las limitaciones de este estudio es la ausencia de mujeres y el hecho de haberse realizado los análisis sobre una población no litiásica (128). La grasa visceral se asocia a litiasis de ácido úrico y tiene mejor valor predictivo que el IMC o el pH en clasificar el tipo de litiasis (129).

Por otro lado, los pacientes obesos presentan peor respuesta al tratamiento con citrato potásico, ya que incrementan menos el citrato urinario y el pH se mantiene más bajo. (130) La obesidad se ha asociado a un aumento en el tratamiento con tiazidas, alopurinol y consejo dietético de la litiasis. (126) Y, aunque con las nuevas técnicas de cirugía retrógrada y percutánea, los pacientes obesos obtienen tasas similares libres de litiasis, el tratamiento con litotricia de estos pacientes se ha mostrado menos efectivo. (131) Además, la obesidad se ha asociado a un mayor riesgo de recurrencia de la litiasis (123).

En los dos sexos se han asociado los trastornos litiásicos con valores elevados del IMC. Aunque existen discrepancias entre los autores, se ha reflejado en hombres de todas las edades y mujeres por debajo de los 50 años, un aumento de la hiperuricosuria (132). En cambio, otro grupo de investigadores encontraron tanto en hombres como en mujeres un aumento de la excreción de sodio, ácido úrico y una disminución del pH relacionado con el aumento del IMC (133). El grupo de Negri et al. (134) coinciden en señalar el aumento de ácido úrico y oxalato en ambos sexos, pero indican la disminución del pH en varones. En un amplio estudio, un mayor IMC estaba asociado con un aumento en la excreción de oxalato, calcio, ácido úrico, sodio y fosfato, y presentaba una asociación inversa con el pH urinario. El aumento en el calcio excretado fue solo observado en mujeres jóvenes. Los autores consideran que esto podría ser explicado

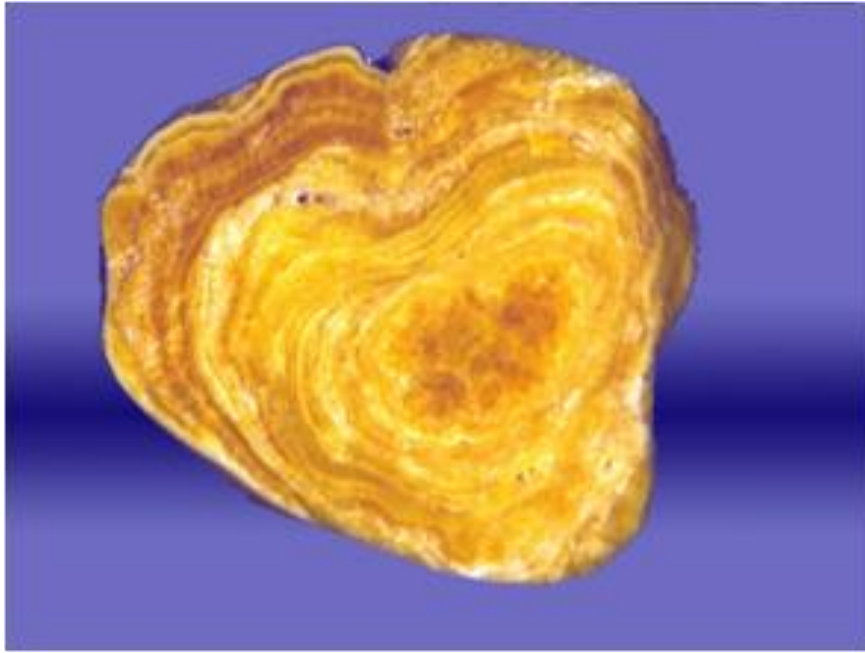


Figura 7: Litiasis de ácido úrico.

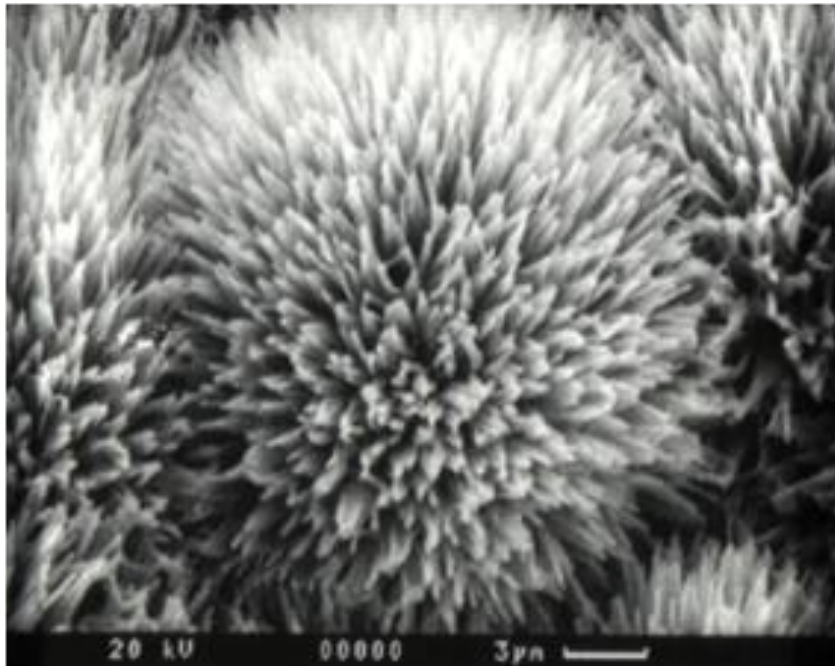


Figura 8: Litiasis de ácido úrico. Imagen de microscopio electrónico de barrido.

por el mayor porcentaje de grasa corporal en las mujeres comparado con los hombres (135).

#### *1.1.5.1.3. Dislipemia*

Se ha tratado de relacionar la presencia de litiasis con alteraciones en perfil lipídico. En un estudio se observó que, comparados con los controles, los pacientes formadores de litiasis presentaban medias de triglicéridos superiores y medias de colesterol total, LDL colesterol y HDL colesterol inferiores. El grupo de litiásicos tenía más posibilidades de sufrir hipertrigliceridemia y disminución de HDL colesterol y menos de presentar hipercolesterolemia y elevación de LDL colesterol, incluso ajustando por otros componentes del síndrome metabólico como son obesidad, diabetes o hipertensión. (136). Por el contrario, otro trabajo encontró que los pacientes litiásicos tenían mayor frecuencia de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. La asociación de IMC-hipertrigliceridemia fue mayor para las litiasis de ácido úrico (137).

Toricelli et al. (138) mencionan una asociación entre el exceso de colesterol total con la elevación de potasio y calcio urinario; también se asoció el bajo HDL colesterol o la hipertrigliceridemia con un aumento de excreción de sodio, oxalato y ácido úrico y una disminución del pH. La elevación de LDL colesterol se relacionó con mayor excreción de sodio y ácido úrico.

#### *1.1.5.1.4. Diabetes*

Existe un aumento de la evidencia de la relación entre diabetes y enfermedad litiásica. En un estudio con una participación de 200.000 pacientes, se analizó la relación diabetes-litiasis durante 44 años, demostrando un riesgo relativo de prevalencia de urolitiasis de 1,67 en mujeres jóvenes diabéticas, 1,38 en mujeres mayores diabéticas y 1,31 en hombres diabéticos. El riesgo relativo de la incidencia fue, respectivamente de

1,6, 1,29, y 0,81. Asimismo, la historia de urolitiasis aumentaba el riesgo de ser diagnosticado de diabetes mellitus en el futuro (135). La proporción de litiasis úricas es 2.2 veces mayor en pacientes diabéticos, siendo esta diferencia más marcada en mujeres que en hombres (3.8 vs 1.7) (139).

La relación entre la gravedad de la diabetes con el riesgo de desarrollar enfermedad litiásica ha sido evaluada. Teniendo en cuenta que la prevalencia de enfermedad litiásica está aumentando al mismo tiempo que las tasas de obesidad, diabetes *mellitus* tipo II y el síndrome metabólico, el objetivo fue analizar las asociaciones entre la presencia y severidad de la diabetes *mellitus* tipo II, el control glicémico y la resistencia a la insulina con la enfermedad litiásica renal. Se encontró correlación de enfermedad litiásica renal con historia declarada de diabetes (OR 2,44) e historia de uso de insulina (OR 3,31). Sujetos con niveles plasmáticos de glucosa en ayunas de 100-126 y > 126 mg/dL presentaron mayor ratio de enfermedad renal litiásica (OR 1,28) y (OR 2,29), respectivamente. Los resultados correspondientes a sujetos con valores de HbA1c 5,7-6,4% y  $\geq 6,5\%$  fueron OR 1,68 y OR 2,82, respectivamente. Cuando se ajustó por los factores de los pacientes, la historia de diabetes, el uso de insulina, los niveles plasmáticos de glucosa en plasma en ayunas y la HbA1c, se mantuvieron asociados a enfermedad litiásica. Cabe destacar la limitación de los estudios transversales en la inferencia causal; no obstante se puede concluir que, entre pacientes afectados de diabetes *mellitus* tipo II, la enfermedad más severa está asociada a un mayor riesgo de litiasis (140).

#### *1.1.5.1.5. Hipertensión arterial*

Está descrita una asociación entre la litiasis y la hipertensión. Los posibles mecanismos que explican este fenómeno son los siguientes: la expansión del volumen circulatorio disminuye la reabsorción de sodio y en consecuencia la reabsorción de calcio también disminuye y aumenta su excreción (esto ocurre en pacientes con hipercalciuria); los pacientes hipertensos no manejan de forma adecuada el calcio urinario, aumentando su excreción, la elevada ingesta de sodio podría ser un factor de riesgo común, el daño

renal producido tanto por la propia litiasis como por los tratamientos de la misma podrían derivar en hipertensión (141). Un estudio de 19900 pacientes estimó que las formadoras de litiasis presentaban un aumento del 69% de la odds de hipertensión. No se encontraron diferencias en hombres (142).

#### *1.1.5.1.6. Síndrome coronario y urolitiasis*

En un reciente trabajo se ha descrito que los pacientes con litiasis presentaban 1,22 veces el riesgo de presentar un síndrome coronario agudo con respecto a los no litiásicos, independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular (143).

#### *1.1.5.1.7. Testosterona y urolitiasis*

La relación entre la litiasis urinaria y los niveles de testosterona ha sido cuantificada en un reciente trabajo. La proporción de pacientes con niveles séricos de testosterona disminuidos (< 285 mg/dl) fue mayor en los pacientes formadores de litiasis (35,7%) que en los controles (16%),  $p=0,000$ . Se diagnosticaron de síndrome metabólico el 51,4% de los hombres con historia de litiasis y el 46% de los controles. Entre los diagnosticados de síndrome metabólico, los valores bajos de testosterona se evidenciaron con mayor frecuencia en el grupo de urolitiasis ( $p=0,002$ , OR 2,71). En el grupo no diagnosticado de síndrome metabólico, los valores bajos de testosterona se encontraron también más frecuentemente en el grupo de urolitiasis ( $p=0,001$ , OR 3,1). Además, la prevalencia de niveles bajos de testosterona fue más frecuente en aquellos diagnosticados de síndrome metabólico que en los no diagnosticados. La prevalencia de síndrome metabólico en hombres con enfermedad litiásica fue mayor que en pacientes no litiásicos (144).

### **1.1.5.2. Relación entre densidad mineral ósea, hipercalciuria y litiasis urinaria**

El grupo de Arrabal et al ha publicado numerosos trabajos en los que relaciona la urolitiasis, la hipercalciuria y la pérdida de densidad mineral ósea (145–147).

En un amplio trabajo en el que se estudió la relación existente entre la pérdida de densidad mineral ósea y la existencia de litiasis cálcica, encontraron que los pacientes con litiasis cálcica recurrente presentaban mayor pérdida mineral ósea. Estos autores concluyen que existe una relación estadísticamente significativa entre pérdida de densidad mineral ósea y litiasis cálcica recurrente y que la determinación de los marcadores de remodelado óseo ( $\beta$ -crosslaps y osteocalcina) facilita el diagnóstico de osteopenia y osteoporosis en estos pacientes (145).

En relación al trabajo anterior, otro grupo de investigadores ha constatado una asociación entre la hipocitraturia y la disminución de la densidad mineral ósea. Además, encontraron un mayor cociente calcio/citrato en pacientes con litiasis cuyo diámetro mayor era  $> 20$  mm, o en aquellos con recurrencias frecuentes, que se relacionaba con mayores niveles de  $\beta$ -crosslaps, consistente con una mayor resorción ósea en estos pacientes. Los autores manifestaron que las anomalías metabólicas deben ser consideradas en los pacientes formadores de litiasis recurrentes. Además de los consejos dietéticos, otras opciones de tratamiento incluyen los bifosfonatos, diuréticos tiazídicos y el citrato potásico (148). Esta aproximación se apoya en datos recientes sobre espongiosis medular renal, en la cual la hipercalciuria y la hipocitraturia se encontraron con frecuencia asociados a disminución de densidad mineral ósea. Los pacientes tratados con citrato potásico incrementaron el pH urinario y mejoraron los valores de densidad ósea. (149) Arrabal et al. consideraron utilizar un ratio de calcio/citrato de 0,25 como predictor del riesgo de futuras recurrencias litiásicas, y los autores anteriormente referidos reflexionaron que este valor podría ser usado también para predecir disminución de densidad mineral ósea, así como las complicaciones que de ello se pudieran derivar (148).

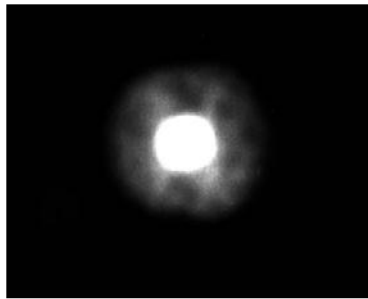


En una revisión bibliográfica se pretendió dilucidar la relación existente entre litiasis renal cálcica y pérdida de densidad mineral ósea, mediante el uso de marcadores de remodelado óseo y metabolitos urinarios y séricos. Los hallazgos encontrados mostraron que los pacientes con hipercalciuria presentan una mayor pérdida de densidad mineral ósea con respecto a los normocalciúricos. Entre los pacientes con litiasis cálcica, tanto los normocalciúricos como los hipercalciúricos, presentan pérdida de densidad mineral ósea, siendo más evidente en estos últimos. Esta pérdida está acentuada y es importante en los pacientes con litiasis recidivante. El aumento de los marcadores calcio/creatinina en ayunas y  $\beta$ -crosslaps son los más determinantes de litiasis y pérdida de densidad mineral en estos pacientes. La revisión finaliza con la recomendación de solicitar marcadores de remodelado óseo y calcio/creatinina en ayunas en pacientes con litiasis cálcica recidivante por la importante presencia de pérdida de densidad mineral ósea (con nivel de evidencia III) (147).

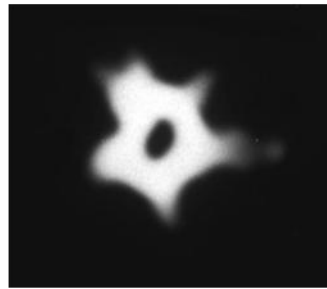
En este mismo ámbito de la investigación, se ha estudiado la relación del riesgo litogénico con la osteoporosis/osteopenia. Los pacientes con litiasis cálcicas recurrentes presentaron una mayor excreción de calcio y menor excreción de citrato en la orina de 24 horas con respecto a los controles y los pacientes no litiásicos pero con pérdida de densidad mineral ósea. Además, presentaron mayor pérdida de densidad mineral ósea y alteración de los marcadores de remodelado óseo comparado con los controles. Los pacientes no litiásicos pero con pérdida de densidad mineral ósea también presentaron alteraciones en el calcio urinario y la excreción de citrato con respecto al grupo control, con elevación del calcio y disminución del citrato en orina en ayunas y elevación del ratio calcio/citrato (146).

### **1.1.6. Diagnóstico**

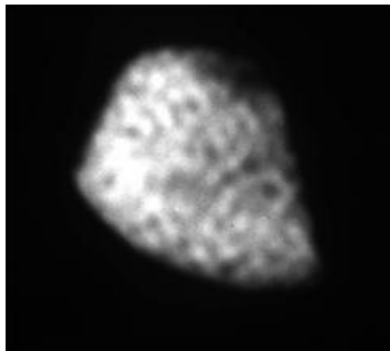
El estudio metabólico es la herramienta más importante para el diagnóstico etiológico de la litiasis. Debe comprender el conjunto de parámetros bioquímicos séricos y urinarios, cuyos cambios de concentración favorezcan o impidan, la formación del cálculo. Diversos autores han intentado diagnosticar la enfermedad litiásica, valorando



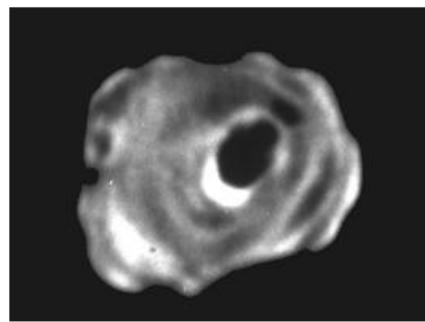
Oxalato cálcico dihidratado



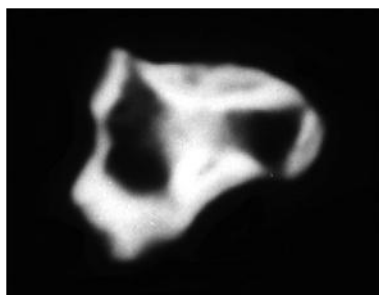
Oxalato cálcico monohidratado



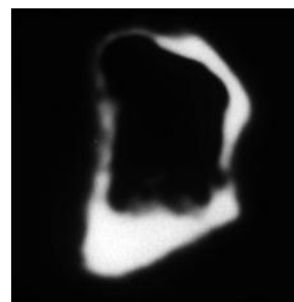
Ácido úrico



Fosfocarbonato



Hidroxiapatita



Estruvita

Figura 9: Imágenes de litiasis en tomografía axial computarizada.

el estudio metabólico con independencia de la composición química del cálculo expulsado (61,89,150–154). Por el contrario, otros autores relacionan el estudio metabólico directamente con la composición química del cálculo expulsado (55,65,68). Esta controversia parece que en la actualidad está decantada hacia la interpretación del estudio metabólico en relación con la composición química del cálculo.

Se ha puesto de manifiesto la necesidad de incluir, además de los habituales, ciertos parámetros en el estudio metabólico. Es el caso de la urea urinaria, ya que un exceso de la misma denota un aumento en la ingesta proteica, que es factor de riesgo de la litogénesis. También el magnesio, porque su descenso en los eritrocitos puede desequilibrar la excreción del calcio, aumentando el cociente calcio/magnesio excretado y favoreciendo la cristalización. También resaltaron el perfil de electrolitos, para descartar la acidosis tubular renal y tanto la glucemia como el perfil lipídico, que se asocian al síndrome metabólico (155).

La recomendación habitual es realizar el estudio metabólico a todo paciente con factores de riesgo o con litiasis recurrente. Sin embargo, existen publicaciones que recomiendan realizarlo a todos los pacientes con un primer diagnóstico de litiasis (156) y otros en cambio recomiendan hacer una valoración del coste-efectividad (157).

Un estudio basado en un test de “8 ítems”: edad, sexo, volumen urinario, tabaquismo, ingesta de vino, historia familiar, número de litiasis e historia de artritis gotosa, halló que la historia familiar, el número de litiasis y la presencia de artritis gotosa fueron factores de riesgo independiente para la recurrencia. El punto de corte “7” presentó 61,7% de sensibilidad y 75,3% de especificidad y a partir del punto de corte “11”, el 100% de pacientes presentaba recurrencia. Recomiendan por tanto la realización de estudio metabólico en los pacientes a partir de “7” y la implantación de medidas preventivas a partir de “11” (158).

De forma habitual se utiliza la orina de 24 horas en dos determinaciones, junto con los valores séricos de los metabolitos para analizar las alteraciones metabólicas que acontecen a los pacientes litiásicos. (159) Otros autores han publicado los resultados obtenidos con una sola determinación en orina de 24 horas (30).

El porcentaje de pacientes que entrega una muestra inadecuada de la orina de 24 horas para el análisis es algo superior al 50%, encontrando que esta circunstancia se ha dado más en mujeres (160).

Con el objetivo de obtener una forma más sencilla para realizar el diagnóstico, que no implicara la recolección de la orina durante 24 horas, en 2012, Arrabal et al. (161) analizaron la correlación de estos valores con los obtenidos de muestras de orina aleatorias. Se realizó un análisis de orina al azar durante el ayuno nocturno y un análisis de orina de 24 horas, examinándose calcio, oxalato y citrato. Se observaron correlaciones lineales entre los valores de calcio ( $R=0.717$ ,  $p=0.0001$ ), oxalato ( $R=0.838$ ,  $p=0.0001$ ) y citrato ( $R=0.799$ ,  $p=0.0001$ ) entre la muestra aleatoria y el análisis de 24 horas. Tras la obtención de las curvas ROC, se observó que valores superiores a 10,2 mg/dl y 16,5 mg/l en la muestra de calcio y oxalato, respectivamente, eran indicativos de hipercalcemia e hiperoxaluria en la orina de 24 horas. Igualmente, valores por debajo de 183 mg/l en la muestra de citrato era predictivo de hipocitraturia en la orina de 24 horas. La sensibilidad global de la muestra aleatoria fue superior al 86%.

Con este mismo fin, Seric et al. (162) realizaron un estudio para valorar si los resultados obtenidos con una muestra de orina en ayunas eran suficientes para evaluar el riesgo de litogénesis y la prevención. Tanto los pacientes litíasicos como el grupo control presentaban alteraciones metabólicas, pero la frecuencia de aparición de las mismas fue estadísticamente diferente en ambos grupos, siendo mayor en los pacientes litíasicos.

Otro grupo de investigadores evaluaron la utilidad de un test de riesgo litogénico para estimar la eficacia del tratamiento usando inhibidores de la cristalización (citrato y fitato). Para ello, se utilizaron tres grupos de pacientes formadores activos de litiasis de oxalato cálcico. El riesgo litogénico urinario fue determinado utilizando un test desechable antes de comenzar cualquier tratamiento. El grupo 1 no recibió tratamiento alguno, el grupo 2 fue tratado con citrato potásico y el grupo 3 fue tratado con un complemento dietético rico en fitato. Tras 15 días de tratamiento el test fue nuevamente aplicado a los tres grupos. Los parámetros bioquímicos litogénicos más importantes fueron determinados antes y después del tratamiento: calcio ( $>170$  mg/l), fósforo ( $>1000$  mg/l), citrato ( $<230$  mg/l), pH ( $<5,5$  o  $>6,5$ ). Un número importante de

formadores de litiasis de oxalato cálcico con alto factor de riesgo urinario (test positivo) se tornó negativo después del tratamiento médico (el 52% de los pacientes tratados con citrato potásico y el 50% de los tratados con fitato), pero sólo el 7% de los pacientes no tratados (1 paciente) mostró una disminución en el factor de riesgo urinario para litiasis cálcicas (test negativo) después de 15 días. Cuando el tratamiento no fue efectivo, en un importante número de casos, la orina contenía niveles elevados de calcio o presentaba pH por encima de 6,5 (69).

En cuanto a la inclusión de la valoración dietética a la hora de realizar el estudio metabólico, existe bastante discrepancia. Al comparar pacientes litiásicos con y sin hipercalciuria, se ha visto que los primeros presentaban mayor excreción de calcio, sodio, ácido úrico y magnesio; en cambio, no había diferencias en la ingesta dietética entre ambos grupos (163).

Por el contrario, en otro estudio se ha puesto de relevancia la importancia de la dieta en el diagnóstico de la hipercalciuria, ya que encontraron que el 61% de las hipercalciurias consideradas “renales” correspondían a pacientes con elevada ingesta de otras sustancias litogénicas aparte del calcio, como las proteínas animales, la sal o los hidratos de carbono. Por otro lado, entre aquellas consideradas verdaderamente renales, el 30% correspondieron a casos de meduloespongiosis renal (164).

En cualquier caso, parece importante, al menos en los pacientes con riesgo de recurrencia, realizar un estudio metabólico que permita la aplicación de medidas preventivas específicas con el fin de evitar la misma. En los pacientes con buena adherencia al tratamiento se ha visto que el riesgo disminuye considerablemente (165).

### **1.1.7.Tratamiento**

El tratamiento médico actual de la litiasis urinaria consiste en un incremento en la ingesta de agua y una serie de consejos dietéticos, de los que cada facultativo clínico tiene su propia opinión, llegando incluso a ser opuestos y en muchos casos desconcertantes para los pacientes; así como la utilización de ciertos fármacos.

### **1.1.7.1.Ingesta hídrica**

La ingesta forzada de agua es la única recomendación válida para todas las formas de litiasis (2,166). La deshidratación crónica induce la formación de cálculos (152).

En un estudio prospectivo aleatorizado se siguió a dos grupos de pacientes que habían presentado un episodio de litiasis cálcica. A los pacientes del grupo 1 se les indicó que ingirieran una gran cantidad de agua, sin ninguna otra recomendación dietética. Los pacientes del grupo 2 no siguieron ninguna recomendación. Las recurrencias litiásicas fueron estadísticamente superiores en el grupo control. La supersaturación relativa de oxalato cálcico, brushita y ácido úrico disminuyeron en los pacientes del grupo 1. Estos autores concluyen que la ingesta de cantidades importantes de agua es la terapia inicial para la prevención de recurrencias (167).

Hay pacientes que presentan un bajo volumen urinario, lo cual predispone a la formación de cálculos. El objetivo es evitar la supersaturación de la orina con sustancias favorecedoras de la litogénesis. La recomendación es una ingesta de líquidos suficiente para mantener una diuresis diaria de al menos 2,5 litros por día. Aunque es una medida barata y sencilla de realizar, siguen existiendo barreras: algunos pacientes refieren no gustarles el sabor del agua o se olvidan de beber; otros están muy motivados en la prevención pero no pueden orinar frecuentemente por restricciones en el puesto de trabajo. (168) Por otro lado, es recomendable que la ingesta hídrica abundante se reparta a lo largo del día con el fin de prevenir las recurrencias (169).

### **1.1.7.2.Dieta**

La dieta tiene un factor de prevención de la litiasis muy importante, y existen recomendaciones específicas para cada tipo de litiasis. A los formadores de litiasis de oxalato cálcico idiopático se les recomienda reducir la ingesta de proteína animal, oxalato y sodio, mientras que mantienen una ingesta de 800 a 1200 mg de calcio y

## Introducción

aumentan el consumo de citrato y potasio. Menos evidencia existe para las recomendaciones dietéticas de los pacientes formadores de litiasis de fosfato cálcico. No está claro si el efecto inhibidor del citrato es suficiente para contrarrestar la elevación del pH urinario que justifique un aumento de la ingesta de citrato o potasio. Sí se recomienda la reducción de la ingesta de sodio. La variable más importante en el desarrollo de litiasis de ácido úrico es la reducción del pH urinario, que va unido a la resistencia a la insulina que se produce en el contexto de la obesidad y síndrome metabólico. El pilar fundamental de prevención es la reducción de peso y la alcalinización urinaria proveniente de una dieta más vegetariana. La reducción de proteína animal reducirá la ingesta de purinas y por tanto, la excreción de ácido úrico. Para los formadores de litiasis de cistina, la restricción de proteína animal está relacionada con la reducción de la ingesta de metionina, precursor de la cistina, así como de cistina. La reducción del sodio urinario disminuye la cistina urinaria. La ingesta de vegetales con alto contenido en anión orgánico, como el citrato o el malato, debería estar asociado con un pH urinario más alto y menor formación de litiasis, porque el aminoácido cistina es soluble en orina más alcalina. Debido al origen infeccioso de las litiasis de estruvita, la dieta no tiene un papel relevante, más allá de intentar evitar la alcalinización urinaria, que podría empeorar su evolución (170).

Las mujeres postmenopáusicas con elevada ingesta de frutas, verduras y fibra tenían menos posibilidades de presentar litiasis, pero este efecto protector sólo se daba en aquellas sin antecedentes de litiasis previa (171).

Una recomendación dietética adecuada en los pacientes litiásicos no sólo disminuirá la incidencia de litiasis, sino que permitirá además ahorrar el aumento de costes asociado a la obesidad y la diabetes que se prevé en los pacientes con litiasis en el futuro, según un estudio (172).

En lo referente a la sal en la dieta, el sodio urinario influye en el volumen urinario, el pH, el calcio, el oxalato, el ácido úrico y el citrato. Se ha observado que los pacientes con hipernatriuria presentan una disminución del tiempo hasta la recurrencia (173).

El aumento de la ingesta de sal aumenta la hipercalcemia. Un estudio analizó la ingesta de sal en pacientes con hipercalcemia idiopática. Se dividió a los pacientes litiásicos en

dos grupos: aquellos con hipercalciuria y normocalciúricos. Se realizaron dos determinaciones no consecutivas de orina de 24 horas evaluando: calcio, sodio, ácido úrico, citrato, oxalato, magnesio y volumen urinario. La ingesta de comida fue evaluada con un método cuantitativo de registro dietético de 3 días, y se calculó en IMC. La valoración de la ingesta de sodio fue realizada basándose en la excreción urinaria de sodio en 24 horas (método de elección para valorar la ingesta de sodio, ya que no está influenciado por las declaraciones subjetivas de la ingesta):

$$\text{Ingesta de sodio (g)} = \frac{\text{Excreción de sodio (mEq/orina de 24 horas)}}{17}$$

1 g de sal= 17 mEq de sodio

El grupo con hipercalciuria idiopática presentó aumento significativo de las excreciones de sodio, ácido úrico y magnesio con respecto al otro grupo. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la ingesta de calcio en ambos grupos, pero en cambio el grupo con hipercalciuria sí presentó una significativa mayor ingesta de sal (174).

Damasio et al. (175) corroboraron que existía un aumento de la ingesta de sal en pacientes con hipercalciuria idiopática comparado con controles normocalciúricos.

El aumento de la ingesta de cualquier fluido bajo en calorías se recomienda en general, ya que las bebidas azucaradas están asociadas a un mayor riesgo de formación de litiasis. Sin embargo, el consumo de café descafeinado, té, vino, cerveza y zumo de naranja parece asociado a menor riesgo de urolitiasis (168).

En un amplio estudio (194.095 pacientes) se investigó la consecuencia de ingerir distintos tipos de bebida. La mediana de seguimiento fue de 8 años y se produjeron 4.462 casos de enfermedad litiásica. El seguimiento del tipo de bebida se realizó mediante cuestionarios validados. Se encontró un 23% más de riesgo de desarrollar litiasis en pacientes consumidores refrescos de cola azucarada y un 33% más en el caso de refrescos azucarados que no fueran de cola. También se encontró un discreto aumento en el caso de los refrescos edulcorados de cola. En el caso del ponche, se



encontró un aumento del riesgo del 18%. El riesgo disminuyó un 26% y un 16% en consumidores de café con cafeína y descafeinado, respectivamente. El té disminuyó el riesgo un 11%, el vino un 31-33%, la cerveza un 41% y el zumo de naranja un 12% (176).

Por otro lado, la limonada ha sido utilizada con éxito en pacientes que no han tolerado el tratamiento farmacológico con citrato (177).

### **1.1.7.3.Fármacos**

Se aconseja el tratamiento farmacológico cuando fallan las recomendaciones dietéticas y de elevación de la ingesta hídrica (169).

#### *1.1.7.3.1.Inhibidores de la cristalización*

Se conocen los efectos de las interacciones de ciertos compuestos químicos con algunos componentes urinarios sobre la inhibición de la cristalización del oxalato cálcico. Estas interacciones pueden cambiar de forma importante el comportamiento inhibitorio de estos componentes, produciendo efectos positivos (acción sinérgica) o negativos en la prevención de la cristalización. Con la ayuda de un test de riesgo litógeno urinario se puede observar la cristalización del oxalato cálcico en orina artificial en presencia de combinaciones binarias de inhibidores de la cristalización: fitato, pirofosfato, citrato, condroitin sulfato. La unión de fitato + pirofosfato fue sinérgica en la prevención de la cristalización del oxalato cálcico. La unión fitato + citrato tuvo efectos negativos en la cristalización. Esto podría ser explicado por la afinidad de los inhibidores por la superficie de los cristales de oxalato cálcico y sus concentraciones en la orina (178).

Se sabe que en la población litiásica la citraturia se encuentra disminuida (179). El citrato es el quelante del calcio urinario (89). Se ha observado que la toma de citrato potásico aumenta la citraturia en los pacientes litiásicos hasta en un 220% pero no en los controles, en los que solo se incrementa hasta un 40% (180).

La ingesta de citrato corrige las alteraciones metabólicas existentes en los pacientes litiásicos con hipocitraturia y orina ácida (181). Su utilización no produce elevación de la citratemia pero que sí aumenta la citraturia y alcaliniza el pH urinario (182). Por otra parte, la toma de citrato potásico corrige la acidosis tubular renal subyacente, al reducir la calciuria y aumentar el citraturia. Se ha descrito que en pacientes con hipercalciuria e hipocitraturia, la toma de citrato potásico disminuye la recidiva litiásica (182). Además, aumenta la excreción de potasio y la excreción de sodio no se ve modificada (183). Se ha descrito que el citrato produce irritaciones gástricas como efecto secundario (184).

En relación a la forma de administración, Gisbert et al. (185) han comparado la administración de citrato en dos formas: líquido y en forma de pastilla. Encontraron que ambas eran igualmente eficaces en la prevención de recaídas e intervenciones, pero la primera resultó ser mejor desde el punto de vista de coste-eficacia.

El fitato es un inhibidor muy efectivo de la nucleación heterogénea del oxalato cálcico (186). Sin embargo, hay que tener en cuenta que el fitato interfiere en la absorción del zinc, que es un importante oligoelemento de las mitocondrias del túbulo proximal y responsable de su actividad normal (187).

#### *1.1.7.3.2. Tiazidas y otros fármacos*

Las tiazidas se han utilizado en el tratamiento de la litiasis urinaria. Sin embargo, en ocasiones, estos fármacos pueden tener efectos secundarios no deseables para el tratamiento de la litiasis (4,150). Se ha visto que pueden producir una disminución de la hipercalciuria como efecto principal y como efecto secundario, de la citraturia, (8,188) induciendo una menor protección contra la formación de nuevos cálculos. Por otro lado, se ha descrito también un aumento de la pérdida de zinc (188,189). Otra de las desventajas del tratamiento con tiazidas es la gran incomodidad en su uso continuado, por su importante efecto diurético y la consecuente interrupción del sueño nocturno, así como la imposibilidad de su utilización en ciertos trabajos. Sin embargo, son

necesarios más estudios en el futuro para determinar los efectos secundarios de las tiazidas en el tratamiento preventivo de la litiasis (190).

En un reciente estudio prospectivo el grupo de Arrabal (191) ha descrito el efecto de los aminobifosfonatos y las tiazidas en pacientes con hipercalciuria y disminución de densidad mineral ósea. Era un estudio prospectivo de 3 años en pacientes con litiasis cálcica recurrente, hipercalciuria y pérdida de densidad mineral ósea. Se dividió a los pacientes en 2 grupos: uno fue tratado con alendronato y el otro con hidroclorotiazida + alendronato. La disminución en la calciuria y mejora de la densidad mineral ósea fue estadísticamente superior en el grupo tratado con hidroclorotiazida + alendronato.

La utilización de vitamina B6 (piridoxina), disminuye la oxaluria al estimular la conversión del glioxilato en glicocola, en lugar de oxalato. No es frecuente la carencia de B6 en la dieta, por ello de forma natural no existen indicaciones de alimentos o de otros productos de fitoterapia, que nos ofrezcan pistas claras de su necesidad de prescripción (192). Con un mecanismo de acción diferente, la colestiramina también se emplea en la hiperoxaluria secundaria intestinal (193,194).

### **1.1.7.4.Prevenición y tratamiento en la litiasis oxalocálcica**

Las principales recomendaciones en la prevención de la litiasis oxalocálcica son: ingesta hídrica superior a 2 litros al día (agua baja en sodio), restricción de calcio en la dieta solo en pacientes diagnosticados de hipercalciuria absortiva tipo II y en el resto ingesta de calcio normal, dieta rica en fibra para disminuir la absorción intestinal tanto de calcio como de oxalato, restricción de oxalato en hiperoxaluria, restricción de la ingesta proteica y de la sal. En cuanto al tratamiento farmacológico, se recomienda el citrato potásico en pacientes con hipocitraturia, hiperuricosuria y pH ácido (monitorizando por el riesgo de exceso de alcalinización), alopurinol si hay hiperuricemia, fosfato en caso de hipercalciuria absortiva tipo III (el déficit de fosfato lleva a un exceso de excreción de calcio), piridoxina si hay hiperoxaluria, tiazidas en hipercalciuria y como novedad, el

tratamiento con bifosfonatos en pacientes con litiasis cálcicas y pérdida mineral ósea (195).

Por otro lado, se ha estudiado la influencia de la ingesta dietética en la litiasis oxalocálcica asociada a hipercalciuria idiopática. El protocolo de la investigación metabólica se basó en la recogida no consecutiva de dos muestras de orina de 24 horas para la valoración de los niveles de: calcio, sodio, ácido úrico, citrato, oxalato, magnesio y volumen urinario. La ingesta dietética fue evaluada a través del método cuantitativo del Registro Dietético de tres días (196). Se observó que la excreción urinaria de calcio, sodio, ácido úrico y magnesio fue significativamente superior en el grupo de pacientes con hipercalciuria idiopática comparado con el grupo de pacientes normocalciúricos ( $p < 0,05$ ). Con respecto a la composición nutricional de la ingesta dietética de ambos grupos, no hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los nutrientes evaluados (197).

En el caso de pacientes con hipercalciuria, es importante medir los niveles de parathormona si existe hipercalcemia o hipofosfatemia asociadas. La restricción de la ingesta de calcio no es necesaria, de hecho, puede incrementar la tasa de urolitiasis. En cambio, en estos pacientes sí está recomendado disminuir la ingesta de sodio a un máximo de 2300 mg al día. Los diuréticos tiazídicos también reducen el calcio urinario y aparentemente disminuyen el riesgo de recurrencia de la litiasis. La Hidroclorotiazida, clortalidona e indapamida parecen tener una efectividad similar. En el caso de pacientes con litiasis asociada a hiperoxaluria, una restricción en la ingesta de calcio puede aumentar el riesgo de nefrolitiasis al incrementar el oxalato libre en la luz intestinal. Aunque existe poca evidencia de la eficacia de la restricción oxálica en la prevención de la litiasis, generalmente se recomienda a estos pacientes disminuir la ingesta de alimentos ricos en oxalato, tales como espinacas, nueces o chocolate. Altas dosis de vitamina C aumentan la excreción de oxalato y por tanto también deben ser evitadas. En pacientes que se han sometido a cirugía bariátrica o presentan algún desorden intestinal, como la enfermedad de Chron, puede producirse malabsorción de ácidos grasos e hiperoxaluria. En estos pacientes está recomendado disminuir la grasa y el oxalato en la dieta e incrementar la ingesta de calcio. En el caso de detectarse hipocitraturia, las causas pueden ser diarrea crónica, acidosis tubular renal o dietas con

alto contenido en proteínas animales. Se ha demostrado la eficacia en la prevención de recurrencias si se administra complementos que aporten citrato, como el citrato potásico. (198) Para pacientes que no toleren el tratamiento farmacológico o prefieran una opción más natural, consumir 113 gr de zumo de limón diluidos en agua o 900 gr de limonada sin azúcar incrementan de forma significativa el citrato urinario. Cuando se usa en pacientes con historia de litiasis de fosfato cálcico, el pH urinario debe ser monitorizado frecuentemente, ya que el citrato alcaliniza la orina, lo cual es ventajoso en las litiasis de ácido úrico o cistina, pero puede promover la formación de litiasis de fosfato cálcico. En el caso de aquellos pacientes en que detectemos hiperuricosuria, debemos tener en cuenta que se asocia tanto con litiasis úricas como con litiasis cálcicas. El ácido úrico disminuye la solubilidad del oxalato cálcico, favoreciendo la formación de piedras. Habitualmente el exceso de ácido úrico es debido a una dieta rica en purinas, pero también hay que considerar los síndromes mieloproliferativos y las drogas uricosúricas. En estos pacientes se recomienda la disminución de la ingesta de proteína animal. Algunos estudios sugieren que el alopurinol puede disminuir el riesgo de formación de litiasis oxalocálcicas (168).

El uso de probióticos se está considerando en publicaciones recientes en el tratamiento de la litiasis oxalocálcica en pacientes con hiperabsorción entérica de oxalato. La presencia intestinal de *Oxalobacter formigenes* se ha visto asociada con una menor prevalencia de litiasis, y la administración de esta bacteria degradante del oxalato a pacientes con hiperoxaluria primaria ha resultado en la disminución del oxalato urinario (199).

### **1.1.8. Epidemiología de la litiasis en España**

Un trabajo sobre la epidemiología de la litiasis en el sur de España puso de manifiesto que las composiciones de los cálculos fueron mixtas en un 24,7% y de un solo componente en un 75,3% de los casos. La composición más frecuente fue oxalato cálcico monohidrato (41,5%), seguido de ácido úrico anhídrico (12,4%), oxalato cálcico dihidrato (7,6%), ácido úrico dihidratado (6,7%), urato (1,4%), carbonato-apatita (2,9%)

y otros (2,8%) El ratio hombre mujer fue 1,9. La edad más frecuente fue la década de los 40 a los 49 en ambos sexos (200).

En otro amplio estudio publicado el pasado año se analizaron las litiasis ocurridas en Granada entre los años 1980 y 2015. La edad media al diagnóstico fue mayor en hombres (49,4 años) respecto a las mujeres (46,5 años). Se encontró una predominancia de los hombres, que correspondió a un 58,7%. A lo largo de las 4 décadas la afectación en las mujeres ha disminuido comparado con los hombres. Las litiasis más frecuentes son las de oxalato (43,3%), seguidas por ácido úrico (16,9%) y las infectivas (10,7%) Las litiasis úricas y oxálicas fueron más habituales en hombres, mientras las infectivas lo fueron en mujeres. A lo largo del tiempo, se observó una tendencia al incremento de las litiasis oxálicas y descenso de las de ácido úrico y fosfatos, así como un incremento de las litiasis infectivas en los últimos 5 años (201).

Otro trabajo, llevado a cabo entre 1988 y 2004, analizó los tipos de cálculo en función de la edad y el sexo. Se encontró que los cálculos de oxalato de calcio dihidrato, más frecuentes en hombres, disminuyeron con la edad. Los cálculos de hidroxapatita, más frecuentes en mujeres, disminuyeron igualmente con la edad. Por el contrario, los cálculos de ácido úrico, predominantes en los hombres, y los de oxalato cálcico monohidrato aumentaron con la edad, tanto en hombres como en mujeres (202).

La epidemiología de la litiasis ha sido analizada en nuestro país en varias ocasiones, identificando las alteraciones más frecuentes en diversas regiones: Zaragoza, Albacete, Navarra, Baleares, Alicante, Granada, Valencia y Toledo (203–211).

En una revisión publicada en 2007 sobre la epidemiología de la urolitiasis en España, se observó una moderada heterogeneidad en cuanto a la calidad de la información, con una prevalencia global de 5,1% (212). Posteriormente, el mismo grupo, ha publicado este año una revisión de los estudios difundidos entre los años 1977 y 2016. Existe una gran variabilidad en los datos descritos en cuanto a la edad, oscilando la edad media entre los 39 y los 55 años. Hay estudios que describen una mayor incidencia con la edad,

## Introducción

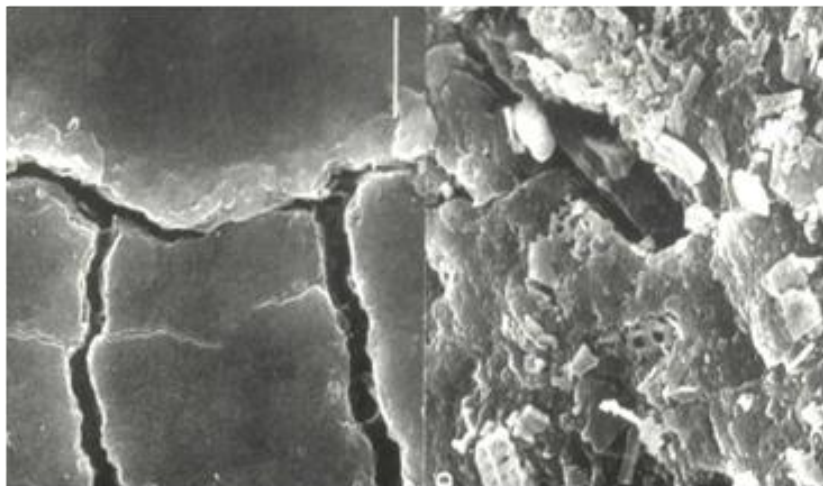
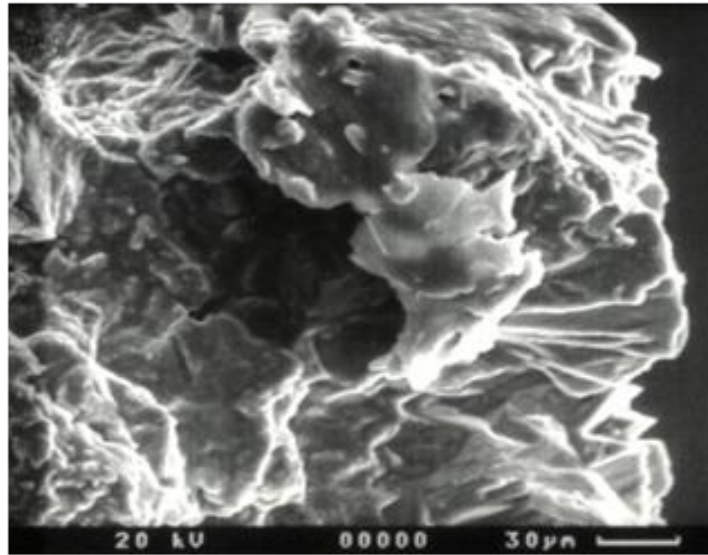
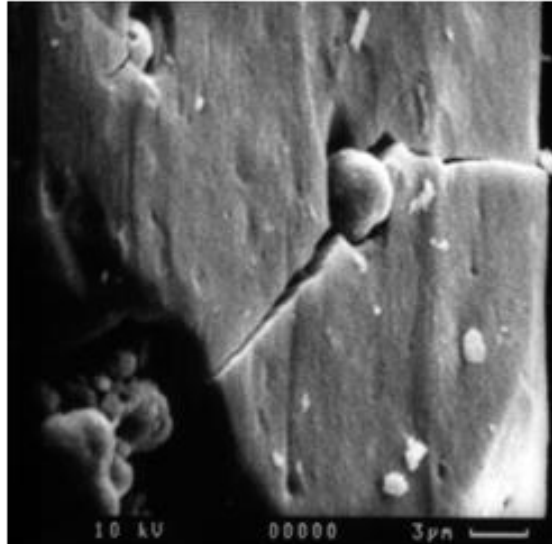


Figura 10: Litiasis fracturadas. Imagen de microscopio electrónico de barrido.

en cambio otros refieren que la edad más litogénica es la década de los 40 o la de los 50, y otros describen la presencia de dos picos de mayor incidencia. Las litiasis complicadas se describen más de los 40 a los 50 años. Existe discrepancia en cuanto a si el pico de máxima incidencia es más precoz en hombres o en mujeres. La mayor incidencia varía según composición del cálculo: Úrico (40 años), Oxalato (50 años), Fosfato (60 años). En cuanto al género, se observó en casi todos los estudios una predominancia de los hombres con respecto a las mujeres, si bien esto parece variar en función del cálculo (más frecuencia de mujeres en cálculos infectivos y cistina) Destacan la importancia de los antecedentes familiares en la litiasis.

Por otro lado, existen discrepancias en lo que respecta a la incidencia de litiasis en función del nivel socio-económico. Los trabajos que evalúan la influencia de la profesión son antiguos; en ellos se observa un predominio de la litiasis en pensionistas y agricultores, y es mayor en las profesiones sedentarias. Se encontró más prevalencia en el sur que en el norte de España, y también más en zona agrícola. En etnia gitana la incidencia de litiasis fue menor.

En cuanto a la dieta, la litiasis se relacionó al mayor consumo de proteínas animales y bollería, ya que tras la ingesta de sacarosa se produce disminución de la diuresis y aumento de osmolaridad y concentración de calcio y hierro en orina. Se observó que los pacientes litiásicos ingieren menos calcio y cloro que los no litiásicos. El colesterol está más elevado en litiásicos que en controles. Se concluye además que no hay una relación entre la dureza del agua y la composición de los cálculos, y que la litiasis úrica pura es más frecuente en lugares con aguas ricas en sulfatos (que disminuyen el PH urinario). No se halla relación entre la incidencia de litiasis y la actividad física; si bien los datos de frecuencia de la enfermedad son mayores en los obesos (213).

Con respecto al metabolismo, la alteración más frecuente en ambos sexos es la hipercalciuria (45%), siendo las mujeres las más afectadas. La mujer tiene orina más alcalina, menor diuresis diaria y, con ello, mayor tasa de infección de orina y de litiasis de estruvita. Los varones eliminan por orina mayores niveles de calcio, fosfatos, oxalatos, uratos y magnesio, mientras que las mujeres muestran mayor cociente calcio/creatinina, más citraturia y fuga de fosfatos, y menor calciuria, lo que puede explicar la



mayor incidencia de litiasis oxálica y úrica en hombres (31-22% vs 9-17%). La frecuencia de hipercalciuria aumenta al comparar controles con familiares de litiásicos y de estos con pacientes litiásicos (8,6, 17 y 38% respectivamente), mientras que la hiperuricosuria es más prevalente en litiásicos (16%) que en controles y familiares de litiásicos (4% ambos). Los trastornos metabólicos más prevalentes en población litiásica son: la hiperoxaluria (44%), la hipercalciuria (33%), la hiperuricosuria (16%), la acidosis tubular renal (8%) y el hiperparatiroidismo primario (5,5%) (213).

En nuestro país se han publicado trabajos que resaltan la importancia del estudio metabólico en todos los grupos de edad, incluyendo la edad pediátrica (214).

### **1.1.8.1. La litiasis en la Comunidad de Madrid**

En un estudio sobre la población hospitalaria del Hospital Universitario Ramón y Cajal se analizó la composición de los cálculos. Las litiasis de oxalato cálcico comprendieron el 56%, fosfocarbonato cálcico el 15,9%, ácido úrico el 14,6%, estruvita el 12,5%, y otros el 1% restante. Las litiasis oxalocálcicas presentaron mayor prevalencia en varones, las de estruvita no tenían predominancia clara por sexos, el ácido úrico presentaba una tendencia no estadísticamente significativa hacia el varón y las de fosfocarbonato eran más frecuentes en mujeres (215).

Se ha evaluado la hipercalciuria en el contexto de la urolitiasis en la Comunidad de Madrid. En este estudio, la población litiásica con hipercalciuria asociada estaba integrada por un 53% de mujeres, con edad media de 39,6 años, y un 47% de hombres con edad media de 42,7 años. El 30% de los pacientes mostró pérdida renal de calcio, el 14,5% "fuga" renal de fosfatos y el 5% hiperabsorción intestinal de calcio. Las mujeres predominaron en el grupo de hipercalciuria renal. Las edades de los pacientes con hiperabsorción intestinal de calcio eran superiores a los pacientes con hipercalciuria renal (216).

Por otro lado, se ha analizado la influencia del IMC con respecto a la probabilidad de presentar una recurrencia de la litiasis en población madrileña. Un estudio encontró una tendencia lineal estadísticamente significativa en cuanto a la multiplicidad litiásica y el IMC. Sin embargo, no se encontraron diferencias en las distintas categorías del IMC valoradas en cuanto a la supervivencia libre de recurrencia (217).

## **1.2. PARTE SEGUNDA: EFICACIA DEL *LEPIDIUM LATIFOLIUM* & *ORTHOSIPHON STAMINEUS* EN LOS PACIENTES CON HIPERCALCIURIA**

El saber popular (herboristerías) advierte que el empleo de ciertas plantas, que normalmente no tienen uso alimentario, y en dosis controladas, poseen ciertos efectos farmacológicos ya descritos por médicos desde la más remota antigüedad (Hipócrates, Dioscórides,...).

Las especies vegetales han sido el primer remedio a los problemas de salud inherentes a la condición humana. El hombre, de manera intuitiva gracias a la observación y el conocimiento empírico que obtenía a través de aciertos y errores, aprendió a distinguir de entre todas las especies vegetales, las que podían serle de utilidad de las dañinas. El empleo terapéutico de estas especies vegetales fue la base principal de la medicina de la Grecia clásica y la medicina árabe. Se retoma su estudio con carácter científico en el Renacimiento (S. XV y XVI), ampliándose de gran manera la farmacopea con las nuevas especies vegetales tras el descubrimiento de América. Sin embargo, no es hasta el siglo XVIII cuando se produce un gran desarrollo, en el que comienzan a cultivarse las plantas medicinales en Jardines Botánicos con la finalidad de estudiarse y clasificarse (218).

La falta de un tratamiento farmacológico eficiente en la litiasis, nos ha inducido a estudiar, en la fitoterapia del aparato genitourinario, plantas medicinales con una

actuación diurética: grama, rabos de cereza, gatuña, estilos de maíz, equiseto, solidago, abedul, gayuba, lepidio y té de Java (219).

### **1.2.1. Herboristerías en España**

En 2007 se publicó un completo informe detallando la situación de las herboristerías en España (220).

Según el mismo, la situación en Europa es la siguiente: Alemania representa el 39% del uso de plantas medicinales en la actualidad, y Francia el 29%, muy lejos del 7% del mercado que representa Italia o del 4% que representa España. Los españoles gastan cerca de 4 euros por persona al año en productos naturales y ecológicos (alimentación y plantas naturales), frente a los 22 euros por persona y año que gastan en Alemania.

El sector de la herbodietética factura alrededor de 300 millones de euros y emplea directa o indirectamente a unas 15.000 personas en España. Existen actualmente unos 4.600 establecimientos minoristas herbolarios abiertos al público, aunque estos datos varían de año en año por el cierre y apertura frecuente de establecimientos.

La presencia de los herbolarios por Comunidades Autónomas, mantiene una distribución territorial irregular que se relaciona con la mayor o menor tradición de cada región en la utilización de los productos naturales y ecológicos. Las Comunidades con mayor demanda son Canarias, Asturias y Cataluña. También aparece en Cataluña la mayor presencia de laboratorios de productos naturales, seguida de Madrid y Valencia.

Los principales productos demandados en herbolarios son los destinados al control de peso, los productos de alimentación especial, las infusiones y los complementos alimenticios, minerales, y vitaminas. Las principales indicaciones son las dietéticas, trastornos leves, higiene y cosmética. La diabetes es una de las enfermedades que suponen una mayor demanda de productos de herbolarios; también el insomnio y la

hipertensión. (220) Existen en la actualidad especialidades de plantas medicinales financiadas por el Sistema Nacional de Salud: Permixon, Plantaben (221).

Las mujeres son los clientes más habituales de los herbolarios y establecimientos de medicina natural, así como las personas de mediana edad (40-64 años); aunque en los últimos tiempos ha aumentado el consumo entre los jóvenes. En lo que se refiere a la decisión de la compra de un producto, influye la tradición familiar o el consejo de alguien cercano, el consejo o prescripción del naturópata, y la información que proporciona el propio establecimiento (220).

### **1.2.1.1. Obstáculos de las herboristerías**

Uno de los mayores problemas que afectan a los profesionales de la herboristería es la falta de una formación reglada específica para su actividad en los herbolarios: un 42% han realizado algún tipo de estudio, un 40% son autodidactas y un 13% tienen titulación universitaria, destacando los licenciados en farmacia.

La mayor parte de los productos que derivan de plantas medicinales vienen avalados por su condición tradicional. Los medicamentos que provienen de plantas medicinales, cuya venta está restringida a las farmacias por ser medicamentos, encuentran reconocimiento específico en la legislación de la Unión Europea. Ésta establece procedimientos simplificados para su autorización por las autoridades sanitarias competentes en base a su tradición de uso. En algunos casos, como por ejemplo el sen (planta medicinal con uso como laxante), están calificados como medicamentos esenciales por la Organización Mundial de la Salud (220).

En referencia a los productos de herbolarios, existe la dificultad de que no hay estudios de mercado similares a los que analizan la evolución de los productos derivados de plantas medicinales que se venden en farmacia, sobre los que se cuenta con una información precisa.

Por otra parte, en algunos casos se sospecha que la acción terapéutica de una planta medicinal no se debe a la presencia de un único principio activo, sino que es consecuencia de la acción sinérgica de una serie de sustancias que, con su acción conjunta, realizan el efecto terapéutico. En estos casos la cuestión se complica, ya que no se puede aislar un solo principio activo, con lo cual sería preciso analizar las cantidades relativas de cada componente (222).

En este mismo punto se encuentra el trabajo de Granda et al. (221) que la revista *Farmacia Profesional* publicó en 2005. Los autores defienden la publicación de un catálogo que haya sufrido un cribado importante —realizado por equipos independientes de carácter pluridisciplinario— de las indicaciones y posibles efectos adversos de las plantas habitualmente empleadas en terapéutica, incorporando los descubrimientos científicos de los últimos años. Posteriormente, el siguiente paso consistiría en dar a conocer este trabajo a los prescriptores del Sistema Nacional de Salud, no con la finalidad de que cambien sus protocolos o hábitos de prescripción, sino de que puedan contar con alternativas en caso de fracaso en la medicación convencional, o con medios para dirigir al paciente hacia tratamientos más seguros o menos agresivos. Los obstáculos que será necesario vencer para lograr que algunas plantas medicinales se incorporen a la terapéutica convencional son de tres tipos: el primero por las pretensiones de innovación que esgrimen algunas corporaciones farmacéuticas; el segundo tiene que ver con la superchería existente entre no pocos naturópatas, que abusan de la ignorancia de algunas personas; y el tercero está relacionado con los usos y costumbres de la administración.

En un estudio en el que se evalúa la situación de las plantas medicinales en España, su uso y legislación actual, se concluye que la calidad de la información científica que sostiene el uso de cada una de ellas es muy variable. Lo que determina el Real Decreto 1345/2007 en su trasposición de la Directiva Europea, es que sólo puedan denominarse como medicamentos aquellos productos a base de plantas que hayan superado los estándares de calidad, eficacia, seguridad e información que se exige a los medicamentos. Falta por tanto la elaboración de un marco jurídico que reglamente el

mercado, ya que muchas plantas con mayor o menor actividad farmacológica son susceptibles de figurar en el catálogo de productos dietéticos, no estando sujetas a las normas del registro de especialidades farmacéuticas (218).

### **1.2.2. Fitoterapia en la urolitiasis**

Los principales principios activos que pueden intervenir en la acción diurética de las plantas medicinales son: los aceites esenciales, los flavonoides, los saponósidos y las sales de potasio. En cuanto a su mecanismo de acción, parece ser que algunos aceites esenciales, saponósidos y flavonoides podrían actuar a nivel glomerular —más que en el túbulo—, provocando un aumento de la circulación renal e incrementando así la tasa de filtración glomerular (TFG) y la formación de orina primaria. Sin embargo, las sales de potasio podrían producir un efecto diurético gracias a un proceso osmótico. Por otro lado, las bases xánticas o los heterósidos cardiotónicos son otros principios activos que también pueden presentar acción diurética, aunque su empleo en fitoterapia se debe a otro tipo de acciones. Las plantas medicinales diuréticas se pueden emplear en preparados simples, aunque en fitoterapia es más frecuente utilizarlas en asociaciones de varias drogas vegetales con el mismo tipo de indicación (223).

Las plantas con acción diurética más utilizadas en España son: el abedul (muy difundida en el mercado español, donde se puede encontrar tanto en presentaciones simples como en numerosas mezclas diuréticas, antirreumáticas y adelgazantes); el equiseto o cola de caballo; la gatuña (con poca presencia en el mercado español, donde figura principalmente en mezclas diuréticas para el drenaje renal); el maíz (ampliamente difundida en nuestro país, pudiéndose encontrar tanto en presentación simple como en presentaciones compuestas asociada a otras drogas diuréticas); la ortiga mayor (poco difundida en el mercado español, aunque es fácil encontrarla tanto en presentaciones simples como en compuestas, en las que aparece asociada a otras drogas, en mezclas antirreumáticas y diuréticas, principalmente); y el *Orthosiphon Stamineus Benth* (muy difundida en el mercado español, pudiéndose encontrar como preparado simple y

asociada a otras drogas en mezclas diuréticas. Asimismo, forma parte de mezclas laxantes que se utilizan como coadyuvantes para regímenes de adelgazamiento) (223).

Resulta llamativo que, a pesar de la gran cantidad de especies con posible utilidad en la urolitiasis, existen aún pocos estudios científicos serios que demuestren esta actividad. Los efectos diuréticos encontrados en las plantas son habitualmente inferiores a los encontrados en los fármacos y, en ocasiones, dependen de la dieta con que se combinen. Por otro lado, considerando que los cálculos tienen composiciones diferentes, es difícil comprender que una planta medicinal determinada pueda actuar corrigiendo factores etiológicos tan diferentes o disolviendo sustancias tan distintas. Aunque es cierto que una potencial acción antimicrobiana y/o diurética podría ser beneficiosa en principio en cualquier tipo de cálculo. En el caso del oxalato cálcico es impensable que puedan ser disueltos (si bien podrían ser arrastrados o quizá disgregados por la acción diurética). Las saponinas contenidas en las plantas pueden disgregar las suspensiones de mucoproteínas por sus propiedades tensoactivas, lo que podría evitar la formación de nuevo cálculo, pero no disolver el ya establecido en el caso del oxalato cálcico monohidratado. Por tanto, el uso de fitoterapia debe considerarse una medida general para la prevención de la litiasis similar a la ingesta hídrica abundante, que puede ser eficaz en pacientes que no presenten grandes alteraciones metabólicas (222).

Por otro lado, existen estudios científicos en plantas medicinales de reconocida validez en la medicina popular, que han sido analizados científicamente como en el caso de la planta medicinal *Phyllanthus niruri*, llamada “chanca piedra o piedra cachon”. En un estudio realizado con ratas macho y apoyado en grupos control; estudiando el efecto de la planta sola, la unión de oxalato cálcico con la planta, y la unión de oxalato cálcico con agua; se encontró una inhibición del crecimiento de cristales de oxalato cálcico en el grupo de la unión de oxalato cálcico con la planta, sin alterar las excreciones de citrato y de magnesio en la orina de la rata (224).

### **1.2.3. *Lepidium latifolium* & *Orthosiphon stamineus***

Nuestros estudios preliminares nos dirigieron hacia una planta medicinal clásica, el Lepidio (*Lepidium latifolium*) con una indicación terapéutica, precisada incluso en su nombre popular “Rompepiedra” con uso medicinal desde la antigüedad, denominado también Lepidio de Plinio.

La oferta de esta planta medicinal se encuentra en herboristerías, parafarmacias y farmacias combinada o no con el Té de Java (*Orthosiphon stamineus*). Esta presentación nos interesó para realizar el ensayo clínico por incluir dos plantas diuréticas de efectos conocidos. Además de sus propiedades antilitiásicas, el Lepidio parece disminuir la hipertrofia benigna de próstata, al igual que otras plantas de uso medicinal como el sabal o palmito, el *Pigeum africanum*, las pepitas de calabaza o la ortiga. El té de Java presenta un elevado contenido en potasio, que es un eficiente alcalinizante de la orina (219,225,226).

La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios en hoja informativa del 19/04/2013, incluye al Lepisor® (LI & Os) entre los “Medicamentos de uso Humano”, en el subapartado “Medicamentos Tradicionales a Base de Plantas” (227).

#### **1.2.3.1. *Lepidium latifolium***

El *Lepidium latifolium*, denominado coloquialmente como “Rompepiedras” o “Mastuerzo”, es una planta perenne que crece entre los 30 cm y hasta los 2 metros. La planta tiene tallos leñosos, hojas cerosas y pequeñas flores blancas dispuestas en racimos. La planta produce frutos en forma de dos semillas rojizas de una medida aproximada de 1.6 mm de diámetro. Es una planta nativa del sur de Europa y Asia, y actualmente se puede encontrar creciendo salvaje a lo largo de Norteamérica. Tiene sabor picante parecido al de la mostaza. La planta es comestible; se usan las sumidades aéreas (228). Se ha utilizado tradicionalmente como antiandrógeno, tónico estomacal, aperitivo y diurético.





Figura 11: *Lepidium Latifolium* en la rivera del Rin (Bonn, Alemania).

Michael Becker (2005). *Lepidium Latifolium* near the river Rhine at Bonn (Germany).

[Fotografía] Recuperado de

[https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/8e/Lepidium\\_latifolium\\_2005.07.17\\_10.31.30.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/8e/Lepidium_latifolium_2005.07.17_10.31.30.jpg) bajo licencia [GFDL](https://www.gnu.org/licenses/gfdl.html). (Apéndice G).

El Lepidio es una de las plantas comestibles preferidas entre la región árida fría de Ladakh, India, y sus hojas contribuyen perceptiblemente a la dieta de la gente. Se han publicado estudios sobre su valor nutricional. Es una excelente fuente de glucosinolatos, de manera notable de sinigrina, que está presente en una cantidad muy alta (aproximadamente 70-90%). Su valor oscilaba entre 149 y 199  $\mu\text{g/g}$  de peso fresco. El análisis de la composición de ácidos grasos mostró que sus hojas eran abundantes en ácidos grasos insaturados, específicamente el ácido linolénico (18:3), cuyo porcentaje es de alrededor del 50%. La cantidad de glucosa y proteína cruda, junto con una mayor relación de nitrógeno y azufre, complementan el valor nutritivo de esta planta. Basado en el fenol total, los flavonoides, la actividad de barrido de radicales libres y la actividad protectora de ADN, mostró que contiene grandes propiedades antioxidantes. El porcentaje de inhibición para la actividad de eliminación de  $\text{O}_2$  varió de 41,3% a 83,9%. Un mayor contenido de fenoles (26,9-50,5 mg equivalentes de ácido gálico por g de peso seco) y flavonoides (38,7-76,0 mg equivalentes de quercetina por g de peso seco) en hojas podría ser responsable de la actividad de barrido de radicales libres de esta planta. Dependiendo de la ubicación de las plantas, se observaron variaciones en diferentes actividades (229).

Los principios activos que contiene son los siguientes:

- Esteroles. Polifenoles con acción antioxidante.
- Flavonoides con efecto antiestrogénico y antiandrogénico.
- Esencia sulfurada, con un bencilglucosinolato e isosulfocianuro de alilo.
- Mirosina, lepidina alil isotiocianato, 1-ciano-2,3-epitiopropano, campesterol, estigmasterol y B-sitosterol.

Su potencial acción farmacológica es diurética, aperitiva, tónica estomacal, analgésica, antiinflamatoria, urolitiásica (sobre oxalato cálcico), antiadenomatosa (adenoma de próstata) y antioxidante.

Asimismo, se han publicado varios trabajos recientes en los que se estudia el *Lepidium latifolium* a nivel genómico y molecular (230–237).



Figura 12: *Lepidium Latifolium*.

Janus Kops (1807). Ilustrador Christiaan Sep. Flora Batava, Volumen 2 [Ilustración].  
Recuperado de

[https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/6/65/Lepidium\\_latifolium\\_%E2%80%94%94\\_Flora\\_Batava\\_%E2%80%94%94\\_Volume\\_v2.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/6/65/Lepidium_latifolium_%E2%80%94%94_Flora_Batava_%E2%80%94%94_Volume_v2.jpg) bajo licencia [GFDL](https://www.gnu.org/licenses/gfdl.html). (Apéndice G).

Las indicaciones según la medicina tradicional son:

- Urolitiasis oxalocálcica.
- Adenoma prostático
- Prostatitis
- Inapetencia, dispepsias hiposecretoras.

La contraindicación es el hipotiroidismo, ya que el Lepidio contiene bencilglucosinolato y muchos glucosinolatos ejercen sobre el organismo humano un efecto antitiroideo, inductor de bocio.

¿Por qué es útil a esta planta en el tratamiento y prevención de la litiasis? Probablemente uno o varios de los principios activos (flavonoides) de que dispone, tiene una actuación a nivel tubular renal que disminuye la concentración del ion calcio urinario (238,239).



Figura 13: *Lepidium Latifolium*.

Malte (2014). *Lepidium Latifolium* -wild. [Fotografía] Recuperado de [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/9/96/20130704Lepidium\\_latifolium.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/9/96/20130704Lepidium_latifolium.jpg) bajo licencia [Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 Unported](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/)



Figura 14: *Lepidium Latifolium*.

John Curtis (1836). *British Entomology* (1824-1840) Folio 684 *Prostemma guttula* .

En estudios realizados en animales de experimentación con *Lepidium meyenii* (240) y *Lepidium latifolium* se ha descrito su efecto antiprostático (241). También se ha descrito la disminución de la congestión glandular en la hipertrofia benigna de próstata, que en nuestro estudio podría verse traducida en una reducción del PSA total sérico con afectación o no del eje hipotalámico-hipofisario (241).

En observaciones preliminares (no publicadas) realizadas en el Laboratorio de Urolitiasis del Hospital Universitario Ramón y Cajal con *Lepidium latifolium*, se detectó que inducía una disminución de la calciuria en pacientes litiásicos, así como una reducción del PSA total en pacientes control y litiásicos. Otro efecto destacable en estos análisis iniciales fue la duración del efecto de disminución de la calciuria, el cual parecía extenderse a los 2 – 4 meses posteriores a la ingesta de la última toma de esta planta.

### **1.2.3.2. *Orthosiphon stamineus* B (té de Java)**

Es una planta perenne. Mide entre 0.3 metros y 1 metro. El tronco es de cuatro ángulos, las hojas son simples, lanceoladas, elípticas o romboides, y miden 2-4 cm de ancho y 4-7 cm de largo; las flores son blancas o color lila. Tienen estambres que se extienden desde la corola con una longitud de más 2 cm. La planta crece en zonas templadas y tropicales como India, Malasia, China, Australia y el Pacífico. De acuerdo con el color de las flores y los cálices, *Orthosiphon stamineus* se clasifica en dos variedades: una blanca y otra violeta. La variedad violeta tiene más componentes bioactivos que la blanca, aunque la mayoría de investigaciones científicas se ha realizado sobre la variedad blanca. El *Orthosiphon stamineus* es muy popular en la medicina tradicional del sudeste asiático, donde se ha utilizado de manera extensa para tratar enfermedades reumáticas, diabetes, hipertensión, amigdalitis, epilepsia, dismenorrea, gonorrea, sífilis, cálculo renal, cálculo biliar, edema, fiebre eruptiva, hepatitis o ictericia. Sus hojas fueron introducidas en Europa y Japón como un té saludable. Es sobre todo conocido por su efecto diurético. Existen tres tipos de fotoquímicos: los flavonoides polimetoxilados, los fenilpropanoides (derivados de ácido cafeico) y los terpenoides (sobre todo diterpenos y triterpenos) (242).

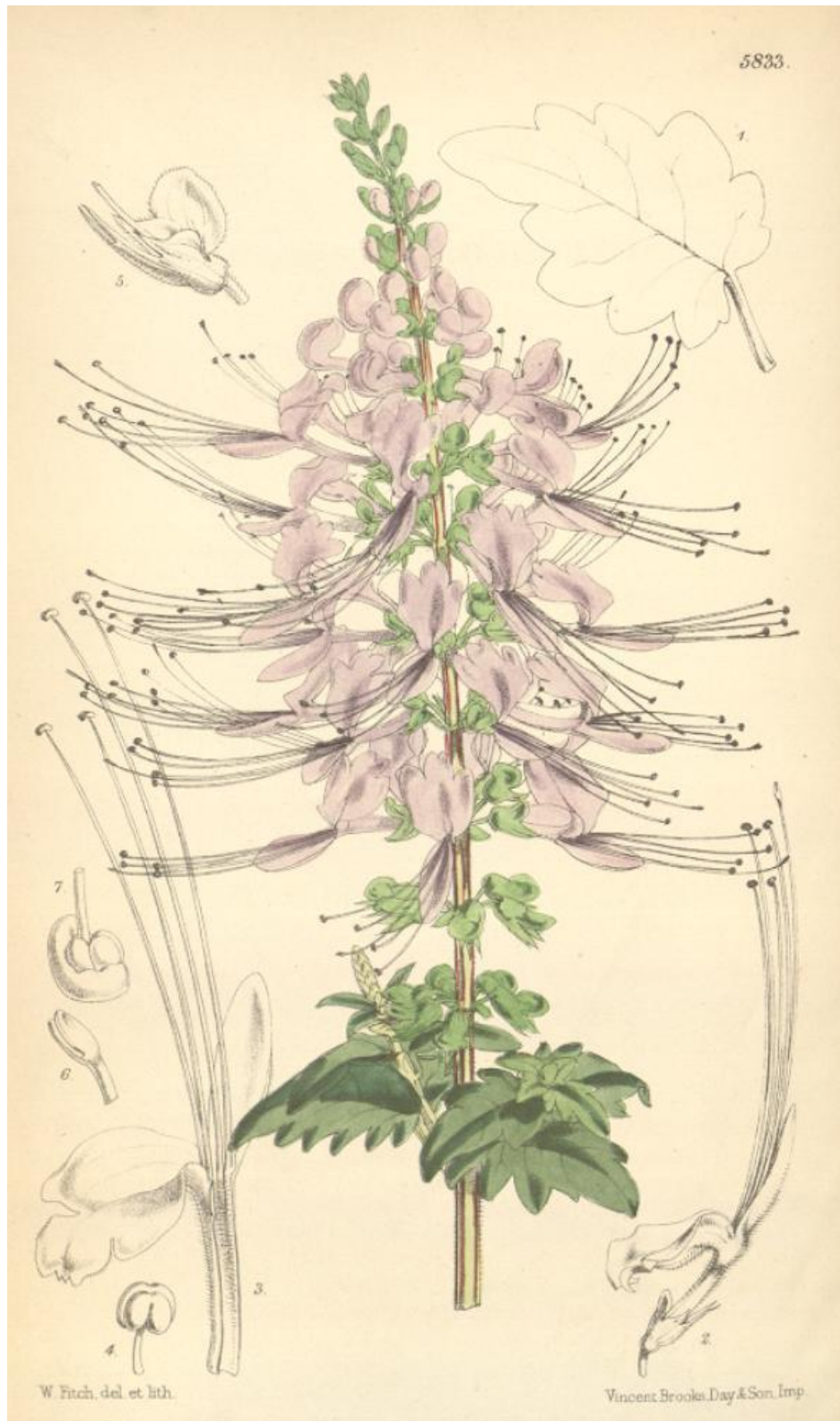


Figura 15.: *Ortosiphon stamineus*.

Joseph Dalton Hooker (1870) [Ilustración]. Curtis's botanical magazine vol. 96 ser. 3 nr. 26 tabl. 5833. Recuperado de [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/3b/Ortosiphon\\_stamineus.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/3b/Ortosiphon_stamineus.jpg)

Los principios activos son: ácidos orgánicos, glucósidos, saponinas, diterpenos, flavonoides, taninos, ácidos fenólicos y sales minerales con abundancia de sales potásicas (alcalinizante urinario y potenciador de la formación del citrato urinario). Los componentes más importantes son los polifenoles: los flavonoides polimetoxilados: sinesetina, eupatorina, etc., y los derivados del ácido cafeico: ácido rosmarínico, ácido cicórico, ácido cafeico.

Indicaciones según la medicina tradicional:

Es una planta medicinal clasificada PCO (243): planta medicinal diurética. Es un potente diurético cloroúrico y azotúrico; además de antiinflamatorio. Se recomienda como preventivo de cálculos urinarios.

Está contraindicado su uso en el embarazo y la lactancia, ya que no existen datos que avalen su seguridad.

Existen advertencias y precauciones especiales de uso:

- Insuficiencia renal
- Insuficiencia cardiaca
- Obstrucción de las vías biliares
- Úlcera gastroduodenal

La utilización conjunta del té (*Camelia sinensis*) con el *Orthosiphon stamineus* produce una interacción que cursa con hepatotoxicidad aguda, sólo demostrada en animales de investigación (238).

#### *1.2.3.2.1.Efecto diurético*

En un estudio se evaluaron varias plantas utilizadas en la medicina tradicional como diuréticos (*Orthosiphon stamineus*, *Hieracium pilosella*, *Sambucus nigra* y *Arctostaphylos uva-ursi*). El estudio demostró que los extractos de todas las plantas estudiadas (50 mg/Kg) podían ser comparados desde el punto de vista diurético con la



## Introducción

hidroclorotiazida, aunque el *Hieracium pilosella* precisó una mayor dosis para ser efectivo (200 mg/Kg) (244).



Figura 16: *Orthosiphon Stamineus*.

Hasan Sabran (2012). *Orthosiphon Stamineus* en Malasia[Fotografía] Recuperado de [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/51/Orthosiphon\\_Stamineus\\_Misai\\_Kucing.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/51/Orthosiphon_Stamineus_Misai_Kucing.jpg) bajo licencia [Creative Commons Attribution 3.0 Unported](https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/).

En 1989, Casadebaig-Lafon et al. (245) publicaron un trabajo en el que se demostraba la actividad diurética del *Orthosiphon stamineus* en ratas. Posteriormente en 1991, Englert et al (247) alimentaron la controversia al referir que el *Orthosiphon folium*, comparado con furosemida, no producía un efecto diurético, pero si aumentaba la excreción de electrolitos (246). Sin embargo, en otro trabajo, al comparar el *Orthosiphon stamineus* con furosemida e hidroclorotiazida, el primero mostró una actividad dosis-dependiente diurética. La excreción de potasio aumentó significativamente. Sin embargo, la excreción de sodio y cloro no se encontró elevada de manera importante. Por otro lado, el *Orthosiphon stamineus* incrementó el BUN (nitrógeno ureico en sangre), creatinina y glucosa séricos, aunque no por encima de los límites altos de la normalidad) (247).

Se ha estudiado, en ratas, la capacidad diurética e hipouricémica de los extractos metanólicos de las hojas del *Orthosiphon stamineus*. Se observó que la excreción de sodio y potasio aumentó significativamente en las siguientes 8 horas tras la administración (comparable a la producida por la hidroclorotiazida). La administración repetida obtuvo un aumento significativo del volumen urinario del tercer al séptimo día y un aumento significativo de la excreción de sodio y potasio de segundo al séptimo día. Por otro lado, se estudió la actividad hipouricémica del *Orthosiphon stamineus* comparado con alopurinol; registrándose una reducción del nivel de ácido úrico sérico en ratas hiperuricémicas (248).

Los componentes del *Orthosiphon stamineus* se han estudiado con diferentes métodos cromatográficos y espectrales: Los polifenoles identificados más importantes fueron la sinsetina, la eupatorina y los ácidos circoico y cafeico. La comparación de la actividad farmacológica de los dos extractos etanólicos (50% y 70% etanol) mostró que el extracto etanólico del 50% contenía mayores concentraciones de los compuestos bioactivos. Además, en un modelo en ratas, presentó una mejor acción diurética e uricosúrica (249).



Figura 17: *Orthosiphon Stamineus*.

Wizan (2008). Young leaves of *Orthosiphon Stamineus*. [Fotografía] Recuperado de [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/9/9d/Orthosiphon\\_stamineus004.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/9/9d/Orthosiphon_stamineus004.jpg) bajo licencia [Creative Commons Attribution 2.0 Generic](https://creativecommons.org/licenses/by/2.0/).

Está descrito que los receptores de la adenosina A1 están relacionados con la regulación de la tasa de flujo urinario y la excreción absoluta de sodio (250). Entre los diversos papeles en la protección renal de los antagonistas del receptor A1, se ha descrito que pueden inducir diuresis y excreción de sodio. El fraccionamiento de un extracto metanólico de hojas de *Orthosiphon stamineus*, dio como resultado el aislamiento de siete flavonoides metoxi como ligandos activos al receptor A1, demostrando científicamente el efecto antagonista sobre el receptor A1 del *Orthosiphon stamineus* en el tratamiento de las litiasis urinarias (251).



Figura 18: Hojas secas de *Orthophison Stamineus*.

Rillke (2011). Hojas secas de *Orthophison Stamineus*. [Fotografía]. Recuperado de [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/6/67/Orthosiphonis\\_folium\\_101192.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/6/67/Orthosiphonis_folium_101192.jpg) bajo licencia [Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 Germany](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/de/).

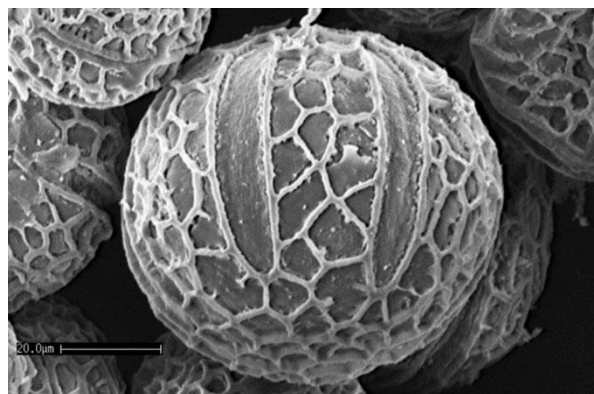


Figura 19: Imagen de microscopio electrónico de barrido de polen de *Orthophison Stamineus*.

Mogana Das Murtey, Patchamuthu Ramasamy (2016). Polen de *Orthophison Stamineus* preparado mediante técnica de secado por congelación. [Imagen de microscopio electrónico de barrido]. Recuperado de [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/18/Orthosiphon\\_stamineu\\_polen\\_SEM.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/18/Orthosiphon_stamineu_polen_SEM.jpg) bajo licencia [Creative Commons Attribution 3.0 Unported](https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/).

Otros autores han descrito el potencial papel profiláctico de los polisacáridos contenidos en las hojas del *Orthosiphon stamineus* en la litiasis. Se observó que los polisacáridos mostraron la mayor cantidad de efectos preventivos de la litiasis, revirtiendo el BUN (nitrógeno ureico) y los niveles de creatinina sérica, mejorando los cambios histopatológicos, incrementando el oxalato y la excreción de calcio, y disminuyendo la expresión de la proteína osteopontina en el riñón de la rata, en comparación con el efecto de los flavonoides y los fenólicos. Los polisacáridos disminuyeron también significativamente tanto la nucleación como la agregación de los cristales de oxalato cálcico (252).

### 1.2.3.2.2. Otros efectos

Los efectos antiinflamatorios y analgésicos del *Orthosiphon stamineus* se han investigado en modelo animal (ratas y ratones). También se ha observado una disminución de la hipertermia inducida. El efecto antipirético encontrado fue similar al del paracetamol (253). Un estudio encontró que los componentes del *Orthosiphon stamineus* inhiben la producción de óxido nítrico, responsable de daño tisular, en ratas. (254) Yam et al. (255) demostraron que disminuían el edema y el óxido nítrico y la permeabilidad a la cavidad peritoneal. Se ha analizado también la capacidad antioxidante, mostrando *in vitro* una potencia comparable a los antioxidantes estándar (256,257).

Los efectos hepatoprotectores en ratas, a las que se había inducido hepatotoxicidad farmacológica, se han mostrado en tres artículos (257–259), El mecanismo exacto por el cual el *Orthosiphon stamineus* interfiere con el metabolismo hepático está aún en investigación (260). También se mostró el efecto nefroprotector en la nefrotoxicidad inducida por gentamicina (261). Otro modelo animal se utilizó para valorar el posible efecto gastroprotector (262). Mariam et al. (263) encontraron que la administración de *Orthosiphon stamineus* produjo un efecto hipoglucémico y antihiperoglucémico. Los efectos fueron similares a los producidos por la glibenclamida. Se observó asimismo un descenso en los niveles de triglicéridos sin aumentar los de colesterol.

También han sido estudiadas las propiedades antihipertensivas del *Orthosiphon stamineus* (264). Shibuya et al. (265) encontraron en su estudio una disminución de las contracciones inducidas por potasio y fenilefrina, que era dosis dependiente.

Además se han estudiado los efectos antiproliferativos, citotóxicos y antiangiogénicos de la planta. Stampoulis et al. (266,267) encontraron que el *Orthosiphon stamineus* presentaba efectos citotóxicos sobre las células hepáticas metastásicas de cáncer de colon. Awale et al. (268) también publicaron un trabajo sobre el efecto citotóxico de extractos de *Orthosiphon stamineus* en células metastásicas hepáticas de cáncer de colon, así como en células provenientes de fibrosarcoma. Se ha estudiado también la capacidad antiangiogénica (269). Asimismo, parece que aumenta el efecto del tamoxifeno como antagonista del receptor estrogénico en cáncer de mama. Los efectos antiapoptóticos y antioxidantes pueden ser debidos a sus componentes fenólicos (270).

Por otro lado, ha sido valorado también el efecto antisebo en la piel (271). La actividad antibacteriana se ha demostrado *in vitro* contra *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *S aureus*, *Listeria monocytogenes*, *E coli*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium* y *Klebsiella pneumoniae*. Esta actividad puede ser debida al ácido rosmarínico (272). El *Orthosiphon stamineus* se ha utilizado asociado al té verde para reducir el peso. (273).

#### **1.2.3.2.3.Toxicidad**

En un minucioso trabajo se estudió la toxicidad del *Orthosiphon stamineus*, en animales de experimentación a los que se suministró. No hubo diferencias entre grupos en cuanto a la ingesta de agua ni la ganancia de peso. No se encontraron tampoco diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los parámetros bioquímicos o hematológicos plasmáticos analizados. El análisis histopatológico de los órganos extraídos no mostró diferencias entre grupos. Los autores concluyen que la planta no produce toxicidad aguda obvia (274). Otros autores han observado una hipertrofia hepática pero con una

## Introducción

disminución significativa de las transaminasas (260). Muhammad et al. demostraron la ausencia de genotoxicidad del *Orthosiphon stamineus* utilizando la mutación Salmonella/microsoma y el ensayo de micronúcleo de médula ósea de ratón (275).





## 2. **JUSTIFICACIÓN**



## Justificación

La litiasis urinaria es un problema de salud relevante, por su prevalencia y tendencia a la recurrencia.

Existen evidencias de la existencia de características metabólicas específicas en los pacientes formadores de litiasis que predisponen a la formación de las mismas.

El conocimiento de estas alteraciones posibilitaría establecer una diana de tratamiento médico que permitiría prevenir la formación de litiasis en estos pacientes. Esto proporcionaría una forma de evitar la morbimortalidad asociada al establecimiento de la litiasis (deterioro de la función renal, sepsis, etc.), así como la asociada al tratamiento de la litiasis una vez establecida (litotricia extracorpórea, cirugía endoscópica o abierta).

Con el presente trabajo se pretende ofrecer respuesta a estas cuestiones ampliando el conocimiento de la fisiopatología de la formación de la litiasis en nuestro medio, al conocer las alteraciones metabólicas que presentan los pacientes afectados de litiasis oxalocálica en el Área Sanitaria 4 de la Comunidad de Madrid.

Por otra parte, existe una tendencia creciente hacia la medicina “tradicional” o “natural”, con un auge de los tratamientos alternativos a la medicina “moderna” y una consecuente proliferación de herboristerías.

A la vista de la literatura, la presencia de hipercalciuria es un parámetro a combatir en la litiasis oxalocálica. El LI & Os se ha utilizado tradicionalmente para el tratamiento y la prevención de la litiasis, ya que según los resultados preliminares parece disminuir el calcio urinario.

Con el objetivo de esclarecer esta cuestión, a aquellos pacientes diagnosticados de hipercalciuria en el análisis metabólico basal, se les ofrece participar en un ensayo clínico. Éste consiste en la toma de LI & Os y placebo para establecer la eficacia del primero en disminuir el calcio urinario en pacientes con hipercalciuria idiopática, así como para mantener esta disminución durante un tiempo una vez retirado el tratamiento.



Hipótesis

### 3. **HIPÓTESIS**



## Hipótesis

A la vista de la literatura anteriormente mencionada, se proponen, como hipótesis de trabajo:

-Los pacientes aquejados de litiasis oxalocálcica en nuestro medio presentarán alteraciones en los parámetros metabólicos séricos y urinarios que potencialmente predisponen a la formación de la litiasis.

-Las posibles alteraciones metabólicas encontradas serán susceptibles de presentar diferencias en relación al sexo, edad, u otras características.

-La toma de LI & Os durante 4 semanas en pacientes con litiasis oxalocálcica e hipercalciuria idiopática, disminuirá los niveles de calcio urinario y los mantendrá disminuidos al menos durante 8-12 semanas tras la interrupción del tratamiento. Este efecto tendrá lugar sin modificar los niveles de citrato y oxalato urinario.





## 4. **OBJETIVOS**



Basados en las hipótesis de trabajo, se plantearon los siguientes objetivos del estudio:

### **4.1. Objetivos principales**

-Describir las características metabólicas de los pacientes que presentan litiasis oxalocálcica en el Área Sanitaria 4 de la Comunidad de Madrid, identificando las alteraciones metabólicas más frecuentes en los pacientes con litiasis oxalocálcica, en función de las diferentes variables demográficas.

-Valorar la eficacia del tratamiento con LI & Os en la disminución del calcio urinario, en pacientes con litiasis oxalocálcica diagnosticados de hipercalciuria idiopática, comprobando el mantenimiento del descenso del calcio en orina a las 12 y 16 semanas tras la determinación basal.

### **4.2. Objetivos secundarios**

-Establecer el efecto del LI & Os sobre los diferentes parámetros analíticos que se ven modificados en casos de litiasis oxalocálcica, en especial la oxaluria y la citraturia.

-Evaluar la seguridad del LI & Os, analizando las modificaciones que produce en otros parámetros, así como detectando potenciales efectos secundarios.



## 5. **MATERIAL Y MÉTODOS**



El trabajo tiene dos partes claramente diferenciadas. Por un lado, se realizó un estudio transversal que consistió en un análisis metabólico basal de los pacientes que presentaban urolitiasis, analizando las alteraciones más prevalentes e identificando factores asociados a las mismas. Por otro lado, se realizó un ensayo clínico con aquellos pacientes que fueron diagnosticados de hipercalciuria mediante el análisis metabólico, para valorar la eficacia del LI & Os en la reducción de la misma.

## **5.1. PARTE PRIMERA: ALTERACIONES METABÓLICAS EN PACIENTES CON LITIASIS OXALOCÁLCICA EN LA COMUNIDAD DE MADRID**

### **5.1.1. Diseño general del estudio**

Se llevó a cabo un estudio transversal o de corte, que consistió en un estudio diagnóstico de las alteraciones metabólicas que presentaron los pacientes litiásicos en un momento de la historia natural de la enfermedad.

La selección de la muestra se hizo de forma consecutiva, realizándose el análisis sobre los pacientes que acudieron de forma sucesiva a la consulta de Urolitiasis.

### **5.1.2. Población de estudio**

La población estudiada está constituida por hombres y mujeres mayores de 18 años de edad que fueron remitidos a las Consultas de Área u Hospitalarias de la Especialidad de Urología del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid (HURyC).

La Ley 6/2009 de 16 de noviembre (BOCM número 274 de 18 de noviembre) de Libertad de Elección en la Sanidad de Madrid que modifica la Ley 12/2001 de 21 de diciembre y organiza el territorio de la Comunidad de Madrid en un Área Sanitaria única.

El Decreto 52/2010, de 29 de julio (BOCM número 189 de 9 de agosto) establece en el área única de salud como estructura básica y la zona básica de salud que constituye el marco territorial de la Atención Primaria.

El HURyC atiende, desde la puesta en vigor en la Comunidad de Madrid del Área Única de Salud, las zonas básicas de salud asignadas en su contrato de gestión y a todas aquellas personas que ejerzan su opción de libre elección sobre alguno o todos sus servicios.

Por lo tanto al HURyC le correspondería la atención especializada del Área Noreste (antigua Área 4), Constituida por los distritos de San Blas, Hortaleza y Ciudad Lineal. (Figura X)



Figura Zonificación previa a la implementación del Área Sanitaria única.

La población asignada con fecha 31/12/2012 fue de 555.655 personas. A fecha 31 de Marzo de 2017 la población asignada es de 583.397 habitantes.



La figura muestra la pirámide de población (fuente: Informe del Estado de Salud de la Población de la Comunidad de Madrid 2012. Madrid: Consejería de Sanidad, Comunidad de Madrid; 2012.)

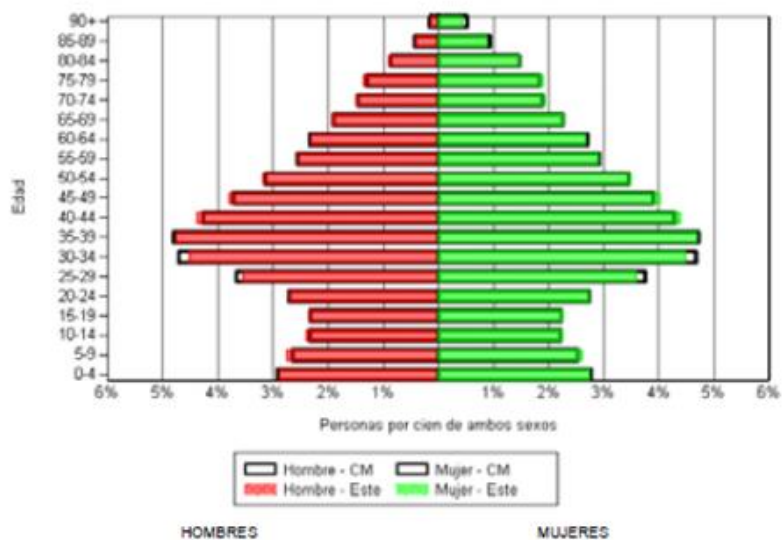


Figura Pirámide de población asignada al HURyC.

### 5.1.2.1. Selección de pacientes

Fueron incluidos los pacientes que habían sido diagnosticados de litiasis cálcica, bien tras haber presentado episodio de cólico renoureteral, bien como hallazgo incidental al realizar alguna prueba de imagen por otra sintomatología y/o patología.

#### 5.1.2.1.1. Criterios de inclusión

Pacientes diagnosticados de litiasis oxalocálcica.

### 5.1.2.1.2. Criterios de exclusión

Pacientes menores de 18 años.

La aparición de un cólico nefrítico puede producir una alteración en las mediciones urinarias y séricas debido al tratamiento (hidratación forzada, analgésicos...) Por tanto, el paciente quedaba excluido del estudio si lo había presentado desde un mes antes del estudio metabólico basal.

### 5.1.2.1.3. Tamaño de muestra

Se ha observado que la prevalencia de alteraciones metabólicas en los pacientes con litiasis oxalocálcicas es aproximadamente 95%. Previendo encontrar una prevalencia aproximada de 95% en nuestra población, la tabla 1 expresa los tamaños de muestra que arrojarán los errores máximos siguientes, con una confianza del 95%.

<b>Tamaño de muestra (número de pacientes)</b>	<b>1825</b>	<b>457</b>	<b>203</b>	<b>115</b>
<b>Error máximo</b>	1%	2%	3%	4%

Tabla 1: Errores previstos para los respectivos tamaños de muestra del estudio "alteraciones metabólicas en pacientes con litiasis oxalocálcica en la comunidad de Madrid".

### 5.1.3. Protocolo de trabajo

Dentro de la actividad habitual en la consulta de Urolitiasis, se realizó historia clínica que incluyó antecedentes personales, familiares e historia actual y previa litiásica. Se tuvo en cuenta: monorreno, litotricia previa, toma de otros diuréticos químicos o de fitoterapia, tumores y problemas prostáticos.

Se realizó exploración física completa que incluyó talla, peso corporal, temperatura, frecuencia cardiaca y presión arterial sistólica y diastólica.

### 5.1.3.1. Instrumentos para el diagnóstico

A los pacientes se les realizó un estudio metabólico basal, incluyendo análisis de parámetros bioquímicos urinarios, pH y volumen urinario, así como análisis sérico de diversos parámetros y hormonas (tablas 2 y 3):

HEMATIMETRÍA			BIOQUÍMICA	PERFIL HORMONAL
Hemoglobina (g/dl)			Glucosa (mg/dl)	Gastrina (pg/ml)
CHCM (g/dl)			Creatinina (mg/dl)	LH (mUI/ml)
HCM (pg/célula)			Calcio (mg/dl)	FSH (mUI/ml)
Hematocrito (%)			Magnesio (mg/dl)	TSH(μUI/ml)
Hematíes (U/μl)			Albúmina (g/dl)	Estradiol (pg/ml)
VCM (fl)			Fósforo inorgánico (mg/dl)	Prolactina (ng/dl)
Plaquetas (U/μl)			Ácido úrico (mg/dl)	Testosterona (ng/dl)
Leucocitos (U/μl)	Neutrófilos	Absolutos	Fosfatasa alcalina (U/l)	PTH (pg/ml)
		%	Colesterol (mg/dl)	
	Linfocitos	Absolutos	HDL colesterol (mg/dl)	
		%	LDL colesterol (mg/dl)	
	Monocitos	Absolutos	Triglicéridos (mg/dl)	
		%	GOT (U/l)	
	Basófilos	Absolutos	GPT (U/l)	
		%	Urea (mg/dl)	
			Bilirrubina T (mg/dl)	

	LDH (U/l)	
	GGT (U/l)	
	PSA-T (ng/ml)	
	Zinc (µg/dl)	
	Sodio (mM/l)	
	Potasio (mM/l)	
	Proteínas totales (mg/dl)	
	Tasa de filtrado glomerular (ml/min)	

Tabla 2: Parámetros séricos analizados en el estudio metabólico basal.

<b>ORINA RECIENTE</b>	<b>ORINA DE 24 HORAS</b>
<b>pH potenciométrico</b>	Creatinina (mg/24 h)
<b>Prueba de embarazo (+/-)</b>	Ácido úrico (mg/24 h)
<b>Proteinuria (mg/dl)</b>	Fósforo inorgánico (mg/24 h)
	Calcio (mg/24 h)
	Magnesio (mg/24 h)
	Oxalato (mg/24 h)
	Citrato (mg/24 h)
	Urea (g/24 h)
	Sodio (mM/24 h)
	Potasio (mM/24 h)
	Zinc (pg/24 h)
	Volumen urinario (ml/24 h)

Tabla 3: Parámetros urinarios analizados en el estudio metabólico basal.

Las muestras de sangre se extrajeron mediante flebotomía convencional. Las de orina fueron recogidas por los pacientes en su domicilio. Se recomendó a los pacientes realizar una actividad habitual, sin indicación alguna acerca de ingesta hídrica o dieta.

Se realizó un urocultivo para descartar infección del tracto urinario concomitante. La realización de la hematimetría se llevó a cabo con el fin de excluir un proceso agudo del paciente, que pudiera alterar los parámetros metabólicos.

### **5.1.4.Métodos para el análisis estadístico**

Para la recogida de datos se utilizó una plantilla Excel diseñada a tal fin, que incluyó todas las variables consideradas en cada sujeto, así como todas las variables del examen metabólico (análisis plasmático y urinario). Se realizó una depuración de los datos con análisis de valores extremos de cada variable, así como de aquellas variables con valores perdidos.

#### *5.1.4.1.1.Estudio descriptivo*

Para el estudio descriptivo, tanto de las características demográficas como de las alteraciones metabólicas encontradas en los pacientes, las variables categóricas se expresan en frecuencia absoluta y porcentaje, y las cuantitativas como media (DE, desviación estándar) o mediana (RIC, rango intercuartílico). Para verificar la normalidad de la variable y la homogeneidad de variancias, se utilizaron las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Levene.

Se evaluó mediante el coeficiente de correlación de Spearman la existencia de asociación entre calcio urinario, sodio urinario y pH, y diversos parámetros séricos y urinarios, ya que no precisa la asunción de forma de elipse de la nube de puntos.

Los criterios observados para la valoración del índice de correlación de Spearman fueron

los siguientes:

- 0 – 0,25: relación escasa o nula
- 0,26-0,50: relación débil
- 0,51- 0,75: relación entre moderada y fuerte
- 0,76- 1,00: relación entre fuerte y perfecta

Los valores de referencia utilizados en nuestro laboratorio se muestran en la tabla 4.

<b>Parámetro</b>	<b>Límite inferior</b>	<b>Límite superior</b>	<b>Unidad de medida</b>
<b>Glucosa</b>	70	110	mg/dl
<b>Creatinina</b>	0,8	1,3	mg/dl
<b>Calcio</b>	8,60	10,3	mg/dl
<b>Magnesio</b>	1,77	2,58	mg/dl
<b>Albúmina</b>	3,5	5	g/dl
<b>Fósforo inorgánico</b>	2,7	4,49	mg/dl
<b>Ácido úrico</b>	3,49	7,19	mg/dl
<b>Tasa de filtrado glomerular</b>	60		(ml/min)
<b>Fosfatasa alcalina</b>	42	141	U/L
<b>GGT</b>	7	30	U/L
<b>Colesterol</b>	120	240	mg/dl
<b>HDL colesterol</b>	35		mg/dl
<b>LDL colesterol</b>		160	mg/dl
<b>Triglicéridos</b>	25	200	mg/dL

Material y Métodos

<b>GOT</b>		4	50	U/L	
<b>GPT</b>		5	40	U/L	
<b>Urea</b>		14	45	mg/dl	
<b>Bilirrubina total</b>		0,2	1,2	mg/dl	
<b>LDH</b>		140	240	U/L	
<b>Zinc sérico</b>		68	107	µg/dl	
<b>Sodio sérico</b>		135	145	mM/L	
<b>Potasio sérico</b>		3,5	5,5	mM/L	
<b>Proteínas totales</b>		6,4	8	mg/dl	
<b>Gastrina</b>		13	115	pg/ml	
<b>TSH</b>		0,35	4,95	µUI/ml	
<b>PSA</b>			4	ng/ml	
<b>Testosterona</b>		300	900	ng/dl	
<b>Prolactina</b>		2,5	17	ng/ml	
<b>PTH</b>		12	65	pg/ml	
<b>LH</b>	<b>Varón</b>	1,14	8,75	mUI/ml	
	<b>Mujer</b>	<b>F.Folicular</b>	2,39		6,60
		<b>F.Lútea</b>	0,9		9,30
		<b>Menopausia</b>	10,40		64,57
<b>FSH</b>	<b>Varón</b>	0,95	11,95	mUI/ml	
	<b>Mujer</b>	<b>F.Folicular</b>	3,03		8,08
		<b>F.Lútea</b>	1,38		5,47

		<b>Menopausia</b>	26,72	133,41	
<b>Estradiol</b>	<b>Varón</b>		11	44	pg/ml
	<b>Mujer</b>	<b>F.Folicular</b>	21	251	
		<b>F.Lútea</b>	21	312	
		<b>Menopausia</b>	10	28	
<b>pH urinario</b>			5,5	6,7	
<b>Creatinina urinaria</b>			600	2000	mg/24 h
<b>Ácido úrico urinario</b>			450	950	mg/24 h
<b>Fósforo inorgánico urinario</b>			600	1200	mg/24 h
<b>Calcio urinario</b>				240	mg/24 h
<b>Magnesio urinario</b>			60	140	mg/24 h
<b>Oxalato urinario</b>				40	mg/24 h
<b>Citrato urinario</b>			900		mg/24 h
<b>Urea urinaria</b>			12	30	g/24 h
<b>Sodio urinario</b>			40	250	mM/24 h
<b>Potasio urinario</b>			25	125	mM/24 h
<b>Proteinuria</b>				10	mg/dl

Tabla 4: Valores de referencia de los parámetros analizados y unidades de medida.



#### *5.1.4.1.2. Identificación de las alteraciones metabólicas en nuestra muestra*

Se realizó un análisis de la prevalencia de cada alteración metabólica en la muestra de pacientes.

La comparativa con la población normal se llevó a cabo en función de los límites del intervalo de referencia de los parámetros. Habitualmente, los servicios de bioquímica realizan el cálculo de estos límites considerando que el 95% de los pacientes en la población general sana se encuentran centrados en ese intervalo, encontrándose un 2,5% por encima y otro 2,5% por debajo (276). Aunque para realizar este cálculo del intervalo de referencia teórico podrían hipotéticamente entrar pacientes con litiasis no clínicas ni diagnosticadas de manera incidental, se consideró que este número sería muy bajo y no haría incurrir en un sesgo de clasificación.

La comparación con la población de referencia se realizó contrastando la proporción de pacientes que se encontraban por encima o por debajo del intervalo de referencia con respecto al 0,025 teórico utilizando la ley binomial (ya que no presupone normalidad en la muestra). Se consideró clínicamente relevante si la proporción de pacientes que se encontraba por encima o por debajo de los límites de la normalidad superó 0,10 (o 10%, hablando en porcentaje).

#### *5.1.4.1.3. Parathormona*

Los pacientes urolitiásicos en ocasiones presentan elevaciones de la parathormona, que pueden ir asociadas a modificaciones de los valores de calcio y fósforo, séricos y urinarios. Por esta razón, se realizó un subanálisis de aquellos pacientes que presentaron una elevación de la PTH por encima del límite superior de la normalidad, mediante t de student (previa comprobación de la normalidad de las distribuciones de las variables con y sin hiperparatiroidismo: calciuria, fosfaturia, calcemia, fosfatemia, magnesemia y magnesuria). Asimismo, se llevó a cabo un análisis de los valores de

vitamina D3 comparando los pacientes con elevación de PTH con respecto a los que no la presentaron, mediante la t de student, previa comprobación de la normalidad de las distribuciones en ambas poblaciones con el test de Kolmogorov-Smirnov.

#### *5.1.4.1.4. Síndrome metabólico*

Se calculó el número de pacientes que cumplió los criterios de la OMS para Síndrome Metabólico dentro de nuestra muestra (277), que se resumen a continuación:

Se requieren la presencia de diabetes mellitus o glucemia de ayuno anormal, más dos de los siguientes:

- Hipertensión arterial
- Dislipidemia: hipertrigliceridemia y/o disminución de HDL colesterol
- Obesidad central y/o índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m<sup>2</sup>
- Microalbuminuria

Con el fin de comprobar si existía una relación entre las variables concernientes al Síndrome Metabólico, se analizó la testosterona y el estradiol con respecto a la glucosa, los triglicéridos y el colesterol, mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

Asimismo, se compararon los niveles de estas variables con respecto a la presencia de proteinuria e hipertensión mediante t de student (o test de Kruskal-Wallis si las poblaciones no cumplían normalidad de la distribución y homogeneidad de varianzas)

Mediante test exacto de Fisher se valoró la asociación entre HTA y proteinuria.

Se evaluó también con el coeficiente de correlación de Spearman la asociación entre IMC, glucosa, colesterol y triglicéridos, y diversos parámetros séricos y urinarios.

#### *5.1.4.1.5. Comparación de las alteraciones metabólicas en función del sexo, la edad y el IMC*

El análisis comparativo de los parámetros en función del sexo se realizó mediante el test Ji cuadrado (o prueba exacta de Fisher cuando procedió- frecuencias esperadas en cada casilla menor que 5-). Se calculó mediante t de student o U de Mann-Whitney (si las distribuciones no seguían una curva normal) la diferencia entre hombres y mujeres en cuanto a densidad urinaria.

El IMC se categorizó en pacientes sin sobrepeso ( $IMC < 25$ ) y con sobrepeso ( $IMC > 25$ ). Se compararon las alteraciones metabólicas en estas dos categorías mediante el test Ji cuadrado (o prueba exacta de Fisher cuando procedió).

La edad se categorizó en “adulto joven” (<40 años), “adulto medio” (40-60 años) y “adulto tardío” (>60 años). El análisis de la asociación de las distintas categorías de la edad con la presencia de alteraciones metabólicas se realizó mediante regresión logística (significación obtenida con la prueba de la razón de verosimilitud).

Se calcularon las diferencias de volumen urinario en función de sexo y edad mediante t de student o U de Mann-Whitney (si las distribuciones no seguían una curva normal), y regresión lineal múltiple (significación obtenida con la prueba de la razón de verosimilitud), respectivamente.

Todos los análisis se realizaron asumiendo un nivel de significación del 5%, los contrastes son bilaterales. Los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS (versión 20.0; SPSS Inc, Chicago, IL).

La exposición de los resultados se realizó mediante tablas y diagramas de barras para los datos categóricos, y mediante diagramas de caja e histogramas para las variables cuantitativas.

#### *5.1.4.1.6. Características del estudio*

##### 5.1.4.1.6.1. Muestreo

De cara a la validez externa, se consideró que la muestra fue una representación de la población a estudio, es decir, los pacientes con litiasis oxalocálcica. Por tanto, de ella se puede extraer tanto la prevalencia de las características demográficas estudiadas en la población (edad, sexo e índice de masa corporal) como la prevalencia de alteraciones metabólicas en pacientes con litiasis oxalocálcica.

##### 5.1.4.1.6.2. Medición de las características demográficas y de las alteraciones metabólicas

La medición de la edad y el sexo es muy fiable. En cuanto al índice de masa corporal, se aseguró que el paciente no hubiera presentado una marcada pérdida o ganancia de peso, y se consideró esta medición como estable en un espacio de tiempo de meses.

La medición de los parámetros analizados es exacta y se asumió que fue estable en el tiempo, mientras no se realizaran cambios dietéticos o farmacológicos destinados a cambiar esta situación.

##### 5.1.4.1.6.3. Ventajas del estudio

Al realizarse sobre una muestra representativa de la población, los resultados son generalizables. Es útil en enfermedades crónicas y frecuentes, especialmente en aquellas en las que el comienzo es silente (como este caso). Tiene utilidad de cara a la planificación sanitaria, porque permite estimar el número de pacientes que serán atendidos por esta causa. Y, en definitiva, es útil en enfermedades cuyo comienzo no es fácilmente identificable (alteración metabólica).

### 5.1.4.1.6.4. Inconvenientes del estudio

Se analizan casos prevalentes, no incidentes (lo que dificulta el establecimiento de la causalidad). La exposición se mide en el momento de la selección (en general es difícil asegurar la precedencia temporal de la exposición). Ambas cosas dificultan la relación causal, como se ha comentado más arriba.

### 5.1.4.1.6.5. Valoración de sesgos de los estudios transversales

Al ser un estudio transversal, la potencial causalidad de los factores sobre la enfermedad (alteración metabólica) es muy difícil de demostrar. Debido a esto, el objetivo del estudio fue descubrir si existía una asociación estadísticamente significativa y clínicamente relevante de las variables estudiadas (IMC, sexo y edad) con la presencia de alteraciones metabólicas en los pacientes.

Se consideró muy improbable el sesgo de mala clasificación, ya que el sexo y la edad son incuestionables en un paciente, y el IMC es un cálculo matemático exacto tras dos mediciones objetivas (peso y talla), lo mismo que ocurre con la medición de los parámetros en orina y sangre.

En cuanto al sesgo de respuesta, al ser pacientes consecutivos de la consulta de litiasis, se asumió que fueron representativos de la población que queríamos estudiar (pacientes formadores de litiasis oxalocálcicas). Por el mismo motivo fue improbable el sesgo de selección.

Por otro lado, el sesgo de memoria no se pudo producir en nuestro estudio, porque las mediciones se realizaron en el momento actual, y fueron objetivas.

## **5.2. PARTE SEGUNDA: EFICACIA DEL *LEPIDIUM LATIFOLIUM* & *ORTHOSIPHON STAMINEUS* EN LOS PACIENTES CON HIPERCALCIURIA**

Por otra parte, a aquellos pacientes diagnosticados de hipercalciuria en el estudio metabólico basal (calcio urinario > 240 mg en orina de 24 horas), se les ofreció participar en un ensayo clínico.

### **5.2.1.Aspectos éticos**

#### **5.2.1.1.Normas generales y particulares para los investigadores**

Los investigadores se debían atener estrictamente a lo dispuesto en este protocolo, cumplimentando totalmente las hojas de recogida de datos, que se enviaron a su debido tiempo al promotor o a la entidad colaboradora que éste designó para analizar los datos.

El ensayo se llevó a cabo de acuerdo a las recomendaciones para ensayos clínicos y evaluación de fármacos en el hombre, que figuran en la Declaración de Helsinki (Apéndice A), revisada en Tokio, Venecia, Hong-Kong, Sudáfrica y Edimburgo (2000) y en la actual Legislación Española en materia de ensayos clínicos.

El ensayo clínico tiene la aprobación del Comité de Ética del Hospital Universitario Ramón y Cajal, con código 65/10 (Apéndice B)

#### **5.2.1.2.Consentimiento informado**

Todos los sujetos participantes, antes de iniciar el estudio, fueron informados y dieron su consentimiento por escrito. La hoja de consentimiento informado apareció en el

Apéndice C. Al voluntario se le entregó una copia de esta hoja de información para que se la llevara consigo.

Los pacientes fueron debidamente informados del propósito del estudio, los posibles riesgos que de él pueden derivarse y saber que en cualquier momento podían abandonarlo, sin perjuicio de su seguimiento y tratamiento en la consulta de litiasis.

### **5.2.1.3. Dispositivos de seguridad y confidencialidad**

La información difundida y obtenida por la puesta en marcha del presente estudio es considerada confidencial y deberá ser tratada en todo momento como tal. Los sujetos del estudio se identificaron sólo con su código de sujeto en el estudio. Tanto los investigadores responsables del ensayo clínico, como un representante del promotor o de las Autoridades Sanitarias tuvieron acceso a la información registrada a lo largo del estudio. En caso de publicación de los resultados del estudio no se revelará la identidad de los voluntarios.

### **5.2.2. Tipo de ensayo y diseño**

El ensayo clínico fue un estudio en fase II, doble ciego, comparado con placebo. El objetivo fue evaluar la eficacia del *Lepidium latifolium* y el *Othosiphon stamineus* (LI & Os), Lepisor®, en disminuir el calcio urinario en los pacientes con litiasis oxalocálcica que presentaron hipercalciuria. También se quiso comprobar el mantenimiento de este efecto con el tiempo. Por otro lado, se valoró el efecto del tratamiento sobre otros parámetros, y el perfil de seguridad del producto.

### 5.2.2.1. SELECCIÓN DE SUJETOS

La selección de los sujetos se sustentó en el trabajo anterior. Fueron seleccionados aquellos pacientes que en el estudio metabólico basal presentaron hipercalciuria, a los que se ofreció participar en el ensayo clínico.

Dentro del mismo, se observaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

#### 5.2.2.1.1. Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años con litiasis oxalocálcica que presentaron hipercalciuria.

Debían estar disponibles para realizar varias visitas al hospital y realizarse una serie de determinaciones analíticas de sangre y orina.

#### 5.2.2.1.2. Criterios de exclusión

Embarazo o planificación de quedarse embarazada durante el transcurso del estudio.

Lactancia.

Enfermedades concomitantes: hipotiroidismo, insuficiencia renal y cardiaca, infecciones genitourinarias, obstrucción de la vía biliar, úlcera gastroduodenal.

Alergias.

Otros tratamientos antilitiásicos: tiazidas, otros diuréticos...

La aparición de un cólico nefrítico desde un mes antes del estudio metabólico basal hasta la finalización del ensayo.

Ingesta de *Camelia sinensis* (té común).



### *5.2.2.1.3. Número de sujetos previsto y justificación. Tamaño de la muestra*

Consultadas las historias clínicas de pacientes con hipercalciuria pertenecientes al periodo (1977-1997) en la consulta de urolitiasis del Hospital Universitario Ramón y Cajal se ha obtenido un valor medio de calciuria en orina de 24h (media y DS) de 291 (SD 118) mg. En la población general no litiásica se conoce que el valor de la calciuria 24h es de 225 (SD 96). El objetivo de reducir la calciuria hasta niveles normales supone una diferencia entre ramas de 66 mg/24h. Dado que el diseño es balanceado, y por tanto se asume una desviación típica promedio de ambas poblaciones (litiásica y normal) de 107 mg, para que esa diferencia de 66 mg alcance significación estadística al nivel del 5% con una potencia del 80%, es preciso reclutar 43 pacientes por rama. En previsión de que un 15% máximo de pacientes se pierdan en el seguimiento, el reclutamiento se debía incrementar hasta 50 pacientes por rama para mantener la misma potencia estadística. La proporción de tratamiento activo: placebo es de 1:1.

## **5.2.2.2. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO**

### *5.2.2.2.1. Definición del tratamiento*

-*Tratamiento A:* Principio activo: 320 mg de *Lepidium latifolium* y 80 mg de *Orthosiphon stamineus*. Dos cápsulas tres veces al día.

Dosis por sujeto: 2400 mg cada día.

Vía de administración: Oral

-*Tratamiento B:* Placebo: celulosa microcristalina (Hidroxi-propil-metilcelulosa) coloreada con colorante pantone verde 94-F. Dos cápsulas tres veces al día.

Vía de administración: Oral.

Ambos Tratamientos tuvieron una duración de 4 semanas.

#### *5.2.2.2.Tratamientos concomitantes*

No existen.

#### **5.2.2.3.PROCESO DE ALEATORIZACIÓN**

Se realizó una aleatorización por parte del promotor mediante una tabla de aleatorización generada por un programa informático, siendo asignados LI & Os o placebo a cada número del 1 al 100.

El tratamiento activo y el placebo fueron envasados de manera exacta por el laboratorio Soria Natural y, según el listado de aleatorización, metidos en un sobre cerrado con el número correspondiente.

Tanto el listado de aleatorización como los sobres con la medicación se guardaron en el Servicio de Farmacia del Hospital (Unidad de Ensayos Clínicos).

La elegibilidad de los sujetos se estableció antes de la asignación del tratamiento. Ésta se realizó por riguroso orden de inclusión en el ensayo. El paciente debía acudir al Servicio de Farmacia y en ese momento se le hacía entrega del sobre con la medicación.

Si un sujeto se retiraba del estudio, su número de aleatorización no debía ser reutilizado y no se permitía reingresar en el estudio.

#### *5.2.2.3.1.Técnicas de enmascaramiento*

El enmascaramiento se efectuó mediante el empaquetado homogéneo del producto activo y el placebo.

La apertura de los sobres no se llevó a cabo hasta la finalización del ensayo, y se realizó en presencia de dos de los investigadores, del promotor del ensayo y de la Farmacéutica responsable de la unidad de ensayos clínicos del Hospital Universitario Ramón y Cajal.

#### **5.2.2.4.PERIODO DE RECLUTAMIENTO, LAVADO Y SEGUIMIENTO**

El periodo de reclutamiento fue de 30 meses.

No hubo periodo de lavado al recibir cada paciente un sólo tipo de medicación (LI & Os o placebo).

El periodo de seguimiento de cada paciente fue de 4 meses.

#### **5.2.2.5.CRITERIOS DE RETIRADAS Y ANÁLISIS DE LAS MISMAS**

El paciente podía suspender su participación en el estudio en cualquier momento que lo deseara. A su juicio y criterio, el médico investigador podía también decidir la retirada de un paciente del ensayo si éste no cumplía las normas del protocolo. Fue también razón de abandono el desarrollo de toxicidad a alguno de los fármacos en investigación y el desarrollo de litiasis y cualquier acontecimiento adverso.

Para evitar sesgos los pacientes retirados por litiasis o acontecimientos adversos fueron incluidos en los análisis estadísticos siguiendo una estrategia LOCF (Last Observation Carried Forward), de forma que las últimas valoraciones efectuadas justo antes de la circunstancia de retirada son utilizadas para el análisis estadístico.

## 5.2.3.Desarrollo del estudio y evaluación de la respuesta

### 5.2.3.1.Protocolo de trabajo

#### 5.2.3.1.1.Visitas

En la primera visita, los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y que aceptaron la participación en el ensayo, firmaron el consentimiento informado y se les indicó acudir al Servicio de Farmacia del Hospital, donde se les entregó el sobre cerrado con el tratamiento activo o placebo.

El tratamiento fue administrado durante cuatro semanas. Se recomendó realizar una actividad habitual, sin indicación alguna acerca de ingesta hídrica o dieta. Se indicó a los pacientes acudir con los blíster vacíos una vez terminado el tratamiento, con el fin de obtener una medición indirecta de la adhesión al tratamiento. Durante este período se realizaron varias visitas según el siguiente esquema:

	Basal	Semana IV	Semana XII	Semana XVI
<b>Consentimiento informado</b>	X			
<b>Historia clínica</b>	X			X
<b>Exploración física<sup>1</sup></b>	X			X
<b>Prueba de embarazo (mujeres)</b>	X			
<b>Análisis de orina de 24 h</b>	X	X	X	X
<b>Criterios de inclusión</b>	X			
<b>Determinaciones de laboratorio<sup>2</sup></b>	X	X	X	X
<b>Administración de fármacos</b>	X			
<b>Evaluación efectos adversos</b>		X		

Tabla 5: Esquema de visitas durante el ensayo clínico.

1 Incluye frecuencia cardiaca y tensión arterial.

2 Incluye monitorización hematológica, bioquímica.

### *5.2.3.1.2. Instrumentos para el diagnóstico*

Las muestras de sangre se extrajeron mediante flebotomía convencional. Las de orina fueron recogidas por los pacientes en su domicilio. La valoración del estado general de los pacientes, así como de los efectos adversos se realizó por parte del médico en las visitas sucesivas.

### *5.2.3.1.3. Descripción de los métodos para la valoración de la respuesta*

A los pacientes se les realizó un estudio metabólico a las 4 semanas del basal (tras la finalización del tratamiento), y a las 12 y 16 semanas, que incluyó análisis de parámetros bioquímicos urinarios, pH y volumen urinario, así como análisis sérico de diversos parámetros y hormonas (según las tablas 2 y 3).

Los pacientes fueron evaluados clínicamente y se analizaron los acontecimientos adversos.

#### *5.2.3.1.3.1. Criterios de valoración y evaluación*

Se realizó un seguimiento de la calciuria como variable principal: basal, 4, 12 y 16 semanas contadas desde el análisis basal. Asimismo, se hizo un seguimiento de las variables secundarias: oxaluria, citraturia y PSA-t en varones y estradiol en mujeres, así como de otros parámetros, entre ellos de función hepática, prostática, gástrica, metabólica y tiroidea (parámetros de seguridad). También se analizó la presencia de litiasis de nueva aparición y los efectos adversos, en los mismos periodos de tiempo.

## **5.2.4.Acontecimientos adversos**

### **5.2.4.1.Información mínima a especificar**

El equipo investigador formalizó un seguimiento de los posibles acontecimientos adversos que surgieron a lo largo del estudio, recogiendo el momento de aparición, su duración, intensidad, curso y desenlace, a fin de realizar una evaluación de la relación de causalidad entre el acontecimiento adverso y el medicamento.

La recogida de los acontecimientos adversos se concretó mediante una pregunta genérica del tipo: ¿ha notado algo desde la toma de la medicación?; o la notificación espontánea del paciente.

#### *5.2.4.1.1.Parámetros de seguridad*

La toma del principio activo se limitó a 4 semanas, por ser el tiempo reconocido con efectos farmacológicos y con el menor número de efectos secundarios (219), que se controlaron con los parámetros de seguridad.

#### *5.2.4.1.2.Embarazo*

El *Orthosiphon stamineus* no debe usarse durante el embarazo debido a la ausencia de datos que avalen su seguridad. Pertenece a la Categoría B, lo que implica que se han realizado estudios sobre varias especies de animales, utilizando dosis varias veces superiores a las humanas, sin que se hayan registrado efectos embriotóxicos o teratógenos. Sin embargo, no se han realizado ensayos clínicos en seres humanos, por lo que el uso del *Orthosiphon stamineus* sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras.

#### 5.2.4.1.3.Lactancia

El *Orthosiphon stamineus* no debe usarse durante la lactancia debido a la ausencia de datos que avalen su seguridad. Se ignora si los componentes del *Orthosiphon stamineus* son excretados en cantidades significativas con la leche materna, y si ello pudiese afectar al niño. Se recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración del *Orthosiphon stamineus*. Los glucosinolatos presentes en el *Lepidium latifolium*, así como sus compuestos de degradación pueden pasar en pequeñas proporciones a la leche materna, influyendo especialmente en su sabor, por ello se debe evitar su ingestión durante la lactancia (278).

#### 5.2.4.1.4.Advertencias y precauciones especiales de uso

Insuficiencia renal. El *Orthosiphon stamineus* debe usarse con precaución en el tratamiento de edemas asociados a insuficiencia renal.

Insuficiencia cardiaca. El *Orthosiphon stamineus* debe usarse con precaución en el tratamiento de edemas asociados a insuficiencia cardiaca.

Obstrucción de las vías biliares. El *Orthosiphon stamineus* debe usarse con precaución en caso de obstrucción de las vías biliares.

Úlcera gastroduodenal: los taninos y principios amargos presentes en el *Orthosiphon stamineus* inducen un aumento de la secreción cloropéptica. Para paliar estas posibles molestias gástricas, el medicamento se presenta encapsulado y se recomienda ingerirlo con abundante líquido (278–280).

#### 5.2.4.1.5.Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han descrito interacciones medicamentosas (278–280).

#### *5.2.4.1.6.Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria*

No se han descrito (278–280).

#### *5.2.4.1.7.Reacciones adversas*

No se han descrito reacciones adversas a las dosis terapéuticas recomendadas.

La DL50 (dosis que mata al 50% de animales a los que se administra) en ratas ha sido estimada en 3000 mg/kg. Carece de efectos hepatotóxicos o nefrotóxicos (281).

#### *5.2.4.1.8.Interacciones*

Se ha descrito hepatotoxicidad aguda por las mezclas de *Orthosiphon stamineus* y *Camelia Sinensis* (té común) (282).

### **5.2.4.2.Criterios de imputabilidad e intensidad de los acontecimientos adversos**

Los acontecimientos adversos se clasificaron en base a su relación de causalidad con el fármaco, de acuerdo con el Algoritmo de Karch y Lasagna (1977) (283), como:

*-Definitiva:* Existe secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento adverso, dicho acontecimiento coincide con las



reacciones adversas descritas para el fármaco, mejora con la supresión del mismo y reaparece tras su readministración.

*-Probable:* Existe secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento adverso, dicho acontecimiento coincide con las reacciones adversas descritas para el fármaco y no puede ser explicado por otras alternativas.

*-Posible:* Existe secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento adverso, dicho acontecimiento coincide con las reacciones adversas descritas para el fármaco pero puede ser explicado por causas alternativas.

*-Condicional o Improbable:* Existe secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento adverso, dicho acontecimiento no coincide con las reacciones adversas descritas para el fármaco y puede ser explicado por causas alternativas.

*-No Relacionada:* No existe secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento adverso, dicho acontecimiento no coincide con las reacciones adversas descritas para el fármaco y puede ser explicado por causas alternativas.

A efectos de notificación expeditiva se consideraron como **relacionado** las categorías: definitiva, probable y posible del algoritmo de Karch y Lasagna y como **no relacionado** la categoría condicional o improbable de dicho algoritmo.

El acontecimiento adverso se clasificó también en base a su intensidad como:

- *Leve*: No causa limitación alguna para las actividades habituales. No requiere tratamiento adicional.

- *Moderado*: Causa cierta limitación de las actividades cotidianas y puede o no obligar a tomar una actitud terapéutica adicional.

- *Severo*: Produce incapacidad para realizar las actividades cotidianas y obliga a tomar una actitud terapéutica adicional.

En general deberán considerarse **acontecimientos adversos graves** todos aquellos acontecimientos adversos con una relación posible o probable con la medicación y que cumplan alguno de los siguientes criterios:

- ◆ un acontecimiento que cause el fallecimiento del voluntario o paciente
- ◆ un acontecimiento que amenaza la vida del voluntario o paciente
- ◆ un acontecimiento que requiera hospitalización o la prolongación de la hospitalización ya existente
- ◆ un acontecimiento que cause invalidez o incapacidad permanente o significativa
- ◆ una sobredosis accidental o voluntaria
- ◆ un acontecimiento que ponga en evidencia una anomalía congénita o una malformación de nacimiento y los procesos malignos
- ◆ un acontecimiento médico importante, entendiendo como tal todo acontecimiento que precise de un tratamiento intensivo urgente

Se considera un acontecimiento adverso inesperado aquella experiencia no descrita (en naturaleza, gravedad o frecuencia) en el manual del producto que en este caso es la ficha técnica vigente.

### **5.2.4.3. Procedimientos de notificación de acontecimientos adversos**

La aparición de cualquier sospecha de acontecimiento adverso grave e inesperado y posiblemente relacionado con el fármaco (reacción adversa), deberá ser comunicada inmediatamente por teléfono al monitor del estudio. En los tres días naturales siguientes al informe telefónico se debe enviar una confirmación por escrito, pormenorizada y adecuadamente evaluada del suceso al promotor, siguiendo el modelo recogido en el anexo I de la Circular 15/2001 sobre ensayos clínicos con medicamentos (apéndice D del protocolo).

En las comunicaciones iniciales y en las de seguimiento se identificará a los sujetos del ensayo mediante un número de código específico para cada uno de ellos.

El promotor debe mantener un registro detallado de todos los acontecimientos adversos que le sean comunicados por los investigadores. Estos registros se presentarán a la AEMPS y al CEIC cuando así lo soliciten.

El periodo de notificación comprenderá desde la firma del consentimiento informado hasta 28 días después de la finalización del estudio. Pasado este periodo, si el investigador tiene conocimiento de algún acontecimiento adverso grave relacionado con la medicación del estudio, deberá ponerlo en conocimiento del promotor inmediatamente.

#### ***5.2.4.3.1. Procedimientos de notificación de acontecimientos adversos graves e inesperados***

El promotor notificó a la AEMPS, Área de Ensayos Clínicos de la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano, todas las sospechas de reacciones adversas graves y a la vez inesperadas asociadas a los medicamentos en investigación según lo establecido en la normativa vigente.

El plazo máximo de notificación debía ser de 15 días, excepto cuando la sospecha de reacción adversa grave e inesperada hubiese ocasionado la muerte del sujeto, o puesto

en peligro su vida, que debía ser comunicada en los 7 días naturales después de su conocimiento, pudiendo completar la información en los 8 días siguientes.

La comunicación a la AEMPS, se realiza a través del número de fax 91 822 50 76 o mediante correo postal o entrega personal en la Unidad de Registro y Tasas de la AEMPS (Parque Empresarial Las Mercedes, edificio 8, C/ Campezo, 1. 28022 Madrid). Al CEIC del Hospital Ramón y Cajal a través del fax 91 336 88 25 / 91 336 90 16, en la dirección de correo electrónico [ceic.hrc@salud.madrid.org](mailto:ceic.hrc@salud.madrid.org) o bien directamente en la planta (- 2) Dcha, Secretaría del CEIC.

#### *5.2.4.3.2. Plan de seguimiento*

Cuando aparecía un acontecimiento adverso en un paciente del estudio, independientemente del tipo que sea: esperado, inesperado, grave e inesperado, etc. éste se debía registrar convenientemente en el cuaderno de recogida de datos y se mantenía al paciente en seguimiento hasta que el acontecimiento se considerase resuelto. Incluso si perduraba más allá del día de la última visita programada en el protocolo.

#### **5.2.5. Seguro**

Soria Natural dispone de una póliza de responsabilidad civil por seguro ajustado a Real Decreto 223/2004, (HDI HANNOVER INTERNATIONAL Nº 130/001/006595) que proporciona la compensación e indemnización a los sujetos participantes en caso de menoscabo de su salud o de lesiones que puedan producirse.

Además esta póliza cubre las responsabilidades del promotor, equipo investigador y Hospital Universitario Ramón y Cajal (Apéndice E).

## **5.2.6.Consideraciones prácticas**

### **5.2.6.1.Responsabilidades de los participantes del ensayo clínico**

El investigador se atuvo a las normas de Buena Práctica Clínica y conocía y seguía los procedimientos normalizados de trabajo del Servicio.

Toda la información recogida durante la realización del ensayo se anotó directamente en el cuaderno de recogida de datos (CRD), que se adjunta como Apéndice F.

En él se apuntaron, en cada una de las cuatro visitas, la fecha y número de aleatorización, exploración física completa, parámetros analíticos y séricos en orina de 24 horas y los datos clínicos (edad, sexo, antecedentes personales en la primera visita, y situación clínica y acontecimientos adversos en las sucesivas)

Cuando se hizo una corrección se anotó la fecha y las iniciales de la persona que lo realizó.

El personal auxiliar siguió las instrucciones dadas por el investigador en cuanto a las extracciones de muestras de sangre, su manejo y demás exploraciones complementarias.

Como se ha comentado anteriormente, previo al estudio, los pacientes debieron recibir información oral y escrita con respecto al diseño, fines del estudio y posibles riesgos que de él pudieran derivarse (Apéndice C). Si posteriormente accedían a participar en el mismo, debían firmar su consentimiento, sin que ello impidiese que en cualquier momento y por cualquier razón pudieran revocarlo y abandonar el estudio.

Los pacientes recibieron instrucciones respecto a la necesidad de respetar estrictamente las instrucciones del investigador. Se informó de la necesidad de ponerse en contacto con el investigador si durante el estudio surgía alguna incidencia, facilitándole la forma de hacerlo durante el periodo ambulatorio del estudio.

### **5.2.6.2.Desviaciones del protocolo**

El investigador presente en tales circunstancias documentó de forma completa la desviación y la razón en el CRD (Apéndice F). En el caso de que la desviación tuviera que ver con los criterios de inclusión/exclusión, el investigador contactó con el monitor clínico por teléfono a fin de informarle de tal desviación.

### **5.2.6.3.Archivo de la documentación**

Existe un archivo de documentación para todos los datos, que se conservan íntegros en papel y en soporte informático durante 15 años tras la finalización del estudio. Este archivo contiene los siguientes elementos:

1. Aprobación por el CEIC del protocolo y de la hoja de consentimiento informado.
2. Copia del impreso de consentimiento por escrito, y del protocolo aprobados con cualquier enmienda si procede.
3. Cualquier correspondencia relativa al estudio con el promotor, durante el transcurso del mismo.
4. Cualquier correspondencia con el CEIC.
5. Lista de miembros del CEIC que aprobó el protocolo del estudio.
6. Aceptación firmada del protocolo.
7. Curriculum vitae del investigador principal y de los otros investigadores que formen el equipo investigador.
8. Registro de firmas de los miembros del equipo investigador.
9. Comunicaciones de los acontecimientos adversos graves.
10. Contrato entre el promotor y el equipo investigador.
11. Lista de identidad de los voluntarios.
12. Copias de los Cuadernos de recogida de datos (CRD).

La documentación está archivada siguiendo los procedimientos normalizados de trabajo de la unidad de ensayos clínicos.

#### **5.2.6.4. Identificación de las muestras**

La medicación del estudio fue aportada por el Laboratorio Soria Natural, SA., fabricantes del producto, y se etiquetó de acuerdo a las recomendaciones del Real Decreto 223/2004.

#### **5.2.6.5. Enmiendas al protocolo**

Ni el investigador ni el monitor ni el promotor modificaron este protocolo sin obtener previamente el consentimiento de las otras partes. La modificación debía documentarse por escrito. Cualquier cambio en la actividad de investigación, excepto los necesarios para eliminar un riesgo aparente inmediato para el paciente debía ser revisado y aprobado por el CEIC antes de su implantación. El promotor debía enviar las enmiendas al protocolo a las autoridades sanitarias, y las modificaciones podían precisar la revisión y aprobación del CEIC.

#### **5.2.7. Métodos para el análisis estadístico**

Para la recogida de datos se utilizó una plantilla Excel diseñada a tal fin, que incluyó todas las variables consideradas en cada sujeto, así como todas las variables del examen metabólico (análisis plasmático y urinario) basal, y de las sucesivas visitas en el caso de que el paciente fuese incluido en el ensayo clínico. Se realizó una depuración de los datos con análisis de valores extremos de cada variable, así como de aquellas variables con valores perdidos.

El análisis se conformó bajo el principio de Intención de Tratar, de forma que todos los

pacientes incluidos en el estudio fueron analizados en el grupo al que fueron asignados en la aleatorización, independientemente del tratamiento seguido.

Para el análisis de los eventos adversos se empleó la población por protocolo, definida como todos aquellos pacientes aleatorizados que al menos hayan recibido una dosis del tratamiento asignado.

Las observaciones de las variables primarias y secundarias de los pacientes que fueron retirados del estudio, debido a un acontecimiento adverso o a la aparición de litiasis, se trataron con la estrategia LOCF (Last Observation Carried Forward), de forma que los datos que faltaban tras la retirada fueron asignados con la última observación disponible. En el caso de que el evento de retirada fuera anterior a la primera observación en el seguimiento (semana 4), ese paciente sólo pudo ser incluido en los análisis de litiasis y acontecimiento adverso.

La muestra se describe estratificada por tratamiento recibido, de forma que las variables cuantitativas fueron descritas con media y desviación típica en caso de que se ajustasen a una distribución normal, o mediante mediana y rango intercuartílico en el caso de que la distribución se alejara de la normalidad. Las variables categóricas fueron descritas como frecuencias absolutas y relativas.

El análisis de eficacia de la variable principal se realizó mediante un Análisis de la Covarianza (ANCOVA), en el que la variable dependiente fue el valor de la calciuria a las 4 semanas y como factor o variable independiente se utilizó el tratamiento asignado (experimental con el principio activo o placebo), y como covariable el valor basal de la calciuria.

Se comprobaron previamente las condiciones de aplicación de la prueba:

-Distribución normal de la variable dependiente y la covariable en los dos grupos de la variable independiente (LI & Os si o no) mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

-Homogeneidad de varianzas en los dos grupos mediante el test de Levene.

-Relación lineal de la variable dependiente y la covariable mediante gráfico de puntos y comprobación de la homogeneidad de las rectas de regresión por la variable



independiente.

-Ausencia de multicolinealidad entre la variable dependiente y la covariable, mediante el coeficiente de correlación de Pearson (si  $<0,7$ ).

En ocasiones fue preciso realizar alguna de las siguientes transformaciones de la variable para asegurar la normalidad de la misma y la homogeneidad de las varianzas a la hora de evaluar la significación estadística: arcoseno, logaritmo decimal o raíz cuadrada.

Este análisis se repitió a las 12 (M2) y 16 (M3) semanas para analizar si el efecto se mantenía en el tiempo. Las variables secundarias cuantitativas relativas a oxaluria, citraturia, PSA-total en varones y estradiol en mujeres se analizan con sendos modelos de ANCOVA, similares al caso anterior, adaptados a cada caso particular.

El resto de variables cuantitativas son analizadas en los pacientes de igual manera para valorar el efecto del LI & Os sobre las mismas.

En el caso de que no se cumplieren las condiciones para la aplicación del ANCOVA, se realizó un test de comparación de medias entre las diferencias observadas entre los grupos del M1, M2 y M3 y el M0 (paramétrico o no paramétrico según procediese).

Las variables secundarias categóricas (litiásicas y acontecimientos adversos) fueron comparadas en ambas ramas del estudio mediante pruebas de Ji cuadrado (o prueba exacta de Fisher en caso necesario).

Todos los análisis se realizaron asumiendo un nivel de significación del 5%, los contrastes fueron bilaterales. Los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS (versión 20.0; SPSS Inc, Chicago, IL)

La exposición de los resultados se presentó mediante tablas, diagramas de barra, y para los datos cuantitativos, histogramas y diagramas de caja. Para la visualización de la evolución de cada variable en el tiempo en función de la toma de LI & Os o placebo se realizaron diagramas de líneas.



## 6. **RESULTADOS**



## 6.1. PARTE PRIMERA: ALTERACIONES METABÓLICAS EN PACIENTES CON LITIASIS OXALOCÁLCICA EN LA COMUNIDAD DE MADRID

### 6.1.1. Estudio descriptivo de las alteraciones metabólicas en nuestra muestra

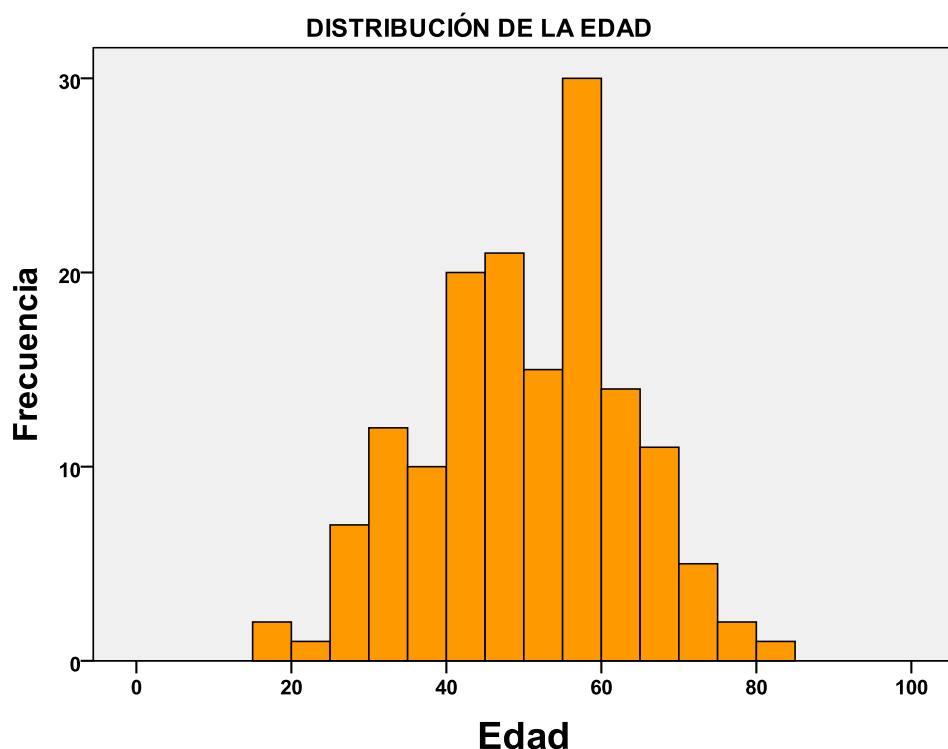
Se realizaron un total de 151 análisis metabólicos basales.

Los análisis fueron realizados entre el 07/11/2011 y el 22/09/2014.

#### 6.1.1.1. Características basales de la muestra

Las características demográficas basales de los pacientes se describen a continuación.

##### 6.1.1.1.1. Distribución de la edad:



Gráfica 1: Histograma de frecuencias de distribución de la edad. Media 50,36 (DE 12,98).

La distribución de la edad en la muestra se observa en la gráfica 1. Presenta una distribución normal (Kolmogorov-Smirnov  $Z= 0,774$   $p=0,587$ ) La mediana de edad de los pacientes fue de 51 años (18,6-84,8).

La categorización de la edad se muestra en la tabla 6.

<b>Categorías</b>	<b>N</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Adulto joven (&lt;40 años)</b>	32	21,2%
<b>Adulto medio (40-60 años)</b>	86	57%
<b>Adulto tardío (&gt;60 años)</b>	33	21,9%
<b>Total</b>	151	100%

Tabla 6: Categorización de la edad, frecuencias absolutas y porcentajes.

#### *6.1.1.1.2. Distribución del sexo:*

La distribución del sexo se muestra en la tabla 7.

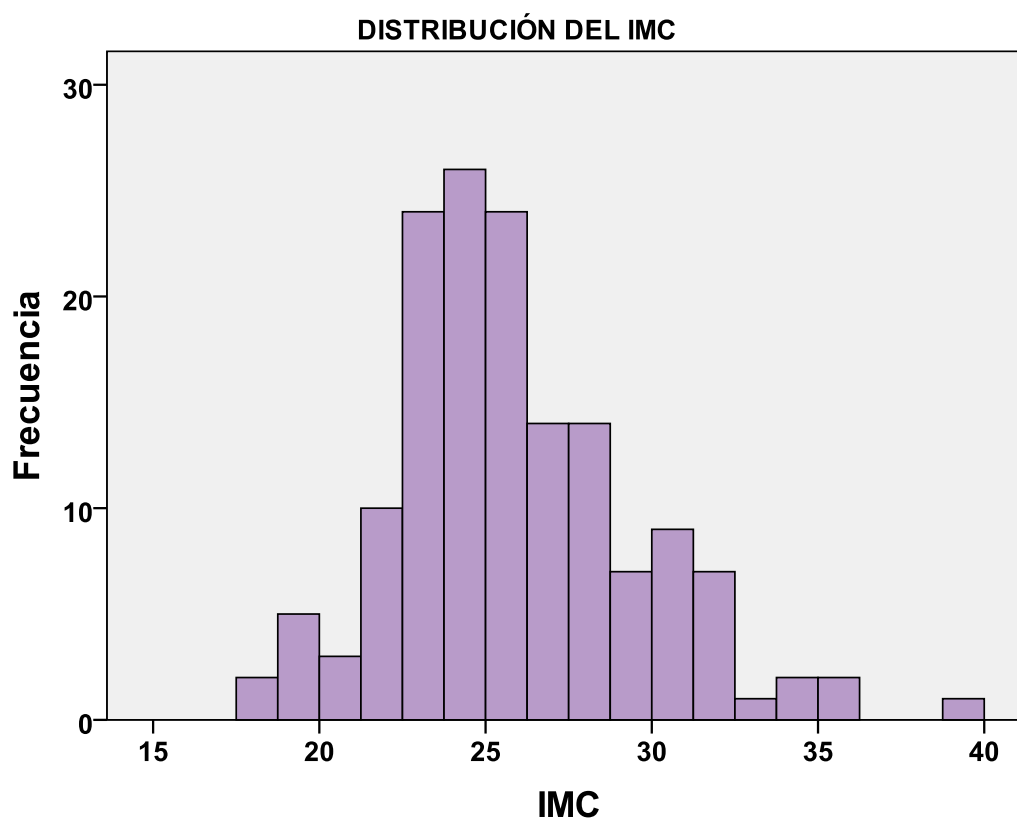
	<b>N</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Mujeres</b>	53	35,1%
<b>Varones</b>	98	64,9%
<b>Total</b>	151	100%

Tabla 7: Distribución del sexo, frecuencias absolutas y porcentajes.

La edad media de las mujeres fue 48,3 años (DE 14,9), la edad media de los hombres fue algo mayor, 51,5 años (DE 11,8) Ambas poblaciones presentan una distribución normal (Kolmogorov-Smirnov:  $p=0,963$  y  $p=0,556$ , respectivamente).

### 6.1.1.1.3. Distribución del índice de masa corporal (IMC)

La distribución del IMC se muestra en la gráfica 2. Presentó una distribución normal (Kolmogorov-Smirnov  $Z= 1,352$   $p=0,052$ ).



Gráfica 2: Histograma de frecuencias de distribución del índice de masa corporal. Media (DE): 25,9 (3,7) años; N=151.

La categorización del IMC se muestra en la tabla 8.

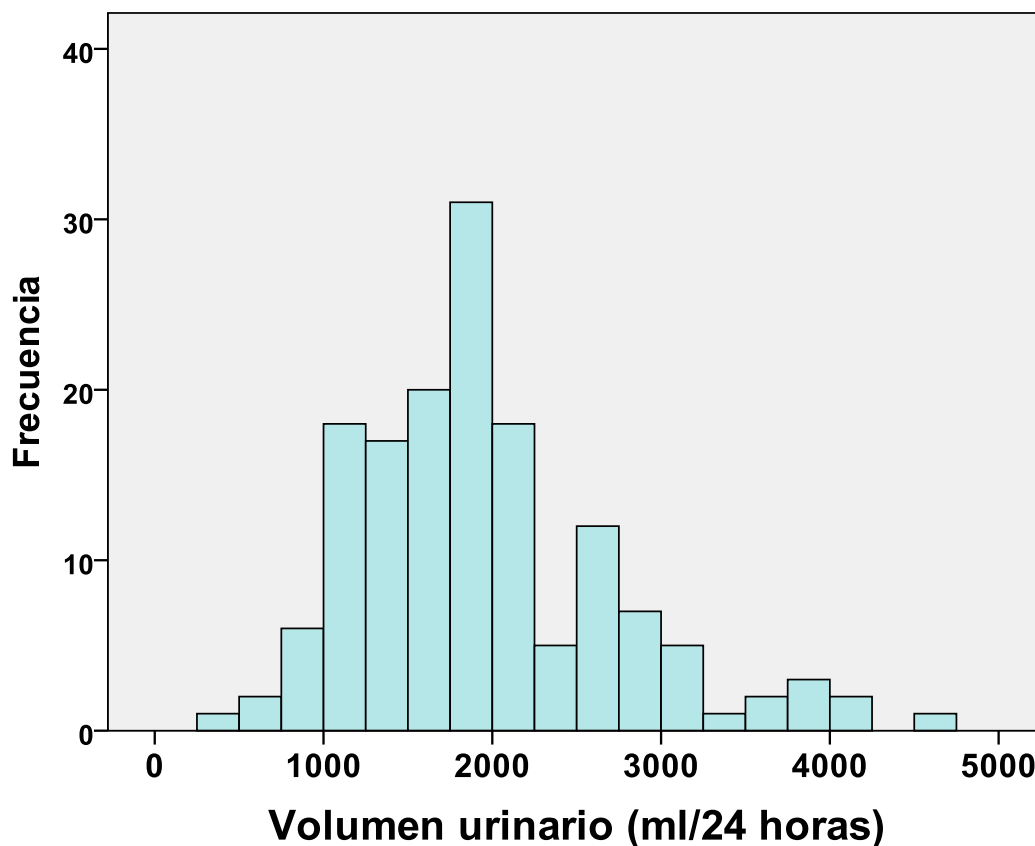
IMC	N	Porcentaje
<25 (sin sobrepeso)	70	46,4%
>25 (con sobrepeso)	81	53,6%

Tabla 8: Categorización del IMC, frecuencias absolutas y porcentajes.

Existe una correlación positiva pero débil entre la edad y el IMC (Coef= 0,425, p=0,000), es decir, a mayor edad, mayor IMC.

### 6.1.1.2. DESCRIPCIÓN DE LOS PARÁMETROS URINARIOS (orina de 24 horas)

Las características de los parámetros urinarios, volumen, densidad, pH y otros valores medidos en orina de 24 horas, se muestran a continuación.



Gráfica 3: Histograma de frecuencias del volumen urinario. Media (DE): 1944,9 (764,4) ml/24 h; N=151.

#### 6.1.1.2.1. Volumen urinario:

La distribución del volumen urinario aparece representada en la gráfica 3. La mediana fue 1860 ml/24 horas (RIC 1370-2268). La distribución fue normal ( $Z= 1,35$ ;  $p=0,053$ ) con

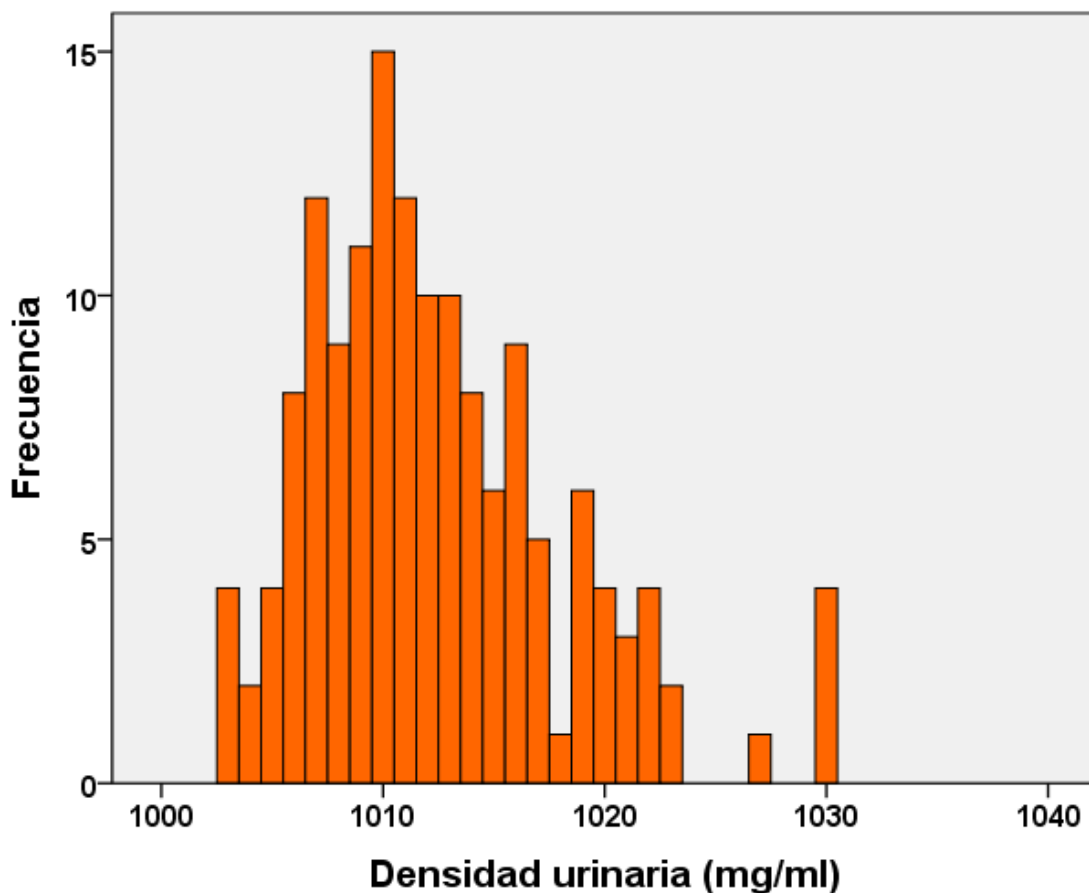


cierta tendencia a la asimetría positiva (asimetría=0,903, error estándar 0,197). Por lo tanto, existe un pequeño porcentaje de pacientes que presentó una elevada diuresis.

#### 6.1.1.2.2.Densidad:

La gráfica 4 representa la distribución de la densidad urinaria. La mediana fue 1011 (RIC 1008-1016) mg/ml.

Su distribución se ajustó, en el límite, a una ley normal ( $Z=1,36$ ;  $p=0,05$ ). También presentó una leve tendencia a la asimetría positiva (asimetría=0,932, error estándar=0,198), por lo que algún paciente se desmarcó por tener la densidad urinaria algo más elevada.

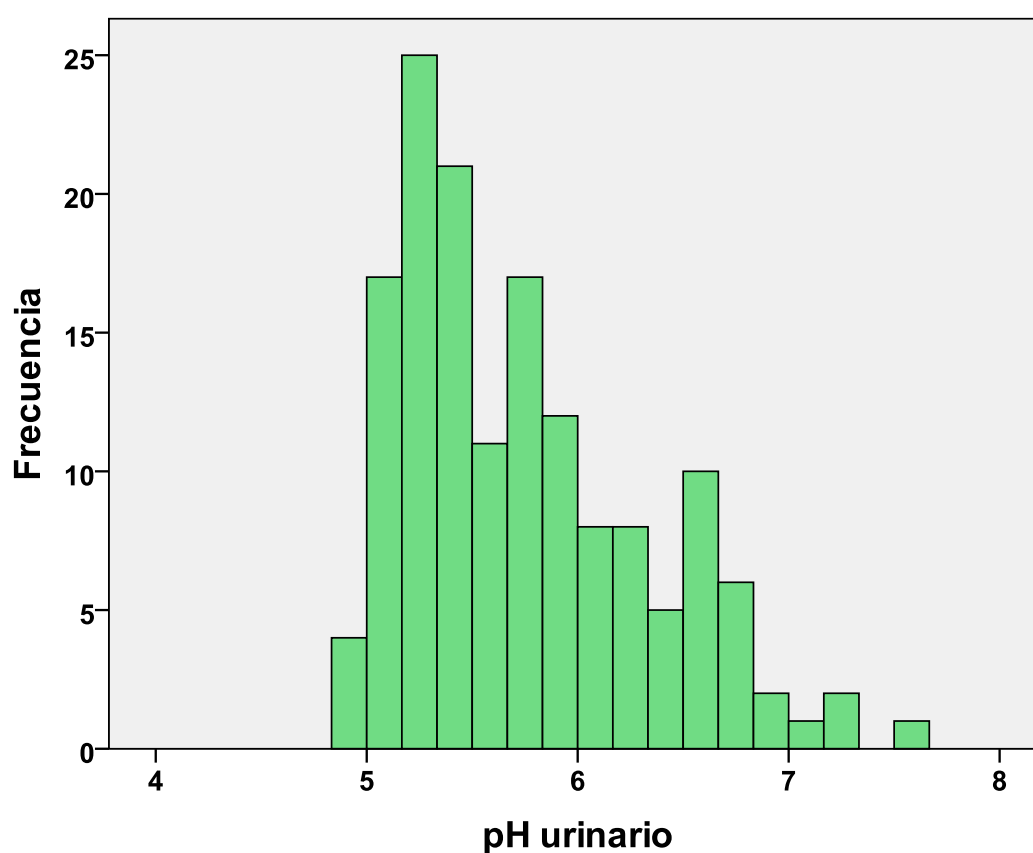


Gráfica 4: Histograma de frecuencias de la densidad urinaria. Media 1012, 4 (DE 5,7) mg/ml, N=151.

### 6.1.1.2.3.pH:

La distribución del pH urinario se muestra en la gráfica 5. La mediana fue 5,6 (RIC 5,3-6,1). Su distribución se ajustó, también en el límite, a una ley normal ( $Z= 1,34$ ;  $p=0,056$ ).

La tabla 9 muestra el porcentaje de pacientes que se encontró por encima o por debajo de los límites del intervalo de referencia.



Gráfica 5: Histograma de frecuencias del pH urinario. Media (DE): 5,74 (0,58); N=150.

Porcentaje de pacientes	
pH disminuido	44,4%
pH elevado	6%

Tabla 9: Porcentaje de pacientes con valores de pH fuera del intervalo de referencia (5,5-6,7)

#### 6.1.1.2.4. Determinaciones bioquímicas

##### 6.1.1.2.4.1. Parámetros urinarios

En la tabla 10 se describen las características de los valores de los parámetros urinarios y, en la tabla 11, los de sus cuantificaciones en orina de 24 horas.

Todos los parámetros estudiados presentaron distribuciones normales, excepto sodio, oxalato y zinc. Estas dos últimas con una marcada asimetría positiva, es decir, hay un porcentaje de pacientes que se desmarcó por presentar valores anormalmente elevados de oxaluria y zinc urinario. Esto se puede observar en la gráfica 6, en las secciones F (oxalato urinario) y K (zinc urinario).

	Mediana	P25	P75	Mínimo	Máximo
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	71,86	55,65	101,70	21,78	238,55
<b>Ácido úrico (mg/dL)</b>	28,84	20,71	40,11	9,59	72,6
<b>Fósforo inorgánico (mg/dL)</b>	45,92	33,43	61,95	10,02	118,71
<b>Calcio (mg/dL)</b>	13,13	8,38	19,53	2,14	42,05
<b>Magnesio (mg/dL)</b>	4,19	2,59	5,46	0,1	11,3
<b>Oxalato (mg/dL)</b>	0,74	0,49	1,25	0,01	7,3
<b>Citrato (mg/dL)</b>	30,02	21,13	45,36	1,1	130
<b>Urea (g/dL)</b>	34	28	41	4	97,2
<b>Sodio (mM/L)</b>	78,7	59,41	116,24	11,43	201,41
<b>Potasio (mM/L)</b>	29,43	21,89	37,3	8,27	80,1
<b>Zinc (µg/dL)</b>	22,54	10,05	39,78	0	331,98

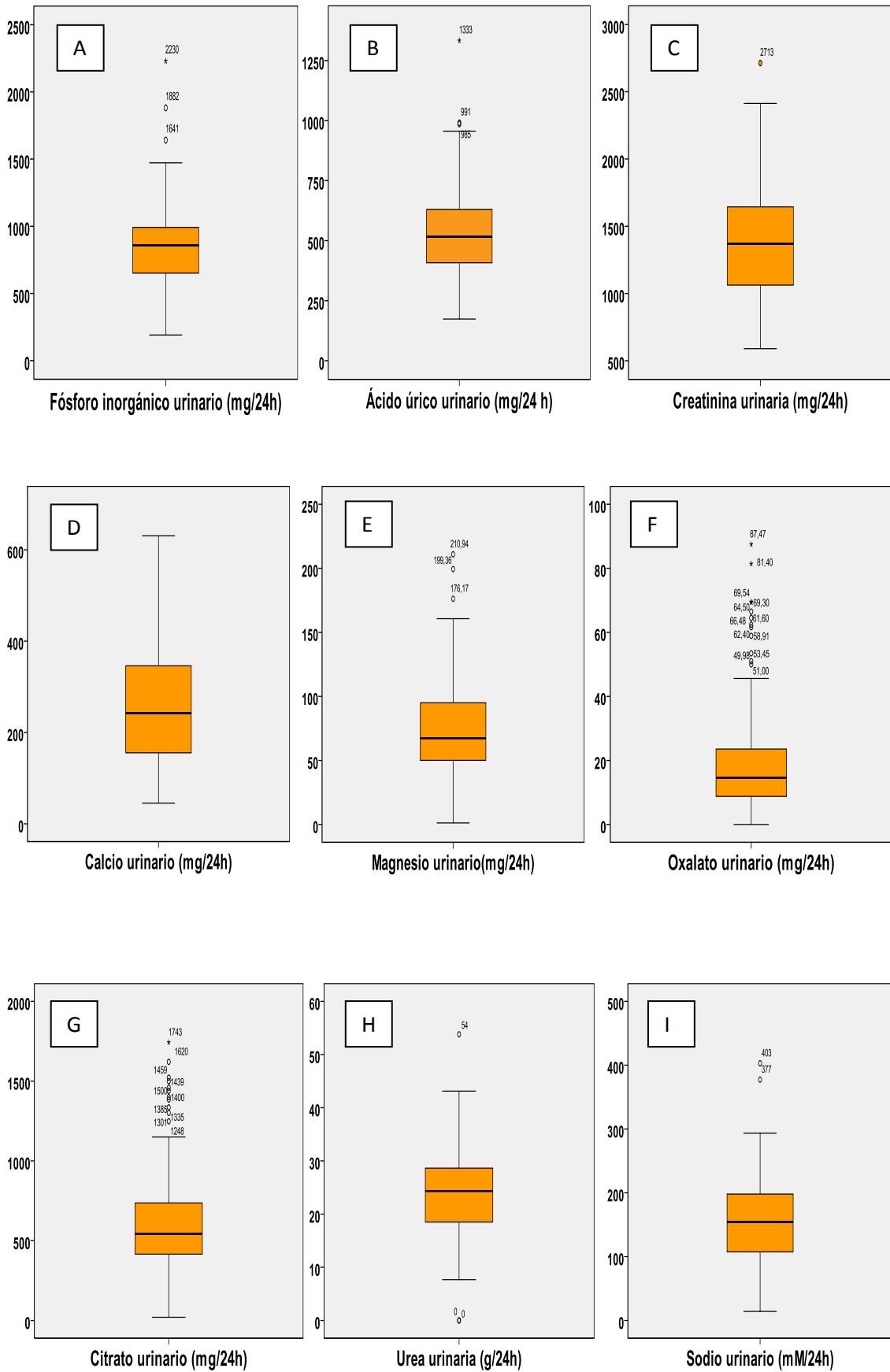
Tabla 10: Características descriptivas de los parámetros urinarios.

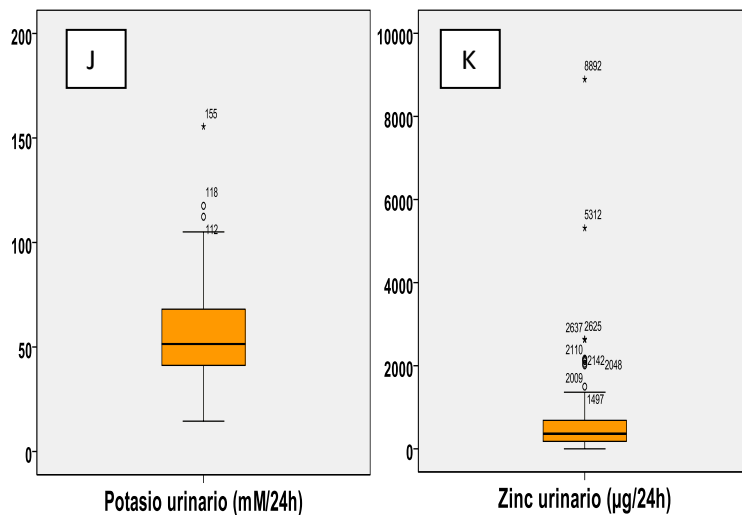
6.1.1.2.4.2. Cuantificaciones de los parámetros en orina de **24 horas**:

	Mediana	P25	P75
<b>Creatinina (mg)</b>	1369,71	1060,02	1644,8
<b>Ácido úrico (mg)</b>	516,39	406,68	634,28
<b>Fósforo inorgánico (mg)</b>	857,37	650,93	992,25
<b>Calcio (mg)</b>	242,39	153,44	346,8
<b>Magnesio (mg)</b>	67,31	49,71	95,16
<b>Oxalato (mg)</b>	14,57	8,79	23,61
<b>Citrato (mg)</b>	542,62	415,21	737,15
<b>Urea (g)</b>	24,33	18,48	28,66
<b>Sodio (mM)</b>	154,24	106,81	198,69
<b>Potasio</b>	51,43 (mM)	41,03	68,1
<b>Zinc</b>	362,49 (µg)	178,34	686,93

Tabla 11: Cuantificaciones de los parámetros en orina de 24 horas.

## Resultados





Gráfica 6 (A-K): Diagramas de caja de la distribución de los parámetros urinarios.

#### 6.1.1.2.4.3. Porcentaje de pacientes con las diferentes alteraciones metabólicas en la muestra

La tabla 12 muestra el porcentaje de pacientes que se encuentra por debajo o por encima de los valores del intervalo de referencia para cada determinación.

Porcentaje de pacientes	
<b>Hipocitraturia</b>	84,7%
<b>Hiper calciuria</b>	51,7%
<b>Hipomagnesuria</b>	39,7%
<b>Hipouricosuria</b>	31,8%
<b>Hipofosfaturia</b>	21,2%
<b>Exceso urea urinaria</b>	18,7%
<b>Hiperfosfaturia</b>	11,9%
<b>Hiperoxaluria</b>	11,8%

## Resultados

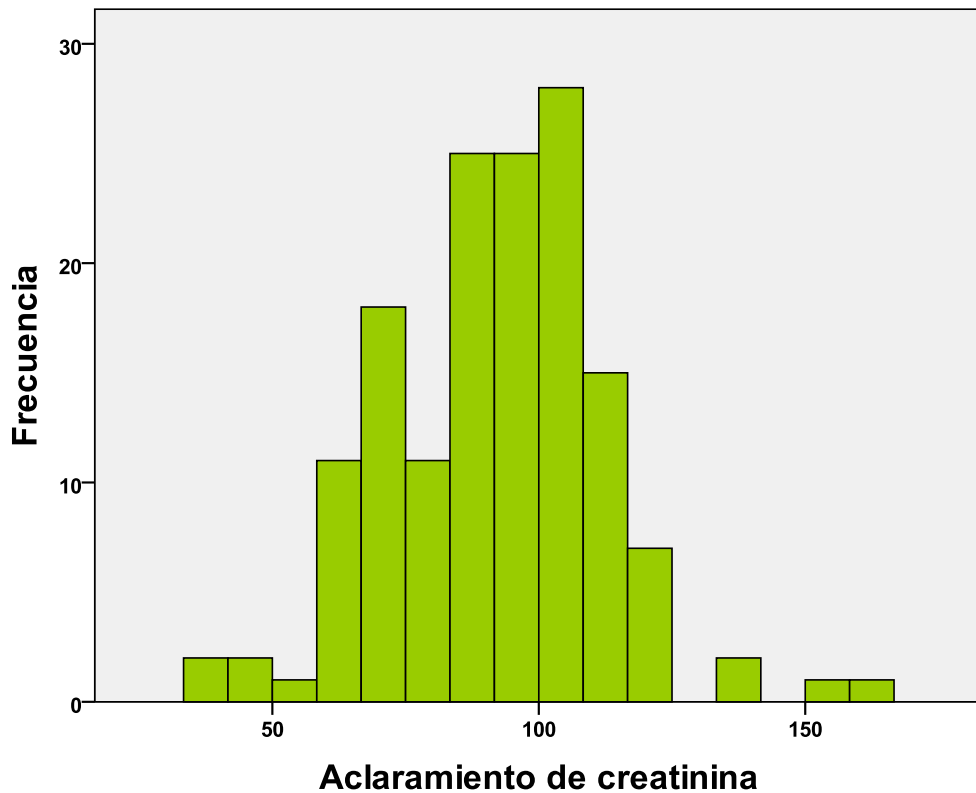
<b>Hipernatriuria</b>	10,7%
<b>Hipercreatininuria</b>	6%
<b>Disminución urea urinaria</b>	5,3%
<b>Hipopotasuria</b>	4,7%
<b>Hipermagnesuria</b>	3,3%
<b>Hiponatriuria</b>	2,7%
<b>Hiperuricosuria</b>	2,6%
<b>Hipocreatininuria</b>	0,7%
<b>Hiperpotasuria</b>	0,7%

Tabla 12: Porcentaje de pacientes con valores fuera del intervalo de referencia.

### 6.1.1.3. Aclaramiento de creatinina

La gráfica 7 representa la distribución del aclaramiento de creatinina en la muestra de pacientes.

Los resultados del aclaramiento de creatinina se ajustaron a una distribución normal ( $Z=0,684$  ;  $p=0,738$ ). Existen 5 pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 60 ml/min.



Gráfica 7: Histograma de frecuencias del aclaramiento de creatinina. Media (DE): 91,4 (20,0); N=149.

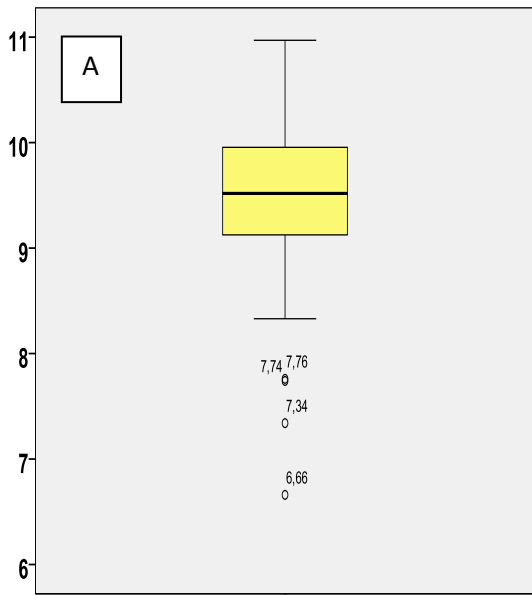
#### 6.1.1.4. DESCRIPCIÓN DE LOS PARÁMETROS SÉRICOS

La gráfica 8 (A-H) muestra la distribución de los valores séricos mediante diagramas de caja. La creatinina, el calcio, el magnesio y el ácido úrico presentaron distribuciones normales ( $Z=0,937$ ,  $p=0,344$ ;  $Z=0,785$ ,  $p=0,568$ ;  $Z=0,603$ ,  $p=0,861$  y  $Z=1,19$ ,  $p=0,118$ ; respectivamente), y el fósforo, sodio, potasio y zinc presentaron distribuciones no normales ( $Z=1,43$ ,  $p=0,033$ ;  $Z=1,73$ ,  $p=0,005$ ;  $Z=1,52$ ,  $p=0,02$  y  $Z=1,84$ ,  $p=0,002$ , respectivamente)

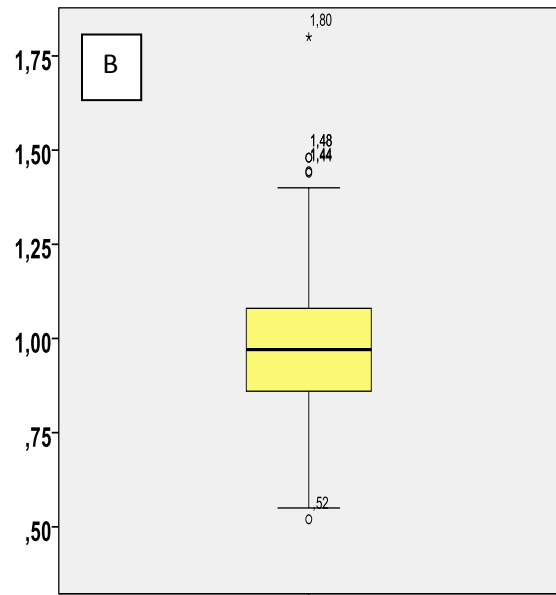
Todos los pacientes presentaron una creatinina normal, excepto ocho con una elevación leve ( $< 1,5$  mg/dl) y uno con una elevación más marcada: 1,8 mg/dl. El porcentaje de pacientes que mostraron valores por encima o por debajo de los límites del intervalo de referencia se reflejan en la tabla 13.



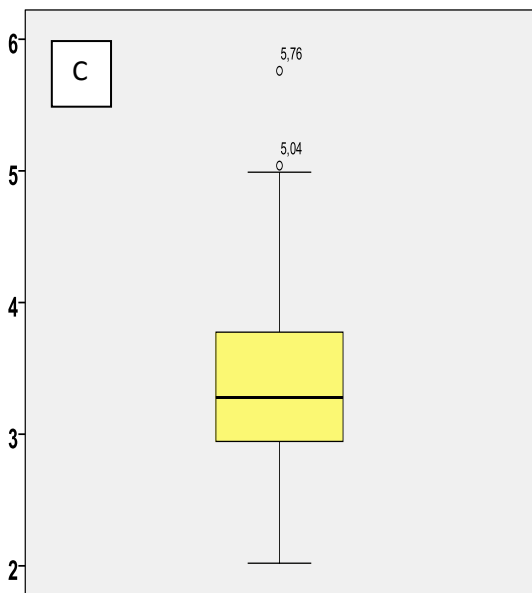
## Resultados



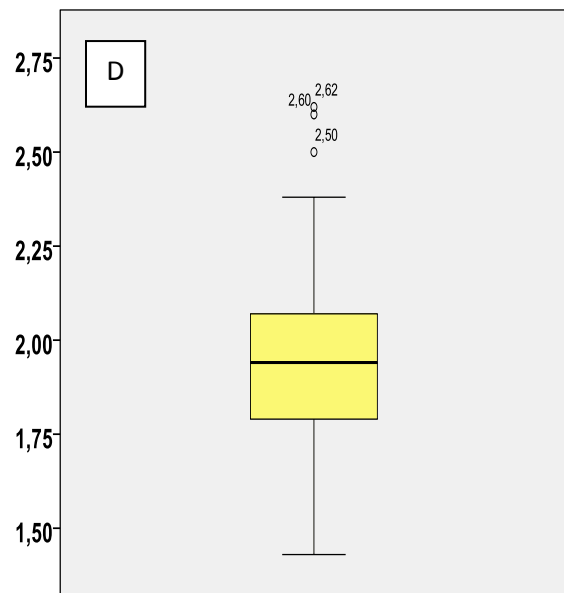
Calcio sérico (mg/dL)



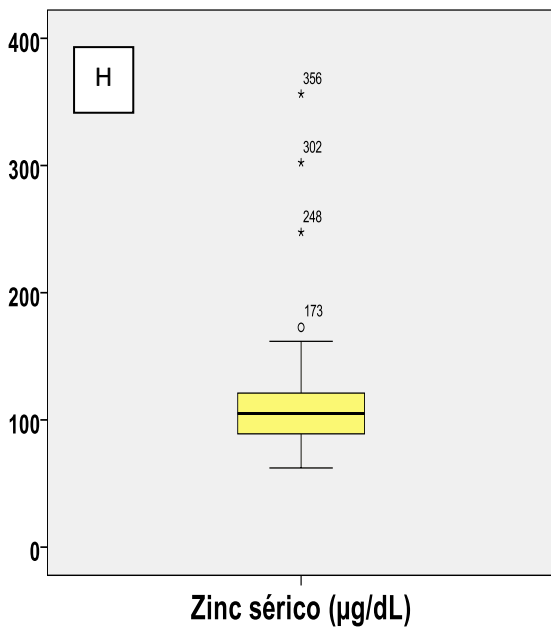
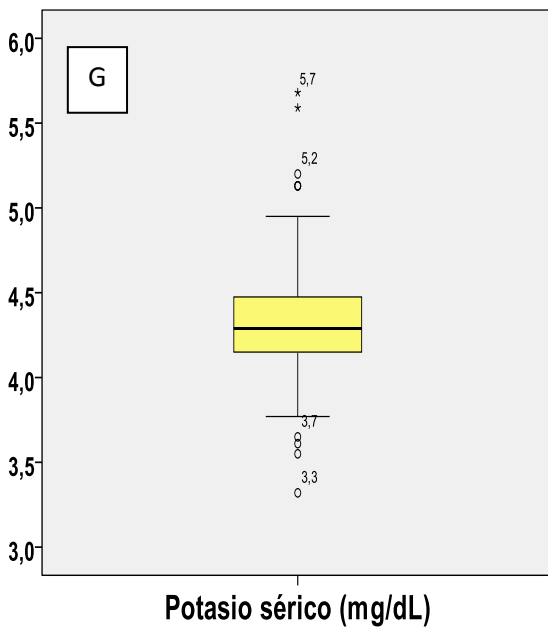
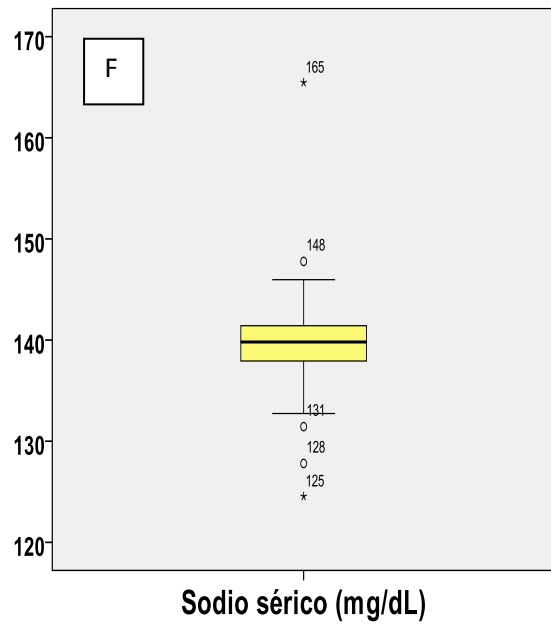
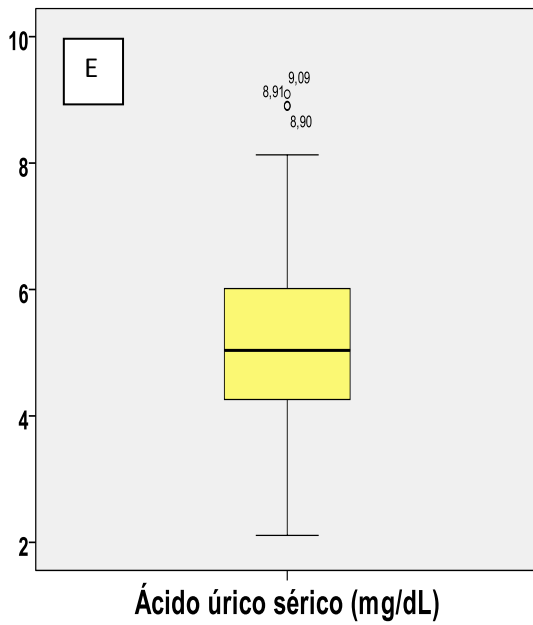
Creatinina sérica (mg/dL)



Fósforo inorgánico (mg/dL)



Magnesio sérico (mg/dL)



Gráfica 8 (A-H): Representación gráfica de los parámetros séricos mediante diagramas de caja. A) Mediana 9,52 (RIC 9,12-9,96), B) Mediana 0,97 (RIC 0,86-1,08), C) Mediana 3,28 (RIC 2,94-3,78), D) Mediana 1,94 (RIC 1,79-2,07), E) Mediana 5,04 (RIC 4,24-6,02), F) Mediana 139,8 (RIC 137,9-141,5), G) Mediana 4,29 (RIC 4,15-4,48), H) Mediana 105,10 (RIC 88,85-121,12)

## Resultados

	Porcentaje de pacientes
<b>Hiperzinquemia</b>	44,2%
<b>Hipomagnesemia</b>	23,8%
<b>Hipocreatininemia</b>	15,2%
<b>Hipouricemia</b>	13,9%
<b>Hipofosfatemia</b>	9,9%
<b>Hipercalcemia</b>	9,3%
<b>Hipocalcemia</b>	8,6%
<b>Hipercreatininemia</b>	6%
<b>Hiperuricemia</b>	4,6%
<b>Hiponatremia</b>	4,6%
<b>Hiperfosfatemia</b>	4%
<b>Hipozinquemia</b>	2,7%
<b>Hipernatremia</b>	2%
<b>Hipermagnesemia</b>	1,3%
<b>Hiperpotasemia</b>	1,3%
<b>Hipopotasemia</b>	0,7%

Tabla 13: Porcentaje de pacientes con valores fuera del intervalo de referencia.

		Calcio urinario	Sodio urinario	pH
<b>Calcio sérico</b>	Coef Spearman	0,135	0,074	0,095
	Sig (bilateral)	0,099	0,368	0,249
<b>Fósforo urinario</b>	Coef Spearman	-0,129	0,447	-0,175
	Sig (bilateral)	0,114	0,000	0,092
<b>Ácido úrico sérico</b>	Coef Spearman	-0,049	0,064	-0,110
	Sig (bilateral)	0,549	0,435	0,182
<b>Ácido úrico urinario</b>	Coef Spearman	0,399	0,534	-0,083
	Sig (bilateral)	0,000	0,000	0,313
<b>Potasio urinario</b>	Coef Spearman	0,190	0,328	0,096
	Sig (bilateral)	0,020	0,000	0,246
<b>Magnesio urinario</b>	Coef Spearman	0,500	0,382	-0,003
	Sig (bilateral)	0,000	0,000	0,969
<b>Creatinina urinaria</b>	Coef Spearman	0,345	0,471	-0,079
	Sig (bilateral)	0,000	0,000	0,339
<b>Oxalato</b>	Coef Spearman	0,099	0,249	0,016
	Sig (bilateral)	0,237	0,003	0,849
<b>Citrato</b>	Coef Spearman	0,190	0,195	0,071
	Sig (bilateral)	0,023	0,020	0,398
<b>Volumen urinario</b>	Coef Spearman	0,186	0,303	0,104
	Sig (bilateral)	0,022	0,000	0,203

## Resultados

<b>Calcio urinario</b>	Coef Spearman		0,335	0,088
	Sig (bilateral)		0,000	0,285
<b>Sodio urinario</b>	Coef Spearman	0,335		0,024
	Sig (bilateral)	0,000		0,767
<b>pH</b>	Coef Spearman	0,088	0,024	
	Sig (bilateral)	0,285	0,767	

Tabla 14: Correlaciones entre calcio urinario, sodio urinario y pH y diversos parámetros analíticos

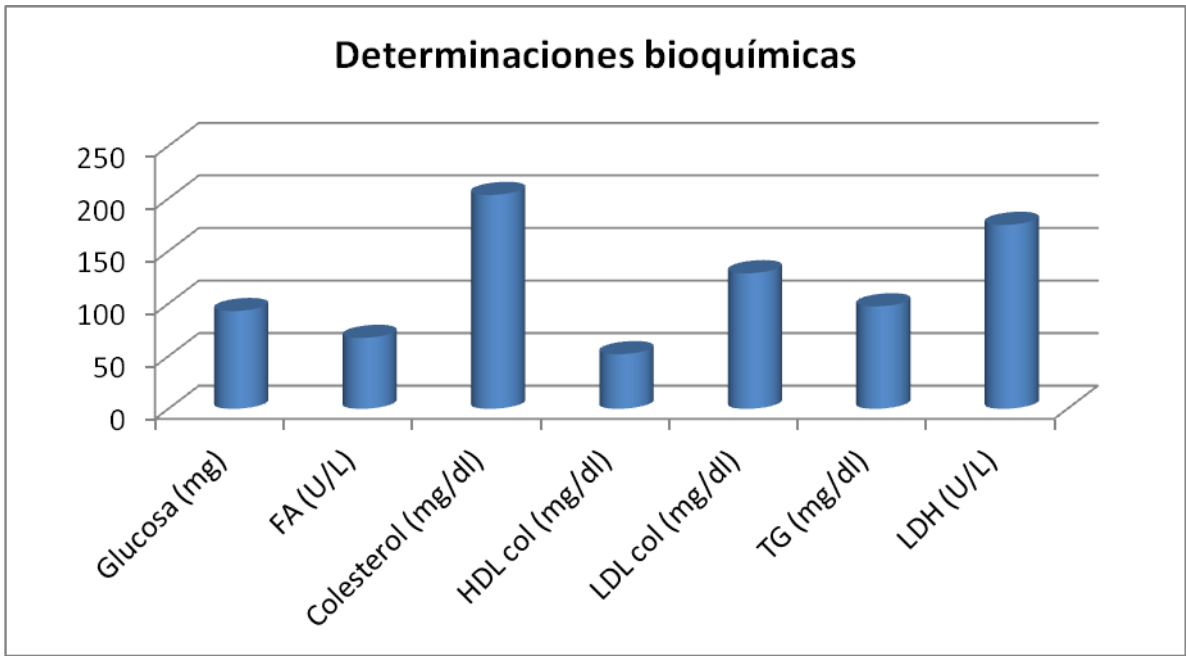
Las correlaciones existentes entre el calcio urinario, sodio urinario y pH urinario y otros parámetros séricos y urinarios se reflejan en la tabla 14. El calcio urinario presentó una correlación positiva débil con el ácido úrico urinario, la creatinina urinaria y el sodio urinario, positiva escasa o nula con el potasio urinario, el citrato y el volumen urinario, y positiva moderada con el magnesio urinario.

El sodio urinario presentó una correlación positiva escasa o nula con el oxalato y el citrato, positiva débil con el fósforo urinario, el potasio urinario, el magnesio urinario, la creatinina urinaria, el volumen urinario y el calcio urinario, y moderada con el ácido úrico urinario.

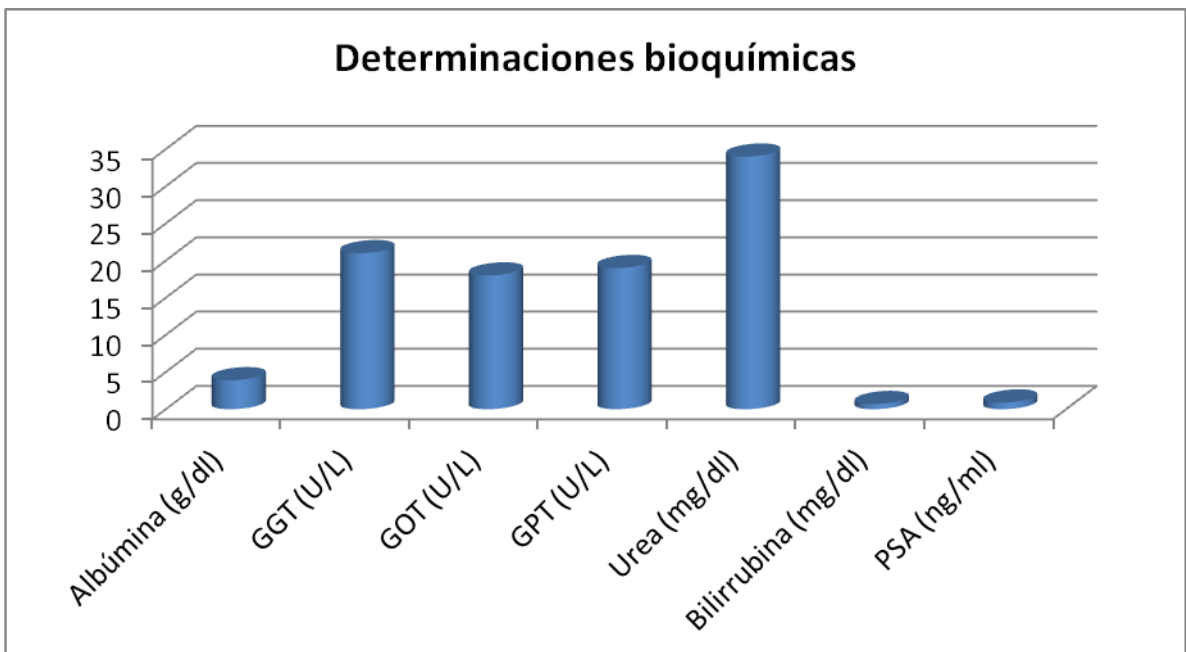
El pH no mostró correlación con ninguna de las variables estudiadas.

### *6.1.1.4.1. OTRAS DETERMINACIONES SÉRICAS*

Las gráficas 9 y 10 agrupan los resultados de un conjunto de parámetros séricos estudiados. La distribución de muchos de estos parámetros no se ajustó a una curva normal, por lo tanto se realizó el análisis de las medianas de los valores.



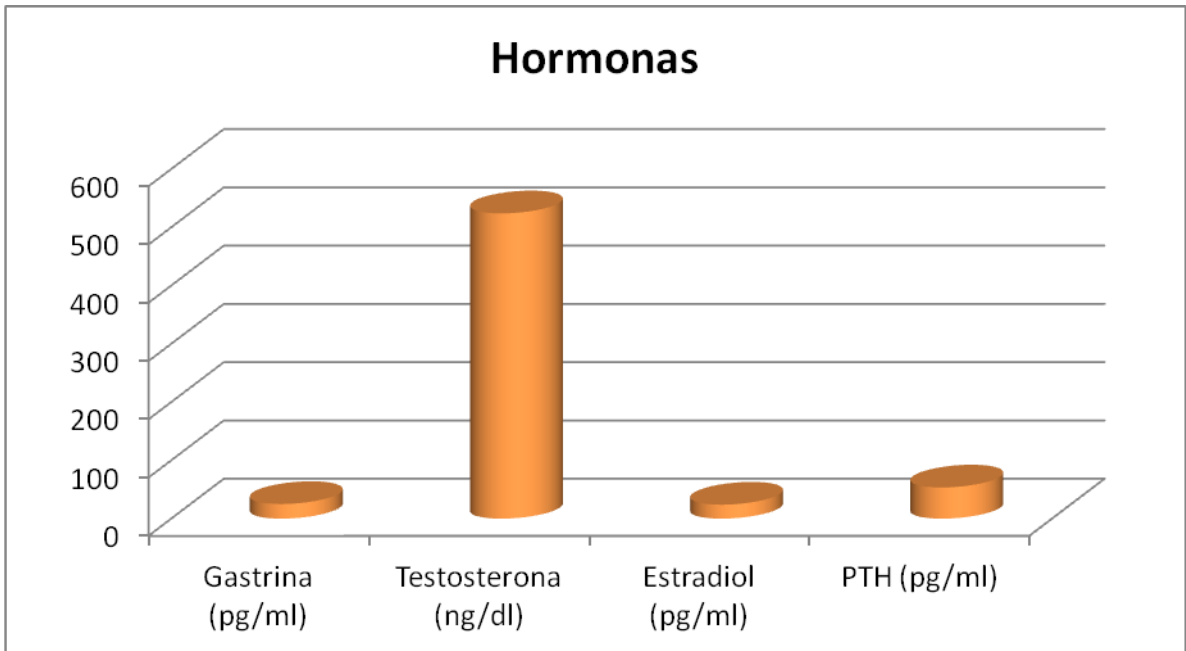
Gráfica 9: Diagrama de barras de los valores (medianas) de los parámetros séricos evaluados



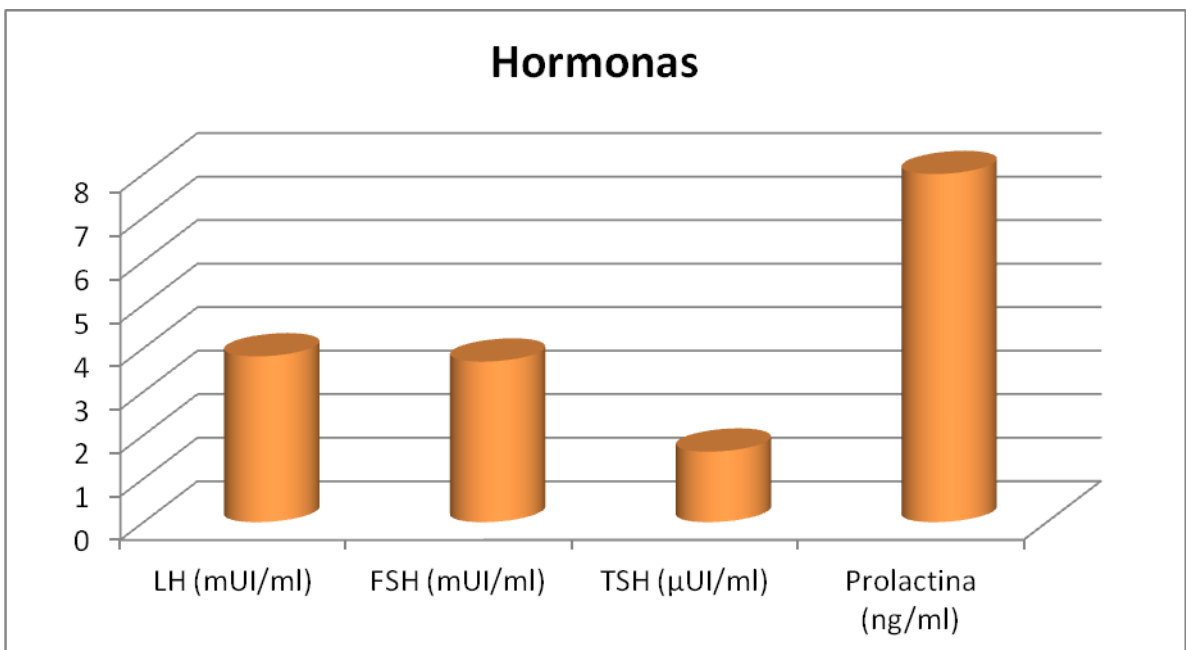
Gráfica 10: Diagrama de barras de los valores (medianas) de los parámetros séricos evaluados

6.1.1.4.2.DETERMINACIONES HORMONALES

La distribuciones de los parámetros hormonales tampoco se ajustaron en muchas ocasiones a una curva normal, por lo tanto, también se utilizó la mediana como medida de referencia. Estos resultados se muestran en las gráficas 11 y 12.



Gráfica 11: Diagrama de barras de los valores (medianas) de los parámetros hormonales evaluados



Gráfica 12: Diagrama de barras de los valores (medianas) de los parámetros hormonales evaluados

En la tabla 15 se describe el porcentaje de pacientes que se encontraron por debajo o por encima de los valores del intervalo de referencia de los diferentes parámetros estudiados.

Porcentaje de pacientes	
<b>Elevación PTH</b>	29,1%
<b>Hipercolesterolemia</b>	12,7%
<b>Elevación LDL colesterol</b>	12,2%
<b>Hiperglucemia</b>	11,3%
<b>Hipertrigliceridemia</b>	8%
<b>Disminución HDL colesterol</b>	2%

Tabla 15: Porcentaje de pacientes con valores fuera del intervalo de referencia.

#### **6.1.1.5. ANÁLISIS DEL PORCENTAJE DE PACIENTES CON ALTERACIONES METABÓLICAS**

El porcentaje de pacientes con alguna alteración metabólica en nuestro estudio, incluyendo iones séricos o urinarios y PTH, fue el 100%.

Con una muestra de 151 pacientes, habiendo encontrado 100% de pacientes con alguna alteración metabólica, el error de la medición, con una confianza del 95%, es de 0,5%.

El porcentaje de pacientes que presentó sólo una alteración metabólica fue el 0,7%, dos o tres alteraciones el 8,6%, cuatro el 20,5%, cinco el 19,2% y seis o más alteraciones, el 42,5%.



## 6.1.2. Análisis comparativo con la población de referencia mediante la ley binomial

Basándonos en los límites de referencia de los valores y considerando que el 95% de los pacientes en la población general sana se encuentran centrados en ese intervalo, con un 2,5% por encima y un 2,5% por debajo, se realizaron las comparaciones que siguen a continuación.

### 6.1.2.1. Parámetros séricos

La tabla 19 muestra la proporción de pacientes que se hallaron por encima o por debajo del intervalo de referencia, y la significación estadística resultante de realizar la comparación con la población normal sana, mediante la aplicación de la ley binomial.

Se descubrieron las siguientes alteraciones clínicamente relevantes y estadísticamente significativas: el 13,9% pacientes presentaron hipouricemia, el 23,8% hipomagnesemia, y el 44,2% hiperzinquemia.

Además, el 11,3% presentaron hiperglucemia, el 10% elevación de la urea sérica, el 24,7% elevación de GGT, y el 12,7% presentaron hipercolesterolemia, con un el 12,2% de pacientes con elevación de LDL-colesterol.

Parámetro	Proporción > P		Proporción < P	
	Límite Superior		Límite Inferior	
<b>Creatinina sérica</b>	0,06	0,014	0,152	0,000
<b>Ácido Úrico sérico</b>	0,046	0,086	0,139	0,000
<b>Fósforo inorgánico sérico</b>	0,04	0,178	0,099	0,000
<b>Calcio sérico</b>	0,093	0,000	0,086	0,000

<b>Magnesio sérico</b>	0,013	0,269	0,238	0,000
<b>Sodio sérico</b>	0,02	0,477	0,046	0,086
<b>Potasio sérico</b>	0,013	0,269	0,007	0,107
<b>Zinc sérico</b>	0,442	0,000	0,027	0,502
<b>Glucosa sérica</b>	0,113	0,000	0,013	0,273
<b>Urea sérica</b>	0,1	0,000	0,013	0,273
<b>Albúmina sérica</b>	0,007	0,113	0,061	0,013
<b>Proteínas totales</b>	0,007	0,109	0,04	0,175
<b>Bilirrubina total</b>	0,067	0,005	0,007	0,109
<b>GOT</b>	0,007	0,109	0,000	0,022
<b>GPT</b>	0,047	0,084	0,000	0,022
<b>GGT</b>	0,247	0,000	0,000	0,022
<b>LDH</b>	0,034	0,317	0,06	0,013
<b>Fosfatasa alcalina</b>	0,013	0,273	0,013	0,273
<b>Colesterol</b>	0,127	0,000	0,000	0,022
<b>HDL colesterol</b>			0,02	0,498
<b>LDL colesterol</b>	0,122	0,000		
<b>Triglicéridos</b>	0,08	0,000	0,000	0,022
<b>PSA</b>	0,021	0,562		
<b>TSH</b>	0,014	0,282	0,014	0,282

Tabla 19: Análisis comparativo de la muestra con la población de referencia realizado mediante la ley binomial. Parámetros séricos.

### 6.1.2.2. Parámetros urinarios

En la tabla 20 se resumen los resultados de los parámetros urinarios mostrando la proporción de pacientes que se encontraron por encima o por debajo del intervalo de referencia y la significación estadística resultante de aplicar la comparación con la población normal sana mediante la ley binomial.

Se encontraron las siguientes alteraciones clínicamente relevantes y estadísticamente significativas: el 44,7% de los pacientes presentaron pH urinario bajo, el 31,8% hipouricosuria, el 11,9% hiperfosfaturia, el 21,2% hipofosfaturia, el 51,7% hipercalcemia, el 39,7% hipomagnesuria, el 10,7% hipernatriuria, el 18,7% exceso de urea en orina, el 84,7% hipocitraturia, y el 11,8% hiperoxaluria.

Parámetro	Proporción > Límite Superior	P	Proporción < Límite Inferior	P
<b>pH urinario</b>	0,06	0,014	0,447	0,000
<b>Creatinina urinaria</b>	0,06	0,014	0,007	0,107
<b>Ácido úrico urinario</b>	0,026	0,523	0,318	0,000
<b>Fósforo inorgánico urinario</b>	0,119	0,000	0,212	0,000
<b>Calcio urinario</b>	0,517	0,000		
<b>Magnesio urinario</b>	0,033	0,327	0,397	0,000
<b>Sodio urinario</b>	0,107	0,000	0,027	0,518
<b>Potasio urinario</b>	0,007	0,109	0,047	0,084

<b>Urea urinaria</b>	0,187	0,000	0,053	0,036
<b>Citrato urinario</b>			0,847	0,000
<b>Oxalato urinario</b>	0,118	0,000		

Tabla 20: Análisis comparativo de la muestra con la población de referencia realizado mediante la ley binomial. Parámetros urinarios.

### 6.1.2.3. Parámetros hormonales

La tabla 21 muestra la proporción de pacientes con valores por encima o por debajo del intervalo de referencia y la significación estadística resultante. Se comparó con la población normal sana mediante la aplicación de la ley binomial.

Se encontraron las siguientes alteraciones clínicamente relevantes y estadísticamente significativas: 29,1% elevación de PTH y 11,6% disminución de la gastrina.

<b>Parámetro</b>	<b>Proporción &gt; P Límite Superior</b>	<b>Proporción &lt; P Límite Inferior</b>	<b>P</b>	<b>P</b>
<b>Prolactina</b>	0,052	0,000	0,093	0,088
<b>Testosterona</b>	0,084	0,074	0,003	0,010
<b>PTH</b>	0,291	0,007	0,000	0,107
<b>Gastrina</b>	0,054	0,116	0,032	0,000
<b>LH (varones)</b>	0,052	0,021	0,096	0,562
<b>LH (mujeres)</b>	0,000	0,039	0,275	0,366
<b>FSH (varones)</b>	0,052	0,00	0,096	0,086
<b>FSH (mujeres)</b>	0,000	0,039	0,275	0,366

<b>Estradiol (varones)</b>	0,021	0,562	0,082	0,003
<b>Estradiol (mujeres)</b>	0,039	0,366	0,078	0,039

Tabla 21: Análisis comparativo de la muestra con la población de referencia realizado mediante la ley binomial. Parámetros hormonales.

### 6.1.3. Subanálisis de pacientes con elevación de parathormona

Los pacientes con la PTH elevada, mostraron valores hasta un máximo de 100 pg/ml, excepto 3. El mayor de estos últimos alcanzó un valor de 122,6 pg/ml.

La comparación de medias de diversos parámetros relacionados con la hormona, entre los pacientes con la PTH elevada *versus* no elevada, se muestra en la tabla 16. Se comprobó previamente la normalidad en todas las distribuciones.

En este caso, se observó que la elevación de PTH se asoció a una disminución leve del fósforo sérico (aunque ambas determinaciones medias se encontraron dentro de los límites de la normalidad).

En los pacientes que presentaron aumento de PTH, la media de vitamina D3 fue 17,74 ng/ml. Este valor se encuentra por debajo del límite inferior de la normalidad para la Vitamina D3, que es 19,1 ng/ml. En los que no presentaron aumento de PTH, el valor medios de vitamina D3 fue 23,08 ( $p=0,136$ ) ng/ml. Es decir, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, los niveles medios de vitamina D3 fueron menores en aquellos pacientes que presentaron elevación de PTH.

Variable	Media (PTH elevada)	Media (PTH no elevada)	p
<b>Calcio sérico</b>	9,57	9,47	0,381
<b>Fósforo inorgánico sérico</b>	3,13	3,48	0,001*

<b>Calcio urinario 24 h</b>	246,44	260,23	0,549
<b>Fósforo inorgánico urinario 24 h</b>	855,15	857,13	0,970
<b>Magnesio sérico</b>	1,97	1,92	0,207
<b>Magnesio urinario 24 h</b>	75,64	73,02	0,680

Tabla 16: Comparación de medias de parámetros séricos y urinarios entre pacientes con y sin elevación de PTH.

#### 6.1.4. Subanálisis de variables relativas al síndrome metabólico

El número de sujetos que cumplió los criterios de síndrome metabólico fue de 9 pacientes.

		Triglicéridos	Colesterol	Glucosa
<b>Testosterona</b>	<b>Coef Spearman</b>	-0,24	0,003	-0,134
	<b>Sig (bilateral)</b>	0,817	0,973	0,194
<b>Estradiol</b>	<b>Coef Spearman</b>	-0,190	-0,167	-0,15
	<b>Sig (bilateral)</b>	0,021	0,042	0,069
<b>Glucosa</b>	<b>Coef Spearman</b>	0,192	0,168	
	<b>Sig (bilateral)</b>	0,018	0,039	
<b>Colesterol</b>	<b>Coef Spearman</b>	0,422		
	<b>Sig (bilateral)</b>	0,000		

Tabla 17: Estudio de las correlaciones entre glucosa, colesterol y triglicéridos, así como testosterona y estradiol.

La tabla 17 muestra un análisis de las correlaciones entre diversos parámetros relacionados con el síndrome metabólico. Se observó existe una correlación positiva entre glucosa, colesterol y triglicéridos (pero es débil,  $<0,5$ ). No se encontró correlación entre testosterona y las anteriores variables (ni positiva ni negativa).

Entre el estradiol y las anteriores variables, si se constató una correlación negativa (a menor estradiol, mayores valores de colesterol y triglicéridos) y además existe una tendencia en la glucosa, pero es muy escasa o nula ( $<0,2$ ).

Mediante t de student o test de Kruskal-Wallis (en caso de no cumplir normalidad), se realizó un análisis de medias de los parámetros previos con respecto a las variables hipertensión y proteinuria. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con HTA o no en cuanto a las variables estradiol, testosterona, triglicéridos o colesterol ( $p=0,191$ ;  $0,969$ ;  $0,454$ ;  $0,345$ , respectivamente) Sí se observaron diferencias en cuanto a la glucosa: los pacientes con HTA presentaron una media de  $114,5$  mg/dl y los pacientes sin HTA presentaron una media de  $93,5$  mg/dl ( $p=0,000$ ).

Respecto a las comparaciones entre pacientes con proteinuria o no en las variables glucosa, estradiol, testosterona o colesterol, no mostraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,518$ ;  $p=0,227$ ;  $p=0,095$ ;  $p=0,218$ , respectivamente). Sí se obtuvieron diferencias en cuanto a los triglicéridos: los pacientes con proteinuria presentaron una media de  $185,6$  mg/dl y los pacientes sin proteinuria presentaron una media de  $108,2$ mg/dl ( $p=0,001$ ).

También se analizó la asociación entre hipertensión y proteinuria, mediante el test exacto de Fisher. No se observó relación entre ambas las variables ( $p=0,586$ ).

		IMC	Glucosa sérica	Triglicéridos	Colesterol
<b>Calcio sérico</b>	Coef Spearman	0,052	0,059	0,109	0,248
	Sig (bilateral)	0,523	0,475	0,184	0,002
<b>Fósforo urinario</b>	Coef Spearman	0,245	-0,010	0,006	0,097
	Sig (bilateral)	0,002	0,908	0,946	0,238
<b>Ácido úrico sérico</b>	Coef Spearman	0,300	0,249	0,329	0,103
	Sig (bilateral)	0,000	0,002	0,000	0,212
<b>Ácido úrico urinario</b>	Coef Spearman	0,262	0,122	0,066	0,024
	Sig (bilateral)	0,001	0,135	0,420	0,769
<b>Potasio urinario</b>	Coef Spearman	0,202	0,046	-0,03	0,161
	Sig (bilateral)	0,013	0,579	0,970	0,049
<b>Magnesio urinario</b>	Coef Spearman	0,142	0,019	0,008	0,063
	Sig (bilateral)	0,082	0,821	0,927	0,442
<b>Creatinina urinaria</b>	Coef Spearman	0,268	0,115	0,164	0,038
	Sig (bilateral)	0,001	0,160	0,045	0,647
<b>Oxalato</b>	Coef Spearman	-0,127	-0,085	0,061	-0,003
	Sig (bilateral)	0,130	0,313	0,473	0,972
<b>Citrato</b>	Coef Spearman	0,080	-0,124	0,002	-0,009
	Sig (bilateral)	0,342	0,140	0,982	0,918
<b>Volumen urinario</b>	Coef Spearman	-0,173	-0,073	0,161	0,201



## Resultados

	Sig (bilateral)	0,374	0,378	0,049	0,014
<b>Calcio urinario</b>	Coef Spearman	-0,035	-0,015	-0,022	0,087
	Sig (bilateral)	0,669	0,853	0,790	0,287
<b>Sodio urinario</b>	Coef Spearman	0,136	-0,033	0,157	0,159
	Sig (bilateral)	0,096	0,688	0,056	0,053
<b>pH</b>	Coef Spearman	-0,122	-0,207	-0,094	0,045
	Sig (bilateral)	0,136	0,011	0,256	0,583

Tabla 18: Correlaciones entre IMC, glucosa, triglicéridos y colesterol y diversos parámetros analíticos

Las correlaciones existentes entre IMC, glucosa, triglicéridos y colesterol y diversos parámetros se reflejan en la tabla 18. El IMC presentó una correlación positiva escasa o nula con el fósforo urinario y el potasio urinario, positiva débil con el ácido úrico urinario y sérico y la creatinina urinaria. La glucosa presentó una correlación positiva escasa o nula con el ácido úrico sérico y negativa escasa o nula con el pH. Los triglicéridos presentaron una correlación positiva escasa o nula con la creatinina y volumen urinarios y positiva débil con el ácido úrico sérico. El colesterol presentó una correlación positiva débil con el calcio sérico, el potasio urinario y el volumen urinario.

### 6.1.4.1.1. IMC

Si se categoriza por sexo, las correlaciones entre el IMC y las distintas variables se muestran a continuación:

-En mujeres, existe una correlación positiva débil con el ácido úrico sérico (Coef=0,363,  $p=0,008$ ), y débil con la urea urinaria (Coef=0,281,  $p=0,042$ ). No existe correlación con el ácido úrico urinario ( $p=0,058$ ), el fósforo urinario ( $p=0,491$ ), el oxalato ( $p=0,062$ ), el calcio urinario ( $p=0,061$ ), el citrato ( $p=0,810$ ), el sodio urinario ( $p=0,830$ ), el potasio

urinaria ( $p=0,457$ ), el magnesio urinario ( $p=0,717$ ), el pH ( $p=0,384$ ) y la creatinina urinaria ( $p=0,392$ ).

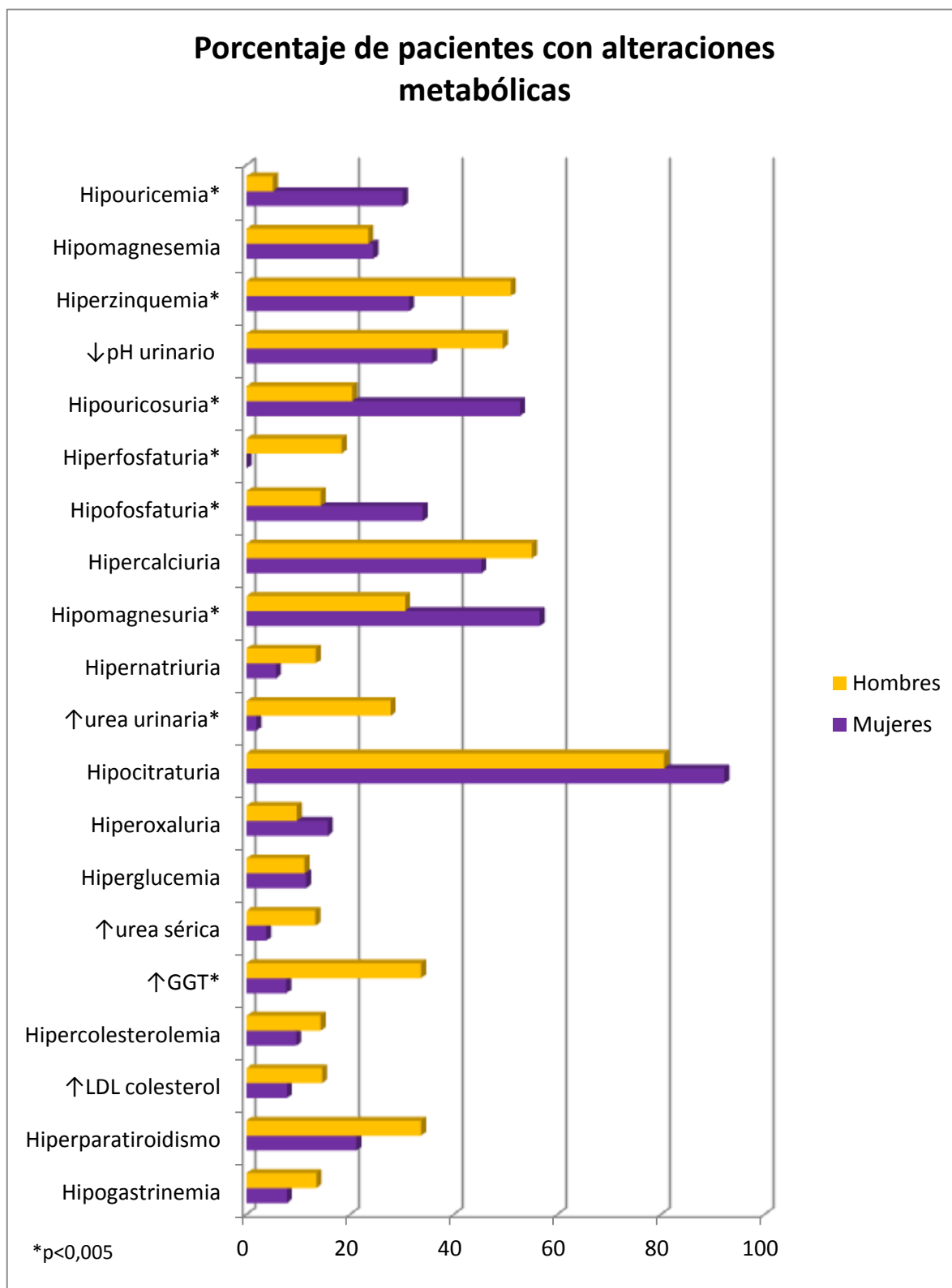
-En hombres, existe una correlación positiva escasa o nula con el ácido úrico sérico (Coef=0,218,  $p=0,031$ ), y el ácido úrico urinario (Coef=0,231,  $p=0,022$ ), positiva débil con el fósforo urinario (Coef=0,253,  $p=0,012$ ), positiva escasa o nula con el potasio urinario (Coef=0,248,  $p=0,014$ ), positiva débil con la urea urinaria (Coef=0,260,  $p=0,010$ ) y positiva escasa o nula con la creatinina urinaria (Coef=0,229,  $p=0,023$ ). No existe correlación con el oxalato ( $p=0,952$ ), el calcio urinario ( $p=0,606$ ), el citrato ( $p=0,181$ ), el sodio urinario ( $p=0,304$ ), el pH ( $p=0,435$ ) y el magnesio urinario ( $p=0,056$ ).

#### 6.1.4.1.2.pH

Mediante U de Mann-Whitney se calculó la diferencia de pH entre pacientes con Síndrome metabólico y sin él. El pH en pacientes con Síndrome metabólico fue ligeramente más bajo que en aquellos sin síndrome metabólico (5,59 *versus* 5,75), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0,710$ ).

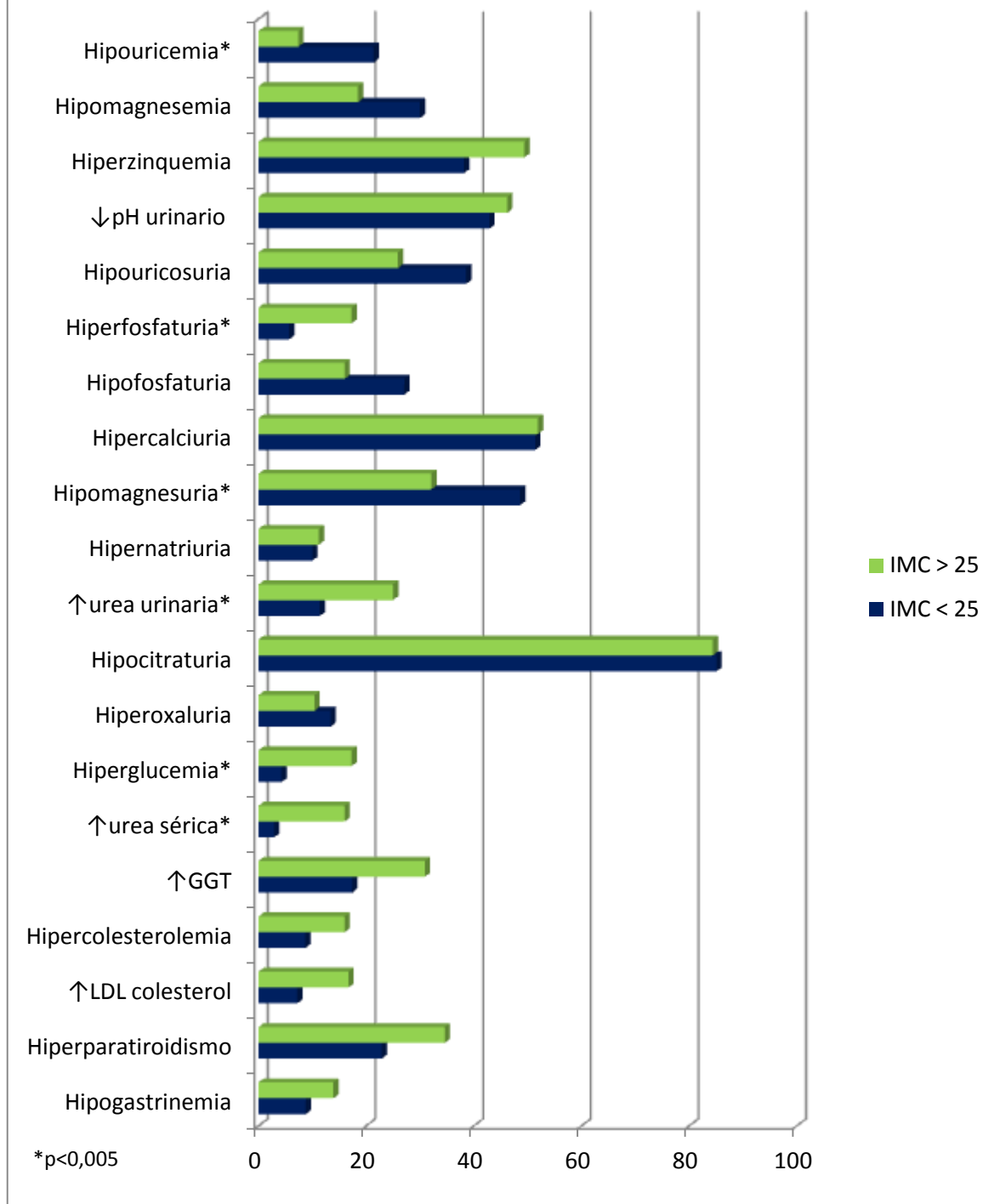
#### 6.1.5.Alteraciones metabólicas por sexo e índice de masa corporal

La gráfica 13 muestra el porcentaje de pacientes que presentaron alteraciones metabólicas en función del sexo. Aparecen resaltados aquellos que presentan una diferencia estadísticamente significativa. Se observa que las mujeres presentaron mayor porcentaje de hipouricemia, hipouricosuria, hipofosfaturia e hipomagnesuria. Los hombres presentaron mayor porcentaje de hiperzinquemia, hiperfosfaturia, exceso de urea urinaria y elevación de GGT.



Gráfica 13: Comparación entre sexos de las alteraciones metabólicas detectadas. Valores expresados en porcentaje. Test de Ji cuadrado o test exacto de Fisher.

### Porcentaje de pacientes con alteraciones metabólicas



Gráfica 14: Comparación de las alteraciones metabólicas entre los grupos con IMC>25 e IMC <25. Valores expresados en porcentaje. Test de Ji cuadrado o test exacto de Fisher.

La densidad urinaria en varones fue ligeramente superior 1013,1 mg/ml, que en mujeres 1011,2 mg/ml ( $p=0,008$ ). El volumen urinario no fue estadísticamente diferente entre hombres y mujeres ( $p=0,842$ ). El pH medio en los hombres fue 5,69 y en las mujeres fue 5,83, pero esta diferencia no fue estadísticamente diferente.

Las alteraciones metabólicas en función del IMC se muestran en la gráfica 14. Los pacientes con sobrepeso presentaron mayor porcentaje de hiperfosfaturia, exceso de urea urinaria, hiperglucemia, exceso de urea sérica. Por otro lado, los pacientes sin sobrepeso mostraron mayor porcentaje de hipouricemia e hipomagnesuria.

El volumen urinario no fue estadísticamente diferente entre los distintos grupos de edad ( $p=0,555$ ).

### 6.1.6. Distribución de las alteraciones metabólicas por grupo de edad

Alteración metabólica	Porcentaje de pacientes con alteración metabólica			p
	Adulto joven (<40 años)	Adulto medio (40-60 años)	Adulto tardío (>60 años)	
Hipouricemia	12,5	17,4	6,1	0,225
Hipomagnesemia	25	23,3	24,2	0,979
Hiperzinquemia	25,8	48,8	50	0,059
↓pH urinario	46,9	45,3	40,6	0,864
Hipouricosuria	40,6	30,2	27,3	0,467
Hiperfosfaturia	12,5	10,5	15,2	0,780
Hipofosfaturia	25	18,6	24,2	0,670

Hipercalciuria	56,2	54,7	39,4	0,276
Hipomagnesuria	43,8	34,9	48,5	0,349
Hipernatriuria	9,4	12,8	6,2	0,549
↑ urea urinaria	15,6	19,8	18,8	0,873
Hipocitraturia	87,1	86,9	75,9	0,367
Hiperoxaluria	16,1	9,5	13,8	0,589
Hiperglucemia	0	9,4	27,3	0,001*
↑ urea sérica	9,4	8,2	15,2	0,554
↑ GGT	12,5	27,1	30,3	0,154
Hipercolesterolemia	3,1	18,8	6,1	0,02*
↑ LDL colesterol	3,2	17,9	6,2	0,036*
Hiperparatiroidismo	18,8	29,1	39,4	0,182
Hipogastrinemia	6,5	14,5	9,1	0,412

\*estadísticamente significativo

Tabla 22: Frecuencia, expresada en porcentaje, de las alteraciones metabólicas atendiendo a los rangos de edades. Regresión logística (significación obtenida con la prueba de la razón de verosimilitud)

La tabla 22 refleja el porcentaje de pacientes que presentaron alteraciones metabólicas en función de los grupos de edad. Se observó un mayor porcentaje de hiperglucemia a mayor edad del paciente y un mayor porcentaje de hipercolesterolemia y elevación de LDL-colesterol en las edades medias de la vida.

## **6.2. PARTE SEGUNDA: EFICACIA DEL *LEPIDIUM LATIFOLIUM* & *ORTHOSIPHON STAMINEUS* EN LOS PACIENTES CON HIPERCALCIURIA**

En el ensayo se incluyeron 60 pacientes con litiasis oxalocálcica, de ambos sexos, con edades comprendidas entre los 19 y los 70 años.

La media de la edad de las mujeres fue 44,7 (DE 12,0) años (N=20) y la de los varones 47,7 (DE 10,6) años (N=40). Las edades en ambos grupos se ajustaron a una distribución normal, no siendo significativamente diferentes.

El peso medio en las mujeres fue 63 (DE 9) Kg, en los hombres 80 (DE 14,8) Kg. La talla media en las mujeres fue 162 (DE 6,9) cm y la de los hombres 173,3 (DE 7,5) cm.

En cuanto al IMC medio, el de los varones fue 26,6 (DE 3,9) Kg/m<sup>2</sup> y el de las mujeres fue 24,1 (DE 3,9) Kg/m<sup>2</sup>. El IMC en ambos grupos presentó una distribución normal, y las diferencias de medias, según la t de student, sí fueron estadísticamente significativas.

El análisis se realizó con los 60 pacientes que pudieron ser reclutados en el tiempo que duró el estudio. Dos pacientes sólo tienen análisis de las dos primeras determinaciones, ya que posteriormente abandonaron el estudio, y un paciente no pudo realizar la tercera determinación por motivos personales. El análisis se realizó obviando los valores perdidos de estos pacientes.

### **6.2.1.Efecto sobre la calciuria**

Se realizó un análisis previo de las variables demográficas y de los parámetros urinarios, para asegurar el reparto equilibrado de las mismas. No existieron diferencias

estadísticamente significativas en las distribuciones de edad, sexo, peso, talla o IMC. Tampoco existieron diferencias en cuanto a citrato, volumen urinario, pH urinario, densidad, oxalato, magnesio, fósforo, úrico y creatinina urinarios en ambas cohortes (placebo y tratamiento activo).

Se comprobó la normalidad de la distribución de las determinaciones de la calciuria de 24 h en los dos grupos (Lepisor y Placebo) en cada uno de los análisis (previo al tratamiento (M0), al finalizar el tratamiento (4 semanas) (M1), a las 12 (M2) y 16 (M3) semanas tras el inicio del tratamiento. Además se estudió la homogeneidad de varianzas en los dos grupos.

También se estudió la relación lineal de la variable dependiente y la covariable mediante gráfico de puntos y la homogeneidad de las rectas de regresión por la variable independiente. La ausencia de multicolinealidad entre la variable dependiente y la covariable se determinó mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

La evolución de la calciuria se muestra en la gráfica 15. Los resultados de las medias y las desviaciones estándar de cada determinación se muestran a continuación:

1-M0:

- -LI & Os: 346,27 mg/dl (DE 73,20)
- -Placebo: 361,83 mg/dl (DE 101,99)

2-M1:

- -LI & Os: 309,70 mg/dl (DE 133,68)
- -Placebo: 331,56 mg/dl (DE 115,1)

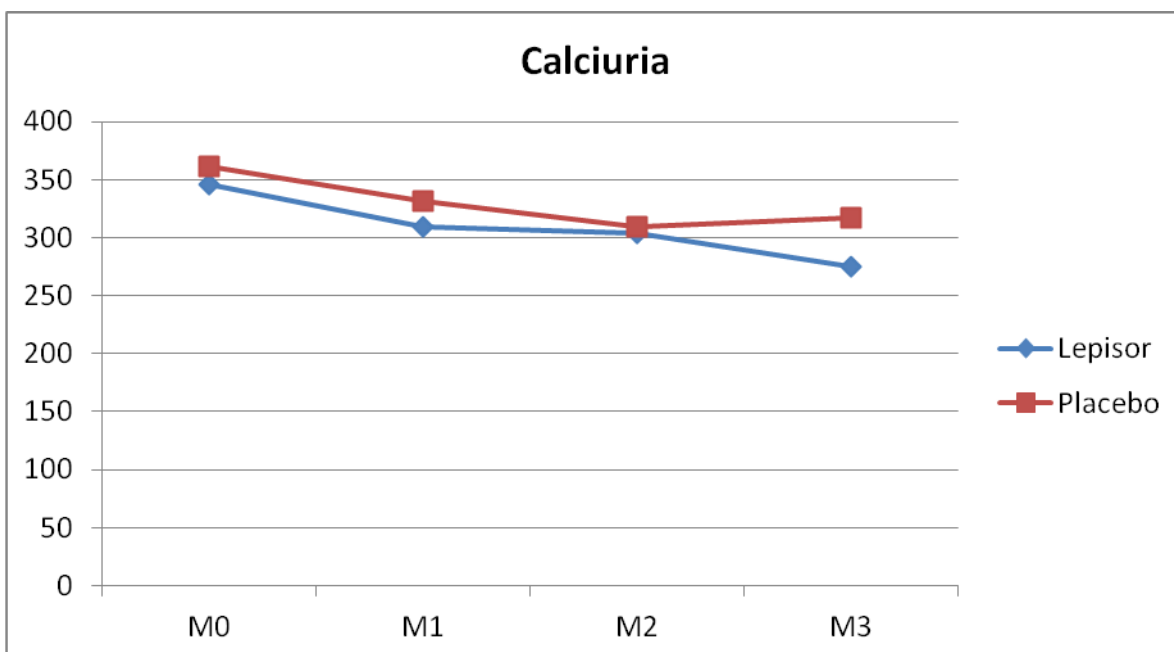
3-M2:

- -LI & Os: 304,08 mg/dl (DE 104,54)
- -Placebo 309,52 mg/dl (DE 107,66)

4-M3:

- -LI & Os: 275,02 mg/dl (DE 129,09)
- -Placebo 317,53 mg/dl (DE 121,29)





Gráfica 15: Representación de los valores de Calciuria (mg/24 h), de los grupos L & Os y Placebo, en los periodos de estudio: M0 (Basal), M1 (Semana IV), M2 (Semana XII) y M3 (Semana XVI).

Se realizó el análisis ANCOVA de cada una de las determinaciones con respecto a la basal, arrojando los siguientes resultados:

- 1- M1 con respecto M0:  $p=0,731$  (potencia 0,063)
- 2- M2 con respecto M0:  $p=0,843$  (potencia 0,054)
- 3- M3 con respecto M0:  $p=0,269$  (potencia 0,195)

Los análisis realizados no mostraron diferencias significativas en los valores de calciuria entre los dos grupos. Por otro lado, sí se observa una tendencia al descenso de la calciuria en ambos grupos, que no llegó a ser significativa estadísticamente.

## **6.2.2.Efecto sobre la oxaluria, citraturia, PSA total y estradiol**

### **6.2.2.1.OXALURIA**

La evolución de la oxaluria antes y después del tratamiento se muestra en la gráfica 16 y las medias y desviaciones estándar de las determinaciones a continuación:

1-M0:

- -LI & Os: 25,01 mg/dl (DE 20,97)
- -Placebo: 21,97mg/dl (DE 17,54)

2-M1:

- -LI & Os: 18,77mg/dl (DE 14,89)
- -Placebo: 13,21mg/dl (DE 13,7)

3-M2:

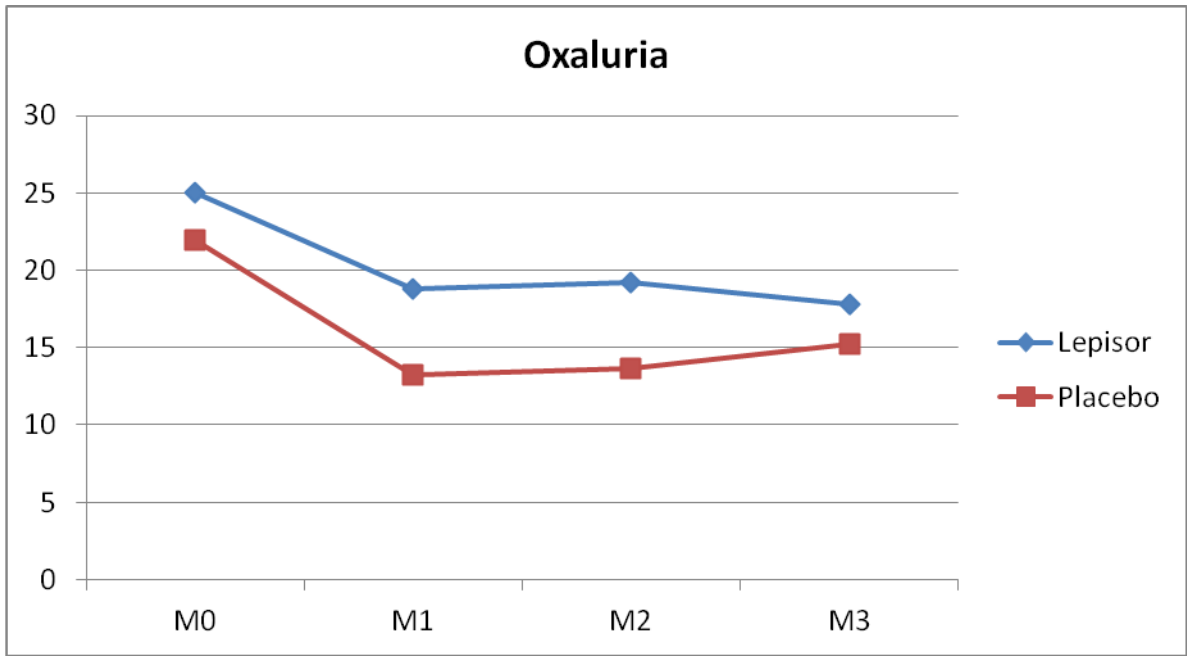
- -LI & Os: 19,24mg/dl (DE 15,17)
- -Placebo: 13,65mg/dl (DE 11,91)

4-M3:

- - LI & Os: 17,84mg/dl (DE 11,73)
- -Placebo: 15,19 mg/dl (DE 12,45)

El análisis ANCOVA de las determinaciones no mostró diferencias entre los grupos de tratamiento:

- 1- M1 con respecto M0:  $p=0,178$
- 2- M2 con respecto M0:  $p=0,145$
- 3- M3 con respecto M0:  $p=0,574$



Gráfica 16: Representación de los valores de Oxaluria (mg/24 h), de los grupos LI & Os y Placebo, en los periodos de estudio: M0 (Basal), M1 (Semana IV), M2 (Semana XII) y M3 (Semana XVI).

#### 6.2.2.2.CITRATURIA

La evolución de la citraturia antes y después del tratamiento se muestra en la gráfica 17.

Las medias y desviaciones estándar de las determinaciones fueron las siguientes:

1-M0:

- -LI & Os: 627,64 mg/dl (DE 356,38)
- -Placebo: 693,16 mg/dl (DE 304,41)

2-M1:

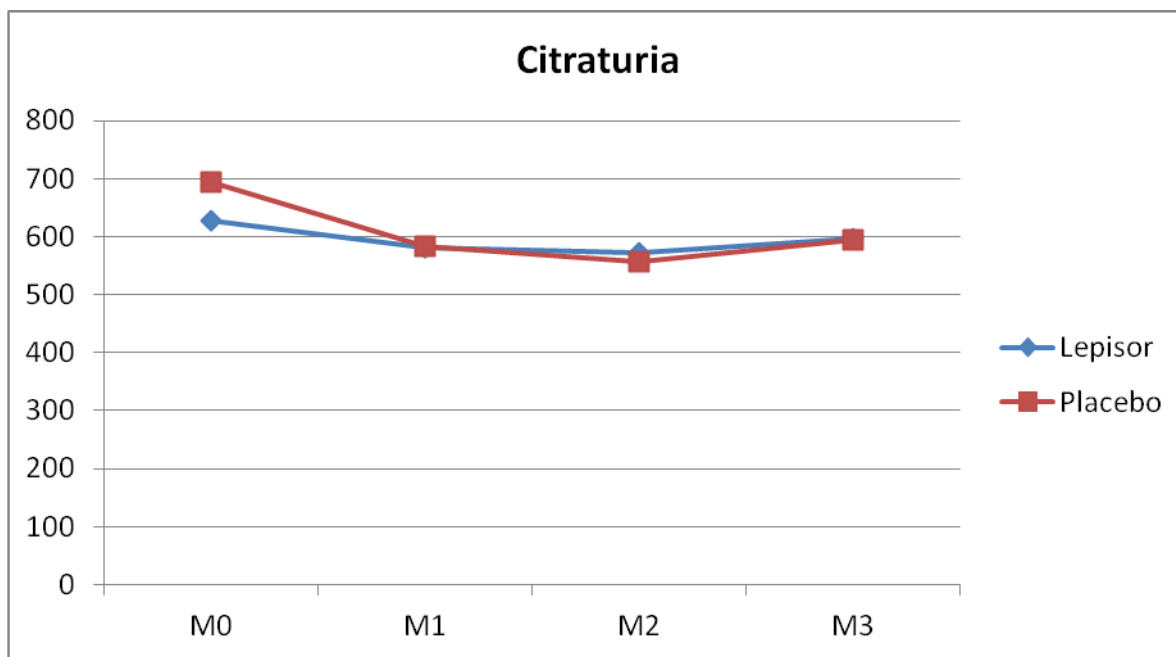
- -LI & Os: 580,13 mg/dl (DE 366,58)
- -Placebo: 583,89 mg/dl (DE 298,39)

3-M2:

- -LI & Os: 572,92 mg/dl (DE 443,92)
- -Placebo 557,68 mg/dl (DE 262,39)

4-M3:

- -LI & Os: 595,86 mg/dl (DE 378,06)
- -Placebo 593,50 mg/dl (DE 340,52)



Gráfica 17: Representación de los valores de Citraturia (mg/24 h), de los grupos LI & Os y Placebo, en los periodos de estudio: M0 (Basal), M1 (Semana IV), M2 (Semana XII) y M3 (Semana XVI).

El análisis ANCOVA de las determinaciones no mostró diferencias entre los grupos de tratamiento:

- 1- M1 con respecto M0:  $p=0,693$
- 2- M2 con respecto M0:  $p=0,422$
- 3- M3 con respecto M0:  $p=0,687$

### 6.2.2.3.PSA TOTAL

La evolución del PSA total antes y después del tratamiento se muestra en la gráfica 18.

Las medias y desviaciones estándar de las determinaciones se muestran a continuación:

## Resultados

1-M0:

- -LI & Os: 1,15 ng/ml (DE 0,83)
- -Placebo: 0,94 ng/ml (DE 0,57)

2-M1:

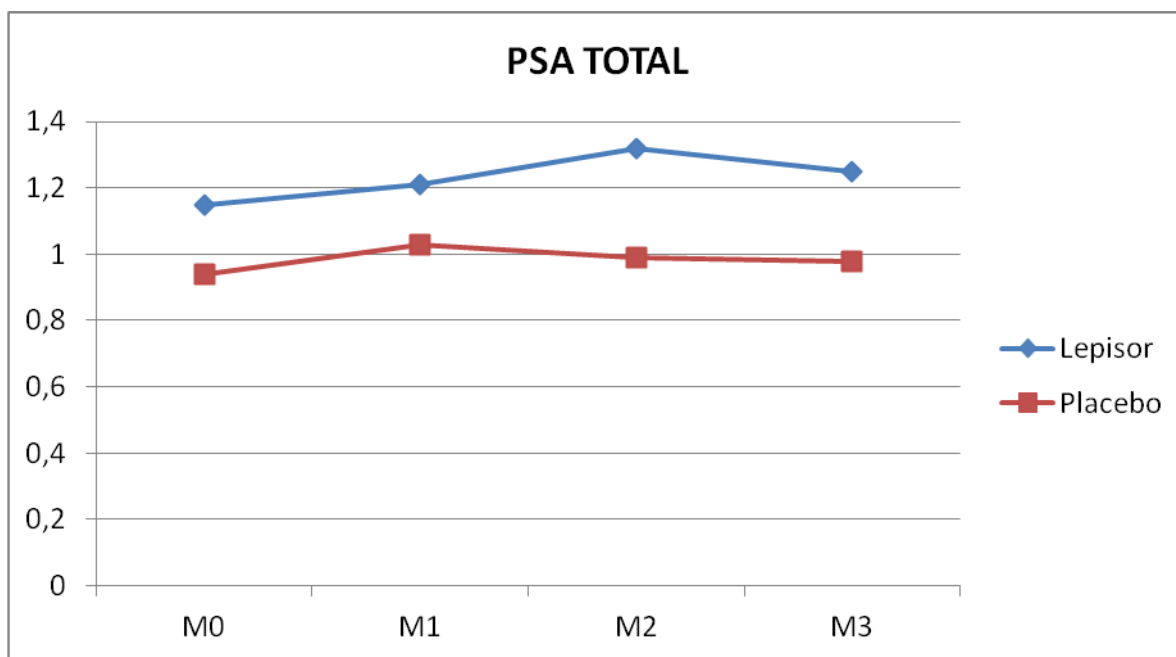
- -LI & Os: 1,21 ng/ml (DE 0,93)
- -Placebo: 1,03 ng/ml (DE 0,89)

3-M2:

- -LI & Os: 1,32 ng/ml (DE 1,07)
- -Placebo: 0,99 ng/ml (DE 0,93)

4-M3:

- -LI & Os: 1,25ng/ml (DE 1,05)
- -Placebo: 0,98 ng/ml (DE 0,64)



Gráfica 18: Representación de los valores de PSA (ng/ml), de los grupos LI & Os y Placebo, en los periodos de estudio: M0 (Basal), M1 (Semana IV), M2 (Semana XII) y M3 (Semana XVI).

Para asegurar la normalidad de las distribuciones y la homogeneidad de las varianzas se precisó realizar la transformación arcoseno para el análisis de ANCOVA.

El ANCOVA de las determinaciones no mostró diferencias entre grupos de tratamiento:

1. M1 con respecto M0:  $p=0,209$
2. M2 con respecto M0:  $p=0,298$
3. M3 con respecto M0:  $p=0,908$

#### **6.2.2.4. ESTRADIOL**

La evolución del estradiol antes y después del tratamiento se muestra en la gráfica 19.

Las medias y desviaciones estándar de las determinaciones fueron las siguientes:

1-M0:

- -LI & Os: 39,59 mg/dl (DE 56,16)
- -Placebo: 55,9 mg/dl (DE 75,6)

2-M1:

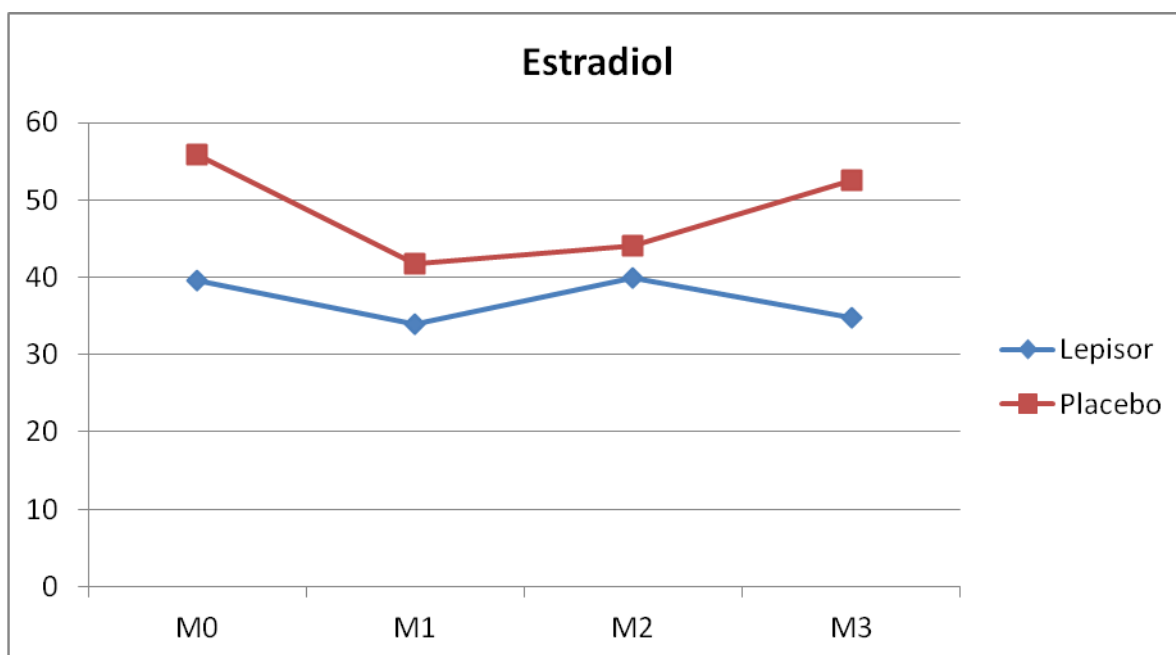
- -LI & Os: 34,0 mg/dl (DE 36,02)
- -Placebo: 41,8 mg/dl (DE 55,2)

3-M2:

- -LI & Os: 39,89 mg/dl (DE 58,95)
- -Placebo: 44,14 mg/dl (DE 52,84)

4-M3:

- -LI & Os: 34,86 mg/dl (DE 33,69)
- -Placebo: 52,57 mg/dl (DE 76,4)



Gráfica 19: Representación de los valores de Estradiol (pg/ml), de los grupos LI & Os y Placebo, en los periodos de estudio: M0 (Basal), M1 (Semana IV), M2 (Semana XII) y M3 (Semana XVI).

Al no cumplir la condición de distribuciones normales, fue preciso realizar la transformación arcoseno.

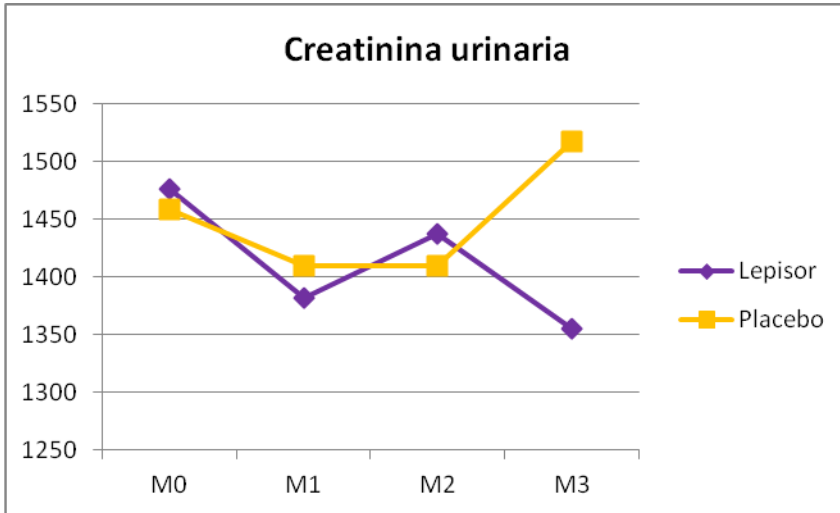
El análisis ANCOVA de las determinaciones no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, excepto en el caso de M3 con respecto a M0:

- 1- M1 con respecto M0:  $p=0,687$
- 2- M2 con respecto M0:  $p=0,290$
- 3- M3 con respecto M0:  $p=0,049$

### 6.2.3.Efecto sobre otros parámetros estudiados en los pacientes

#### 6.2.3.1.PARÁMETROS URINARIOS

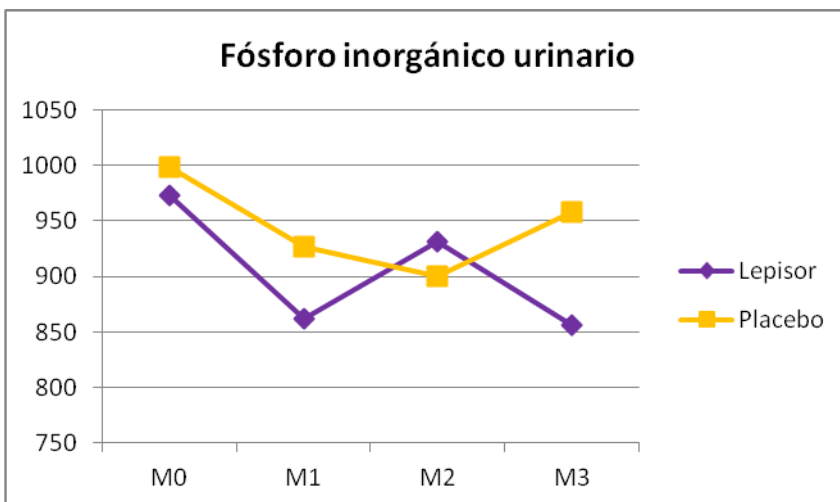
Ningún parámetro urinario presentó una modificación relevante y estadísticamente significativa tras la toma del LI & Os. Se detalla a continuación (gráficas 20 a 30).



Se realizó ANCOVA: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, excepto en el caso del M3 con respecto al M0:

- M1-M0:  $p=0,519$
- M2-M0:  $p=0,807$
- M3-M0:  $p=0,031$

Gráfica 20: Representación de los valores de Estradiol (mg/24 h), de los grupos LI & Os y Placebo, en los periodos de estudio: M0 (Basal), M1 (Semana IV), M2 (Semana XII) y M3 (Semana XVI).



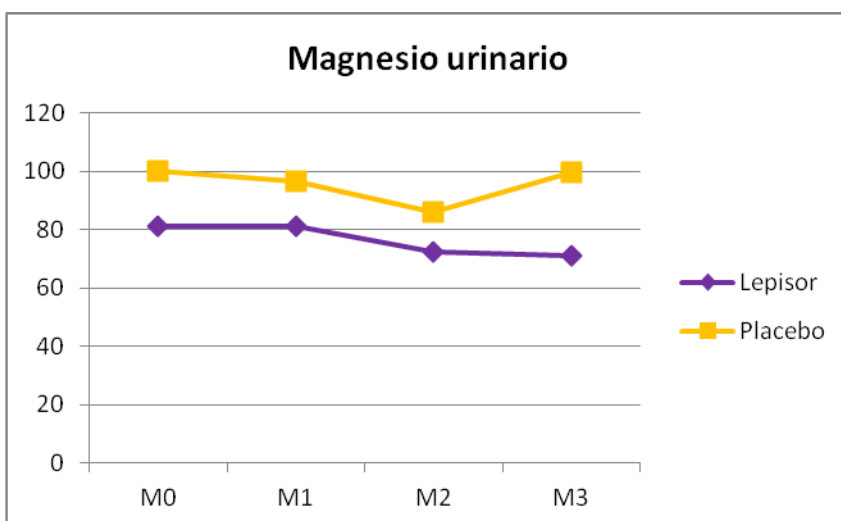
Se realizó ANCOVA: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las determinaciones:

- M1-M0:  $p=0,409$
- M2-M0:  $p=0,551$
- M3-M0:  $p=0,192$

Gráfica 21: Representación de los valores de fósforo urinario (mg/24 h), de los grupos LI & Os y Placebo, en los periodos de estudio: M0 (Basal), M1 (Semana IV), M2 (Semana XII) y M3 (Semana XVI). Pg/ml.



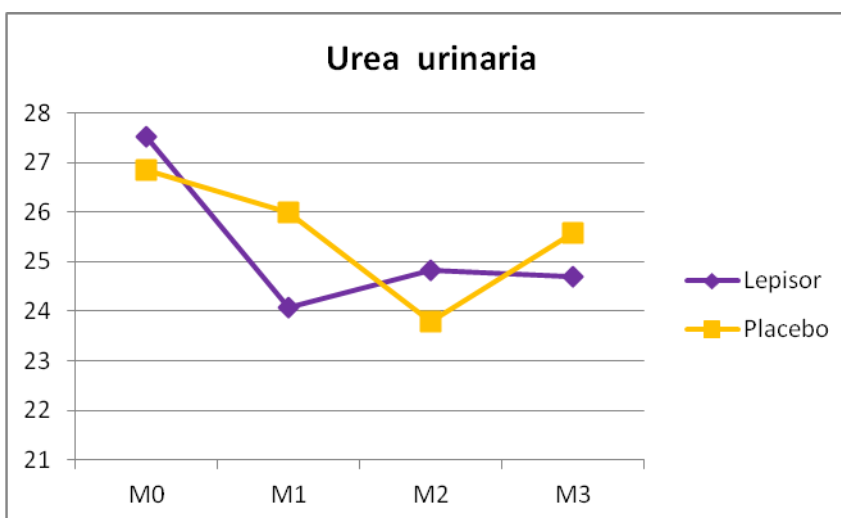
## Resultados



Se realizó ANCOVA: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas:

- M1-M0:  $p=0,779$
- M2-M0:  $p=0,434$
- M3-M0:  $p=0,096$

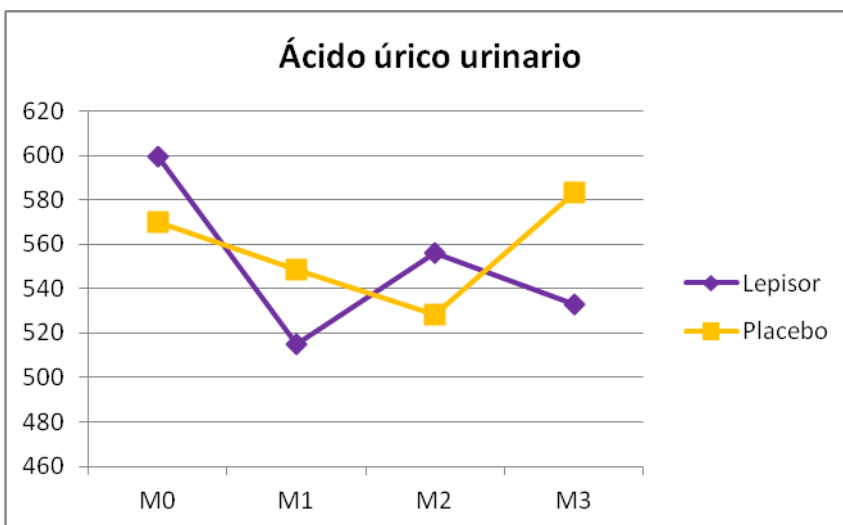
Gráfica 22: Representación de los valores de magnesio urinario (mg/24 h), de los grupos LI & Os y Placebo, en los periodos de estudio: M0 (Basal), M1 (Semana IV), M2 (Semana XII) y M3 (Semana XVI).



Se realizó ANCOVA: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas:

- M1-M0:  $p=0,207$
- M2-M0:  $p=0,647$
- M3-M0:  $p=0,531$

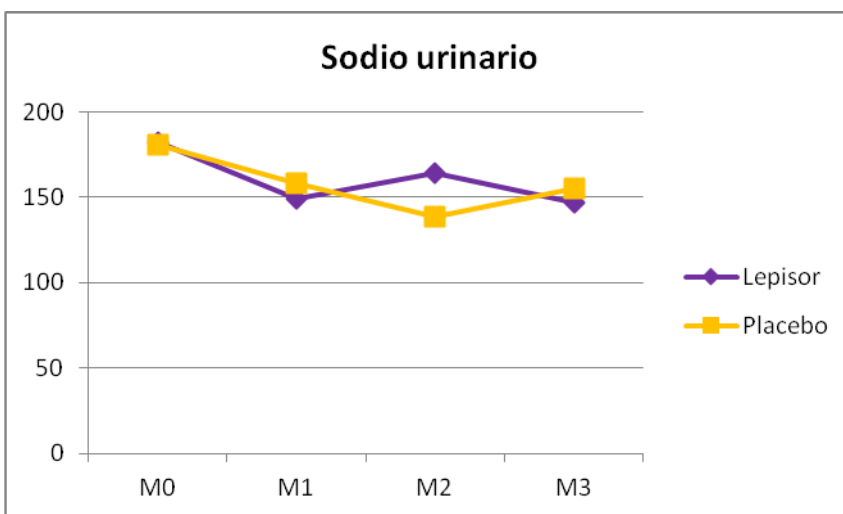
Gráfica 23: Representación de los valores de urea urinaria (g/24 h), de los grupos LI & Os y Placebo, en los periodos de estudio: M0 (Basal), M1 (Semana IV), M2 (Semana XII) y M3 (Semana XVI).



Se realizó ANCOVA: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas:

- M1-M0:  $p=0,242$
- M2-M0:  $p=0,61$
- M3-M0:  $p=0,16$

Gráfica 24: Representación de los valores de ácido úrico urinario (g/24 h), de los grupos LI & Os y Placebo, en los periodos de estudio: M0 (Basal), M1 (Semana IV), M2 (Semana XII) y M3 (Semana XVI).

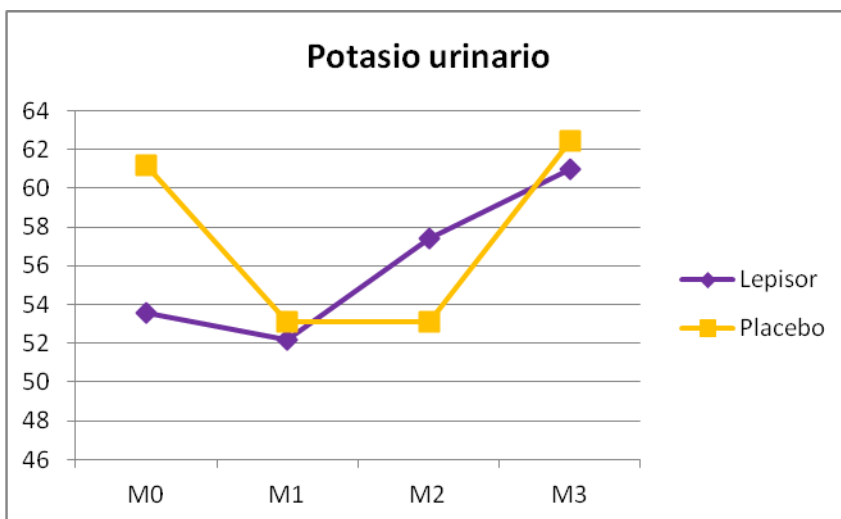


Se realizó ANCOVA: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas:

- M1-M0:  $p=0,548$
- M2-M0:  $p=0,123$
- M3-M0:  $p=0,508$

Gráfica 25: Representación de los valores de sodio urinario (mM/24 h), de los grupos LI & Os y Placebo, en los periodos de estudio: M0 (Basal), M1 (Semana IV), M2 (Semana XII) y M3 (Semana XVI).

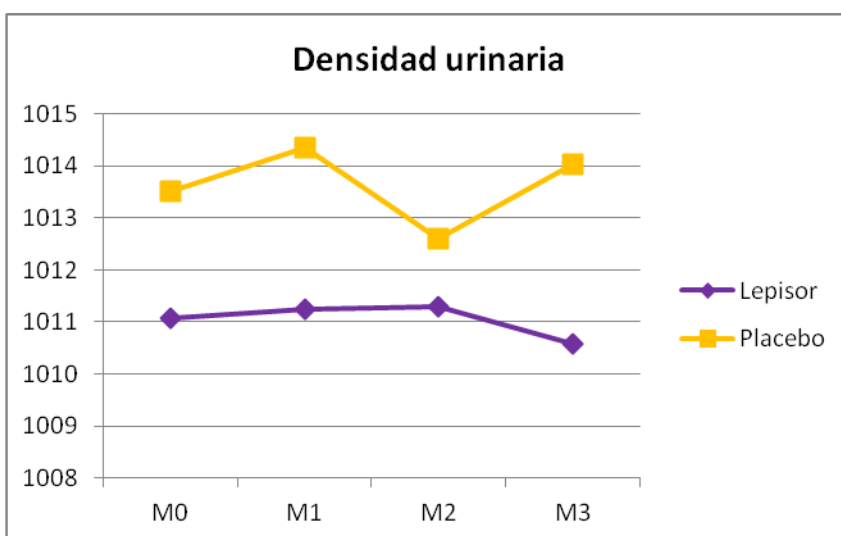
## Resultados



Se realizó ANCOVA: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, excepto en M2-M0:

- M1-M0:  $p=0,393$
- M2-M0:  $p=0,047$
- M3-M0:  $p=0,497$

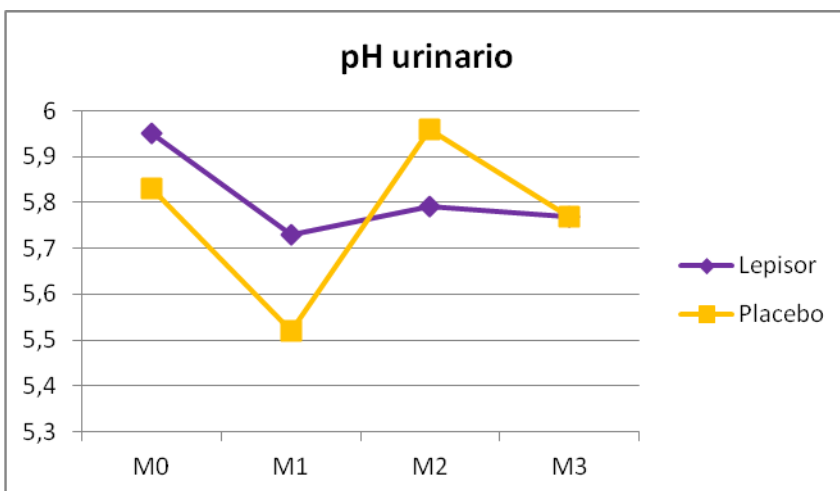
Gráfica 26: Representación de los valores de potasio urinario (mM/24 h), de los grupos LI & Os y Placebo, en los periodos de estudio: M0 (Basal), M1 (Semana IV), M2 (Semana XII) y M3 (Semana XVI).



Se realizó ANCOVA: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas:

- M1-M0:  $p=0,247$
- M2-M0:  $p=0,982$
- M3-M0:  $p=0,104$

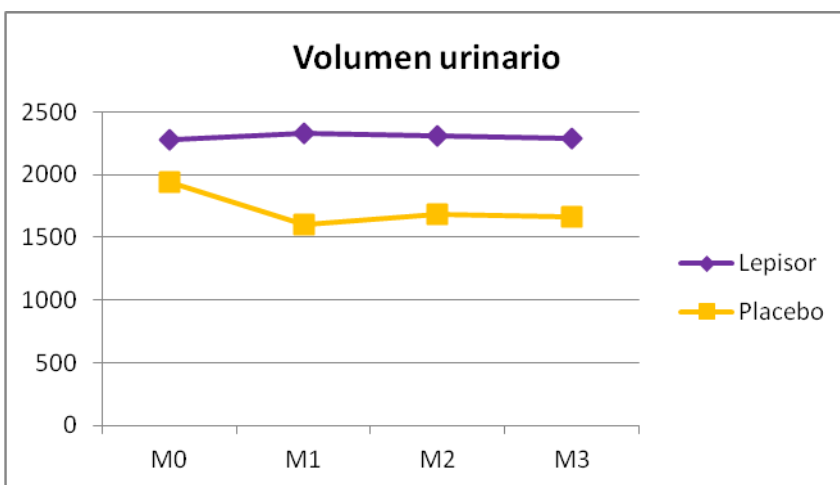
Gráfica 27: Representación de los valores de densidad urinaria (mg/ml), de los grupos LI & Os y Placebo, en los periodos de estudio: M0 (Basal), M1 (Semana IV), M2 (Semana XII) y M3 (Semana XVI).



Se realizó ANCOVA con la transformación arcoseno: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas:

- M1-M0:  $p=0,993$
- M2-M0:  $p=0,225$
- M3-M0:  $p=0,648$

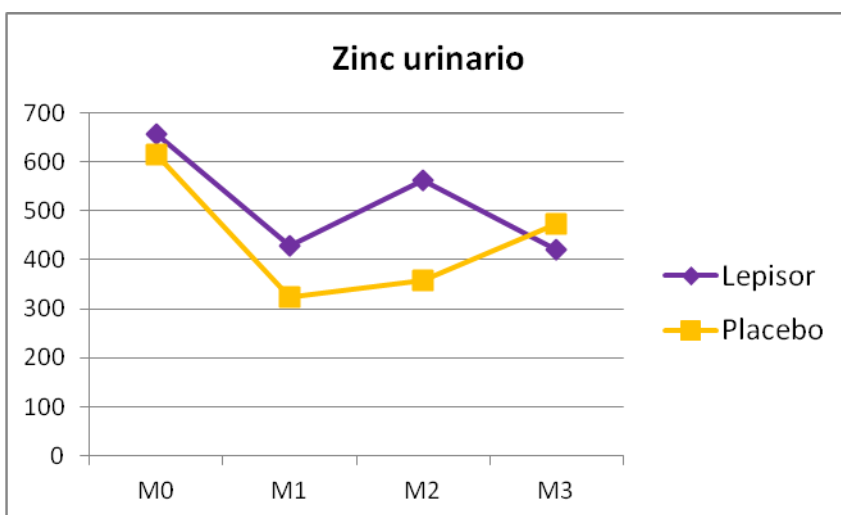
Gráfica 28: Representación de los valores de pH urinario, de los grupos LI & Os y Placebo, en los periodos de estudio: M0 (Basal), M1 (Semana IV), M2 (Semana XII) y M3 (Semana XVI).



Se realizó ANCOVA con la transformación arcoseno: se encontraron diferencias estadísticamente significativas en M3-M0:

- M1-M0:  $p=0,759$
- M2-M0:  $p=0,06$
- M3-M0:  $p=0,018$

Gráfica 29: Representación de los valores de urea urinaria (ml/24 h), de los grupos LI & Os y Placebo, en los periodos de estudio: M0 (Basal), M1 (Semana IV), M2 (Semana XII) y M3 (Semana XVI).



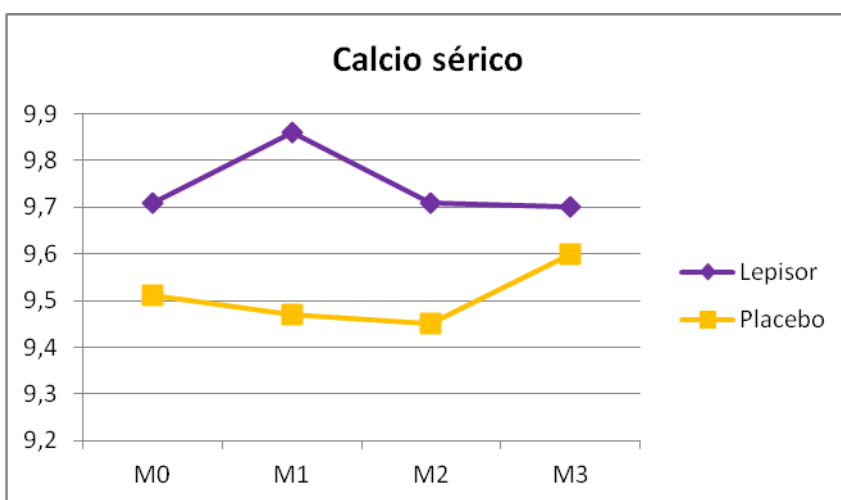
Se realizó ANCOVA: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas:

- M1-M0:  $p=0,291$
- M2-M0:  $p=0,338$
- M3-M0:  $p=0,565$

Gráfica 30: Representación de los valores de zinc urinario ( $\mu\text{g}/24\text{ h}$ ), de los grupos LI & Os y Placebo, en los periodos de estudio: M0 (Basal), M1 (Semana IV), M2 (Semana XII) y M3 (Semana XVI).

### 6.2.3.2. PARÁMETROS SÉRICOS

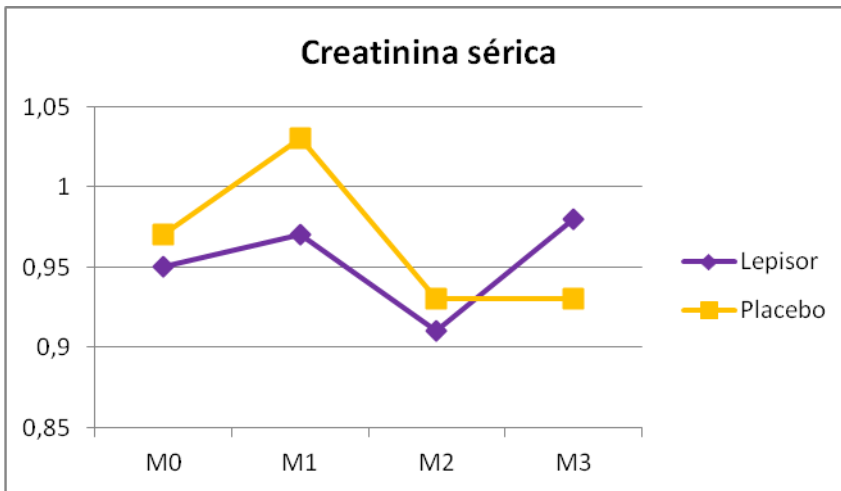
Ningún parámetro sérico presentó una modificación relevante y estadísticamente significativa tras la toma del LI & Os. Se detalla a continuación (gráficas 31 a 52).



Se realizó ANCOVA: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, excepto M1-M0:

- M1-M0:  $p=0,043$
- M2-M0:  $p=0,132$
- M3-M0:  $p=0,69$

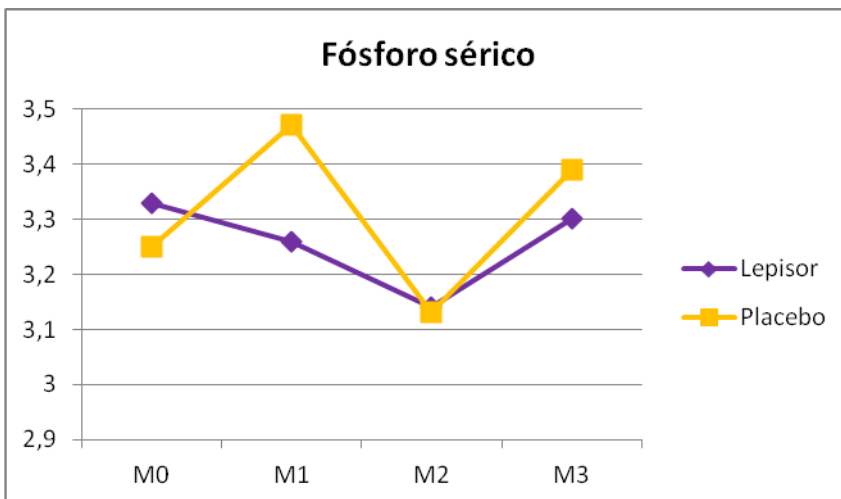
Gráfica 31: Representación de los valores de calcio sérico (mg/dl), de los grupos LI & Os y Placebo, en los periodos de estudio: M0 (Basal), M1 (Semana IV), M2 (Semana XII) y M3 (Semana XVI).



Se realizó ANCOVA con la transformación arcoseno: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas:

- M1-M0:  $p=0,326$
- M2-M0:  $p=0,989$
- M3-M0:  $p=0,063$

Gráfica 32: Representación de los valores de crea sérico (mg/dl), de los grupos LI & Os y Placebo, en los periodos de estudio: M0 (Basal), M1 (Semana IV), M2 (Semana XII) y M3 (Semana XVI).

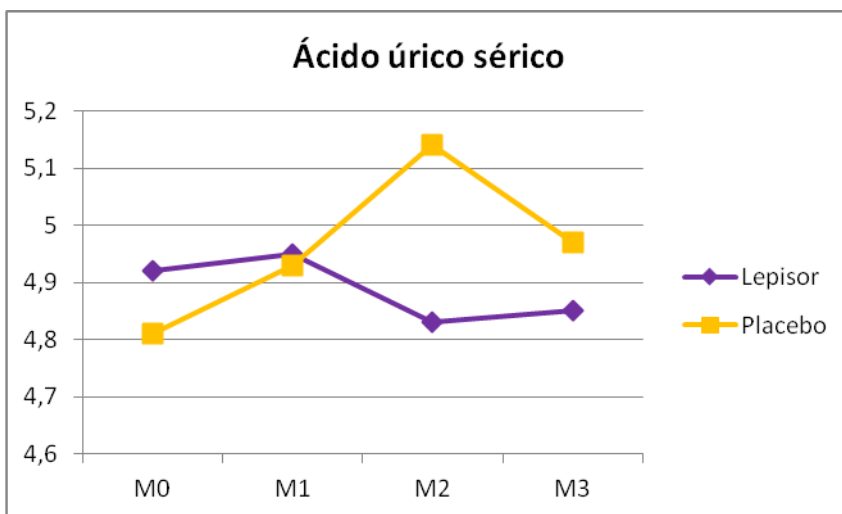


Se realizó ANCOVA: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas:

- M1-M0:  $p=0,183$
- M2-M0:  $p=0,811$
- M3-M0:  $p=0,522$

Gráfica 33: Representación de los valores de fósforo sérico (mg/dl), de los grupos LI & Os y Placebo, en los periodos de estudio: M0 (Basal), M1 (Semana IV), M2 (Semana XII) y M3 (Semana XVI).

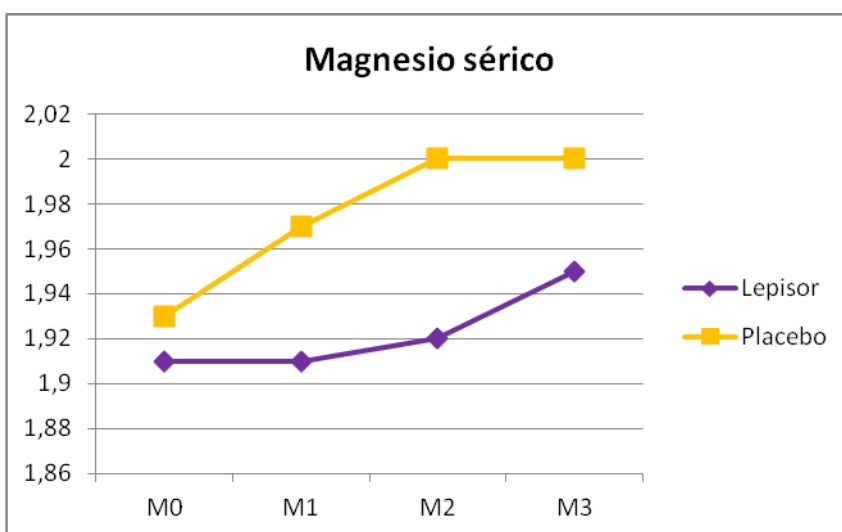
## Resultados



Se realizó ANCOVA: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas:

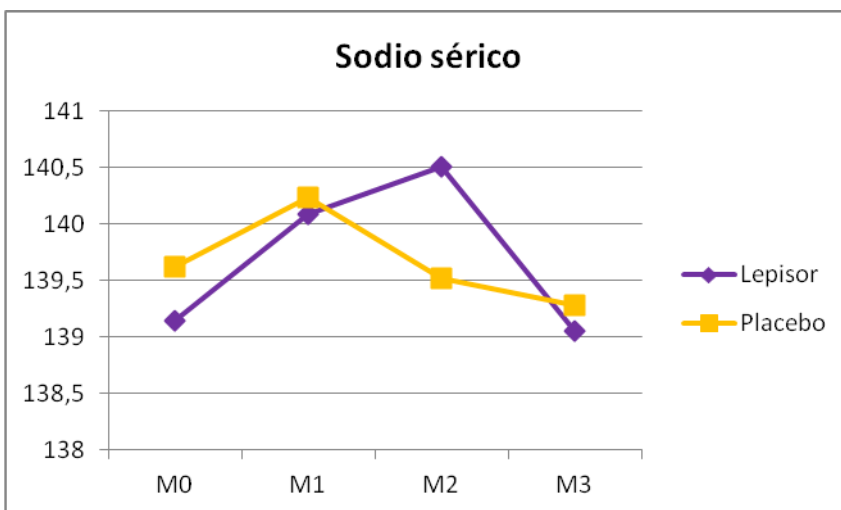
- M1-M0:  $p=0,628$
- M2-M0:  $p=0,066$
- M3-M0:  $p=0,292$

Gráfica 34: Representación de los valores de ácido úrico sérico (mg/dl), de los grupos LI & Os y Placebo, en los periodos de estudio: M0 (Basal), M1 (Semana IV), M2 (Semana XII) y M3 (Semana XVI).



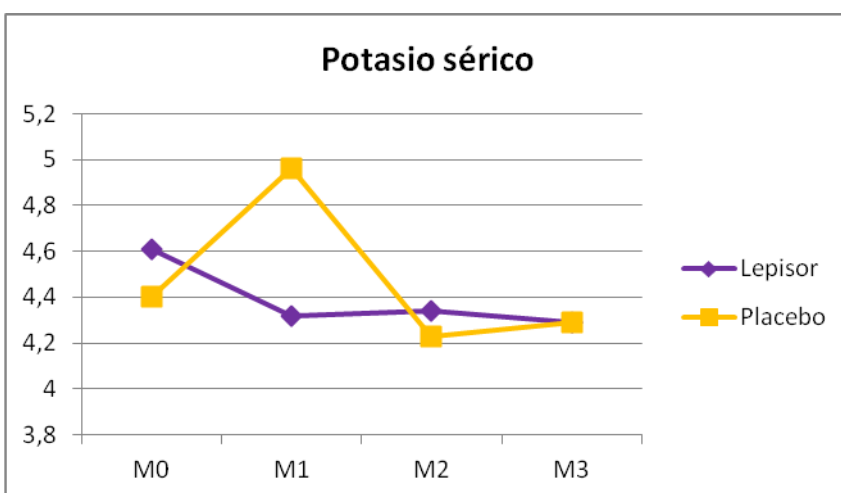
Los datos no presentaron normalidad de la distribución con ninguna transformación. Se realizó valoración de la diferencia de medias entre M1-M0 y M2-M0 y M3-M0 con test de Kruskal-Wallis: no presentaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,25$ ,  $p=0,162$ ,  $p=0,113$ )

Gráfica 35: Representación de los valores de magnesio sérico (mg/dl), de los grupos LI & Os y Placebo, en los periodos de estudio: M0 (Basal), M1 (Semana IV), M2 (Semana XII) y M3 (Semana XVI).



Los datos no presentaron normalidad de la distribución con ninguna transformación. Se realizó valoración de diferencia de medias entre M1-M0 y M2-M0 y M3-M0 con test de Kruskal-Wallis: no presentaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,33$ ,  $p=0,062$ ,  $p=0,576$ )

Gráfica 36: Representación de los valores de sodio sérico (mM/L), de los grupos LI & Os y Placebo, en los periodos de estudio: M0 (Basal), M1 (Semana IV), M2 (Semana XII) y M3 (Semana XVI).

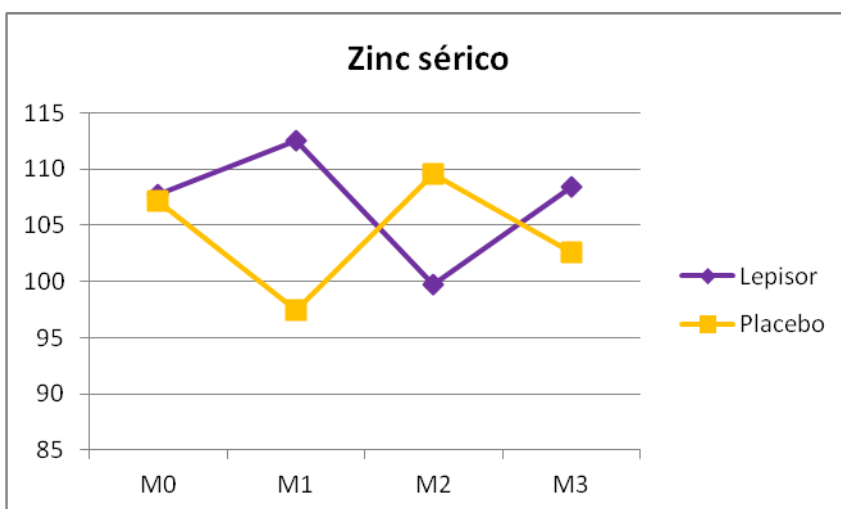


Los datos no presentaron normalidad de la distribución con ninguna transformación. Se realizó valoración de diferencia de medias entre M1-M0 y M2-M0 y M3-M0 con test de Kruskal-Wallis: no presentaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,077$ ,  $p=0,144$ ,  $p=0,225$ )

Gráfica 37: Representación de los valores de potasio sérico (mM/L), de los grupos LI & Os y Placebo, en los periodos de estudio: M0 (Basal), M1 (Semana IV), M2 (Semana XII) y M3 (Semana XVI).

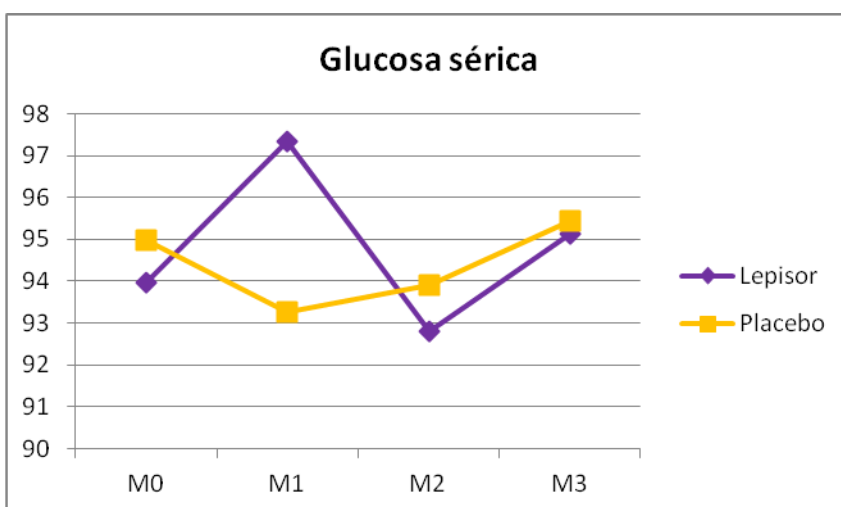


## Resultados



Los datos no presentaron normalidad de la distribución con ninguna transformación. Se realizó valoración de diferencia de medias entre M1-M0 y M2-M0 y M3-M0 con test de Kruskal-Wallis: no presentaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,444$ ,  $p=0,101$ ,  $p=0,225$ )

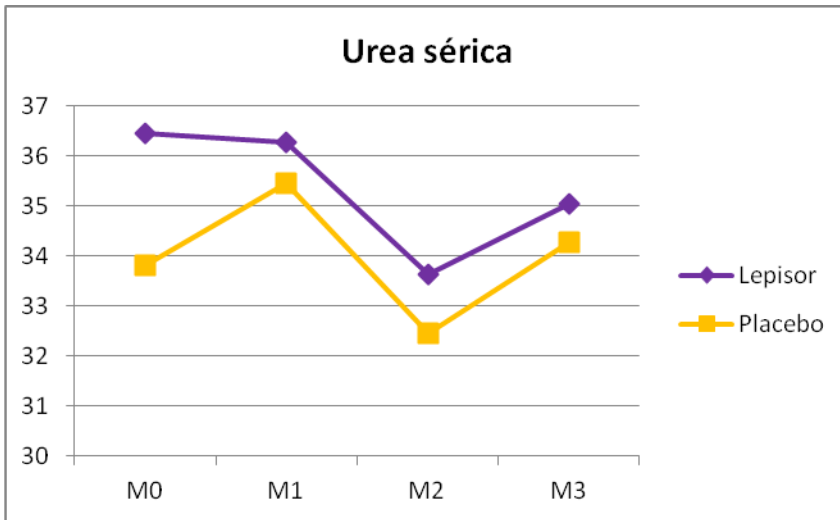
Gráfica 38: Representación de los valores de zinc sérico ( $\mu\text{g/dl}$ ), de los grupos LI & Os y Placebo, en los periodos de estudio: M0 (Basal), M1 (Semana IV), M2 (Semana XII) y M3 (Semana XVI).



Se realizó ANCOVA con la transformación arcoseno: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas:

- M1-M0:  $p=0,115$
- M2-M0:  $p=0,645$
- M3-M0:  $p=0,974$

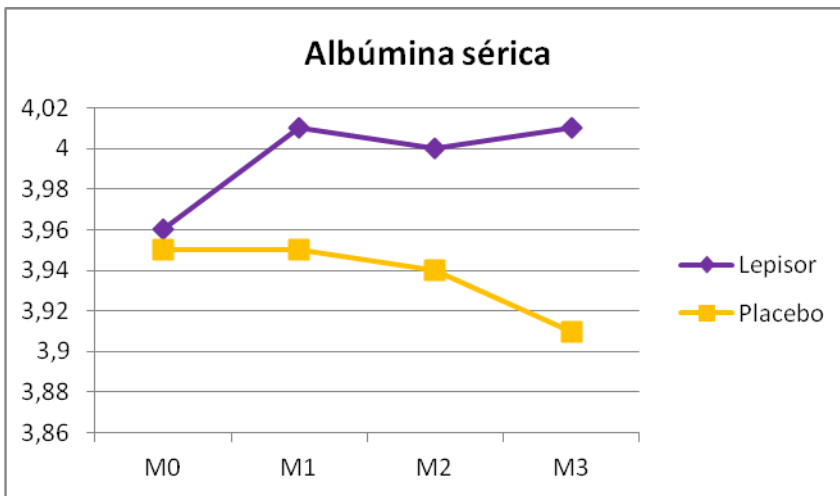
Gráfica 39: Representación de los valores de glucosa sérica (mg/dl), de los grupos LI & Os y Placebo, en los periodos de estudio: M0 (Basal), M1 (Semana IV), M2 (Semana XII) y M3 (Semana XVI).



Se realizó ANCOVA: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas:

- M1-M0:  $p=0,959$
- M2-M0:  $p=0,831$
- M3-M0:  $p=0,97$

Gráfica 40: Representación de los valores de urea sérica (mg/dl), de los grupos LI & Os y Placebo, en los periodos de estudio: M0 (Basal), M1 (Semana IV), M2 (Semana XII) y M3 (Semana XVI).

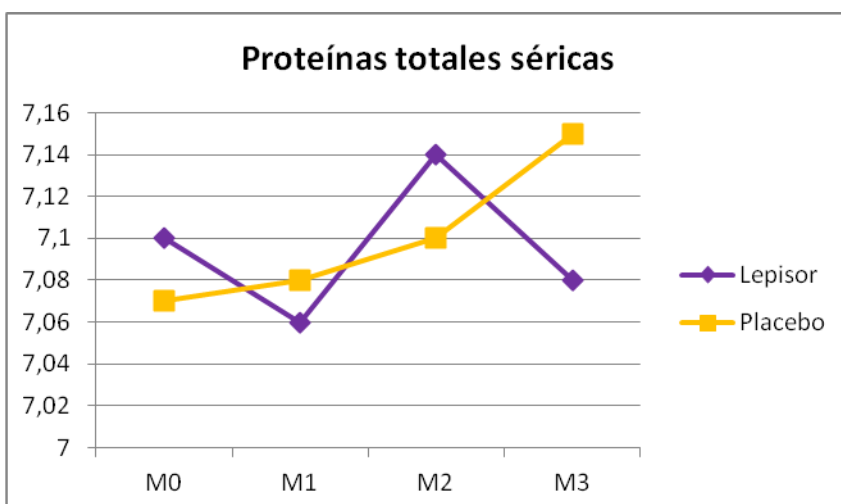


Se realizó ANCOVA: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas:

- M1-M0:  $p=0,26$
- M2-M0:  $p=0,325$
- M3-M0:  $p=0,058$

Gráfica 41: Representación de los valores de albúmina sérica (g/dl), de los grupos LI & Os y Placebo, en los periodos de estudio: M0 (Basal), M1 (Semana IV), M2 (Semana XII) y M3 (Semana XVI).

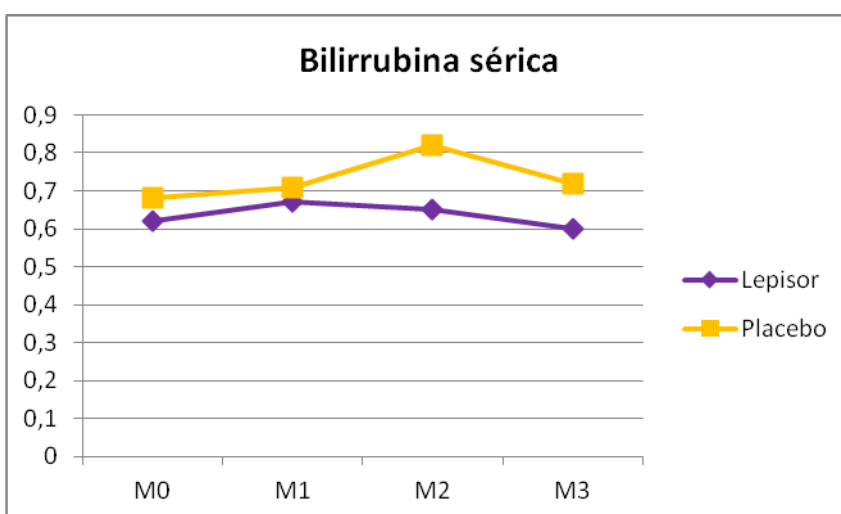
## Resultados



Se realizó ANCOVA con la transformación arcoseno: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas:

- M1-M0:  $p=0,87$
- M2-M0:  $p=0,877$
- M3-M0:  $p=0,649$

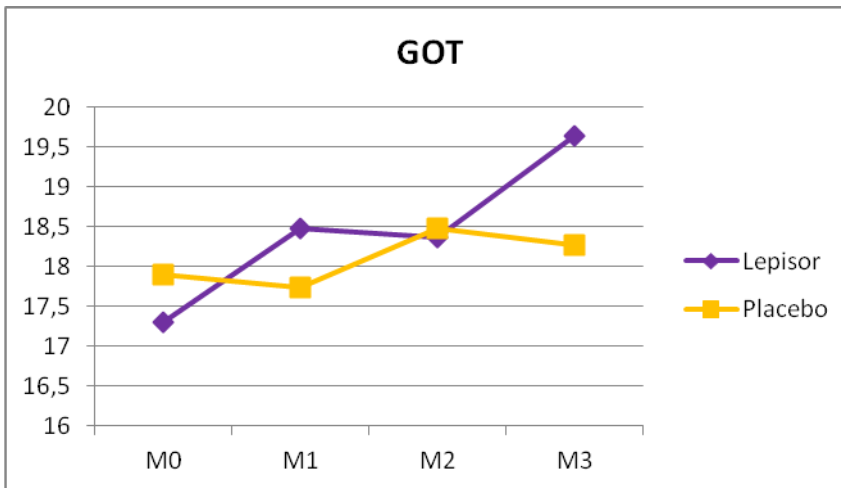
Gráfica 42: Representación de los valores de proteínas totales séricas (mg/dl), de los grupos LI & Os y Placebo, en los periodos de estudio: M0 (Basal), M1 (Semana IV), M2 (Semana XII) y M3 (Semana XVI).



Se realizó ANCOVA con la transformación arcoseno: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas:

- M1-M0:  $p=0,819$
- M2-M0:  $p=0,446$
- M3-M0:  $p=0,153$

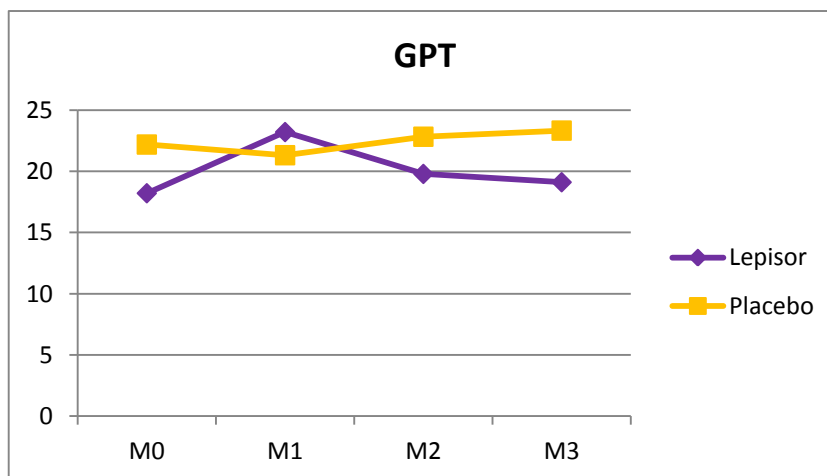
Gráfica 43: Representación de los valores de bilirrubina sérica (mg/dl), de los grupos LI & Os y Placebo, en los periodos de estudio: M0 (Basal), M1 (Semana IV), M2 (Semana XII) y M3 (Semana XVI).



Se realizó ANCOVA con la transformación logarítmica: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas:

- M1-M0:  $p=0,565$
- M2-M0:  $p=0,752$
- M3-M0:  $p=0,425$

Gráfica 44: Representación de los valores de GOT (U/L), de los grupos LI & Os y Placebo, en los periodos de estudio: M0 (Basal), M1 (Semana IV), M2 (Semana XII) y M3 (Semana XVI).

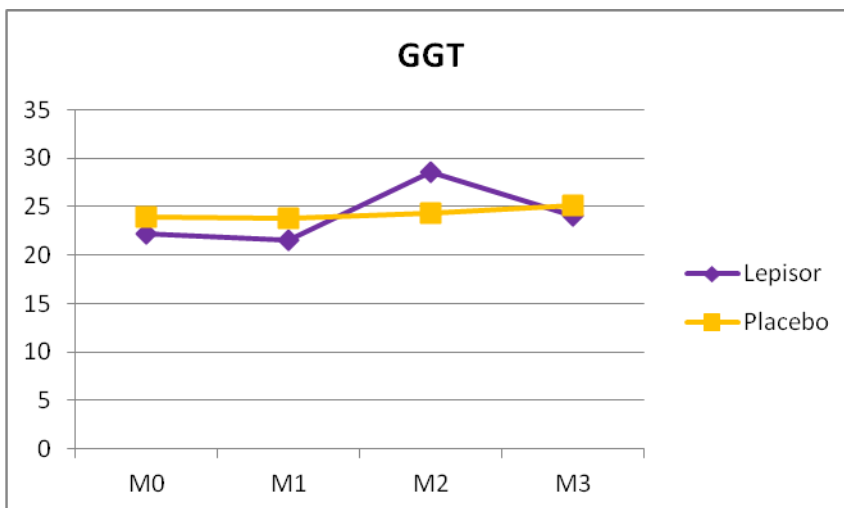


Se realizó ANCOVA con la transformación logarítmica: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas:

- M1-M0:  $p=0,369$
- M2-M0:  $p=0,204$
- M3-M0:  $p=0,972$

Gráfica 45: Representación de los valores de GPT (U/L), de los grupos LI & Os y Placebo, en los periodos de estudio: M0 (Basal), M1 (Semana IV), M2 (Semana XII) y M3 (Semana XVI).

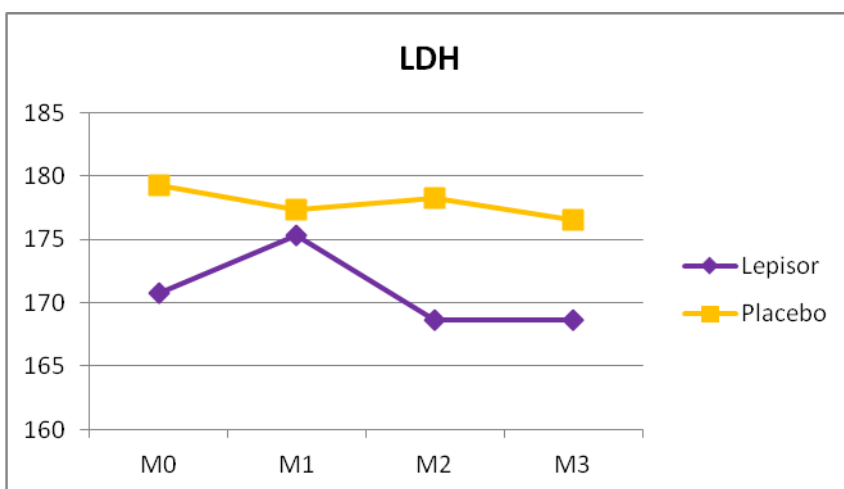
## Resultados



Se realizó ANCOVA con la transformación arcoseno: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas:

- M1-M0:  $p=0,618$
- M2-M0:  $p=0,373$
- M3-M0:  $p=0,341$

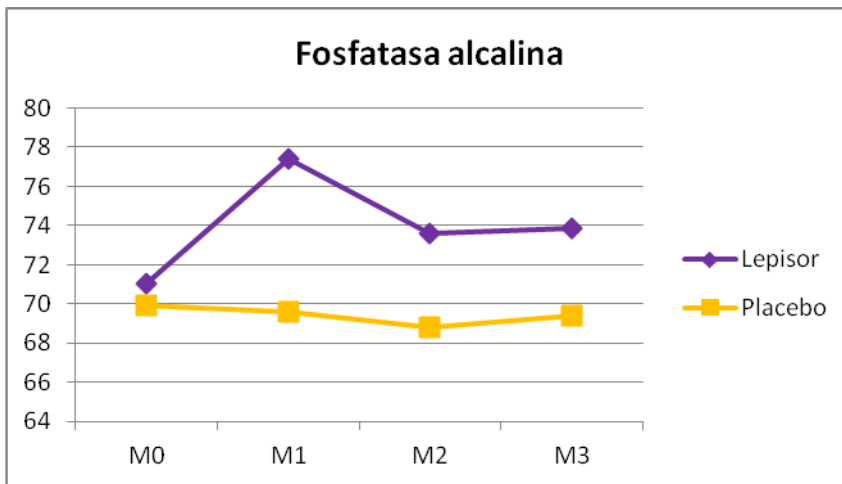
Gráfica 46: Representación de los valores de GGT (U/L), de los grupos LI & Os y Placebo, en los periodos de estudio: M0 (Basal), M1 (Semana IV), M2 (Semana XII) y M3 (Semana XVI).



Se realizó ANCOVA: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas:

- M1-M0:  $p=0,372$
- M2-M0:  $p=0,312$
- M3-M0:  $p=0,44$

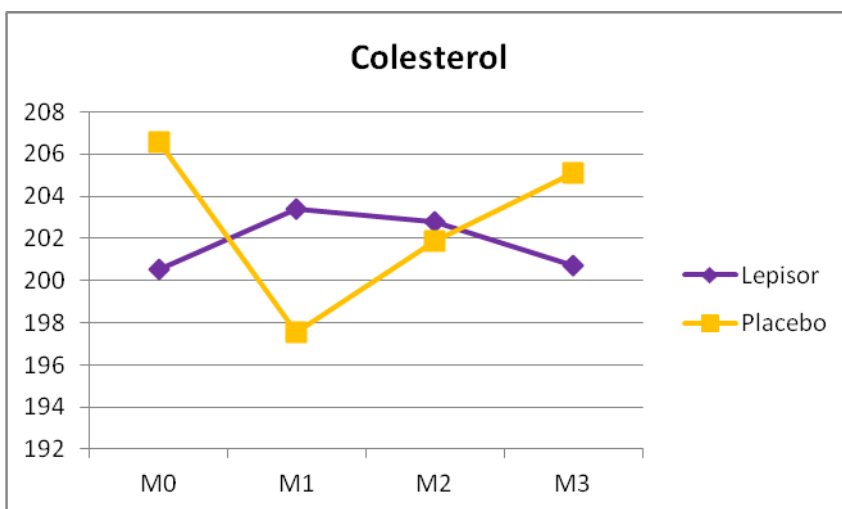
Gráfica 47: Representación de los valores de LDH (U/L), de los grupos LI & Os y Placebo, en los periodos de estudio: M0 (Basal), M1 (Semana IV), M2 (Semana XII) y M3 (Semana XVI).



Se realizó ANCOVA: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas:

- M1-M0:  $p=0,055$
- M2-M0:  $p=0,578$
- M3-M0:  $p=0,723$

Gráfica 48: Representación de los valores de fosfatasa alcalina (U/L), de los grupos LI & Os y Placebo, en los periodos de estudio: M0 (Basal), M1 (Semana IV), M2 (Semana XII) y M3 (Semana XVI).

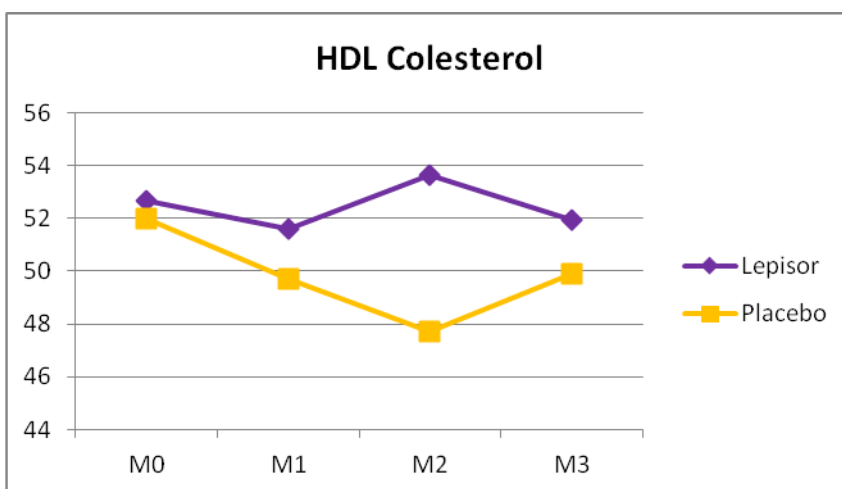


Se realizó ANCOVA: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas:

- M1-M0:  $p=0,16$
- M2-M0:  $p=0,281$
- M3-M0:  $p=0,834$

Gráfica 49: Representación de los valores de colesterol (mg/dl), de los grupos LI & Os y Placebo, en los periodos de estudio: M0 (Basal), M1 (Semana IV), M2 (Semana XII) y M3 (Semana XVI).

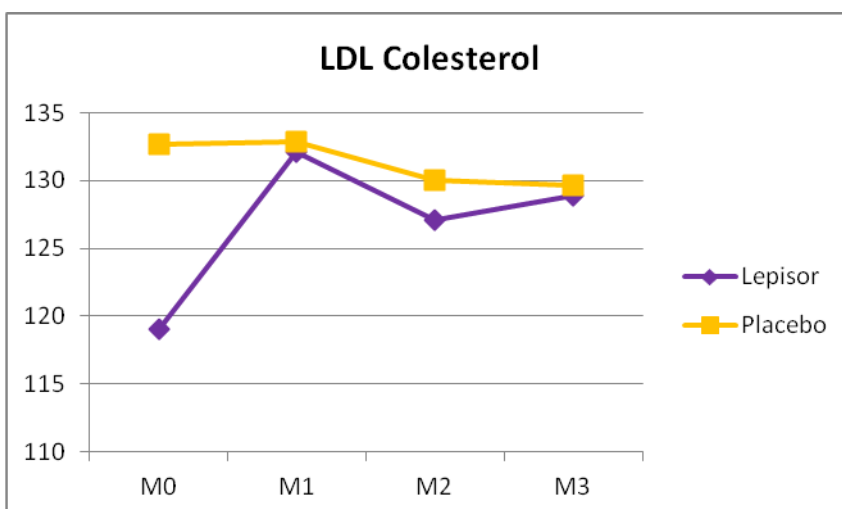
## Resultados



Se realizó ANCOVA con la transformación arcoseno: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, excepto M2-M0:

- M1-M0:  $p=0,772$
- M2-M0:  $p=0,016$
- M3-M0:  $p=0,76$

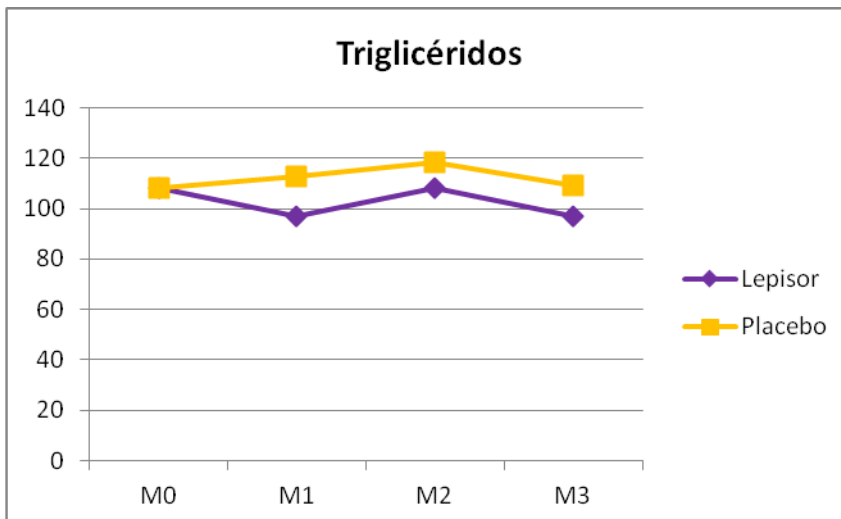
Gráfica 50: Representación de los valores de HDL-colesterol (mg/dl), de grupos LI & Os y Placebo, en los periodos de estudio: M0 (Basal), M1 (Semana IV), M2 (Semana XII) y M3 (Semana XVI).



Se realizó ANCOVA: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas:

- M1-M0:  $p=0,155$
- M2-M0:  $p=0,55$
- M3-M0:  $p=0,311$

Gráfica 51: Representación de los valores de LDL-colesterol (mg/dl), de los grupos LI & Os y Placebo, en los periodos de estudio: M0 (Basal), M1 (Semana IV), M2 (Semana XII) y M3 (Semana XVI).



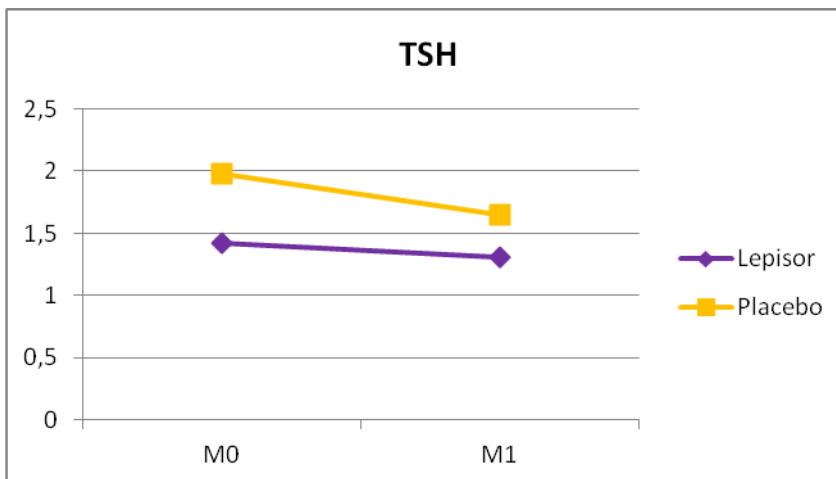
Se realizó ANCOVA: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, excepto en M3-M0:

- M1-M0:  $p=0,089$
- M2-M0:  $p=0,37$
- M3-M0:  $p=0,049$

Gráfica 52: Representación de los valores de triglicéridos (mg/dl), de los grupos LI & Os y Placebo, en los periodos de estudio: M0 (Basal), M1 (Semana IV), M2 (Semana XII) y M3 (Semana XVI).

### 6.2.3.3. PARÁMETROS HORMONALES

Ningún parámetro hormonal presentó una modificación relevante y estadísticamente significativa tras la toma del LI & Os. Se detalla a continuación (gráficas 53 a 58)



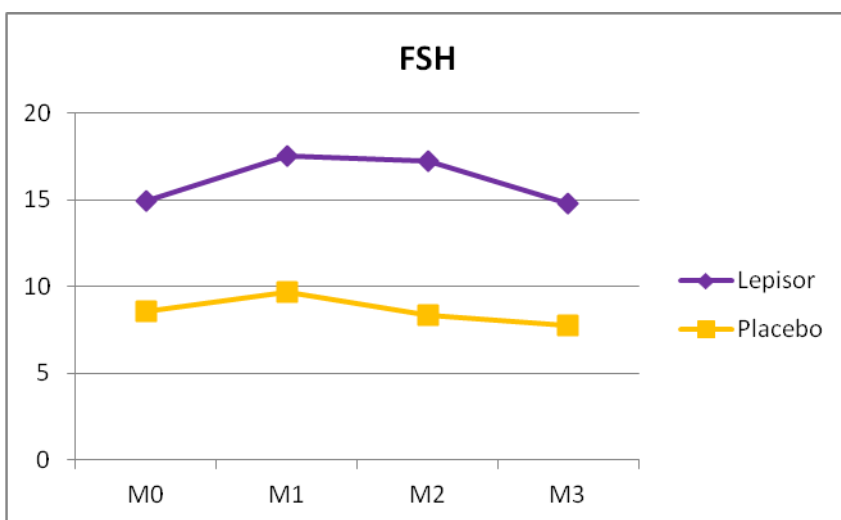
Se realizó ANCOVA: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas:

- M1-M0:  $p=0,436$

Gráfica 53: Representación de los valores de TSH ( $\mu\text{UI/ml}$ ), de los grupos LI & Os y Placebo, en los periodos de estudio: M0 (Basal) y M1 (Semana IV).



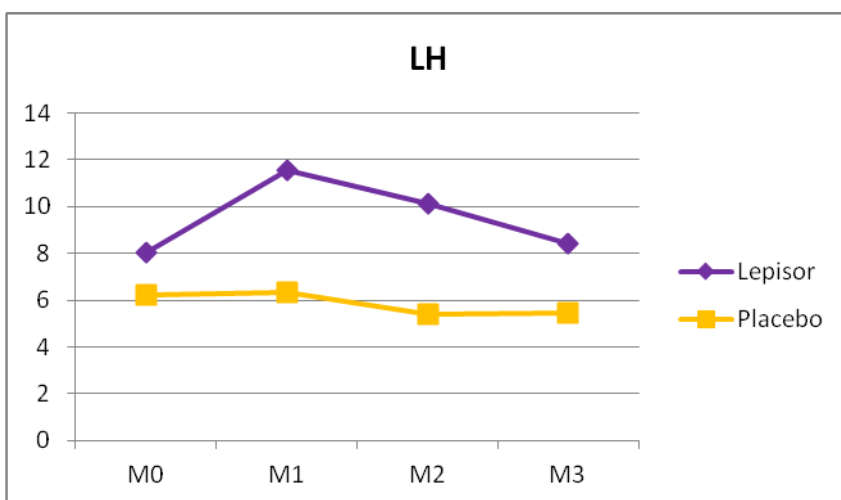
## Resultados



Se realizó ANCOVA con la transformación arcoseno: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas:

- M1-M0:  $p=0,239$
- M2-M0:  $p=0,251$
- M3-M0:  $p=0,406$

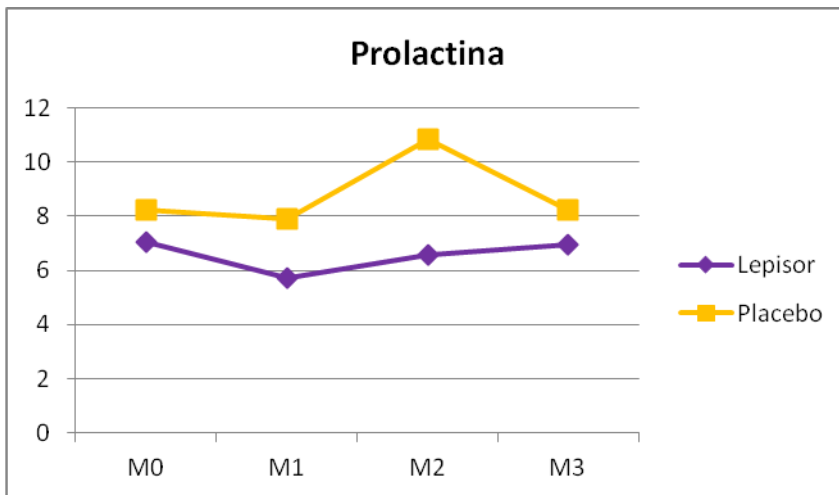
Gráfica 54: Representación de los valores de TSH (mUI/ml), de los grupos LI & Os y Placebo, en los periodos de estudio: M0 (Basal), M1 (Semana IV), M2 (Semana XII) y M3 (Semana XVI).



Se realizó ANCOVA con la transformación arcoseno: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, excepto M2-M0:

- M1-M0:  $p=0,819$
- M2-M0:  $p=0,017$
- M3-M0:  $p=0,659$

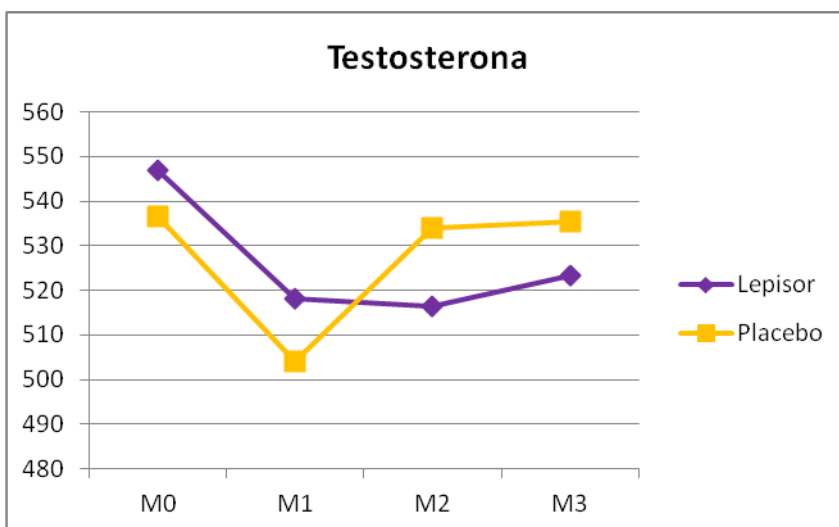
Gráfica 55: Representación de los valores de LH (mUI/ml), de los grupos LI & Os y Placebo, en los periodos de estudio: M0 (Basal), M1 (Semana IV), M2 (Semana XII) y M3 (Semana XVI).



Se realizó ANCOVA con la transformación arcoseno: se encontraron diferencias estadísticamente significativas en M1-M0 y M2-M0:

- M1-M0:  $p=0,01$
- M2-M0:  $p=0,023$
- M3-M0:  $p=0,599$

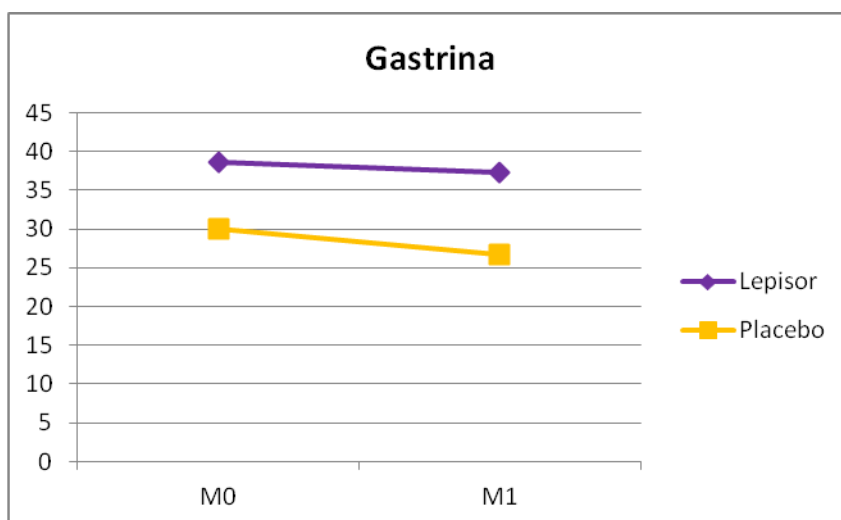
Gráfica 56: Representación de los valores de prolactina (ng/ml), de los grupos LI & Os y Placebo, en los periodos de estudio: M0 (Basal), M1 (Semana IV), M2 (Semana XII) y M3 (Semana XVI).



Se realizó ANCOVA con la transformación logarítmica: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas:

- M1-M0:  $p=0,938$
- M2-M0:  $p=0,389$
- M3-M0:  $p=0,445$

Gráfica 57: Representación de los valores de testosterona (ng/dl), de los grupos LI & Os y Placebo, en los periodos de estudio: M0 (Basal), M1 (Semana IV), M2 (Semana XII) y M3 (Semana XVI).



Se realizó ANCOVA con la transformación arcoseno: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas:

- M1-M0:  $p=0,621$

Gráfica 58: Representación de los valores de gastrina (pg/ml), de los grupos LI & Os y Placebo, en los periodos de estudio: M0 (Basal) y M1 (Semana IV).

#### 6.2.4. Descripción de los acontecimientos adversos

Los acontecimientos adversos comunicados fueron escasos y de intensidad leve y sin evidencia de relación causal con la medicación administrada. Se detallan en la tabla 21 los acontecimientos adversos detectados.

Descripción acontecimiento adverso	Fecha inicio	Fecha fin	Grado	Relación con la medicación
Edemas maleolares	02/04/2013	21/05/2013	Moderado	Dudosa
Alergia leve	09/07/2012	09/08/2012	Leve	Ninguna
Lumbalgia	13/03/2013	13/04/2013	Leve	Ninguna
Fractura de tobillo	13/08/2013	31/10/2013	Moderado	Ninguna
Gastroenteritis	04/07/2013	06/07/2013	Leve	Ninguna

<b>Malestar gástrico</b>	10/12/2013	24/02/2014	Leve	Ninguna
<b>Dolor gástrico</b>	27/05/2014	30/05/2014	Leve	Ninguna

Tabla 21: Acontecimientos adversos: fechas de inicio y fin, grado y relación con la medicación.

#### **6.2.4.1. Presentación de litiasis de nueva aparición**

A ningún paciente se le identificó una litiasis de nueva aparición durante el seguimiento del estudio.

#### **6.2.4.2. Presentación de cólico renoureteral agudo**

Ningún paciente desarrolló un episodio de crisis renoureteral durante el ensayo.

#### **6.2.4.3. Seguimiento de los abandonos**

Un paciente completó la M0 y la M1. Tras la M1 tuvo que abandonar por precisar una cirugía por fractura de tobillo.

Un paciente abandonó por motivos personales. No llegó a tomar el medicamento y lo devolvió íntegro al Servicio de Farmacia.

Otro paciente, de origen extranjero, desapareció del ensayo, encontrándose ilocalizable tras la inclusión. Los investigadores suponen que volvió a su país, razón por la que no se presentó a las revisiones ni devolvió la medicación.

Nota: Un paciente al que inicialmente se le asignó el número 39, una vez recogido el medicamento, pero sin haber empezado a tomarlo, decidió no hacerlo. Devolvió íntegro

todo el tratamiento, sin tocar. Su número y su tratamiento fueron reasignados a otro paciente.

#### **6.2.4.4.Retiradas**

El paciente con fractura de tobillo fue retirado por la aparición del acontecimiento adverso arriba descrito.



## 7. **DISCUSIÓN**





La epidemiología de la urolitiasis versa sobre las características clínicas, la patogénesis, el tratamiento y el pronóstico. Aunque es bien sabido que las asociaciones derivadas de estudios epidemiológicos no demuestran relaciones causales, las lecciones de la epidemiología y la historia natural se han aplicado fácilmente a la patogénesis y el tratamiento. Por lo tanto, es adecuado estudiar la epidemiología de la litiasis como medio para llegar a otros aspectos de la misma (284).

La litiasis urinaria es una enfermedad conocida desde la más remota antigüedad, con una elevada prevalencia en la población general, que no sólo no ha disminuido, sino que ha experimentado un aumento en la actualidad (4). Se ha observado también un incremento en las actividades médicas destinadas a su tratamiento (11) y, consecuentemente, en los costes asociados tanto al propio tratamiento, como a las bajas laborales secundarias a la enfermedad (14).

Sin embargo, el tratamiento médico de la litiasis urinaria ha presentado poca evolución en las últimas décadas debido a que ha pasado a un segundo plano por las importantes mejoras que ha habido en el tratamiento quirúrgico y la litotricia extracorpórea (15).

El reconocimiento de múltiples factores epidemiológicos asociados a la urolitiasis (5), así como de las alteraciones en los parámetros metabólicos, podrían servir como diana para futuras intervenciones; y de esta manera prevenir la formación de la litiasis antes de que aparezca en lugar de tratarla una vez establecida.

El objetivo del estudio fue, por tanto, describir las alteraciones metabólicas en pacientes de nuestro medio.

En el estudio realizado, se ha encontrado una distribución del sexo que concuerda con la publicada en la literatura para los pacientes litiásicos en la mayoría de trabajos, que suele referirse como el doble de prevalencia en los hombres que en las mujeres (71). Publicaciones de referencia sobre la epidemiología de la litiasis en España aportan los mismos datos (200). Sin embargo, es cierto que algunos autores describen una cierta tendencia hacia la igualdad de sexos debido a que el aumento en las tasas de obesidad, diabetes mellitus y síndrome metabólico han provocado un incremento en las tasas de urolitiasis entre las mujeres, disminuyendo el ratio hombre-mujer de 1,7:1 a 1,3:1 (22).

Las edades de los pacientes de este estudio se encontraron distribuidas entre los 18 y los 84 años, pero la mayoría estuvieron dentro de las edades medias de la vida, conformando una distribución normal. Nuestros datos coinciden con lo referido por la literatura (71,72). En datos publicados en nuestro país, existen discrepancias en cuanto a los grupos de edad con más incidencia de litiasis, siendo en ocasiones mayor en las edades medias, y en otras, en edades avanzadas (213).

El IMC presentó también una distribución normal en la muestra de pacientes analizados, es decir, no existió un porcentaje de pacientes con una obesidad marcada. No existieron, tampoco, pacientes con un IMC acentuadamente bajo. Sin embargo, el 53,6% de los pacientes presentó sobrepeso. Es conocida la asociación que existe entre la urolitiasis y la obesidad, que ha sido referida en multitud de artículos (115–117,119), y que es probable que sea uno de los factores de riesgo para el incremento de la incidencia de litiasis en la población occidental.

En lo referente a los factores epidemiológicos, cabría comentar que, aunque en la literatura se ha descrito la influencia que la dieta y los suplementos dietéticos y farmacológicos (calcio, vitamina D) tienen sobre la génesis de la urolitiasis (23–26,285), en el presente estudio no se realizó ningún control de los mismos.

El porcentaje descrito en la literatura de pacientes urolitiásicos que presenta alteraciones metabólicas oscila entre el 90,5% y el 96,8% (27,28,31,35). En nuestro estudio, el 100% de los pacientes presentó alteraciones metabólicas. Por otro lado, se describen distintas proporciones en cuanto al número de alteraciones que presentan estos pacientes, desde un 17% hasta un 64% una alteración y desde un 27% hasta un 81% varias alteraciones (27,49,93,104). En nuestro trabajo, el porcentaje de pacientes que presentó sólo una alteración metabólica fue el 0,7%, dos o tres alteraciones el 8,6%, cuatro el 20,5%, cinco el 19,2% y seis o más alteraciones el 42,5%. Los pacientes estudiados tienen una mayor presencia de alteraciones metabólicas que lo descrito en la literatura. Esto puede ser debido a que en el análisis no sólo se han incluido parámetros urinarios además del calcio sérico, que es lo más habitual en los estudios publicados; sino que se ha estudiado una variedad de parámetros séricos susceptibles de presentar alteraciones en el contexto de urolitiasis.

En los artículos publicados, no se ha encontrado una única alteración metabólica (27,28,30–32,35). La alteración más frecuente en este estudio fue la hipocitraturia (84,7%), seguido de hipercalciuria (51,7%) y la disminución del pH urinario (44,7%).

Por otra parte, y en contraposición con lo anterior, Arrabal et al. publicaron un estudio con el fin de determinar el verdadero valor del estudio metabólico en el diagnóstico de la litiasis urinaria. En él, se comparó el porcentaje de alteraciones metabólicas que presentaba un grupo de pacientes litiásicos con un grupo control. El 17% de los pacientes litiásicos presentaba una alteración metabólica y el 81% más de una. En el grupo control el 24% presentó una alteración metabólica y el 52% más de una. Estos autores concluyen que la presencia de alteraciones metabólicas se asocia con la dieta, y que, en cambio, la formación de litiasis debe tener relación con otros factores de tipo anatómico e hidrodinámico (49).

En nuestro trabajo, se ha comparado el porcentaje de pacientes que presentaron valores fuera de los intervalos de referencia con la población normal sana. Con el fin de evitar considerar aquellos parámetros cuyos valores se encontrasen fuera del rango por probabilidad estadística, aun siendo parte de población normal sana, la comparación se llevó a cabo mediante la ley binomial. De esta manera, se han encontrado varios parámetros que presentaban una proporción clínicamente relevante y estadísticamente significativa de valores que se encuentran fuera de los límites del intervalo de la normalidad.

Los parámetros urinarios presentaron distribuciones que se ajustaron a una curva normal, excepto el oxalato y el zinc urinario. Estos dos últimos presentaron una marcada asimetría positiva, es decir, hubo un grupo de pacientes que presentó valores anormalmente elevados de oxaluria y zinc urinario.

El trastorno metabólico más frecuente en los pacientes incluidos en nuestro estudio, población litiásica de la Comunidad Autónoma de Madrid, fue la hipocitraturia, presente en el 87% de los mismos. El papel del citrato es fundamental en la génesis de la urolitiasis, ya que se ha observado que disminuye la cristalización, por lo que potencialmente tiene un papel protector para todos los tipos de litiasis. La mayoría de los estudios coinciden en una disminución del citrato urinario en pacientes con

urolitiasis, desde 10,55% a 57,2% (27,28,30,35,93,94). Esta circunstancia se ha aprovechado para tratar a los pacientes con sustancias ricas en citrato, siendo, quizá, uno de los tratamientos médicos más utilizados. Sin embargo, curiosamente, Mithani et al. evidenciaron la ausencia de diferencias en el citrato urinario entre pacientes litiásicos y controles sanos (34). Los autores de este estudio observacional explican esto refiriendo que, tanto unos como otros, presentaban valores muy bajos de citrato urinario, cuya causa podría ser un origen geográfico.

La hipercalcemia fue el segundo trastorno metabólico en frecuencia de la población litiásica incluida en el estudio, alcanzando el 51,7%. Este dato se encuentra en el rango de hipercalcemia que se describe en la literatura, el cual oscila entre un 14,5% y un 74%. La hipercalcemia se ha visto asociada al aumento en la formación de cálculos urinarios, tanto de oxalato cálcico o de fosfato cálcico como mixtos. El origen de la hipercalcemia puede ser de 3 tipos: absorptiva, resorptiva o renal. La hipercalcemia absorptiva, a su vez, puede ser de 3 tipos: tipo I, por exceso de absorción de calcio a nivel intestinal independiente de la dieta, tipo II, por exceso de absorción de calcio a nivel intestinal dependiente de la dieta y tipo III, por disminución de la reabsorción tubular de fosfatos, lo que estimula la síntesis de vitamina D. La hipercalcemia resorptiva se produce por aumento de la excreción de calcio a nivel renal. La hipercalcemia resorptiva se produce por un aumento de la resorción ósea. En el caso de la hipercalcemia idiopática, que se produce en un contexto de normocalcemia, se considera que ésta tiene un origen heterogéneo y está causada por múltiples trastornos (27,28,30,32,35,93,104,213,286).

La disminución del pH fue la tercera alteración metabólica más frecuente en nuestros pacientes. El pH de la muestra presentó una distribución normal, sin embargo, llama la atención que existe un porcentaje alto de pacientes fuera del intervalo de referencia (44,4% con un pH anormalmente ácido y 6% con un pH anormalmente básico). Está descrita la presencia de alteraciones en el pH en los pacientes litiásicos, si bien la proporción es menor que en el estudio (35). El pH medio en los hombres fue ligeramente inferior al de las mujeres, no siendo esta esta diferencia estadísticamente significativa. Se ha publicado que el pH más bajo se alcanza en pacientes litiásicos varones (213), lo que puede estar en relación con un aumento del metabolismo proteico.

La hipomagnesuria, con el 39,7% de los pacientes, fue el cuarto trastorno metabólico en frecuencia. La disminución del magnesio urinario es también un hallazgo frecuente en los estudios metabólicos realizados a pacientes con litiasis urinaria, en los que oscila entre el 12,9% y el 30,7%. Esto puede ser debido a que el magnesio forma complejos con el oxalato con lo que se reduce la supersaturación del oxalato cálcico. Además, los complejos de oxalato magnésico reducen la absorción intestinal de oxalato. A concentraciones fisiológicas de oxalato, el magnesio reduce tanto las tasas de nucleación como el crecimiento de los cálculos (27,28,30,32,35).

La hipouricosuria fue el quinto trastorno metabólico en frecuencia de la serie, estando presente en el 31,8% de los pacientes. Este dato es llamativo, ya que es la hiperuricosuria el factor de riesgo clásicamente descrito para la formación de cálculos urinarios, y no sólo de litiasis úricas, sino también de litiasis oxalocálcicas. Sin embargo, en este estudio la hiperuricosuria estuvo presente tan sólo en el 2,6% de los pacientes. En la literatura los porcentajes de hiperuricosuria oscilan entre el 12,9% y el 30,7% (27,28,30,32,35,93,94,213). Este mayor porcentaje puede ser explicado porque los estudios referidos incluyen todo tipo de litiasis, entre ellas litiasis de ácido úrico, que están con mayor frecuencia asociadas a hiperuricosuria; a diferencia del presente estudio, que se limita a las litiasis de oxalato cálcico.

La hiperoxaluria es también un factor que se encuentra claramente asociado al aumento en la formación de litiasis, ya que favorece la formación de litiasis de oxalato cálcico, tanto monohidratado como dihidratado. El oxalato tiene dos fuentes fundamentales, exógena (la dieta) y endógena (del metabolismo), por lo tanto un aumento en la dieta puede influir de manera notoria en la presencia de hiperoxaluria. Un 11,8% de nuestros pacientes presentó hiperoxaluria. La presencia de hiperoxaluria referenciada en la literatura oscila entre el 2,6% y el 64,1%, (27,30–32,35,93,94,213) siendo en ocasiones la alteración metabólica más frecuente encontrada (31).

Un 11,9% de los pacientes presentó hiperfosfaturia. Este hallazgo se correlaciona con lo publicado anteriormente. La reducción de la reabsorción renal de fosfatos tiene lugar básicamente al nivel del túbulo proximal, y está relacionada íntimamente con la reabsorción de sodio a través del cotransportador sodio-fosfato, por lo que la fosfaturia

es favorecida con la ingestión de dietas ricas en sodio (30).

En este estudio, el 10,7% de los pacientes presentó una elevación del sodio urinario. Este parámetro presentó una correlación escasa o no relevante con el oxalato y el citrato, una correlación débil con el fósforo urinario, el potasio urinario, el magnesio urinario, la creatinina urinaria, el volumen urinario y el calcio urinario; y una correlación moderada con el ácido úrico urinario. La relación del sodio urinario con el desarrollo de litiasis urinaria ha sido también reflejada en la literatura, en la que se ha encontrado asociado un aumento en la excreción de sodio, de calcio y de ácido úrico. También ha sido descrita la asociación del sodio urinario con el volumen urinario, el pH, el oxalato y el citrato (28,163,173).

Está descrita la asociación entre la elevación de la excreción de calcio con otros parámetros, en concreto con la disminución del potasio urinario, y del magnesio sérico y con el aumento en la excreción de sodio (29,36). En el presente trabajo, el calcio urinario presentó una correlación positiva débil con el ácido úrico urinario, la creatinina urinaria y el sodio urinario, positiva moderada con el magnesio urinario y clínicamente irrelevante con el potasio urinario, el citrato y el volumen urinario. El pH no mostró sin embargo correlación con ninguno de los parámetros estudiados. Estas relaciones encontradas entre la excreción de distintos compuestos podrían ser debidas a los complejos mecanismos de regulación de volumen e iones que tienen lugar en la nefrona, con la intervención de las bombas sodio/potasio y potasio/hidrógeno, los cotransportadores sodio/fosfato y los intercambiadores sodio/calcio.

En lo que se refiere al volumen urinario, cuya distribución siguió una curva normal, la mediana observada de 1860 ml/ 24 horas puede considerarse elevada. Existen además muchos pacientes con una diuresis muy importante (por encima de los 3 litros al día), lo que implica una ingesta hídrica muy abundante. Los pacientes no tuvieron instrucciones respecto al volumen de la ingesta; sin embargo, los resultados obtenidos pueden explicarse porque al ser pacientes litiásicos, muchos tenían el conocimiento “popular” de que en presencia de litiasis es conveniente realizar una ingesta abundante de líquidos. El volumen urinario no fue estadísticamente diferente entre hombres y mujeres ( $p=0,842$ ), lo que contrasta con lo publicado por otros autores (213), que

observaron una menor diuresis en mujeres. En cualquier caso, la disminución de la diuresis se ha reflejado en la literatura como un factor de riesgo claro litogénico, al aumentar la concentración relativa de los solutos en la orina (24).

La densidad y la osmolaridad urinarias varían de manera paralela mientras no haya en la orina sustancias de peso molecular elevado. En este estudio se ha evaluado la densidad urinaria, que presentó en la muestra una distribución normal. Se observó que la densidad urinaria en varones fue ligeramente superior (1013,1 mg/ml), que en mujeres (1011,2 mg/ml), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Esto concuerda con lo publicado en un estudio, en el que se describe un aumento de la osmolaridad urinaria de los hombres con respecto a las mujeres (84). En este trabajo, se observó que la osmolaridad aumentó con la ingesta proteica. Sin embargo, las diferencias de género no eran debidas a un aumento de la ingesta de proteínas.

En este estudio se encontró un porcentaje importante (29,1%) de pacientes con niveles de parathormona por encima del límite superior del intervalo de referencia. En estos pacientes se analizó de manera secundaria la concentración de vitamina D3. Se observó que presentaban, de media, niveles más bajos de vitamina D3, aunque sin ser estadísticamente significativos, que en los pacientes sin elevación de PTH. Este déficit de vitamina D3 podría dar lugar a una disminución de la calcemia que, de forma reactiva, aumentara los niveles de PTH séricos como modo compensatorio para elevar el calcio sérico (287,288). La presencia de hiperparatiroidismo es un hallazgo infrecuente descrito en los pacientes con litiasis urinaria (27,35,37,213).

Pierratos et al. (57) en 1994, publicaron un estudio que analizaba concretamente las alteraciones metabólicas de los pacientes con litiasis oxalocálcicas. En él, se observó un aumento de la calciuria, la oxaluria, la fosfaturia y la uricosuria, y una disminución del volumen urinario, el magnesio urinario y el citrato, así como alteraciones en el pH. Estos datos concuerdan con los obtenidos en nuestro trabajo, con la excepción del fosfato urinario, que se encontró disminuido en orina en un mayor porcentaje y el volumen urinario que fue, en nuestro caso, elevado.

Los parámetros séricos presentaron distribuciones normales, o bien que se aproximaron a la normalidad, excepto en el caso del zinc, que presentó una marcada asimetría

positiva, es decir, presentaron valores de zinc sérico elevados, el 44,2% por encima del límite superior de la normalidad. Existe gran controversia en la literatura en lo referente a la asociación de niveles elevados de zinc tanto en suero como en orina, con la presencia o ausencia de urolitiasis (38–45). En nuestro caso, tanto la hiperzinquemia como el exceso de zinc en orina fue muy frecuente en los pacientes litiásicos. En la actualidad no está claramente establecido el papel que puede desempeñar este ion en la litiasis urinaria, pudiendo ser objeto de estudios en el futuro.

En lo que se refiere a la influencia del sexo y la edad en los pacientes litiásicos, se han descrito diferencias en cuanto a la prevalencia de litiasis tanto por sexo como por edad (75–77,139). También se han descrito diferencias en relación al tipo de litiasis, encontrando más frecuencia de litiasis úricas en pacientes mayores y cálcicas en pacientes más jóvenes, así como más frecuencia de litiasis úricas y de oxalato cálcico en hombres y de fosfato cálcico en mujeres (70,71).

Con el fin de explicar esta circunstancia, se han estudiado las diferencias metabólicas existentes en las diferentes poblaciones. Lancina et al. describieron una mayor presencia de hiperoxaluria, hiperuricosuria e hipocitraturia en hombres y una presencia más elevada de hipercalciuria y disminución del volumen urinario en mujeres. Esta menor presencia de hiperoxaluria en la mujer puede ser debida al efecto de los estrógenos. Ferraro et al. en cambio encontraron en mujeres una menor excreción de calcio urinario, aunque también de ácido úrico (91,94). Otro estudio describe los cambios que se han presentado en las mujeres en los últimos tiempos, constatando un aumento en la excreción de oxalato y calcio urinario significativo, y una disminución del magnesio urinario. Sin embargo también halló un aumento en la excreción urinaria de citrato. La excreción de fósforo y de ácido úrico disminuyeron, la calcemia disminuyó, el fósforo sérico y el magnesio se incrementaron y el ácido úrico sérico no presentó variaciones. Los autores relacionan estos cambios en los parámetros con las modificaciones en el estilo de vida de los últimos años (92). Sánchez-Martín et al. (213) en 2017 publicaron una revisión sobre las diferencias en los parámetros metabólicos por sexos en nuestro país; se observó una mayor excreción de calcio, fósforo, magnesio, oxalato y ácido úrico en hombres y de citrato en mujeres. Por otra parte, hay que destacar que existen trabajos que describen la ausencia de diferencias metabólicas entre sexos (93).



En el presente estudio, se observó que las mujeres presentaron mayor porcentaje de hipouricemia, hipouricosuria, hipofosfaturia e hipomagnesuria. Los hombres presentaron porcentajes mayores de hiperzinquemia, hiperfosfaturia, y exceso de urea urinaria.

Los hallazgos en este sentido son muy heterogéneos, no pudiendo establecerse conclusiones respecto a la relación del sexo con las alteraciones metabólicas. Por tanto, la relevancia de algunos de estos valores en el desarrollo de la urolitiasis está por determinar.

En cuanto a la edad, está descrita una mayor presencia de hiperoxaluria, hiperuricosuria y disminución del volumen urinario en mayores de 60 años, pero con una mayor prevalencia de alteraciones metabólicas en menores de 60 años, y una menor hipocitraturia en mujeres mayores. Otros autores encontraron que con la edad aumentó el índice de masa corporal pero disminuyó el pH, calcio, ácido úrico, amonio, y creatinina urinarios, así como la supersaturación de oxalato cálcico y fosfato cálcico. En un estudio en pacientes jóvenes se observó una mayor prevalencia de la hipercalcemia y de la hipocitraturia (95,98,104). También ha sido descrito, en contraposición, en menores de 60 años un aumento de la hipercalcemia, hiperuricosuria y aumento de la saturación de oxalato cálcico y en menores de 40 años una disminución del volumen urinario (91). En nuestro trabajo se observó un mayor porcentaje de hiperglucemia a mayor edad del paciente y un mayor porcentaje de hipercolesterolemia y elevación de LDL-colesterol en las edades medias de la vida, no encontrándose diferencias en otros parámetros. Estos parámetros pueden considerarse “favorecedores indirectos” de la litiasis, al estar asociados con el síndrome metabólico.

Por lo tanto, también en este caso los hallazgos encontrados son dispares y no permiten extraer conclusiones claras respecto de las diferencias metabólicas entre distintas edades y su influencia en la litogénesis.

En lo que se refiere al IMC, los pacientes con sobrepeso presentaron mayor porcentaje de hiperfosfaturia, exceso de urea urinaria, hiperglucemia y exceso de urea sérica. Por otro lado, los pacientes sin sobrepeso mostraron mayor porcentaje de hipouricemia e hipomagnesuria. En la literatura publicada se ha encontrado mayor prevalencia de

alteraciones metabólicas en pacientes obesos, con aumento de la excreción de promotores de la litiasis (oxalato, calcio, ácido úrico), disminución del pH y en ocasiones aumento y en otras disminución de la excreción de inhibidores de la litogénesis (citrato) (119,122–124).

El aumento del IMC se ha asociado a una disminución del pH en la literatura (46,111–113), que no se ha encontrado en nuestro estudio. Sin embargo, sí se observó una correlación del IMC positiva débil con el ácido úrico urinario y sérico y la creatinina urinaria. Ya se había descrito en la literatura un aumento de la uricosuria en función del aumento de peso (28), así como la hipernatriuria, la hipercalciuria, la hiperpotasuria, y un aumento de la excreción de citrato, cloro, sulfato, urea y creatinina (126,135). La explicación a esto puede ser las importantes modificaciones que se producen en los parámetros séricos y urinarios en función de la dieta. Varios autores analizan la influencia del sexo en la asociación del IMC con las diversas alteraciones metabólicas, encontrando pequeñas diferencias entre hombre y mujeres (132–134).

El 6% (9/151) de los pacientes incluidos en el estudio presentaron síndrome metabólico. Este porcentaje, inferior al referido en la literatura, podría ser explicado porque en este estudio no están incluidos pacientes con litiasis úricas, que son los que con más frecuencia se asocian con el citado síndrome. El pH en pacientes con síndrome metabólico fue ligeramente más bajo que en aquellos sin síndrome metabólico (5,6 *versus* 5,8), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0,710$ ). En cualquier caso esta circunstancia está en consonancia con otras referencias de la literatura, que describen pH urinarios significativamente más bajos en pacientes con síndrome metabólico (110), lo que también favorece la litogénesis.

Está descrito que los pacientes litiásicos presentan niveles más elevados de triglicéridos y colesterol y también se ha observado que se asocian con intolerancia a la glucosa y la diabetes (135–137). Nuestra incidencia de hiperglucemia en ayunas fue del 11,3%. En la literatura se ha descrito una asociación entre la disminución de pH y la hiperglucemia (110), aunque en nuestros pacientes esta correlación fue irrelevante clínicamente. No se halló correlación de la glucosa con ningún otro parámetro estudiado.

De modo similar, se ha descrito una mayor prevalencia de hipertensión en pacientes litiásicos; en los pacientes del estudio fue del 17,2%. Por otro lado, se ha observado también un descenso en los niveles de testosterona, que, por otra parte, se asocian también al síndrome metabólico (141,144), lo que no se puso de manifiesto en el estudio actual.

Un 8% de los pacientes presentó hipertrigliceridemia. Los triglicéridos presentaron una correlación irrelevante con la creatinina y volumen urinarios y positiva débil con el ácido úrico sérico. Un 12,7% de los pacientes presentó hipercolesterolemia. El colesterol presentó una correlación positiva débil con el calcio sérico, el potasio urinario y el volumen urinario. Otros autores han mostrado que el aumento del colesterol está asociado a un aumento del potasio y sodio urinarios, y un descenso de HDL, aumento de LDL o aumento de triglicéridos, con un aumento del sodio urinario, el ácido úrico urinario y una disminución del pH (138).

En resumen, la hipercalciuria es una alteración metabólica frecuente en la población de pacientes con litiasis oxalocálcica. El adecuado control de la misma permitiría prevenir la recidiva litiásica.

LI & OS es un preparado natural, que ha sido utilizado en el tratamiento de la litiasis, pero no existe hasta la fecha ningún ensayo clínico que valore la eficacia del mismo en humanos. Por este motivo, de acuerdo con Soria Natural, Laboratorio Farmacéutico productor de LI & OS, se diseñó un estudio con un buen nivel de evidencia, como es el ensayo clínico, con el objetivo de establecer el efecto de este compuesto de la manera más precisa posible.

El porcentaje de varones en el estudio correspondió a un 66,7%, lo que coincide, como se ha referido con anterioridad, con la proporción más habitual entre los pacientes litiásicos (213). Al ser una proporción representativa de la población litiásica permite tener una buena validez externa, es decir, los resultados se pueden extrapolar a la población con litiasis oxalocálcica en nuestro medio.

La media de la edad de las mujeres fue ligeramente menor que la de los varones (44,7 años versus 47,7 años). Las edades en ambos grupos se ajustaron a una distribución

normal, y no son significativamente diferentes. En este caso, los datos se ajustan también a la población habitual en los pacientes litiásicos (71,72).

En cuanto al IMC medio, el de los varones fue 26,55 Kg/m<sup>2</sup> y el de las mujeres fue 24,11 Kg/m<sup>2</sup>, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. El IMC en ambos grupos presentó una distribución normal. Aunque la media de IMC en varones se encuentra en el rango de “sobrepeso” y la media en mujeres se encuentra en el rango de “normopeso”, la diferencia entre ambas es, no obstante, de pequeña magnitud, por lo que no se considera clínicamente relevante.

En estudios publicados, el *Lepidium latifolium* se había mostrado útil en el tratamiento y prevención de la litiasis, posiblemente porque uno o varios de los principios activos de que dispone, los flavonoides, tiene una actuación a nivel tubular renal que disminuye la concentración del ion calcio urinario (238,239).

En este caso, la hipótesis del trabajo fue que el LI & Os no modificaba las concentraciones de oxaluria ni de citraturia.

Por otra parte, en el *Lepidium latifolium* se han hallado flavonoides con, entre otras características, propiedades antiestrogénicas y antiandrogénicas (220,223,238).

En lo que se refiere al objetivo principal del estudio, que fue evaluar el efecto del LI & Os sobre la concentración del calcio urinario de pacientes litiásicos con hipercalciuria, no se observaron diferencias en la evolución del calcio urinario entre los dos grupos, LI & Os y placebo. Otro de los objetivos fue valorar si el descenso del calcio urinario en los pacientes tratados con LI & Os, se mantenía en el tiempo tras la retirada del tratamiento. Tampoco se observaron diferencias entre grupos en este sentido.

En cambio, sí se advirtió una tendencia al descenso de la calciuria en ambos grupos, que no llegó a ser significativa estadísticamente. Esto podría ser debido al efecto Hawthorne (modificación del comportamiento en los individuos sometidos a un ensayo clínico), o a las pequeñas variaciones que pueden darse en las determinaciones con la modificación de, por ejemplo, la dieta.

En lo que se refiere a la oxaluria, el resultado es similar, no habiéndose encontrado diferencias significativas entre los dos grupos, LI & Os y placebo. También existió en

ambos grupos una leve tendencia a la disminución de la oxaluria, paralela, que podría ser explicada igualmente por el efecto Hawthorne.

Los niveles de citrato urinario no presentaron apenas variaciones a lo largo del estudio en ninguno de los dos grupos, no existiendo tampoco diferencias entre ellos.

En lo que se refiere al estradiol en este trabajo, en todas las mediciones presentó valores ligeramente superiores en el placebo. En la distribución de la edad no hubo diferencias entre grupos. Se encontraron diferencias, estadísticamente significativas, en las determinaciones del M3 con respecto al M0 ( $p=0,049$ ), no en las otras dos mediciones. Sin embargo, el descenso clínico del valor en el grupo del Lepisor<sup>®</sup> fue 4,7 mg/dl, frente al descenso del grupo placebo, que fue 3,3 mg/dl. La diferencia entre estos dos valores no se considera clínicamente relevante.

En lo referente a la testosterona, los niveles basales de testosterona fueron similares en ambos grupos. En el grupo del placebo, la testosterona disminuyó ligeramente en la primera determinación y posteriormente volvió a niveles iniciales. En el grupo del LI & Os, el valor de la testosterona disminuyó ligeramente en el M1, el M2 y el M3. Sin embargo, las diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas en ninguna determinación.

Por lo tanto, no se pusieron de manifiesto las teóricas propiedades antiandrogénicas ni antiestrogénicas, a no ser que éstas se ejerzan por un mecanismo diferente al descenso de estos valores.

Los niveles de LH y FSH fueron también monitorizados, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos placebo y LI & Os en ninguna de las determinaciones, excepto en el caso del M2 con respecto al M0 en la LH, no siendo una diferencia clínicamente relevante.

En el caso de la prolactina, en el grupo placebo se observó un ascenso leve en el M2. En el grupo de tratamiento activo los niveles se mantuvieron moderadamente estables. Sí se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en las determinaciones del M1 con respecto a M0 y del M2 con respecto a M0. Pero estas diferencias son clínicamente irrelevantes, ya que las medias se mantienen dentro de los

límites de la normalidad; además, los mayores cambios son experimentados por el grupo de placebo.

Por otro lado, se ha descrito un efecto antitiroideo del tratamiento, ya que el *Lepidium latifolium* contiene bencilglucosinolato y muchos glucosinolatos ejercen sobre el organismo humano un efecto antitiroideo, inductor de bocio (220,223,238). Ningún paciente diagnosticado de hipotiroidismo formó parte del estudio. Sin embargo, se estudió el efecto que el LI & Os producía sobre la hormona tirotrópica, o TSH. No se observaron diferencias entre los grupos placebo y LI & Os entre los valores basales y el M1, tras la toma del producto.

El *Orthosiphon stamineus* ha sido descrito como una planta con poder alcalinizante, que potencia la excreción de citrato, y aumenta la excreción de cloro y urea (226,242). En el estudio, el pH basal en ambos grupos fue similar. En el grupo del placebo presentó oscilaciones en las determinaciones subsiguientes, descendiendo, ascendiendo y volviendo a descender. La evolución del pH en el grupo del LI & Os es más estable, dándose un leve descenso del mismo tras la toma del tratamiento. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al realizar el análisis.

Como se ha comentado previamente, las concentraciones de citrato no se modificaron tras el tratamiento. En lo que se refiere a la urea urinaria, los valores descendieron en ambos grupos de manera escasa, no encontrándose tampoco diferencias entre grupos.

Sin embargo, el efecto principal del *Orthosiphon stamineus* en la prevención de la formación de litiasis urinaria es el diurético (226,242,247).

En el trabajo, se observó en el grupo placebo un descenso del volumen urinario, de 1940 ml/24 horas previo al tratamiento a 1607 ml/24 horas tras el mismo; este descenso se mantuvo más o menos estable en las siguientes determinaciones. En cambio, en el grupo LI & Os el volumen se mantuvo estable en todas las determinaciones. Al realizar el análisis, se observaron diferencias significativas en el M2 con respecto al M0 y en el M3 con respecto al M0, aunque, aparentemente, esto se debe más al descenso del volumen en el grupo placebo que a la capacidad diurética del tratamiento activo.

En modelos animales con *Orthosiphon stamineus*, se ha observado un aumento en la excreción de potasio, con un mantenimiento de los niveles de cloro urinario y discrepancias en torno al aumento o mantenimiento del sodio urinario (247,248). También ha sido descrito un aumento de la excreción de ácido úrico (252).

En lo que se refiere a la excreción de sodio, se observó que los niveles de sodio urinario se mantenían estables en ambos grupos a lo largo del estudio, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. En cuanto al potasio urinario, en el grupo LI & Os se produjo un mantenimiento en la primera determinación tras el tratamiento, con un leve ascenso posterior. En el grupo placebo, el potasio descendió en las determinaciones M1 y M2 para volver a ascender en el M3 a un nivel similar al grupo de tratamiento activo. Existen diferencias significativas en el M1 con respecto al M0, pero es a expensas del cambio que se produce en el grupo placebo; por otra parte, es clínicamente irrelevante.

Los niveles de ácido úrico urinarios oscilaron de manera leve a lo largo de las determinaciones en ambos grupos, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ellos. Tampoco existieron cambios en las concentraciones de fósforo inorgánico, zinc o magnesio en orina. El tratamiento tampoco tuvo efecto en la densidad urinaria.

En el caso de la creatinina urinaria, sólo se observaron cambios en el M3 con respecto al M0. Desde el punto de vista clínico parece poco relevante, ya que no existe una tendencia tras la toma del LI & Os (la tendencia es oscilante) y las variaciones son de pequeña magnitud en una variable cuyos valores oscilan enormemente (límites del intervalo normal: 600-2000).

En cuanto a los parámetros séricos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en ninguna de las siguientes determinaciones: fósforo, ácido úrico, magnesio, sodio, potasio, zinc o urea.

En lo que se refiere al calcio sérico, se constataron diferencias estadísticamente significativas en el M1 con respecto al M0, observándose un leve ascenso del mismo en el grupo LI & Os. Esta pequeña diferencia se puede considerar clínicamente irrelevante.

Por otro lado, también en modelos animales, se ha observado un aumento en la glucosa sérica al administrar *Orthosiphon stamineus* (247).

En el estudio, no se encontraron diferencias entre grupos en la evolución de los valores séricos de glucosa. Tampoco se observaron efectos del tratamiento sobre el colesterol, HDL-colesterol, LDL-colesterol ni triglicéridos, excepto en este último en el caso del M3 con respecto al M0, pero la diferencia es muy pequeña y se puede considerar irrelevante; y del M2 con respecto al M0 del HDL-colesterol, con un leve aumento en el grupo de LI & Os y un leve descenso del grupo placebo.

El *Orthosiphon stamineus* no está recomendado en el caso de úlcera gastroduodenal, obstrucción de la vía biliar, insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca (219,220,223).

Los niveles de gastrina fueron monitorizados; se mantuvieron estables y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos placebo y LI & Os.

La creatinina sérica presentó oscilaciones leves en ambos grupos a lo largo de las determinaciones, manteniéndose dentro del rango normal. No se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. En cambio, en modelos animales se había observado un aumento en la creatinina urinaria tras el tratamiento con *Orthosiphon stamineus* (247) .

La utilización conjunta del té (*Camelia sinensis*) con el *Orthosiphon stamineus* produce una interacción que cursa con hepatotoxicidad aguda, sólo demostrada en animales de investigación (238).

Los parámetros de función hepática fueron asimismo analizados. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en los niveles de bilirrubina total, GOT, GPT, GGT, LDH ni fosfatasa alcalina; si bien los pacientes fueron instruidos para no tomar té común.

Por último, los niveles séricos de albúmina y proteínas totales no se modificaron tampoco a lo largo del estudio.

Cabe destacar que los pacientes no presentaron efectos secundarios a la medicación.



El tratamiento con LI & Os no demostró, a pesar de los estudios previos realizados en animales, ninguna modificación significativa o clínicamente relevante en los parámetros séricos y/o urinarios.

Entre las limitaciones del estudio, o aspectos que no siendo propiamente una limitación, suponen una puntualización con otros procedimientos de análisis existentes en la literatura en estudios semejantes cabría señalar las siguientes.

En el presente estudio, se ha realizado una sola determinación en la orina de 24 horas. Sin embargo, existen grupos que recomiendan la realización de dos determinaciones separadas en el tiempo (27,159). Por otro lado, también existen publicaciones en las que se lleva a cabo una sola determinación en orina de 24 horas o incluso se describe el valor diagnóstico de una muestra de orina en ayunas (30,161,162).

Parks et al. (86) observaron que las características metabólicas de los pacientes variaban en función de la estación del año en que se realizara el estudio metabólico. En el presente estudio no se ha tenido en consideración la estación del año en la valoración del estudio metabólico.

Otro estudio, en cambio, realizó un análisis urinario a los pacientes con litiasis oxalocálcicas en varios momentos a lo largo del día, observando que el pH oscilaba, de tal manera que disminuía por la mañana, aumentaba a mediodía y volvía descender por la noche. En este trabajo no se han tenido en cuenta las posibles variaciones del pH a lo largo del día, ya que el análisis del pH se realizó en orina fresca recién recolectada en el momento de la entrega de la orina de 24 h, siempre por la mañana, entre las 8,30 y las 10 h.

En muchos de los trabajos que analizan las alteraciones existentes en los estudios metabólicos se excluyen los pacientes que presentan urocultivos positivos, proteinuria (>10 mg/dl) o tasa de filtrado glomerular inferior a 60 ml/min. (28) En nuestro estudio ningún paciente presentó un urocultivo positivo, pero hubo un 3,3% (5/151) de pacientes con tasa de filtrado glomerular < 60 ml/min y otro 3,3% (5/151) de pacientes con proteinuria, que no fueron coincidentes, y si formaron parte de los análisis realizados.

Existen grupos que, en el estudio metabólico basal de los pacientes con urolitiasis, incluyen un test de acidificación de la orina con el fin de identificar aquellos que presentan acidosis tubular renal (27). En este estudio no ha sido realizado un test de acidificación urinaria. Sin embargo, este trastorno se asocia con frecuencia a las litiasis de fosfato cálcico, que no son las estudiadas en este caso.

Otros parámetros analizados ocasionalmente en los estudios metabólicos son los índices de saturación urinarios, tanto del oxalato cálcico como del fosfato cálcico u otras sustancias (70). En este estudio, no han sido analizados los índices de saturación. Thomas et al. destacaron la importancia de incluir la urea urinaria, ya que un exceso de la misma denota un aumento en la ingesta proteica, que es factor de riesgo de la litogénesis. También proponen la inclusión del magnesio, ya que un descenso en el magnesio eritrocitario puede desequilibrar la excreción del calcio, aumentando el cociente calcio/magnesio excretado y favoreciendo la cristalización. Y por otro lado, resaltaron la importancia del perfil de electrolitos, para descartar la acidosis tubular renal y tanto la glucemia como el perfil lipídico, que se asocian al síndrome metabólico (155). Todas estas últimas determinaciones sí se han llevado a cabo en este estudio.

Por otra parte, hay trabajos que incluyen en el análisis metabólico la cistina urinaria, que se sabe está asociada a la formación de litiasis cistínica (35). Ocasionalmente puede haber cálculos mixtos de cistina con oxalato cálcico. Sin embargo, en el presente estudio, los pacientes habían presentado cálculos de oxalato cálcico sin asociación con cistina; por tanto, no parece relevante la determinación de la cistina en el análisis metabólico en este caso.

Finalmente, otra asociación frecuente en los pacientes litiásicos es la pérdida de densidad mineral ósea (145,147,289). En nuestro estudio no se ha llevado a cabo ningún análisis en este aspecto.

En relación a las limitaciones del estudio en lo que hace específicamente referencia al ensayo clínico realizado cabría destacar las siguientes.

En algunas publicaciones, hacen referencia a la modificación del cloro urinario mediante el tratamiento con *Orthosiphon stamineus* (242,247). Esta determinación no se realizó

en el presente trabajo. Por otro lado, no se ha establecido el papel del cloro en la litogénesis.

La escasa potencia alcanzada al realizar los análisis con 30 pacientes por rama, permite suponer que no podrían establecerse conclusiones acerca del papel del LI & Os en el descenso de la hipercalciuria realizándose el estudio sobre los 50 por rama inicialmente calculados. Finalmente, si bien la potencia final del estudio resultó baja, se puede argumentar que la completa ausencia de diferencias entre los grupos de intervención y control, hace poco probable que el incremento de tamaño muestral las ponga de manifiesto.



## 8. **CONCLUSIONES**



## **8.1. Respecto a los objetivos principales**

-Las alteraciones metabólicas más frecuentes en la población de pacientes con litiasis oxalocálcica del Área Sanitaria 4 de la Comunidad de Madrid fueron: la hipocitraturia (84,7%), la hipercalciuria (51,7%) y la disminución del pH urinario (44,4%). Las alteraciones metabólicas variaron atendiendo a las variables demográficas sexo, edad e IMC.

-El tratamiento con LI & Os no disminuyó el calcio urinario de los pacientes con hipercalciuria durante el tratamiento, ni en las determinaciones subsiguientes a las 12 y 16 semanas tras la determinación basal.

## **8.2. Respecto a los objetivos secundarios**

-El tratamiento con LI & Os no produjo modificaciones estadísticamente significativas sobre los niveles de oxaluria y citraturia.

-El tratamiento con LI & Os no produjo alteraciones clínica o estadísticamente significativas sobre ninguno de los parámetros de seguridad estudiados, ni ningún efecto secundario.





9. **BIBLIOGRAFÍA**



## Bibliografía

1. Cifuentes-Delatte L. Avances en el conocimiento de la estructura de los cálculos. Comunicación al Symposium Avances en Litiasis Renal Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España; 1980.
2. Ljunghall S. Incidence of upper urinary tract stones. *Miner Electrolyte Metab* [Internet]. 1987 Jan [cited 2015 Jun 1];13(4):220–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3306313>
3. Johnson CM, Wilson DM, O'Fallon WM, Malek RS, Kurland LT. Renal stone epidemiology: a 25-year study in Rochester, Minnesota. *Kidney Int* [Internet]. 1979 Nov [cited 2016 Oct 25];16(5):624–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/548606>
4. Boyce WH, Garvey FK, Strawcutter HE. Incidence of urinary calculi among patients in general hospitals, 1948 to 1952. *J Am Med Assoc* [Internet]. 1956 Aug 11 [cited 2016 Oct 25];161(15):1437–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13345602>
5. Scales CD, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS, Urologic Diseases in America Project. Prevalence of Kidney Stones in the United States. *Eur Urol* [Internet]. 2012 Jul [cited 2017 Feb 25];62(1):160–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22498635>
6. Consensus conference. Prevention and treatment of kidney stones. *JAMA* [Internet]. 1988 Aug 19 [cited 2015 Jun 3];260(7):977–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3294456>
7. Ramello A, Vitale C, Marangella M. Epidemiology of nephrolithiasis. *J Nephrol* [Internet]. [cited 2017 Mar 27];13 Suppl 3:S45-50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11132032>
8. Roussaud, A, Pedrajas A. Estudio epidemiológico de la urolitiasis en España. Wellcome. C de E, editor. Madrid: Urología; Grupo de Urolitiasis de la Asociación Española de; 1986.
9. Decoster M, Bigot JC, Carre JL, Morin JF, Mahé JL, Tanquerel T, et al. [Epidemiologic study of urinary calculi in Western France]. *Presse Med* [Internet]. 2002 Jan 26 [cited 2016 Oct 25];31(3):113–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11859735>
10. Arias Fúnez F, García Cuerpo E, Lovaco Castellanos F, Escudero Barrilero A, Avila Padilla S, Villar Palasí J. [Epidemiology of urinary lithiasis in our Unit. Clinical course in time and predictive factors]. *Arch españoles Urol* [Internet]. 2000 May [cited 2015 May

- 24];53(4):343–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10900764>
11. Turney BW, Reynard JM, Noble JG, Keoghane SR. Trends in urological stone disease. *BJU Int* [Internet]. 2012 Apr [cited 2017 Feb 13];109(7):1082–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21883851>
  12. Penniston KL, Nakada SY. Health Related Quality of Life Differs Between Male and Female Stone Formers. *J Urol* [Internet]. 2007 Dec [cited 2017 Mar 27];178(6):2435–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17937947>
  13. Shoag J, Tasian GE, Goldfarb DS, Eisner BH. The new epidemiology of nephrolithiasis. *Adv Chronic Kidney Dis* [Internet]. 2015 Jul [cited 2017 Mar 27];22(4):273–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1548559515000592>
  14. Saigal CS, Joyce G, Timilsina AR, the Urologic Diseases in America Project. Direct and indirect costs of nephrolithiasis in an employed population: Opportunity for disease management? *Kidney Int* [Internet]. 2005 Oct [cited 2017 Feb 13];68(4):1808–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16164658>
  15. Astobieta, Ander, Rodriguez, JM, Resel L. Tratamiento médico de la litiasis urinaria. *Tratado Farmacoter en Urol*. 2001;753–98.
  16. Höbarth K, Hofbauer J, Szabo N. Value of repeated analyses of 24-hour urine in recurrent calcium urolithiasis. *Urology* [Internet]. 1994 Jul [cited 2015 Jun 1];44(1):20-4-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8042263>
  17. Nikkilä MT, Pasternack A. Prevalence of urolithiasis in a Finnish district. An epidemiologic study of adults in Tampere. *Scand J Urol Nephrol* [Internet]. 1988 Jan [cited 2015 Jun 1];22(4):293–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3238335>
  18. Welshman SG, McGeown MG. Urinary citrate excretion in stone-formers and normal controls. *Br J Urol* [Internet]. 1976 Feb [cited 2015 Jun 1];48(1):7–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1268467>
  19. Scales CD. Epidemiology of Stone Disease. *Clinical Management of Urolithiasis* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013 [cited 2017 Mar 27]. p. 1–8. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-28732-9\\_1](http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-28732-9_1)
  20. Robertson WG, Peacock M, Heyburn PJ, Hanes FA. Epidemiological risk factors in calcium stone disease. *Scand J Urol Nephrol Suppl* [Internet]. 1980 [cited 2017 Mar 27];53:15–30.

## Bibliografia

Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6937991>

21. Sorensen MD, Chi T, Shara NM, Wang H, Hsi RS, Orchard T, et al. Activity, energy intake, obesity, and the risk of incident kidney stones in postmenopausal women: a report from the Women's Health Initiative. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2014 Feb [cited 2017 Mar 27];25(2):362–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24335976>
22. Zilberman DE, Yong D, Albala DM. The impact of societal changes on patterns of urolithiasis. *Curr Opin Urol* [Internet]. 2010 Mar [cited 2016 Apr 18];20(2):148–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19940772>
23. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D, Stampfer MJ. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med* [Internet]. 1997 Apr 1 [cited 2017 Jan 31];126(7):497–504. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9092314>
24. Curhan GC, Willett WC, Knight EL, Stampfer MJ. Dietary Factors and the Risk of Incident Kidney Stones in Younger Women. *Arch Intern Med* [Internet]. 2004 Apr 26 [cited 2017 Jan 31];164(8):885. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15111375>
25. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggiore U, et al. Comparison of Two Diets for the Prevention of Recurrent Stones in Idiopathic Hypercalciuria. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Jan 10 [cited 2017 Jan 31];346(2):77–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11784873>
26. Taylor EN, Curhan GC. Dietary Calcium from Dairy and Nondairy Sources, and Risk of Symptomatic Kidney Stones. *J Urol* [Internet]. 2013 Oct [cited 2017 Jan 31];190(4):1255–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23535174>
27. Amaro CR, Goldberg J, Amaro JL, Padovani CR. Metabolic assessment in patients with urinary lithiasis. *Int Braz J Urol* [Internet]. 2005 [cited 2016 Apr 8];31(1):29–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15763005>
28. Amaro CRPR, Goldberg J, Damasio PC, Leitão VA, Turney B, Padovani CR, et al. An update on metabolic assessment in patients with urinary lithiasis. *World J Urol* [Internet]. 2015 Jan [cited 2016 Feb 19];33(1):125–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24623379>
29. Schmiedl A, Schwille PO. Is magnesium a marker of disordered mineral metabolism in

- males with idiopathic recurrent calcium urolithiasis? Observations focussing on fasting magnesiuria and magnesemia, protein and other substances in urine and plasma. *Magnes Res* [Internet]. 2003 Sep [cited 2017 Mar 27];16(3):192–205. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14596324>
30. Hussein NS, Sadiq SM, Kamaliah MD, Norakmal AW, Gohar MN. Twenty-four-hour urine constituents in stone formers: a study from the northeast part of Peninsular Malaysia. *Saudi J Kidney Dis Transpl* [Internet]. 2013 May [cited 2017 Mar 27];24(3):630–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23640651>
  31. Ahmad I, Pansota MS, Tariq M, Tabassum SA. Frequency of metabolic abnormalities in urinary stones patients. *Pakistan J Med Sci* [Internet]. 2013 Nov [cited 2017 Mar 27];29(6):1363–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24550954>
  32. Menditto VG, Lucci M, Polonara S. [The role of hypomagnesiuria in urolithiasis and renal colic: results from a prospective study of a metabolic evaluation protocols]. *Minerva Med* [Internet]. 2012 Oct [cited 2017 Feb 25];103(5):377–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23042373>
  33. Kang HW, Seo SP, Kwon W-A, Woo SH, Kim WT, Kim Y-J, et al. Distinct Metabolic Characteristics and Risk of Stone Recurrence in Patients With Multiple Stones at the First-time Presentation. *Urology* [Internet]. 2014 Aug [cited 2017 Mar 27];84(2):274–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24768010>
  34. Mithani S, Zaidi Z. Comparison of 24 hours urinary citrate levels in urolithiasis patients and healthy controls. *J Pak Med Assoc* [Internet]. 2005 Sep [cited 2017 Mar 27];55(9):371–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16302469>
  35. Spivacow FR, del Valle EE, Negri AL, Fradinger E, Abib A, Rey P. Biochemical diagnosis in 3040 kidney stone formers in Argentina. *Urolithiasis* [Internet]. 2015 Aug 10 [cited 2017 Mar 27];43(4):323–30. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00240-015-0778-0>
  36. Babić-Ivancić V, Avdagić SC, Serić V, Kontrec J, Tucak A, Füredi-Milhofer H, et al. Metabolic evaluation of urolithiasis patients from eastern Croatia. *Coll Antropol* [Internet]. 2004 Dec [cited 2017 Mar 27];28(2):655–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15666597>
  37. Milicevic S, Bijelic R, Jakovljevic B. Correlation of Parathormone and the Serum Values of

## Bibliografia

- Acidum Uricum with Calcium Nephrolithiasis Examined by Three Different Methods of Diagnostics. *Acta Inform Med* [Internet]. 2015 Jun [cited 2017 Mar 27];23(3):132–4. Available from: <http://www.scopemed.org/fulltextpdf.php?mno=189735>
38. Carpentier X, Bazin D, Combes C, Mazouyes A, Rouzière S, Albouy PA, et al. High Zn content of Randall's plaque: a  $\mu$ -X-ray fluorescence investigation. *J Trace Elem Med Biol* [Internet]. 2011 Jul [cited 2017 Mar 28];25(3):160–5. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0946672X11000769>
39. Turney BW, Appleby PN, Reynard JM, Noble JG, Key TJ, Allen NE. Diet and risk of kidney stones in the Oxford cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2014 May 22 [cited 2017 Mar 28];29(5):363–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10654-014-9904-5>
40. Tang J, McFann K, Chonchol M. Dietary zinc intake and kidney stone formation: evaluation of NHANES III. *Am J Nephrol* [Internet]. 2012 [cited 2017 Mar 28];36(6):549–53. Available from: <http://www.karger.com/doi/10.1159/000345550>
41. Ozgurtas T, Yakut G, Gulec M, Serdar M, Kutluay T. Role of urinary zinc and copper on calcium oxalate stone formation. *Urol Int* [Internet]. 2004 Apr 15 [cited 2017 Mar 28];72(3):233–6. Available from: <http://www.karger.com/?doi=10.1159/000077122>
42. Trinchieri A, Mandressi A, Luongo P, Rovera F, Longo G. Urinary excretion of citrate, glycosaminoglycans, magnesium and zinc in relation to age and sex in normal subjects and in patients who form calcium stones. *Scand J Urol Nephrol* [Internet]. 1992 [cited 2017 Mar 28];26(4):379–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1292077>
43. Atakan IH, Kaplan M, Seren G, Aktöz T, Gül H, İnci O. Serum, urinary and stone zinc, iron, magnesium and copper levels in idiopathic calcium oxalate stone patients. *Int Urol Nephrol* [Internet]. 2007 Jun 14 [cited 2017 Mar 28];39(2):351–6. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11255-006-9050-4>
44. Grases F, Ruiz J, Costa-Bauzá A, Coll R, Conte A. Zinc, copper and oxalocalcic urolithiasis. *Urol Int* [Internet]. 1993 [cited 2017 Mar 28];50(4):205–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8506591>
45. Rangnekar G V, Gaur MS. Serum and urinary zinc levels in urolithiasis. *Br J Urol* [Internet]. 1993 May [cited 2017 Mar 28];71(5):527–9. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8518857>

46. Hess B. Acid-base metabolism: implications for kidney stones formation. *Urol Res* [Internet]. 2006 Apr [cited 2016 Mar 15];34(2):134–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16411127>
47. Wagner CA, Mohebbi N. Urinary pH and stone formation. *J Nephrol* [Internet]. Jan [cited 2016 Mar 15];23 Suppl 1:S165-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21170875>
48. Nesterova G, Malicdan MC, Yasuda K, Sakaki T, Vilboux T, Ciccone C, et al. 1,25-(OH)<sub>2</sub>D-24 Hydroxylase (CYP24A1) Deficiency as a Cause of Nephrolithiasis. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2013 Apr 5 [cited 2017 Feb 13];8(4):649–57. Available from: <http://cjasn.asnjournals.org/cgi/doi/10.2215/CJN.05360512>
49. Arrabal Martín M, Fernández Rodríguez A, Arrabal Polo MA, Ruíz García MJ, Zuluaga Gómez A. [Study of the physical-chemical factors in patients with renal lithiasis]. *Arch españoles Urol* [Internet]. [cited 2016 Apr 18];59(6):583–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16933486>
50. Eisner BH, Sheth S, Dretler SP, Herrick B, Pais VM. Effect of Socioeconomic Status on 24-Hour Urine Composition in Patients With Nephrolithiasis. *Urology* [Internet]. 2012 Jul [cited 2017 Mar 27];80(1):43–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22608802>
51. Maloney ME, Springhart WP, Ekeruo WO, Young MD, Enemchukwu CU, Preminger GM. Ethnic background has minimal impact on the etiology of nephrolithiasis. *J Urol* [Internet]. 2005 Jun [cited 2017 Mar 27];173(6):2001–4. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022534705602005>
52. Pak CY, Nicar M, Northcutt C. The definition of the mechanism of hypercalciuria is necessary for the treatment of recurrent stone formers. *Contrib Nephrol* [Internet]. 1982 Jan [cited 2015 Jun 3];33:136–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6749417>
53. Bihl G, Meyers A. Recurrent renal stone disease-advances in pathogenesis and clinical management. *Lancet* [Internet]. 2001 Aug 25 [cited 2015 Jun 3];358(9282):651–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11530173>



## Bibliografía

54. Burgos FJ, Minaya A, Saez JC, Sánchez J, Sanz J, Avila S, et al. [The usefulness of dual-energy radiographic densitometry (DO) in establishing the composition of calculi]. Arch españoles Urol [Internet]. 1993 Jun [cited 2015 Jun 3];46(5):392–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8342974>
55. Ávila Padilla S. Aproximación al estudio bioquímico y epidemiológico de la litiasis urinaria a través de un nuevo sistema de clasificación de cálculos urinarios. Universidad Complutense de Madrid; 1999.
56. Ávila, S, García Cuerpo, E, Jiménez M, Fernández E. Correlación entre la composición del primer cálculo y los hallazgos metabólicos. Reunión nacional del Grupo de Urolitiasis. 1986.
57. Pierratos AE, Khalaff H, Cheng PT, Psihramis K, Jewett MA. Clinical and biochemical differences in patients with pure calcium oxalate monohydrate and calcium oxalate dihydrate kidney stones. J Urol [Internet]. 1994 Mar [cited 2016 Oct 26];151(3):571–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8308959>
58. Eisner BH, Eisenberg ML, Stoller ML. Impact of Urine Sodium on Urine Risk Factors for Calcium Oxalate Nephrolithiasis. J Urol [Internet]. 2009 Nov [cited 2017 Mar 27];182(5):2330–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19758639>
59. Pfab R, Hegemann M, Schütz W, Böttger I. [Magnesium excretion in recurrent calcium urolithiasis]. Urologe A [Internet]. 1985 Sep [cited 2017 Mar 27];24(5):296–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4060380>
60. Nicar MJ, Skurla C, Sakhae K, Pak CY. Low urinary citrate excretion in nephrolithiasis. Urology [Internet]. 1983 Jan [cited 2016 Oct 26];21(1):8–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6823713>
61. Paillard M. [Metabolic investigation of calcium renal lithiasis in adults and therapeutic advice]. J Urol (Paris) [Internet]. 1989 [cited 2016 Oct 25];95(7):387–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2592778>
62. Goldwasser B, Weinerth JL, Carson CC. Calcium stone disease: an overview. J Urol [Internet]. 1986 Jan [cited 2016 Oct 26];135(1):1–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3510312>
63. Berényi M, Frang D, Légrády J. Theoretical and clinical importance of the differentiation

- between the two types of calcium oxalate hydrate. *Int Urol Nephrol* [Internet]. 1972 [cited 2016 Oct 26];4(4):341–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4669644>
64. Coe FL, Parks JH. Pathophysiology of kidney stones and strategies for treatment. *Hosp Pract (Off Ed)* [Internet]. 1988 Mar 15 [cited 2016 Oct 26];23(3):185–9, 193–5, 199–200 passim. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3126203>
  65. Pak CY. Medical management of nephrolithiasis in Dallas: update 1987. *J Urol* [Internet]. 1988 Sep [cited 2016 Oct 25];140(3):461–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3045339>
  66. Asplin JR, Lingeman J, Kahnoski R, Mardis H, Parks JH, Coe FL. Metabolic urinary correlates of calcium oxalate dihydrate in renal stones. *J Urol* [Internet]. 1998 Mar [cited 2016 Oct 26];159(3):664–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9474121>
  67. Fernandez Rodríguez A, Arrabal Martín M, Domínguez Molinero JF, Mijan Ortiz JL, Sánchez Tamayo J, Zuluaga Gómez A. [Oxalate: its role in lithogenesis and composition of calcium oxalate lithiasis]. *Actas Urol Esp* [Internet]. 1995 Sep [cited 2016 Oct 26];19(8):620–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8669329>
  68. Koide T, Itatani H, Yoshioka T, Ito H, Namiki M, Nakano E, et al. Clinical manifestations of calcium oxalate monohydrate and dihydrate urolithiasis. *J Urol* [Internet]. 1982 Jun [cited 2016 Oct 25];127(6):1067–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7087010>
  69. Conte A, Pizá P, García-Raja A, Grases F, Costa-Bauzá A, Prieto RM. Urinary lithogen risk test: usefulness in the evaluation of renal lithiasis treatment using crystallization inhibitors (citrate and phytate). *Arch españoles Urol* [Internet]. 1999 Apr [cited 2016 Apr 7];52(3):305–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10371752>
  70. Negri AL, Spivacow R, Del Valle E, Pinduli I, Marino A, Fradinger E, et al. Clinical and biochemical profile of patients with “pure” uric acid nephrolithiasis compared with “pure” calcium oxalate stone formers. *Urol Res* [Internet]. 2007 Oct [cited 2016 Apr 6];35(5):247–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17786420>
  71. Daudon M, Doré J-C, Jungers P, Lacour B. Changes in stone composition according to age and gender of patients: a multivariate epidemiological approach. *Urol Res* [Internet].

## Bibliografía

- 2004 Jun 4 [cited 2017 Jan 31];32(3):241–7. Available from:  
<http://link.springer.com/10.1007/s00240-004-0421-y>
72. Novak TE, Lakshmanan Y, Trock BJ, Gearhart JP, Matlaga BR. Sex Prevalence of Pediatric Kidney Stone Disease in the United States: An Epidemiologic Investigation. *Urology* [Internet]. 2009 Jul [cited 2017 Jan 31];74(1):104–7. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19428065>
73. Trinchieri A, Coppi F, Montanari E, Del Nero A, Zanetti G, Pisani E. Increase in the prevalence of symptomatic upper urinary tract stones during the last ten years. *Eur Urol* [Internet]. 2000 Jan [cited 2017 Jan 31];37(1):23–5. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10671780>
74. Torres Ramírez C, del Río Samper S, Zuluaga Gómez A, Colloridi Dübert A, Puebla Ceverino M. [Epidemiology of renal lithiasis: influence of the diet]. *Arch Esp Urol* [Internet]. [cited 2017 Mar 27];37(4):309–27. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6497456>
75. Prezioso D, Illiano E, Piccinocchi G, Cricelli C, Piccinocchi R, Saita A, et al. Urolithiasis in Italy: An epidemiological study. *Arch Ital di Urol e Androl* [Internet]. 2014 Jun 30 [cited 2017 Mar 26];86(2):99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25017588>
76. Knoll T, Schubert AB, Fahlenkamp D, Leusmann DB, Wendt-Nordahl G, Schubert G. Urolithiasis through the ages: data on more than 200,000 urinary stone analyses. *J Urol* [Internet]. 2011 Apr [cited 2017 Jan 31];185(4):1304–11. Available from:  
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022534710051840>
77. Lieske JC, Peña de la Vega LS, Slezak JM, Bergstralh EJ, Leibson CL, Ho K-L, et al. Renal stone epidemiology in Rochester, Minnesota: An update. *Kidney Int* [Internet]. 2006 Feb [cited 2017 Jan 31];69(4):760–4. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16518332>
78. Preminger GM, Assimos DG, Lingeman JE, Nakada SY, Pearle MS, Wolf JS, et al. Chapter 1: AUA guideline on management of staghorn calculi: diagnosis and treatment recommendations. *J Urol* [Internet]. 2005 Jun [cited 2017 Jan 31];173(6):1991–2000. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879803>
79. Andreassen k, Poulsen AL, Olsen PR, Aabeck J OP. Classification of urolithiasis in Denmark: a national survey. *Eur Urol Meet*. 2007;2(1):126.

80. Hesse A, Brändle E, Wilbert D, Köhrmann K-U, Alken P. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. *Eur Urol* [Internet]. 2003 Dec [cited 2017 Jan 31];44(6):709–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14644124>
81. Siener R, Glatz S, Nicolay C, Hesse A. Prospective study on the efficacy of a selective treatment and risk factors for relapse in recurrent calcium oxalate stone patients. *Eur Urol* [Internet]. 2003 Oct [cited 2017 Jan 31];44(4):467–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14499683>
82. Ahlstrand C, Tiselius HG. Recurrences during a 10-year follow-up after first renal stone episode. *Urol Res* [Internet]. 1990 [cited 2017 Jan 31];18(6):397–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2100415>
83. Seitz C, Fajkovic H. Epidemiological gender-specific aspects in urolithiasis. *World J Urol*. 2013;31(5).
84. Perucca J, Bouby N, Valeix P, Bankir L. Sex difference in urine concentration across differing ages, sodium intake, and level of kidney disease. *AJP Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2006 Sep 28 [cited 2017 Jan 31];292(2):R700–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16990487>
85. Ebner A, Manz F. Sex difference of urinary osmolality in German children. *Am J Nephrol* [Internet]. 2002 [cited 2017 Jan 31];22(4):352–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12169867>
86. Parks JH, Barsky R, Coe FL. Gender Differences in Seasonal Variation of Urine Stone Risk Factors. *J Urol* [Internet]. 2003 Aug [cited 2017 Jan 31];170(2):384–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12853781>
87. Wang YX, Crofton JT, Miller J, Sigman CJ, Liu H, Huber JM, et al. Sex difference in urinary concentrating ability of rats with water deprivation. *Am J Physiol* [Internet]. 1996 Mar [cited 2017 Jan 31];270(3 Pt 2):R550–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8780219>
88. Kohri K, Kodama M, Ishikawa Y, Katayama Y, Takada M, Katoh Y, et al. Relationship between metabolic acidosis and calcium phosphate urinary stone formation in women. *Int Urol Nephrol* [Internet]. 1991 [cited 2017 Mar 27];23(4):307–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1938225>

## Bibliografía

89. King JS. Etiologic factors involved in urolithiasis: a review of recent research. *J Urol* [Internet]. 1967 Apr [cited 2016 Oct 25];97(4):583–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5337221>
90. Sarada B, Satyanarayana U. Urinary composition in men and women and the risk of urolithiasis. *Clin Biochem* [Internet]. 1991 Dec [cited 2017 Jan 31];24(6):487–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1773489>
91. Lancina Martín JA, Rodríguez-Rivera García J, Novás Castro S, Rodríguez Gómez I, Fernández Rosado E, Alvarez Castelo L, et al. [Metabolic risk factors in calcium urolithiasis according to gender and age of the patients]. *Actas Urol españolas* [Internet]. 2002 Feb [cited 2016 Feb 20];26(2):111–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11989423>
92. Marickar YMF, Vijay A. Female stone disease: the changing trend. *Urol Res* [Internet]. 2009 Dec 25 [cited 2017 Mar 27];37(6):337–40. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00240-009-0216-2>
93. Ossandón Salas E, Storme Cabrera O, Ledesma R, Marchant González F, Palma Ceppi C, Recabal Guiraldes P. [Metabolic study results of 54 patients with high risk of recurrent urolithiasis]. *Actas Urol Esp* [Internet]. 2009 Apr [cited 2017 Mar 27];33(4):429–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19579895>
94. Ferraro PM, Robertson WG, Johri N, Nair A, Gambaro G, Shavit L, et al. A London experience 1995-2012: demographic, dietary and biochemical characteristics of a large adult cohort of patients with renal stone disease. *QJM* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2017 Mar 27];108(7):561–8. Available from: <https://academic.oup.com/qjmed/article-lookup/doi/10.1093/qjmed/hcu251>
95. Yagisawa T, Hayashi T, Yoshida A, Okuda H, Kobayashi H, Ishikawa N, et al. Metabolic characteristics of the elderly with recurrent calcium oxalate stones. *BJU Int* [Internet]. 1999 Jun [cited 2017 Mar 27];83(9):924–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10368230>
96. Yagisawa T, Hayashi T, Yoshida A, Kobayashi C, Okuda H, Ishikawa N, et al. Comparison of metabolic risk factors in patients with recurrent urolithiasis stratified according to age and gender. *Eur Urol* [Internet]. 2000 Sep [cited 2017 Mar 27];38(3):297–301. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10940703>

97. Freitas Junior CH, Mazzucchi E, Danilovic A, Brito AH, Srougi M. Metabolic assessment of elderly men with urolithiasis. *Clin (São Paulo, Brazil)* [Internet]. 2012 Jan [cited 2016 Mar 16];67(5):457–61. Available from:  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3351268&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
98. Friedlander JI, Moreira DM, Hartman C, Elsamra SE, Smith AD, Okeke Z. Age-Related Changes in 24-Hour Urine Composition Must be Considered in the Medical Management of Nephrolithiasis. *J Endourol* [Internet]. 2014 Jul [cited 2017 Mar 27];28(7):871–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24571654>
99. Ertan P, Tekin G, Oger N, Alkan S, Horasan GD. Metabolic and demographic characteristics of children with urolithiasis in Western Turkey. *Urol Res* [Internet]. 2011 Apr 23 [cited 2017 Mar 27];39(2):105–10. Available from:  
<http://link.springer.com/10.1007/s00240-010-0306-1>
100. Polito C, Apicella A, Marte A, Signoriello G, La Manna A. Clinical presentation and metabolic features of overt and occult urolithiasis. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2012 Jan [cited 2016 Apr 6];27(1):101–7. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21688190>
101. Karabacak OR, Ipek B, Ozturk U, Demirel F, Saltas H, Altug U. Metabolic evaluation in stone disease metabolic differences between the pediatric and adult patients with stone disease. *Urology* [Internet]. 2010 Jul [cited 2017 Mar 27];76(1):238–41. Available from:  
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090429510001159>
102. Tefekli A, Esen T, Ziylan O, Erol B, Armagan A, Ander H, et al. Metabolic risk factors in pediatric and adult calcium oxalate urinary stone formers: is there any difference? *Urol Int* [Internet]. 2003 [cited 2017 Mar 27];70(4):273–7. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12740490>
103. Cambareri GM, Kovacevic L, Bayne AP, Giel D, Corbett S, Schurtz E, et al. National multi-institutional cooperative on urolithiasis in children: Age is a significant predictor of urine abnormalities. *J Pediatr Urol* [Internet]. 2015 Aug [cited 2017 Mar 27];11(4):218–23. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1477513115001850>
104. Spivacow FR, Negri AL, del Valle EE, Calviño I, Zanchetta JR. Clinical and metabolic risk factor evaluation in young adults with kidney stones. *Int Urol Nephrol* [Internet]. 2010

## Bibliografía

- Jun [cited 2016 Apr 7];42(2):471–5. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19653114>
105. Raynal G, Daudon M, Traxer O. Lithiase urinaire : une alerte à ne pas méconnaître. *Progrès en Urol* [Internet]. 2011 Dec [cited 2017 Mar 27];21(13):965–6. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22118363>
  106. Traxer O, Safar H, Daudon M, Haymann J-P. [Metabolic syndrome, obesity and urolithiasis]. *Prog Urol* [Internet]. 2006 Sep [cited 2017 Mar 27];16(4):418–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17069032>
  107. Sakhaee K. Nephrolithiasis as a systemic disorder. *Curr Opin Nephrol Hypertens* [Internet]. 2008 May [cited 2016 Apr 15];17(3):304–9. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18408483>
  108. Chang IH, Lee YT, Lee DM, Kim T-H, Myung SC, Kim YS, et al. Metabolic syndrome, urine pH, and time-dependent risk of nephrolithiasis in Korean men without hypertension and diabetes. *Urology* [Internet]. 2011 Oct [cited 2017 Mar 27];78(4):753–8. Available from:  
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009042951100269X>
  109. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care* [Internet]. 1998 Dec [cited 2016 Apr 15];21(12):2191–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9839117>
  110. Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW, Adams-Huet B, Sakhaee K. Low urine pH: a novel feature of the metabolic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2007 Sep [cited 2016 Apr 15];2(5):883–8. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17702734>
  111. Bacallao Méndez, Raymed Antonio, Mañalich Comas, Reynaldo, Gutiérrez García, Francisco, Badell Moore, Aymara, Yadira Caldevilla Rodríguez A. Urinary pH and nutritional status in Cuban patients with urolithiasis. *Rev Cuba Med* [Internet]. *Editorial Ciencias Médicas*; 2015 [cited 2017 Mar 24];54(2):119–28. Available from:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232015000200003](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232015000200003)
  112. Najeeb Q, Masood I, Bhaskar N, Kaur H, Singh J, Pandey R, et al. Effect of BMI and urinary pH on urolithiasis and its composition. *Saudi J Kidney Dis Transpl* [Internet]. 2013 Jan [cited 2017 Mar 26];24(1):60–6. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23354193>

113. Hess B. Metabolic syndrome, obesity and kidney stones. *Arab J Urol* [Internet]. 2012 Sep [cited 2017 Mar 27];10(3):258–64. Available from:  
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2090598X12000848>
114. Murayama T, Sakai N, Yamada T, Takano T. Role of the diurnal variation of urinary pH and urinary calcium in urolithiasis: a study in outpatients. *Int J Urol* [Internet]. 2001 Oct [cited 2017 Mar 26];8(10):525–31; discussion 532. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11737477>
115. Ahmed MH, Ahmed HT, Khalil AA. Renal stone disease and obesity: what is important for urologists and nephrologists? *Ren Fail* [Internet]. 2012 Nov 26 [cited 2017 Mar 27];34(10):1348–54. Available from:  
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/0886022X.2012.723777>
116. Leslie SW. Comment on: Kidney stone incidence and metabolic urinary changes after modern bariatric surgery: review of clinical studies, experimental models, and prevention strategies. *Surg Obes Relat Dis* [Internet]. 2014 Jul [cited 2017 Mar 27];10(4):742. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1550728914001531>
117. Asplin JR. Obesity and urolithiasis. *Adv Chronic Kidney Dis* [Internet]. 2009 Jan [cited 2016 Apr 15];16(1):11–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19095201>
118. Nowfar S, Palazzi-Churas K, Chang DC, Sur RL. The relationship of obesity and gender prevalence changes in United States inpatient nephrolithiasis. *Urology* [Internet]. 2011 Nov [cited 2017 Jan 31];78(5):1029–33. Available from:  
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090429511003888>
119. Semins MJ, Shore AD, Makary MA, Magnuson T, Johns R, Matlaga BR. The Association of Increasing Body Mass Index and Kidney Stone Disease. *J Urol* [Internet]. 2010 Feb [cited 2017 Jan 31];183(2):571–5. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20018330>
120. Trinchieri A, Croppi E, Montanari E. Obesity and urolithiasis: evidence of regional influences. *Urolithiasis* [Internet]. 2016 Aug 3 [cited 2017 Mar 27]; Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27488444>
121. Çaltık Yılmaz A, Büyükkaragöz B, Oguz U, Çelik B. Influence of body mass index on pediatric urolithiasis. *J Pediatr Urol* [Internet]. 2015 [cited 2017 Mar 27];11(6):350.e1-350.e6. Available from:



## Bibliografía

- <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1477513115002351>
122. Rendina D, De Filippo G, De Pascale F, Zampa G, Muscariello R, De Palma D, et al. The changing profile of patients with calcium nephrolithiasis and the ascendancy of overweight and obesity: a comparison of two patient series observed 25 years apart. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2017 Mar 27];28 Suppl 4(suppl 4):iv146-51. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gft076>
  123. Lee S-C, Kim Y-J, Kim T-H, Yun S-J, Lee NK, Kim W-J. Impact of Obesity in Patients With Urolithiasis and its Prognostic Usefulness in Stone Recurrence. *J Urol* [Internet]. 2008 Feb [cited 2017 Mar 27];179(2):570–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18078957>
  124. Ekeruo WO, Tan YH, Young MD, Dahm P, Maloney ME, Mathias BJ, et al. Metabolic risk factors and the impact of medical therapy on the management of nephrolithiasis in obese patients. *J Urol* [Internet]. 2004 Jul [cited 2017 Mar 27];172(1):159–63. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022534705618393>
  125. Shavit L, Ferraro PM, Johri N, Robertson W, Walsh SB, Moochhala S, et al. Effect of being overweight on urinary metabolic risk factors for kidney stone formation. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2017 Mar 27];30(4):607–13. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfu350>
  126. Al-Hayek S, Schwen ZR, Jackman S V, Averch TD. The impact of obesity on urine composition and nephrolithiasis management. *J Endourol* [Internet]. 2013 Mar [cited 2017 Mar 27];27(3):379–83. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/end.2012.0275>
  127. Calao-Pérez MB, Villeda Sandoval CI, Gómez-Conzatti A, Cortés-Aguilar G, Enríquez-González AB, Rodríguez-Covarrubias F. Frecuencia de alteraciones en el perfil de litiasis de pacientes con obesidad. *Rev Mex Urol* [Internet]. 2014 [cited 2017 Mar 27];74(5):281–5. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S200740851400010X>
  128. Pigna F, Sakhaee K, Adams-Huet B, Maalouf NM. Body Fat Content and Distribution and Urinary Risk Factors for Nephrolithiasis. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2014 Jan 7 [cited 2017 Mar 26];9(1):159–65. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24202136>

129. Kim JH, Doo SW, Cho KS, Yang WJ, Song YS, Hwang J, et al. Which anthropometric measurements including visceral fat, subcutaneous fat, body mass index, and waist circumference could predict the urinary stone composition most? *BMC Urol* [Internet]. 2015 Dec 14 [cited 2017 Mar 27];15(1):17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25887850>
130. Astroza GM, Neisius A, Tsivian M, Preminger GM, Lipkin ME. Treatment Response in Patients with Stones, and Low Urinary pH and Hypocitraturia Stratified by Body Mass Index. *J Urol* [Internet]. 2016 Mar [cited 2017 Mar 27];195(3):653–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022534715048089>
131. Calvert RC, Burgess NA. Urolithiasis and obesity: metabolic and technical considerations. *Curr Opin Urol* [Internet]. 2005 Mar [cited 2017 Mar 27];15(2):113–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15725935>
132. del Valle EE, Negri AL, Spivacow FR, Rosende G, Forrester M, Pinduli I. Metabolic diagnosis in stone formers in relation to body mass index. *Urol Res* [Internet]. 2012 Feb 10 [cited 2017 Mar 27];40(1):47–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21660441>
133. Eisner BH, Eisenberg ML, Stoller ML. Relationship Between Body Mass Index and Quantitative 24-Hour Urine Chemistries in Patients With Nephrolithiasis. *Urology* [Internet]. 2010 Jun [cited 2017 Mar 27];75(6):1289–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20018350>
134. Negri AL, Spivacow FR, Del Valle EE, Forrester M, Rosende G, Pinduli I. Role of overweight and obesity on the urinary excretion of promoters and inhibitors of stone formation in stone formers. *Urol Res* [Internet]. 2008 Dec 5 [cited 2017 Jan 31];36(6):303–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00240-008-0161-5>
135. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int* [Internet]. 2005 Sep [cited 2017 Jan 31];68(3):1230–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16105055>
136. Kang HW, Lee SK, Kim WT, Kim Y-J, Yun S-J, Lee S-C, et al. Hypertriglyceridemia and Low High-Density Lipoprotein Cholesterolemia Are Associated with Increased Hazard for Urolithiasis. *J Endourol* [Internet]. 2014 Aug [cited 2017 Mar 26];28(8):1001–5. Available

## Bibliografia

- from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24684546>
137. Inci M, Demirtas A, Sarli B, Akinsal E, Baydilli N. Association between Body Mass Index, Lipid Profiles, and Types of Urinary Stones. *Ren Fail* [Internet]. 2012 Oct 14 [cited 2017 Mar 27];34(9):1140–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22889148>
  138. Torricelli FCM, De SK, Gebreselassie S, Li I, Sarkissian C, Monga M. Dyslipidemia and Kidney Stone Risk. *J Urol* [Internet]. 2014 Mar [cited 2017 Mar 27];191(3):667–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24055417>
  139. Daudon M, Lacour B, Jungers P. High prevalence of uric acid calculi in diabetic stone formers. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2005 Feb 1 [cited 2017 Jan 31];20(2):468–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15673704>
  140. Weinberg AE, Patel CJ, Chertow GM, Leppert JT. Diabetic severity and risk of kidney stone disease. *Eur Urol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2016 Apr 19];65(1):242–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23523538>
  141. Obligado SH, Goldfarb DS. The association of nephrolithiasis with hypertension and obesity: a review. *Am J Hypertens* [Internet]. 2008 Mar 1 [cited 2017 Mar 27];21(3):257–64. Available from: <https://academic.oup.com/ajh/article-lookup/doi/10.1038/ajh.2007.62>
  142. Gillen DL, Coe FL, Worcester EM. Nephrolithiasis and increased blood pressure among females with high body mass index. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2005 Aug [cited 2017 Jan 31];46(2):263–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638605006049>
  143. Hung S-F, Huang C-Y, Lin C-L, Chung S-D, Chung C-J, Kao C-H, et al. Increased risk of acute coronary syndrome among patients with urinary stone disease: a nationwide population-based cohort study. *PLoS One* [Internet]. 2014 Jan [cited 2016 Mar 16];9(7):e102349. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4092153&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  144. Otunctemur A, Ozbek E, Cakir SS, Dursun M, Polat EC, Ozcan L, et al. Urolithiasis is associated with low serum testosterone levels in men. *Arch Ital di Urol Androl organo Uff [di] Soc Ital di Ecogr Urol e Nefrol / Assoc Ric Urol* [Internet]. 2015 Mar [cited 2016 Apr 8];87(1):83–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25847904>

145. Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martin M, de Haro-Munoz T, Lopez-Leon VM, Merino-Salas S, Ochoa-Hortal MA, et al. Mineral density and bone remodelling markers in patients with calcium lithiasis. *BJU Int* [Internet]. 2011 Dec [cited 2016 Apr 25];108(11):1903–8; discussion 1908. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21554525>
146. Arrabal-Polo MA, Girón-Prieto MS, Cano-García MDC, Poyatos-Andujar A, Quesada-Charneco M, Abad-Menor F, et al. Retrospective review of serum and urinary lithogenic risk factors in patients with osteoporosis and osteopenia. *Urology* [Internet]. 2015 Apr [cited 2016 Apr 7];85(4):782–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25817102>
147. Arrabal-Polo MÁ, Sierra Girón-Prieto M, Orgaz-Molina J, Zuluaga-Gómez A, Arias-Santiago S, Arrabal-Martín M. Calcium renal lithiasis and bone mineral density. Importance of bone metabolism in urinary lithiasis. *Actas Urol Esp* [Internet]. 2013 Jun [cited 2017 Apr 3];37(6):362–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210480612003804>
148. Smith D, Laing C. Importance of citrate and the calcium : citrate ratio in patients with calcium renal lithiasis and severe lithogenesis. *BJU Int* [Internet]. 2013 Apr [cited 2016 Apr 25];111(4):529–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22757770>
149. Fabris A, Bernich P, Abaterusso C, Marchionna N, Canciani C, Nouvenne A, et al. Bone disease in medullary sponge kidney and effect of potassium citrate treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2009 Dec [cited 2016 Apr 25];4(12):1974–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19808216>
150. Abomelha MS, al-Khader AA, Arnold J. Urolithiasis in Saudi Arabia. *Urology* [Internet]. 1990 Jan [cited 2016 Oct 25];35(1):31–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2296813>
151. Akinci M, Esen T, Koçak T, Ozsoy C, Tellaloğlu S. Role of inhibitor deficiency in urolithiasis. I. Rationale of urinary magnesium, citrate, pyrophosphate and glycosaminoglycan determinations. *Eur Urol* [Internet]. 1991 [cited 2016 Oct 25];19(3):240–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1649759>
152. Embon OM, Rose GA, Rosenbaum T. Chronic dehydration stone disease. *Br J Urol* [Internet]. 1990 Oct [cited 2016 Oct 25];66(4):357–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2224429>

## Bibliografía

153. Pak CY, Sakhaee K, Fuller CJ. Physiological and physiochemical correction and prevention of calcium stone formation by potassium citrate therapy. *Trans Assoc Am Physicians* [Internet]. 1983 [cited 2016 Oct 25];96:294–305. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6679957>
154. Peacock M. The mechanisms of hypercalciuria are unnecessary for treatment of recurrent renal calcium stone formers. *Contrib Nephrol* [Internet]. 1982 [cited 2016 Oct 25];33:152–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6288323>
155. Thomas J. Remarques sur les bilans métaboliques de la lithiase rénale. *J Urol (Paris)*. 1984;90(1):1–5.
156. Joshi A, Gupta SK, Srivastava A. Metabolic evaluation in first-time renal stone formers in North India: a single center study. *Saudi J Kidney Dis Transpl* [Internet]. 2013 Jul [cited 2017 Mar 27];24(4):838–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23816746>
157. Trinchieri A, Ostini F, Nespoli R, Rovera F, Montanari E, Zanetti G. A prospective study of recurrence rate and risk factors for recurrence after a first renal stone. *J Urol* [Internet]. 1999 Jul [cited 2017 Mar 28];162(1):27–30. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022534705686806>
158. Lee Y-H, Huang W-C, Lu C-M, Tsai J-Y, Huang J-K. Stone recurrence predictive score (SRPS) for patients with calcium oxalate stones. *J Urol* [Internet]. 2003 Aug [cited 2017 Mar 28];170(2 Pt 1):404–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002253470563337X>
159. Healy KA, Hubosky SG, Bagley DH. 24-hour urine collection in the metabolic evaluation of stone formers: is one study adequate? *J Endourol* [Internet]. 2013 Mar [cited 2017 Mar 28];27(3):374–8. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/end.2012.0216>
160. McGuire BB, Bhanji Y, Sharma V, Frainey BT, McClean M, Dong C, et al. Predicting Patients with Inadequate 24- or 48-Hour Urine Collections at Time of Metabolic Stone Evaluation. *J Endourol* [Internet]. 2015 Jun [cited 2017 Mar 28];29(6):730–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25423010>
161. Arrabal-Polo MA, Arias-Santiago S, Girón-Prieto MS, Abad-Menor F, López-Carmona Pintado F, Zuluaga-Gomez A, et al. Hypercalciuria, hyperoxaluria, and hypocitraturia

- screening from random urine samples in patients with calcium lithiasis. *Urol Res* [Internet]. 2012 Oct [cited 2016 Feb 20];40(5):511–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22484727>
162. Serić V, Dutour-Sikirić M, Mihaljević I, Tucak-Zorić S, Bilić-Curčić I, Babić-Ivancić V. Metabolic and physico-chemical urolithiasis parameters in the first morning urine. *Coll Antropol* [Internet]. 2009 Dec [cited 2017 Mar 28];33 Suppl 2:85–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20120404>
163. Damasio PCG, Amaro CRP, Berto SJP, Cunha NB, Pichutte AC, Padovani CR, et al. Urinary lithiasis and idiopathic hypercalciuria: the importance of dietary intake evaluation. *Int Braz J Urol* [Internet]. 2010 [cited 2017 Mar 28];36(5):557–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21044372>
164. Jaeger P, Portmann L, Ginalski JM, Burckhardt P. L'hypercalciurie idiopathique dite "rénale" a le plus souvent une origine diététique. *Schweiz Med Wochenschr* [Internet]. 1988 Jan 9 [cited 2017 Mar 28];118(1):15–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3344405>
165. Ossandón S E, Sepúlveda T F, Acevedo C C. Impacto de la profilaxis secundaria en el manejo de pacientes con urolitiasis de alto riesgo de recidiva. *Rev Med Chil* [Internet]. 2016 Jun [cited 2017 Mar 28];144(6):710–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27598489>
166. Miller NL, Lingeman JE. Management of kidney stones. *BMJ* [Internet]. 2007 Mar 3 [cited 2016 Oct 26];334(7591):468–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17332586>
167. Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J Urol* [Internet]. 1996 Mar [cited 2017 Feb 25];155(3):839–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8583588>
168. Richman K, O'Bell J, Pareek G. The growing prevalence of kidney stones and opportunities for prevention. *R I Med J* (2013) [Internet]. 2014 Dec [cited 2016 Apr 27];97(12):31–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25463625>
169. Qaseem A, Dallas P, Forcica MA, Starkey M, Denberg TD, Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Dietary and pharmacologic management to

## Bibliografia

- prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* [Internet]. 2014 Nov 4 [cited 2017 Mar 26];161(9):659–67. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/M13-2908>
170. Heilberg IP, Goldfarb DS. Optimum nutrition for kidney stone disease. *Adv Chronic Kidney Dis* [Internet]. 2013 Mar [cited 2016 Mar 15];20(2):165–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23439376>
171. Sorensen MD, Hsi RS, Chi T, Shara N, Wactawski-Wende J, Kahn AJ, et al. Dietary Intake of Fiber, Fruit and Vegetables Decreases the Risk of Incident Kidney Stones in Women: A Women’s Health Initiative Report. *J Urol* [Internet]. 2014 Dec [cited 2017 Mar 27];192(6):1694–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24859445>
172. Arrabal-Polo MA, Cano-García M del C, Arrabal-Martin M. Re: Jodi A. Antonelli, Naim M. Maalouf, Margaret S. Pearle, Yair Lotan. Use of the National Health and Nutrition Examination Survey to Calculate the Impact of Obesity and Diabetes on Cost and Prevalence of Urolithiasis in 2030. *Eur Urol* 2014;66:724–9. *Eur Urol* [Internet]. 2015 May [cited 2017 Mar 26];67(5):e96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25530611>
173. Yun SJ, Ha Y-S, Kim WT, Kim Y-J, Lee S-C, Kim W-J. Sodium restriction as initial conservative treatment for urinary stone disease. *J Urol* [Internet]. 2010 Oct [cited 2017 Mar 28];184(4):1372–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022534710037912>
174. Damasio PCG, Amaro CRPR, Cunha NB, Pichutte AC, Goldberg J, Padovani CR, et al. The role of salt abuse on risk for hypercalciuria. *Nutr J* [Internet]. 2011 Jan [cited 2016 Feb 2];10:3. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3100242&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
175. Damasio PCG, Amaro CRPR, Cunha NB, Pichutte AC, Goldberg J, Padovani CR, et al. The role of salt abuse on risk for hypercalciuria. *Nutr J* [Internet]. 2011 Jan 6 [cited 2017 Mar 28];10(1):3. Available from: <http://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2891-10-3>
176. Ferraro PM, Taylor EN, Gambaro G, Curhan GC. Soda and other beverages and the risk of

kidney stones. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2013 Aug 7 [cited 2017 Feb 13];8(8):1389–95. Available from:  
<http://cjasn.asnjournals.org/cgi/doi/10.2215/CJN.11661112>

177. Kang DE, Sur RL, Haleblan GE, Fitzsimons NJ, Borawski KM, Preminger GM. Long-term lemonade based dietary manipulation in patients with hypocitraturic nephrolithiasis. *J Urol* [Internet]. 2007 Apr [cited 2017 Mar 28];177(4):1358–62; discussion 1362; quiz 1591. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022534706031211>
178. Muñoz JA, López-Mesas M, Valiente M. Inhibitors of oxalocalcic lithiasis: effects of their interactions on calcium oxalate crystallization. *Urology* [Internet]. 2012 Nov [cited 2016 Feb 18];80(5):1163.e13-8. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22748613>
179. Seifert-McLean CM, Cromer BA, Mosher G, Mahan JD. Urinary calcium excretion in healthy adolescents. *J Adolesc Health Care* [Internet]. 1989 Jul [cited 2016 Oct 26];10(4):300–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2732110>
180. Esen T, Akinci M, Tellaloğlu S, Koçak T. Role of inhibitor deficiency in urolithiasis. II. Deficiency grade-adjusted and intermittent augmentation therapy for magnesium and citrate deficiency. *Eur Urol* [Internet]. 1991 [cited 2016 Oct 26];19(3):244–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1855531>
181. Spivacow FR, Negri AL, Polonsky A, Del Valle EE. Long-term Treatment of Renal Lithiasis With Potassium Citrate. *Urology* [Internet]. 2010 Dec [cited 2017 Mar 28];76(6):1346–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20399488>
182. Barceló P. Litiasis renal. Metabolismo de los citratos y su empleo terapéutico. 2nd international congress of nephrology in internet [Internet]. 2000. Available from:  
<http://www.uninet.edu/cin2000/conferences/barcelo/barcelo.html>
183. Song Y, Hernandez N, Shoag J, Goldfarb DS, Eisner BH. Potassium citrate decreases urine calcium excretion in patients with hypocitraturic calcium oxalate nephrolithiasis. *Urolithiasis* [Internet]. 2016 Apr 18 [cited 2017 Mar 28];44(2):145–8. Available from:  
<http://link.springer.com/10.1007/s00240-015-0819-8>
184. Fernández Rodríguez A, Arrabal Martín M, García Ruiz MJ, De Haro Muñoz T, Zuluaga Gómez A. [Effect of thiazide therapy in the prophylaxis of calcium lithiasis]. *Arch Esp Urol* [Internet]. 2001 Nov [cited 2016 Oct 27];54(9):1047–54. Available from:



## Bibliografía

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11789362>
185. Gisbert Gelonch R, Fernández Augusto L. [Cost-effectiveness analysis of preventive treatment of urinary lithiasis recurrence using potassium citrate]. *Arch Esp Urol* [Internet]. 1997 May [cited 2017 Mar 26];50(4):373–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9313046>
  186. Conte A, Genestar C, Grases F. Relation between calcium oxalate hydrate form found in renal calculi and some urinary parameters. *Urol Int* [Internet]. 1990 [cited 2016 Oct 26];45(1):25–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2305491>
  187. Sakly R, Zarrouk K, Hedhili A, Achour A, Mbazzaa A. [Study of anti-lithogenic action of zinc sulfate in experimental lithiasis in the rat]. *Ann Urol (Paris)* [Internet]. 1991 [cited 2016 Oct 26];25(5):246–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1776872>
  188. Lewandowski S, Rodgers A, Schloss I. The influence of a high-oxalate/low-calcium diet on calcium oxalate renal stone risk factors in non-stone-forming black and white South African subjects. *BJU Int* [Internet]. 2001 Mar [cited 2016 Oct 26];87(4):307–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11251520>
  189. Yendt ER, Cohanin M. Prevention of calcium stones with thiazides. *Kidney Int* [Internet]. 1978 May [cited 2016 Oct 26];13(5):397–409. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/351268>
  190. Huen SC, Goldfarb DS. Adverse metabolic side effects of thiazides: implications for patients with calcium nephrolithiasis. *J Urol* [Internet]. 2007 Apr [cited 2017 Mar 28];177(4):1238–43. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022534706030746>
  191. Arrabal-Polo MA, Arias-Santiago S, de Haro-Muñoz T, Lopez-Ruiz A, Orgaz-Molina J, Gonzalez-Torres S, et al. Effects of aminobisphosphonates and thiazides in patients with osteopenia/osteoporosis, hypercalciuria, and recurring renal calcium lithiasis. *Urology* [Internet]. 2013 Apr [cited 2016 Mar 16];81(4):731–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23375914>
  192. Jaeger P, Portmann L, Jacquet AF, Burckhardt P. [Pyridoxine can normalize oxaluria in idiopathic renal lithiasis]. *Schweiz Med Wochenschr* [Internet]. 1986 Dec 13 [cited 2016 Oct 27];116(50):1783–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3798070>

193. Blair B, Fabrizio M. Pharmacology for renal calculi. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2000 Mar [cited 2016 Oct 27];1(3):435–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11249528>
194. Porena M, Guiggi P, Micheli C. Prevention of stone disease. *Urol Int* [Internet]. 2007 [cited 2016 Oct 27];79 Suppl 1:37–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17726351>
195. Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martin M, Garrido-Gomez J. Calcium renal lithiasis: metabolic diagnosis and medical treatment. *Sao Paulo Med J* [Internet]. 2013 [cited 2017 Mar 28];131(1):46–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23538595>
196. Burke B. The dietary history as a tool in research. *Am Diet Assoc*. 1947;(23):1041–6.
197. Damasio PCG, Amaro CRP, Berto SJP, Cunha NB, Pichutte AC, Padovani CR, et al. Urinary lithiasis and idiopathic hypercalciuria: the importance of dietary intake evaluation. *Int Braz J Urol* [Internet]. [cited 2016 Apr 19];36(5):557–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21044372>
198. Worcester EM, Coe FL. Calcium Kidney Stones. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Sep 2 [cited 2017 Mar 28];363(10):954–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818905>
199. Tracy CR, Pearle MS. Update on the medical management of stone disease. *Curr Opin Urol* [Internet]. 2009 Mar [cited 2017 Mar 28];19(2):200–4. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00042307-200903000-00016>
200. De Miguel-Elizaga I, Martínez-Ruiz A, Avilés-Plaza F, Noguera-Velasco JA, Martínez-Hernández P, Parra-Pallarés S. Kidney stones in a Mediterranean population from the south of Spain. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2017 Mar 26];50(3):545–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22718638>
201. Martín-Way DA, Puche-Sanz I, Pascual-Geler M, Vázquez-Alonso F, Flores-Martín JF, Cózar-Olmo JM. [Evolution of urinary lithiasis composition in a Spanish health care area over the last four decades]. *Arch Esp Urol* [Internet]. 2016 May [cited 2017 Mar 26];69(4):155–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27225059>
202. Costa-Bauzá A, Ramis M, Montesinos V, Grases F, Conte A, Pizá P, et al. Type of renal

## Bibliografía

- calculi: variation with age and sex. *World J Urol* [Internet]. 2007 Aug 17 [cited 2017 Mar 26];25(4):415–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17525848>
203. Alapont Pérez FM, Gálvez Calderón J, Varea Herrero J, Colome Borros G, Olaso Oltra A, Sánchez Bisoso JR. [Epidemiology of urinary lithiasis]. *Actas Urol Esp* [Internet]. 2001 May [cited 2017 Mar 26];25(5):341–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11512258>
204. Ripa Saldias L, Delpón Pérez E, Chueca Rodríguez P. [Epidemics of urinary calculi in la Ribera de Navarra (II). Analytic studies]. *Actas Urol Esp* [Internet]. 1995 Sep [cited 2017 Mar 26];19(8):627–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8669330>
205. Ripa Saldias L, Delpon Pérez E, Romero Fernández FJ. [Epidemiology of urinary lithiasis in la Ribera de Navarra (I)]. *Actas Urol Esp* [Internet]. 1995 Jun [cited 2017 Mar 26];19(6):459–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8571806>
206. Grases F, Conte A, March JG, Genestar C, Costa-Bauzá A, Martín M, et al. Epidemiology of urinary stone disease in the Balearic Islands Community. *Int Urol Nephrol* [Internet]. 1994 [cited 2017 Mar 26];26(2):145–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8034422>
207. Aibar Arregui MA, Gutiérrez Samper AP, Rodrigo Val MP, Laborda Ezquerria K, Hernández Bono AB, Blasco Villacampa G. [Urolithiasis in the area III of Zaragoza: biochemistry and epidemiology]. *Actas Urol Esp* [Internet]. 2004 Oct [cited 2017 Mar 26];28(9):661–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16050200>
208. Romero Pérez P, Amat Cecilia M. [Epidemiology of urinary calculi in the Marina Alta (Alicante) region]. *Actas Urol Esp* [Internet]. 1992 Jun [cited 2017 Mar 26];16(6):455–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1509914>
209. Urbano Ortega F, Olcina Amador P V. [Statistical analysis of lithiasis in the Valencia community (1)]. *Actas Urol Esp* [Internet]. [cited 2017 Mar 26];8(1):45–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6720352>
210. Pedrajas Gámiz A, Arrabal Martín M, Miján Ortiz J, Rodríguez Rebollo T. [Epidemiology of urolithiasis in the province of Granada]. *Arch Esp Urol* [Internet]. [cited 2017 Mar 26];37(6):491–501. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6524972>
211. Díaz Calleja E, López Rodríguez LM, Francia Bengoechea A. [Epidemiology of reno-

- ureteral lithiasis in the province of Toledo]. Arch Esp Urol [Internet]. [cited 2017 Mar 26];34(2):115–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7271328>
212. Sánchez-Martín FM, Millán Rodríguez F, Esquena Fernández S, Segarra Tomás J, Rousaud Barón F, Martínez-Rodríguez R, et al. [Incidence and prevalence of published studies about urolithiasis in Spain. A review]. Actas Urol Esp [Internet]. 2007 May [cited 2017 Mar 26];31(5):511–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17711170>
213. Sánchez-Martín FM, Angerri O, Emiliani E, Moncada E, Carpio J, Millán F, et al. [Epidemiology of urolithiasis in Spain: Review of published demographic data in the period 1977-2016.]. Arch Esp Urol [Internet]. 2017 Mar [cited 2017 Mar 26];70(2):294–303. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28300034>
214. Areses Trapote R, Urbietta Garagorri MA, Ubetagoyena Arrieta M, Mingo Monge T, Arruebarrena Lizarraga D. [Evaluation of renal stone disease: metabolic study]. An Pediatr (Barc) [Internet]. 2004 Nov [cited 2017 Mar 26];61(5):418–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15530322>
215. Mateos J, Avila S, García Cuerpo E, Berenguer A, Avila J, Lovaco F. [Incidence of renal lithiasis]. Actas Urol Esp [Internet]. 1980 [cited 2017 Mar 26];4(1):7–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7361606>
216. Martínez ME, Cárcamo Valor P, Gastón de Iriarte E, Mateos F, Martínez-Piñeiro JA. [Incidence of different types of hypercalciuria in the Madrid area. Demographic features]. Arch Esp Urol [Internet]. 1990 May [cited 2017 Apr 4];43(4):364–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2383047>
217. Sáenz J, Páez A, Alarcón RO, Casas JM, Sánchez A, Pereira E, et al. Obesidad como factor de riesgo para la recidiva litiásica. Actas Urológicas Españolas [Internet]. 2012 Apr [cited 2017 Mar 26];36(4):228–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21955561>
218. Correia Crespo, Jorge Miguel / Dáder E. PLANTAS MEDICINALES EN ESPAÑA, SU USO Y LEGISLACIÓN ACTUAL. UNIVERSIDAD COMPLUTENSE; 2016.
219. Farmacéuticos. EC general de colegios oficiales de. Catálogo de plantas medicinales. Madrid. España; 2009.
220. Pertierra BH. Presente y futuro de las plantas medicinales en españa : libro blanco de los

## Bibliografía

- herbolarios de la Fundación Salud y Naturaleza. 2007;7(1):61–7.
221. Granda E. La fitoterapia contraataca. Camino a la ortodoxia. *Farm Prof.* 2005;19(5):8–15.
222. Grases F, Costa-Bauzá A. [Phytotherapy of renal lithiasis: myth and reality]. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2000 Dec 9 [cited 2017 Mar 24];115(20):779–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11171452>
223. López Luengo MT. Plantas medicinales con acción diurética. *Offarm.* 2001;20(1):116–21.
224. Freitas AM, Schor N, Boim MA. The effect of *Phyllanthus niruri* on urinary inhibitors of calcium oxalate crystallization and other factors associated with renal stone formation. *BJU Int* [Internet]. 2002 Jun [cited 2016 Oct 17];89(9):829–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12010223>
225. Schneider HJ, Honold E, Masuhr T. [Treatment of benign prostatic hyperplasia. Results of a treatment study with the phytogetic combination of Sabal extract WS 1473 and Urtica extract WS 1031 in urologic specialty practices]. *Fortschr Med* [Internet]. 1995 Jan 30 [cited 2016 Oct 17];113(3):37–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7534258>
226. Rivera, D; Obón C. La guía Incafo de las Plantas Útiles y Venenosas de la Península Ibérica y Baleares. Incafo, editor. Madrid; 1991. 477-8 p.
227. Sanitarios AE de M y P, AEMPS. NOTA INFORMATIVA DE LA REUNIÓN DEL COMITÉ DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO (CMH), CELEBRADA EL 16 DE ABRIL DE 2013. Madrid. España; 2013.
228. Wright CI, Van-Buren L, Kroner CI, Koning MMG. Herbal medicines as diuretics: A review of the scientific evidence. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2007 Oct 8 [cited 2017 Jan 31];114(1):1–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17804183>
229. Kaur T, Hussain K, Koul S, Vishwakarma R, Vyas D. Evaluation of nutritional and antioxidant status of *Lepidium latifolium* Linn.: a novel phytofood from Ladakh. Dalby AR, editor. *PLoS One* [Internet]. 2013 Aug 2 [cited 2017 Feb 9];8(8):e69112. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0069112>
230. Akhtar M, Jaiswal A, Jaiswal JP, Qureshi MI, Tufchi M, Singh NK. Cloning and characterization of cold, salt and drought inducible C-repeat binding factor gene from a highly cold adapted ecotype of *Lepidium latifolium* L. *Physiol Mol Biol Plants* [Internet].

2013 Apr 3 [cited 2017 Feb 9];19(2):221–30. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24431489>

231. Gupta SM, Pandey P, Grover A, Patade VY, Singh S, Ahmed Z. Cloning and characterization of GPAT gene from *Lepidium latifolium* L.: a step towards translational research in agri-genomics for food and fuel. *Mol Biol Rep* [Internet]. 2013 Jul 4 [cited 2017 Feb 9];40(7):4235–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23644982>
232. Gupta SM, Pandey P, Negi PS, Pande V, Grover A, Patade VY, et al. DRE-binding transcription factor gene (LlaDREB1b) is regulated by various abiotic stresses in *Lepidium latifolium* L. *Mol Biol Rep* [Internet]. 2013 Mar 16 [cited 2017 Feb 9];40(3):2573–80. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11033-012-2343-z>
233. Bhushan Sinha V, Grover A, Ahmed Z, Pande V. Isolation and functional characterization of DNA damage repair protein (DRT) from *Lepidium latifolium* L. *C R Biol* [Internet]. 2014 May [cited 2017 Feb 9];337(5):302–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24841956>
234. Sinha VB, Grover A, Singh S, Pande V, Ahmed Z. Overexpression of Ran gene from *Lepidium latifolium* L. (LlaRan) renders transgenic tobacco plants hypersensitive to cold stress. *Mol Biol Rep* [Internet]. 2014 Sep 29 [cited 2017 Feb 9];41(9):5989–96. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11033-014-3476-z>
235. Grover A, Singh S, Pandey P, Patade VY, Gupta SM, Nasim M. Overexpression of NAC gene from *Lepidium latifolium* L. enhances biomass, shortens life cycle and induces cold stress tolerance in tobacco: potential for engineering fourth generation biofuel crops. *Mol Biol Rep* [Internet]. 2014 Nov 9 [cited 2017 Feb 9];41(11):7479–89. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11033-014-3638-z>
236. Bhat R, Kaur T, Khajuria M, Vyas R, Vyas D. Purification and Characterization of a Novel Redox-Regulated Isoform of Myrosinase ( $\beta$ -Thioglucoside Glucohydrolase) from *Lepidium latifolium* L. *J Agric Food Chem* [Internet]. 2015 Dec 2 [cited 2017 Feb 9];63(47):10218–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26527478>
237. Singh S, Grover A, Nasim M. Biofuel Potential of Plants Transformed Genetically with NAC Family Genes. *Front Plant Sci* [Internet]. 2016 Jan 26 [cited 2017 Feb 9];7:22. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fpls.2016.00022/abstract>

## Bibliografía

238. Navarro, E, Alonso, J, Rodríguez, R et al. Componentes de *Lepidium latifolium* L. (Rompepiedra). Crucífera con actividad farmacológica. *Can Med*. 1993;3(8):9–10.
239. Navarro E, Alonso J, Rodriguez R, Trujillo J, Boada J. Diuretic action of an aqueous extract of *Lepidium latifolium* L. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 1994 Jan [cited 2016 Oct 19];41(1–2):65–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8170161>
240. Gonzales GF, Vasquez V, Rodriguez D, Maldonado C, Mormontoy J, Portella J, et al. Effect of two different extracts of red maca in male rats with testosterone-induced prostatic hyperplasia. *Asian J Androl* [Internet]. 2007 Mar [cited 2016 Oct 25];9(2):245–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17334591>
241. Martínez Caballero S, Carricajo Fernández C, Pérez-Fernández R. Effect of an integral suspension of *Lepidium latifolium* on prostate hyperplasia in rats. *Fitoterapia* [Internet]. 2004 Mar [cited 2016 Oct 25];75(2):187–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15030923>
242. Ameer OZ, Salman IM, Asmawi MZ, Ibraheem ZO, Yam MF. *Orthosiphon stamineus*: traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and toxicology. *J Med Food* [Internet]. 2012 Aug [cited 2017 Feb 9];15(8):678–90. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/jmf.2011.1973>
243. Cos P, De Bruyne T, Hermans N, Apers S, Berghe D Vanden, Vlietinck AJ. Proanthocyanidins in health care: current and new trends. *Curr Med Chem* [Internet]. 2004 May [cited 2017 Mar 29];11(10):1345–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15134524>
244. Beaux D, Fleurentin J, Mortier F. Effect of extracts of *Orthosiphon stamineus* Benth, *Hieracium pilosella* L., *Sambucus nigra* L. and *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. in rats. *Phytother Res* [Internet]. 1999 May [cited 2017 Feb 9];13(3):222–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/%28SICI%291099-1573%28199905%2913%3A3%3C222%3A%3AAID-PTR447%3E3.0.CO%3B2-P>
245. Casadebaig-Lafon J, Jacob M, Cassanas G, Marion C, Puech A. [Adsorbed plant extracts, use of extracts of dried seeds of *Orthosiphon stamineus* benth]. *Pharm Acta Helv* [Internet]. 1989 [cited 2017 Feb 9];64(8):220–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2780755>
246. Englert J, Harnischfeger G. Diuretic action of aqueous *Orthosiphon* extract in rats. *Planta*

- Med [Internet]. 1992 Jun 5 [cited 2017 Feb 9];58(3):237–8. Available from:  
<http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2006-961443>
247. Adam Y, Somchit MN, Sulaiman MR, Nasaruddin AA, Zuraini A, Bustamam AA, et al. Diuretic properties of *Orthosiphon stamineus* Benth. J Ethnopharmacol [Internet]. 2009 Jul 6 [cited 2017 Feb 9];124(1):154–8. Available from:  
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S037887410900227X>
248. Arafat OM, Tham SY, Sadikun A, Zhari I, Haughton PJ, Asmawi MZ. Studies on diuretic and hypouricemic effects of *Orthosiphon stamineus* methanol extracts in rats. J Ethnopharmacol [Internet]. 2008 Aug 13 [cited 2017 Feb 9];118(3):354–60. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874108002080>
249. Olah N-K, Radu L, Mogoşan C, Hanganu D, Gocan S. Phytochemical and pharmacological studies on *Orthosiphon stamineus* Benth. (Lamiaceae) hydroalcoholic extracts. J Pharm Biomed Anal [Internet]. 2003 Sep 15 [cited 2017 Feb 9];33(1):117–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12946538>
250. Khatib A, Yuliana ND, Jinap S, Sarker MZI, Jaswir I, Wilson EG, et al. Identification of Possible Compounds Possessing Adenosine A1 Receptor Binding Activity in the Leaves of *Orthosiphon stamineus* Using TLC and Multivariate Data Analysis. J Liq Chromatogr Relat Technol [Internet]. Taylor & Francis Group ; 2009 Oct 22 [cited 2017 Feb 9];32(19):2906–16. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10826070903297459>
251. Yuliana ND, Khatib A, Link-Struensee AM, Ijzerman AP, Rungkat-Zakaria F, Choi YH, et al. Adenosine A1 receptor binding activity of methoxy flavonoids from *Orthosiphon stamineus*. Planta Med [Internet]. 2009 Feb 9 [cited 2017 Feb 9];75(2):132–6. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0028-1088379>
252. Zhong Y-S, Yu C-H, Ying H-Z, Wang Z-Y, Cai H-F. Prophylactic effects of *Orthosiphon stamineus* Benth. extracts on experimental induction of calcium oxalate nephrolithiasis in rats. J Ethnopharmacol [Internet]. 2012 Dec 18 [cited 2017 Feb 9];144(3):761–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23123267>
253. Yam MF, Ang LF, Basir R, Salman IM, Ameer OZ, Asmawi MZ. Evaluation of the anti-pyretic potential of *Orthosiphon stamineus* Benth standardized extract. Inflammopharmacology [Internet]. 2009 Feb 26 [cited 2017 Feb 9];17(1):50–4. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10787-008-8038-3>



## Bibliografia

254. Kuo PC, Schroeder RA. The emerging multifaceted roles of nitric oxide. *Ann Surg* [Internet]. 1995 Mar [cited 2017 Feb 9];221(3):220–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7717775>
255. Yam MF, Lim V, Salman IM, Ameer OZ, Ang LF, Rosidah N, et al. HPLC and anti-inflammatory studies of the flavonoid rich chloroform extract fraction of *Orthosiphon stamineus* leaves. *Molecules* [Internet]. 2010 Jun 21 [cited 2017 Feb 9];15(6):4452–66. Available from: <http://www.mdpi.com/1420-3049/15/6/4452/>
256. Akowuah GA, Ismail Z, Norhayati I, Sadikun A. effects of different extraction solvents of varying polarities on polyphenols of *Orthosiphon stamineus* and evaluation of the free radical-scavenging activity. *Food Chem*. 2005;
257. Yam MF, Basir R, Asmawi MZ, Ismail Z. Antioxidant and hepatoprotective effects of *Orthosiphon stamineus* Benth. standardized extract. *Am J Chin Med* [Internet]. 2007 Jan [cited 2017 Feb 9];35(1):115–26. Available from: <http://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/S0192415X07004679>
258. Alshawsh MA, Abdulla MA, Ismail S, Amin ZA. Hepatoprotective Effects of *Orthosiphon stamineus* Extract on Thioacetamide-Induced Liver Cirrhosis in Rats. *Evid Based Complement Alternat Med* [Internet]. 2011 [cited 2017 Feb 9];2011:103039. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ecam/2011/103039/>
259. Maheswari, C, Maryammal, R, Venkatanarayanan R. Hepatoprotective Activity of *Orthosiphon stamineus* on Liver Damage Caused by Paracetamol in Rats. *Jordan J Biol Sci* [Internet]. 2008 [cited 2017 Feb 9];1:105–8. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/242122527\\_Hepatoprotective\\_Activity\\_of\\_Orthosiphon\\_stamineus\\_on\\_Liver\\_Damage\\_Caused\\_by\\_Paracetamol\\_in\\_Rats](https://www.researchgate.net/publication/242122527_Hepatoprotective_Activity_of_Orthosiphon_stamineus_on_Liver_Damage_Caused_by_Paracetamol_in_Rats)
260. Han , CJ, Hussin, AH, Ismail S. Effect of *Orthosiphon stamineus* leaf extracts on hepatic cytochrome P450, UGT and GST activity in STZ-induced diabetic rats. *J Adv Sci Arts*. 2009;1:1–8.
261. Kannapan, N, Madhukar, A, Mariymmal, Sindhura, PU, Mannavalan R. Evaluation of nephroprotective activity of *Orthosiphon stamineus* Benth extract using rat model. *Int J Pharmtech Res*. 2010;2:209–15.
262. Yam MF, Ang LF, Salman IM, Ameer OZ, Lim V, Ong LM, et al. *Orthosiphon stamineus* leaf extract protects against ethanol-induced gastropathy in rats. *J Med Food* [Internet]. 2009

Oct [cited 2017 Feb 9];12(5):1089–97. Available from:  
<http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/jmf.2008.0005>

263. Mariam, A, Amawi, MZ, Sadikun A. Hypoglycaemic activity of the aqueous extract of *Orthosiphon stamineus*. *Fitoterapia*. 1996;67:465–8.
264. Matsubara T, Bohgaki T, Watarai M, Suzuki H, Ohashi K, Shibuya H. Antihypertensive actions of methylrhopariochromene A from *Orthosiphon aristatus*, an Indonesian traditional medicinal plant. *Biol Pharm Bull* [Internet]. 1999 Oct [cited 2017 Feb 9];22(10):1083–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10549860>
265. Shibuya, H, Bohgaki, T OK. Two novel migrated pimarane-type diterpenes, neoorthosiphols A and B, from the leaves of *Orthosiphon aristatus* (Lamiaceae). *Chem Pharm Bull*. 1999;47:911–2.
266. Stampoulis, P, Tezuka, Y, Banskota, AH, Tran, KQ, Saiki, I, Kadota S. Staminol A, a novel diterpene from *Orthosiphon stamineus*. *Tetrahedron Lett*. 1999;40:4239–42.
267. Stampoulis P, Tezuka Y, Banskota AH, Tran KQ, Saiki I, Kadota S. Staminolactones A and B and norstaminol A: three highly oxygenated staminane-type diterpenes from *Orthosiphon stamineus*. *Org Lett* [Internet]. 1999 Nov 4 [cited 2017 Feb 9];1(9):1367–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10825984>
268. Awale, S, Tezuka, Y, Banskota, AH, Shimoji, S, Taira, K, Kadota S. Norstaminane and isopimarane-type diterpenes of *O. stamineus* from Okinawa. *Tetrahedron*. 2002;58:5503–12.
269. Sahib, HB, Ismail, Z, Othman N. *Orthosiphon stamineus* Benth methanolic extracts enhances the anti-proliferative effects of tamoxifen on human hormone dependent breast cancer. *Int J Pharmacol*. 2009;5:273–6.
270. Abdelwahab SI, Mohan S, Mohamed Elhassan M, Al-Mekhlafi N, Mariod AA, Abdul AB, et al. Antiapoptotic and Antioxidant Properties of *Orthosiphon stamineus* Benth (Cat's Whiskers): Intervention in the Bcl-2-Mediated Apoptotic Pathway. *Evid Based Complement Alternat Med* [Internet]. 2011 [cited 2017 Feb 10];2011:156765. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ecam/2011/156765/>
271. Vogelgesang B, Abdul-Malak N, Reymermier C, Altobelli C, Saget J. On the effects of a plant extract of *Orthosiphon stamineus* on sebum-related skin imperfections. *Int J*

## Bibliografía

- Cosmet Sci [Internet]. 2011 Feb [cited 2017 Feb 10];33(1):44–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20807263>
272. Ho, CH, Noryati, I, Sulaiman, SF, Rosma A. In vitro antibacterial and antioxidant activities of *Orthosiphon stamineus* Benth. extracts against food-borne bacteria. Food Chem. 2010;122:1168–72.
273. Son, JY, Park, SY, Kim, JY, Won, KC, Kim YD, Choi, YJ, Zheng, MS, Son, JK, Kim Y. *Orthosiphon stamineus* reduces appetite and visceral fat in rats. J Korean Soc Appl Biol Chem. 2011;54:200–5.
274. Pariyani R, Ismail IS, Azam AA, Abas F, Shaari K, Sulaiman MR. Phytochemical Screening and Acute Oral Toxicity Study of Java Tea Leaf Extracts. Biomed Res Int [Internet]. 2015 [cited 2017 Feb 10];2015:742420. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/742420/>
275. Muhammad H, Gomes-Carneiro MR, Poça KS, De-Oliveira ACAX, Afzan A, Sulaiman SA, et al. Evaluation of the genotoxicity of *Orthosiphon stamineus* aqueous extract. J Ethnopharmacol [Internet]. 2011 Jan 27 [cited 2017 Feb 10];133(2):647–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21044879>
276. Queraltó Compañó JM. Teoría de los valores de referencia. Sociedad E. Molecular C de P de la SE de BC y P, editor. Barcelona: MASANAS GRÀFIQUES; 1993. 20 p.
277. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. Diabet Med [Internet]. 1998 Jul [cited 2017 Mar 11];15(7):539–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9686693>
278. Mawson, R. K., Heaney, Z. Zdunczyk PDHK. PDR for Herbal Medicines. In: Medical Economics Company M, editor. Rapeseed meal-Glucosinolates and their antinutritional effects. Second edi. 2000. p. 434–5.
279. Beaux D, Fleurentin J MF. Effect of extracts of *Orthosiphon stamineus* Benth, *Hieracium pilosella* L., *Sambucus nigra* L. and *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. in rats. Phytother Res. 1999;13(3):222–556.
280. Carretero E. Compuestos fenólicos. Panor Actual Med. 2000;24(232):340–4.
281. Yit Hong Loon, Jia Woei Wong SPY and KHY. Determination of flavonoids from

- Orthosiphon stamineus in plasma using a simple HPLC method with ultraviolet detection. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci*. 2005;Feb;816(1–2):161–6.
282. Neli-Kinga Olah, Laura Radu, Cristina Mogoşan, Daniela Hanganu SG. Phytochemical and pharmacological studies on *Orthosiphon stamineus* Benth. (Lamiaceae) hydroalcoholic extracts. *J Pharm Biomed Anal*. 2003;Sep;33(1):117–23.
283. Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 1977 Mar [cited 2017 Mar 27];21(3):247–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/837643>
284. Wasserstein A. Epidemiology and Natural History of Nephrolithiasis *Clin Rev Bone Min Metabol*. *Clin Rev Bone Min Metab*. 2011;9(3–4):165–80.
285. Mawson R, Heaney RK, Zdunczyk Z, Kozłowska H. Rapeseed meal-glucosinolates and their antinutritional effects. Part 6. Taint in end-products. *Nahrung* [Internet]. 1995 [cited 2016 Nov 2];39(1):21–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7898575>
286. Freitas Junior CH, Mazzucchi E, Danilovic A, Brito AH, Srougi M. Metabolic assessment of elderly men with urolithiasis. *Clinics (Sao Paulo)* [Internet]. 2012 [cited 2017 Mar 27];67(5):457–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22666789>
287. Johri N, Jaeger P, Ferraro PM, Shavit L, Nair D, Robertson WG, et al. Vitamin D deficiency is prevalent among idiopathic stone formers, but does correction pose any risk? *Urolithiasis* [Internet]. 2016 Dec 16 [cited 2017 Apr 10]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27981376>
288. Souberbielle J-C, Brazier F, Piketty M-L, Cormier C, Minisola S, Cavalier E. How the reference values for serum parathyroid hormone concentration are (or should be) established? *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2017 Apr 10];40(3):241–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27696297>
289. Arrabal-Martin M, Poyatos-Andujar A, del Carmen Cano-García M, Quesada-Charneco M, Abad-Menor F, Girón Prieto MS, et al. The importance of calciuria as lithogenic factors in patients with osteopenia/osteoporosis. *Int Urol Nephrol*. 2015;47(3).

## 10. APÉNDICES



## **10.1. APÉNDICE A (Declaración de Helsinki)**

# DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL

Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, Junio 1964; y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, Octubre 1975, 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, Octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, Septiembre 1989, 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996 y la 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, Octubre 2000.

## INTRODUCCIÓN

1º. La Asociación Médica Mundial ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos que sirvan para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos. La investigación médica en seres humanos incluye la investigación del material humano o de información identificables.

2º. El deber del médico es promover y velar por la salud de las personas. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

3º. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe actuar solamente en el interés del paciente al proporcionar atención médica que pueda tener el efecto de debilitar la condición mental y física del paciente".

4º. El progreso de la medicina se basa en la investigación, la cual, en último término, tiene que recurrir muchas veces a la experimentación en seres humanos.

5º. En investigación médica en seres humanos, la preocupación por el bienestar de los seres humanos debe tener siempre primacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

6º. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, y también comprender la etiología y patogenia de las enfermedades. Incluso, los mejores métodos preventivos, diagnósticos y



terapéuticos disponibles deben ponerse a prueba continuamente a través de la investigación para que sean eficaces, efectivos, accesibles y de calidad.

7º. En la práctica de la medicina y de la investigación médica del presente, la mayoría de los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos implican algunos riesgos y costos.

8º. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son vulnerables y necesitan protección especial. Se deben reconocer las necesidades particulares de los que tienen desventajas económicas y médicas. También se debe prestar atención especial a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos, a los que pueden otorgar el consentimiento bajo presión, a los que no se beneficiarán personalmente con la investigación y a los que tienen la investigación combinada con la atención médica.

9º. Los investigadores deben conocer los requisitos éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que los requisitos internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico disminuya o elimine cualquiera medida de protección para los seres humanos establecida en esta Declaración.

#### PRINCIPIOS BASICOS PARA TODA INVESTIGACIÓN MÉDICA.

10º. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano.

11º. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados, y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno.

12º. Al investigar, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan perjudicar el medio ambiente. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

13º. El proyecto y el método de todo procedimiento experimental en seres humanos deben formularse claramente en un protocolo experimental. Este debe enviarse, para consideración, comentario, consejo, y cuando sea oportuno, aprobación, a un comité de evaluación ética

especialmente designado, que debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. Se sobreentiende que ese comité independiente debe actuar en conformidad con las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación experimental. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. El investigador también debe presentar al comité, para que la revise, la información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio.

14º. El protocolo de la investigación debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso, y debe indicar que se han observado los principios enunciados en esta Declaración.

15º. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un médico clínicamente competente. La responsabilidad de los seres humanos debe recaer siempre en una persona con capacitación médica, y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

16º. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos calculados con los beneficios previsibles para el individuo o para otros. Esto no impide la participación de voluntarios sanos en la investigación médica. El diseño de todos los estudios debe estar disponible para el público.

17º. Los médicos deben abstenerse de participar en proyectos de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

18º. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para el individuo. Esto es especialmente importante cuando los seres humanos son voluntarios sanos.

19º. La investigación médica sólo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

20º. Para tomar parte en un proyecto de investigación, los individuos deben ser participantes voluntarios e informados.

21º. Siempre debe respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física y mental y su personalidad.

22º. En toda investigación en seres humanos, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posible conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento. La persona debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico debe obtener entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede obtener por escrito, el proceso para obtenerlo debe ser documentado formalmente ante testigos.

23º. Al obtener el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En un caso así, el consentimiento informado debe ser obtenido por un médico bien informado que no participe en la investigación y que nada tenga que ver con aquella relación.

24º. Cuando la persona sea legalmente incapaz, o inhábil física o mentalmente de otorgar consentimiento, o menor de edad, el investigador debe obtener el consentimiento informado del representante legal y de acuerdo con la ley vigente. Estos grupos no deben ser incluidos en la investigación a menos que ésta sea necesaria para promover la salud de la población representada y esta investigación no pueda realizarse en personas legalmente capaces.

25º. Si una persona considerada incompetente por la ley, como es el caso de un menor de edad, es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el investigador debe obtenerlo, además del consentimiento del representante legal.

26º. La investigación en individuos de los que no se puede obtener consentimiento, incluso por representante o con anterioridad, se debe realizar sólo si la condición física/mental que impide obtener el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. Las razones específicas por las que se utilizan participantes en la investigación que

no pueden otorgar su consentimiento informado deben ser estipuladas en el protocolo experimental que se presenta para consideración y aprobación del comité de evaluación. El protocolo debe establecer que el consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

27º. Tanto los autores como los editores tienen obligaciones éticas. Al publicar los resultados de su investigación, el médico está obligado a mantener la exactitud de los datos y resultados. Se deben publicar tanto los resultados negativos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y cualquier posible conflicto de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

#### PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACIÓN MÉDICA SE COMBINA CON LA ATENCIÓN MÉDICA

28º. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico. Cuando la investigación médica se combina con la atención médica, las normas adicionales se aplican para proteger a los pacientes que participan en la investigación.

29º. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles. Ello no excluye que pueda usarse un placebo, o ningún tratamiento, en estudios para los que no se dispone de procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados.

30º. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio deben tener la certeza de que contarán con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles, identificados por el estudio.

31º. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación nunca debe perturbar la relación médico-paciente.

32º. Cuando los métodos preventivos, diagnósticos o terapéuticos disponibles han resultado ineficaces en la atención de un enfermo, el médico, con el consentimiento informado del

## Apéndices

paciente, puede permitirse usar procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos nuevos o no probados, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales medidas deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, publicada. Se deben seguir todas las otras normas pertinentes de esta Declaración.



## **10.2. APÉNDICE B (Aceptación por parte del CEIC)**

 SaludMadrid	<b>Hospital Universitario Ramón y Cajal</b> Comité Ético de Investigación Clínica	 <b>Comunidad de Madrid</b>
--	--	--

### INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACION CLINICA

Dra. ITZIAR DE PABLO LOPEZ DE ABECHUCO, Secretaria del Comité Etico de Investigación Clínica del Hospital Universitario Ramón y Cajal.

#### CERTIFICA

Que el Comité Etico de Investigación Clínica ha evaluado la propuesta del Promotor: **LABORATORIO SORIA NATURAL, S.A.** para que sea realizado en este Hospital el Ensayo Clínico con código de Protocolo: **LEPISOR-08**, titulado:

**ESTUDIO EN FASE II, DOBLE CIEGO, COMPARADO CON PLACEBO PARA EVALUAR LA EFICACIA DEL LEPISOR EN PACIENTES CON LITIASIS OXALOCÁLCICA DE ORIGEN TUBULAR.**

**Protocolo versión abril/2010.**

**Hoja de información al paciente/consentimiento informado versión abril/2010.**

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del Investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados el procedimiento previsto para obtener el consentimiento informado y la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfieren con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho ensayo Clínico sea realizado en este Hospital por el **Dr. Francisco Javier Burgos Revilla** como investigador Principal.

Lo que firmo en Madrid a 5 de mayo de 2010.




Hospital Universitario  
Ramón y Cajal

SaludMadrid



**COMITÉ ÉTICO DE  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA.**

Fdo.: Itziar de Pablo López de Abechuco  
Secretaria CEIC

*Ctra. Colmenar, km. 9,100 - 28034 MADRID (Planta -2Dcha)  
Tlfº: 91 336 8322*

*E-mail: ceic.hrc@salud.madrid.org*



 <p>SaludMadrid</p>	<p>Hospital Universitario Ramón y Cajal Comité Ético de Investigación Clínica</p>	 <p>Comunidad de Madrid</p>
--	---	--

Nº EUDRACT: 2008-001783-36

CÓDIGO: LEPISOR-08

VERSIÓN: Abril/2010.

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE: Abril/2010

TÍTULO: Estudio en fase II, doble ciego, comparado con placebo para evaluar la eficacia del Lepisor en pacientes con litiasis oxalocálcica de origen tubular.

PROMOTOR: LABORATORIO SORIA NATURAL, S.A.

Dra. Itziar de Pablo López de Abechuco, Secretaria del Comité Ético (CEIC) de Investigación Clínica del HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL,

HACE CONSTAR QUE:

1º En la reunión celebrada el día 26 de abril de 2010 correspondiente al Acta nº 228, se evaluó el Estudio de referencia y decide su APROBACIÓN.

2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente -Real Decreto 223/2004 y Decreto 39/94 de la Comunidad de Madrid – para que la decisión del citado CEIC sea válida.

3º El CEIC del Hospital Ramón y Cajal, tanto en su composición, como en sus PNTs cumple con las normas de BPC.

4º La composición del CEIC del Hospital Ramón y Cajal en la citada fecha, era la siguiente:

- Dra. Mª Jesús Blanchard Rodríguez (Hematología).
- Dr. Ramón Colomer Bosch (Oncología MD Anderson).
- Dra. Itziar de Pablo López de Abechuco. (Farmacóloga Clínica).
- Dr. Alejandro del Río Busto (Cardiología).
- Dra. Guadalupe Fraile Rodríguez ( Medicina Interna / Ap. Respiratorio ).
- Dra. María de los Ángeles Gálvez Múgica. (Farmacóloga Clínica).
- Dra. Mª Luisa García de Paredes ( Oncología Médica ).
- Dr. Guillermo García Ribas ( Neurología ).
- Dra. Teresa Hellín Sanz. (Enfermedades Infecciosas. Master en Bioética).
- Dra. Elena Molina Martín ( Servicio de Farmacia Área 4 A. Primaria ).
- Dra. Cristina Pueyo López. (Licenciada en Farmacia y Master de Bioética).
- D. Cristóbal Francisco Rodríguez Martín. (DUE Psiquiatría).
- Dña. Carmen Ruiz Ballesteros. (Licenciada en Derecho. No vinculada laboralmente al Hospital).
- D. Javier Sánchez Casajús (Licenciado en Económicas. No vinculado laboralmente al Hospital)
- Dra. Sonsoles Sancho García. (Oncología Radioterápica).
- Dr. José Luis San Millán López ( Genética Molecular ).
- Dra. Sonia Soto Díaz ( Médico de Familia, Atención Primaria ).
- Dr. Javier Zamora Romero. (Doctor en Biología, experto en Bioestadística).

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor,

Madrid 5 de mayo de 2010

Fdo. Dra. Itziar de Pablo López de Abechuco  
Secretaria del CEIC

Ctra. Colmenar, km. 9,100 - 28034 MADRID (Planta -2Dcha)  
Tlfº: 91 336 8322



Hospital Universitario  
Ramón y Cajal

SaludMadrid

COMITÉ ÉTICO DE  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA

E-mail: ceic.hrc@salud.madrid.org



Hospital Universitario  
Ramón y Cajal  
Comité Ético de Investigación Clínica



#### Conformidad de la Dirección del Centro

Dra. **VICTORIA UREÑA VILARDELL**, Subdirectora Médico de Docencia e Investigación del Hospital "Ramón y Cajal" y vista la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital.

#### CERTIFICA

Que conoce la propuesta realizada por el Promotor: **LABORATORIO SORIA NATURAL, S.A.** para que sea realizado en este Hospital el Ensayo Clínico con código de Protocolo: **LEPISOR-08**, titulado:

**Estudio en fase II, doble ciego, comparado con placebo para evaluar la eficacia del Lepisor en pacientes con litiasis oxalocálcica de origen tubular.**

**Protocolo versión abril/2010.**

**Hoja de información al paciente/consentimiento informado versión abril/2010.**

Y que será realizado por el **Dr. Francisco Javier Burgos Revilla** como Investigador Principal.

Que está de acuerdo con el contrato firmado entre la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario Ramón y Cajal, el Promotor y el Investigador, en el que se especifican todos los aspectos económicos de este Ensayo Clínico.

Que acepta la realización de dicho Ensayo Clínico en este Hospital.

Lo que firma en Madrid a 06 de mayo de 2010

Fdo. Dra. Victoria Ureña Vilardell



Hospital Universitario  
Ramón y Cajal  
SUBDIRECCIÓN MÉDICA DE DOCENCIA,  
INVESTIGACIÓN Y CALIDAD  
Tfno.: 88835 - 0 Dcha.

### **10.3. APÉNDICE C (Información al paciente y consentimiento informado)**

## HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

### **TÍTULO DEL ESTUDIO:**

*Estudio en fase II, abierto, comparativo de Lepisor y placebo en población con litiasis oxalocálcica: analizar el efecto sobre la calciuria, oxaluria y citraturia.*

**CÓDIGO DEL PROMOTOR: Lepisor-08**

**PROMOTOR: SORIA NATURAL S.A.**

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** Javier Burgos Revilla. Dr. en Medicina. Prof. Titular Universidad de Alcalá de Henares y Jefe de Servicio. Servicio de Urología. Tel 639 155 661

**CENTRO:** Hospital Ramón y Cajal. Ctra. Km. 9,100. Madrid. 28034.

### **INTRODUCCION**

Nos dirigimos a usted para informarle sobre el desarrollo del ensayo clínico en el que se le propone participar. Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello, lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación.

### **PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Debe saber que su participación en este estudio es **voluntaria** y que **puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico** ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

También debe saber que será excluido del ensayo, si los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación en estudio o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. Usted al firmar la hoja de consentimiento adjunta, **se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.**

En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha

ocasionado su retirada del estudio.

#### **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:**

Para que usted pueda participar en el estudio deberá cumplir todos los criterios de inclusión especificados en el protocolo del ensayo. Usted está recibiendo información por escrito pero también recibirá información adicional oral, momento en el que podrá aclarar todas sus dudas referentes a cualquier aspecto del estudio, y así, estando de acuerdo, firmar la hoja de consentimiento que le adjuntamos.

El estudio consiste en comprobar la posible acción positiva de un nuevo fármaco que limite la formación de cálculos renales de oxalato cálcico.

Tanto el médico como el paciente desconocerán el tratamiento que el paciente va a recibir, (*principio activo o placebo*). La asignación del principio activo o el placebo se realizará al azar (como la petición de cara o cruz de los capitanes de fútbol al árbitro, para luego lanzar una moneda al aire y elegir su parte del campo para el comienzo del partido). Las cajas con las cápsulas serán gestionadas por el Servicio de Farmacia del hospital, que es el encargado de guardar todos los medicamentos del hospital y llevarlos a los pacientes, en este caso a los de la consulta de urología. El placebo es una caja con cápsulas, que tiene el mismo aspecto que el fármaco Lepisor, pero que no contiene la sustancia farmacológicamente activa, es inocuo y sirve para comparar los efectos del fármaco sobre la formación de cálculos urinarios. Se le administrará a la mitad de los pacientes el lepisor (principio activo) y a la otra mitad el placebo. El total de pacientes necesarios para el desarrollo de este estudio es de 100.

El tratamiento médico (principio activo o placebo) durará 4 semanas. En el catálogo de plantas medicinales editado por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos se recomienda evitar *tratamientos prolongados* y en muchas plantas medicinales se aconseja entre 2 y 4 semanas. En nuestro caso el tratamiento será de cuatro semanas y el seguimiento durará 16 semanas. Para evitar los efectos secundarios y en su caso detectarlos, se incluyen en el estudio analítico del laboratorio determinaciones de control del tiroides TSH, del estómago gastrina, del hígado GOT, GPT, GGT, LDH, bilirrubina total, de la sangre una hematimetría, y además en el caso de las mujeres y sólo previo al comienzo del tratamiento se indicará un test de embarazo, que de resultar positivo, será motivo de exclusión del ensayo.

El paciente litiásico, que sea aceptado para participar en este ensayo clínico tendrá, que realizar una serie de visitas al Hospital Ramón y Cajal:

**1º Consulta de Urología** para indicarle su idoneidad y poderlo reclutar para el ensayo clínico. Si acepta, se le mostrara todo el proceso:

- Toma de las cápsulas (principio activo o placebo, durante 4 semanas).
- Visitas al laboratorio de *urolitiasis* (4 visitas).

- Posteriores visitas a la consulta de urología (3 visitas en total).

Visitas:

- 1ª visita al *laboratorio de urolitiasis* al **inicio del tratamiento**: análisis de sangre y orina de 24 h. (Previo a la toma de las cápsulas (principio activo o placebo)
- 2ª visita al *laboratorio de urolitiasis* cuando **finalice el tratamiento** (4 semanas tras el inicio del tratamiento o 1ª visita), análisis de sangre y orina de 24 h. **Con derecho al pago de los gastos de traslado y dietas justificados.**

**2º Consulta de Urología:** para la observación de los primeros resultados tras la toma de las cápsulas (Principio activo o placebo) y decisión clínica de permanecer o no en el ensayo clínico.

- 3ª visita al *laboratorio de urolitiasis* de **seguimiento**. Análisis de sangre y orina de 24 h, (12 semanas tras el inicio del tratamiento o 1ª visita). **Con derecho al pago de los gastos de traslado y dietas justificados.**
- 4ª y **última** visita al *laboratorio de urolitiasis*. Análisis de sangre y orina de 24 h. (16 semanas tras el inicio del tratamiento o 1ª visita). **Con derecho al pago de los gastos de traslado y dietas justificados.**

**3º Consulta de Urología:** para la observación de los resultados tras el último periodo de seguimiento de las 16 semanas desde comienzo del ensayo clínico.

Dosificación de la medicación:

**A. Lepisor.** (principio activo: mezcla de dos plantas medicinales).

**Vía de administración:** Oral 2 cápsulas 3 veces al día, desayuno, comida y cena.

**Composición cuantitativa:**

Lepidium latifolium L                      320 mg.

Orthosiphon stamineus Benth            80 mg.

**Forma farmacéutica y contenido del envase:** Envase de 60 cápsulas de 400 mg.

**Contraindicaciones:** Puede producir hipotiroidismo, no se debe tomar durante el embarazo y la lactancia; tampoco lo deben tomar cuando exista insuficiencia renal o cardíaca, en obstrucción de las vías biliares y en la úlcera gastroduodenal.

**Incompatibilidades y efectos secundarios:** No se han descrito.

**Advertencias:**

**Importante para la mujer:** Si está usted *embarazada* o cree que pudiera estarlo, consulte a su médico no podrá participar en el ensayo clínico. El consumo de medicamentos durante el embarazo puede ser peligroso para el embrión o el feto y debe ser vigilado por su médico.

**Efectos sobre la capacidad de conducción:** No se han descrito.

**Posología:** 2 cápsulas 3 veces al día. Desayuno, comida y cena.

**Instrucciones para la correcta administración del preparado:** Las formas orales sólidas deben ser ingeridas enteras, sin masticar y con un vaso de agua.

**Sobredosis:** En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al Servicio de Información Toxicológica. Teléfono, 915 620 420, indicando el producto y la cantidad ingerida.

**Conservación:** Conservar en lugar fresco y seco

**Caducidad:** Este medicamento no debe utilizarse después de la fecha de caducidad indicada en el envase.

**Contenido mínimo de principios activos:** Flavonoides 1 mg/g (Son diuréticos naturales con actividad farmacológica, producto de síntesis vegetal)

**B. Fármaco control:** El *placebo* se presentará en forma de cápsulas de igual composición con un contenido de 400 mg de hidroximetilpropilcelulosa coloreada con un colorante pantone verde 94-F, en cantidad suficiente para que sea indistinguible el contenido de las cápsulas. El colorante utilizado en cuestión es:

Composición		
A.	Hypermellose (Hydroxypropylmethyl cellulose) (E464, USP/NF*, European Pharmacopeia*, Japanese Pharmacopeia*)	55-65%
B	Microcrystalline cellulose (E460, USP/NF*, European Pharmacopeia*, Japanese Pharmacopeia*)	5-15%
C.	Anatase Titanium Dioxide (E171, FCC*, European Pharmacopeia*, Japanese Pharmacopeia*)	15-25%
D.	FD&C Blue 2 Aluminium Lake; Indigo carmine (Dye content) (E132, FCC*, Japanese Pharmacopeia*, European Directive 95/45/EC, 21 CFR 74.102 & 74,	0.5% max

	1102 & 82.102)	
E.	Quinoline Yellow Aluminium Lake (Dye Content) (E104, European Directive 95/45/EC and FAO/WHO 52/1&2 Specifications)	3% max
F	Ponceau 4R; Cochineal Red A Aluminium Lake (Dye Content) (E124, European Directive 95/45/EC)	0.25% max

**Vía de administración:** Oral

**Forma farmacéutica y contenido del envase:** Envase de 60 cápsulas de 400 mg.

**Posología:** 2 cápsulas 3 veces al día. Desayuno, comida y cena.

**Instrucciones para la correcta administración del preparado:** Las formas orales sólidas deben ser ingeridas enteras, sin masticar y con un vaso de agua.

**Sobredosis:** En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al **Servicio de Información Toxicológica. Teléfono, 915 620 420**, indicando el producto y la cantidad ingerida.

**Conservación:** Conservar en lugar fresco y seco.

**Caducidad:** Este medicamento no debe utilizarse después de la fecha de caducidad indicada en el envase.

#### **Tratamientos alternativos de la litiasis:**

Aumentar en medio litro la ingesta habitual de agua diaria, (sobre todo en climas muy calurosos). Esta acción disminuiría el riesgo de litiasis, y tomando un zumo de naranja o un plátano diario, el riesgo sería aún menor, ya que ambos contienen cantidades importantes de potasio y mejoran las condiciones salinas urinarias.

El saber popular (herboristerías) advierte que: el empleo de ciertas plantas, que normalmente no tienen uso alimentario y en dosis controladas tienen ciertos efectos farmacológicos sobre distintas enfermedades, y esto está ya descrito por médicos desde la más remota antigüedad (Hipócrates, Dioscórides...).

Existen también estudios científicos actuales sobre: **plantas medicinales**, con reconocida validez en la medicina popular, que han sido analizados científicamente y en ellas se han encontrado efectos farmacológicos importantes. En el caso de la planta medicinal llamada “chanca piedra o piedra cachon” *Phyllanthus niruri*, contiene unos principios activos que inhiben la agregación cristalina del oxalato cálcico (en experimentación animal).

La falta de un tratamiento farmacológico en la litiasis, eficiente y aceptado por el paciente, nos ha inducido a estudiar en la fitoterapia del aparato genitourinario, plantas



medicinales con una actividad diurética: grama, grama de las boticas, rabos de cereza, gatuña, estilos de maiz, equiseto, solidago, abedul, gayuba, lepidio y té de Java.

Nuestros estudios preliminares nos dirigieron hacia una planta medicinal clásica el Lepidio (*Lepidium latifolium*) con una indicación terapéutica, precisada incluso en su nombre popular “Rompepiedra” con uso medicinal desde la antigüedad, denominado también Lepidio de Plinio.

La oferta de esta planta medicinal en el mercado de la fitoterapia se encuentra en las herboristerías, parafarmacias y farmacias y puede estar combinada con el Té de Java (*Orthosiphon stamineus*).

El Lepisor nos interesó para realizar este ensayo clínico por incluir estas dos plantas medicinales de efectos diuréticos. Además de sus propiedades antilitiásicas, el *lepidio* disminuye la hipertrofia benigna de próstata, al igual que otras plantas de uso medicinal como: el sabal o palmito, el pigeum africano, las pepitas de calabaza o la ortiga. El *té de Java* presenta un elevado contenido en potasio, que es un eficiente alcalinizante de la orina.

*Características del Lepidium latifolium.* El *Lepidium latifolium*, denominado coloquialmente como “Rompepiedras”. ¿Por que es útil a esta planta? Probablemente uno o varios de los principios activos (flavonoides) de que dispone, tienen una actuación a nivel tubular renal que disminuye la concentración del ion calcio urinario.

El Lepidium o mastuerzo, salvaje de hoja ancha, tiene sabor picante parecido al de la mostaza. La planta es comestible, se usan las sumidades aéreas. Tiene ciertos principios activos:

- Esteroles. Polifenoles con acción antioxidante.
- Flavonoides con efecto antiestrogénico y antiandrogénico.
- Esencia sulfurada, con un bencilglucosinolato e isosulfocianuro de alilo.
- Mirosina, lepidina alil isotiocianato, 1-ciano-2,3-epitiopropano, campesterol, estigmasterol y B-sitosterol.

●

Su acción farmacológica: diurética, aperitiva, tónica estomacal, analgésica, antiinflamatoria, antiurolitiásica (sobre oxalato cálcico), antiadenomatosa (adenoma de próstata), antioxidante.

Las indicaciones según la medicina tradicional son:

- Urolitiasis oxalocálcica.
- Adenoma prostático
- Prostatitis
- Inapetencia, dispepsias hiposecretoras.

Contraindicaciones:

Hipotiroidismo, ya que el lepidio contiene bencilglucosinolato y muchos glucosinolatos ejercen sobre el organismo humano un efecto antitiroideo, inductor de bocio.

*Características del Ortosifón stamineus B (té de Java).* Tiene múltiples componentes: ácidos orgánicos, glucósidos, saponinas, diterpenos, flavonoides, taninos, ácidos fenólicos y sales minerales con abundancia de sales potásicas (alcalinizante urinario y potenciador de la formación del citrato urinario). Se recomienda como preventivo en la litiasis urinaria.

Esta aprobado por el Ministerio de Sanidad alemán para:

- ✓ Infecciones genitourinarias
- ✓ Cálculos renales

Contraindicaciones: en el embarazo y la lactancia, ya que no existen datos que avalen su seguridad.

Existen advertencias y precauciones especiales de uso:

- ✓ Insuficiencia renal
- ✓ Insuficiencia cardiaca
- ✓ Obstrucción de las vías biliares
- ✓ Úlcera gastroduodenal.
- ✓ La utilización conjunta con *Camelia sinensis* (**infusión de té**: de uso corriente) produce una interacción que cursa con hepatotoxicidad aguda en animales de experimentación.

El Lepisor<sup>®</sup> es el fármaco de este Ensayo Clínico: dosificado en cápsulas con 320 mg de *Lepidium latifolium*, deshidratado y 80 mg de *Ortosiphon stamineus*, deshidratado.

En observaciones preliminares realizadas en nuestro laboratorio con *L. latifolium*, hemos detectado que induce una disminución de la calciuria en pacientes litiásicos y también produce una reducción del PSA total en varones controles y litiásicos.

Otro efecto que se vislumbró en nuestros análisis iniciales fue la duración del efecto antilitiásico en un amplio plazo de tiempo posterior a la última toma de esta planta (2-4 meses).

La acción conjunta del *Lepidium latifolium* y el *Ortosifón stamineus* producirá una disminución de la calciuria, provocando que las concentraciones de oxalato no aumenten y las de citrato no disminuyan. El control de estos tres parámetros conllevará la inhibición de la formación de cálculos de oxalato cálcico.

Proponemos Determinar la eficacia terapéutica del Lepisor, comparado con un placebo, en la reducción de la hipercalciuria en pacientes de litiasis oxalocálcica recidivante de origen tubular. Esta actividad se evaluará durante la duración de este ensayo clínico.

### **Beneficios y riesgos derivados de su participación en el estudio.**

Hoy en día no existe un tratamiento prolongado en el tiempo, que no dificulte la vida diaria y que evite la formación de cálculos renales. El beneficio esperado de este estudio es disponer de un recurso que permita disminuir o evitar la posibilidad de formación de nuevos cálculos renales con una interferencia menor en la vida diaria del paciente litiasico.

En nuestros estudios preliminares, se ha comprobado la capacidad del Lepisor para disminuir la cantidad de calcio en orina, por lo que se prevé que su acción sería beneficiosa para los pacientes litiasicos disminuyendo la formación de cálculos urinarios. Una norma recomendable en la toma de plantas medicinales es la de no sobrepasar las cuatro semanas de tratamiento consecutivo.

Una nueva actividad, que pretendemos demostrar es la disminución de la hipercalciuria con la toma de Lepisor durante ciclos de cuatro semanas consecutivas con un descanso de 12 semanas con un control metabólico al final del periodo, si no existiesen incidencias urológicas.

Impedir la formación de cálculos de oxalato cálcico es la indicación de este principio activo, en el caso de tener un cálculo en el aparato urinario si esta localizado y no tiene movilidad o es de gran tamaño existen indicaciones quirúrgicas o de necesidad de aplicar la litotricia que son paliativas a la existencia de un cálculo pero que no controlan su formación como pretendemos con este principio activo.

El Lepisor no tiene riesgos adversos descritos con un uso limitado en el tiempo, excepto en el caso del **hipotiroidismo**, que debe ser controlado sistemáticamente, y se debe tomar preferentemente en las épocas más calurosas y proceder a un descanso de tres o cuatro meses tras una ingesta de cuatro semanas. Se recomienda **no tomar infusiones de té** (*Camelia sinensis*) durante las cuatro semanas de tratamiento ya que la toma de estas dos plantas a la vez podría producir daño en el hígado. (Los celíacos no pueden tomar pan y los intolerantes a la lactosa no pueden beber leche nunca, pero aquí es sólo una incompatibilidad durante el tratamiento).

El Lepisor se debe utilizar con precaución en casos de edemas asociados a insuficiencia renal o cardíaca. No se debe de tomar en el **embarazo** y la **lactancia**.

### **SEGURO**

El Promotor del estudio dispone de una póliza de seguros que se ajusta a la legislación vigente (Real Decreto 223/2004), que le proporcionará la compensación e indemnización en caso de menoscabo de su salud o de lesiones que pudieran producirse. Compañía

## **CONFIDENCIALIDAD**

Todos los datos que usted nos facilitará, tanto para la elaboración de su *Historia clínica*, como para el resto de documentos del estudio, quedarán archivados en nuestro Servicio, en soporte papel y en formato informático. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo el investigador principal/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica.

Los datos serán incluidos en una base de datos que sigue la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Así mismo, la transmisión de datos se hará con las medidas de seguridad adecuadas en cumplimiento de dicha ley y el R. D. 994/99. Sólo aquellos datos de la historia clínica que estén relacionados con el estudio serán objeto de comprobación. Esta comprobación se hará en la medida de lo posible en presencia del Investigador Principal/Investigadores Colaboradores, responsables de garantizar la confidencialidad de todos los datos de las historias clínicas pertenecientes a los sujetos participantes en el ensayo clínico. Usted tiene derecho de acceso, rectificación y cancelación de sus datos en cualquier momento, poniéndose en contacto con el investigador principal

A los datos sólo podrán acceder los miembros de los Servicios de Bioquímica Clínica, Urología y Neurobiología que gestionan la base y que están obligados a mantener la confidencialidad de la información en ella recogida. Podrán tener acceso a los datos del ensayo, identificados mediante un código numérico para mantener el anonimato, un representante de la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Ramón y Cajal y/o de las Autoridades Sanitarias. Si se publican los resultados del estudio tampoco se revelará su identidad.

## **COMPENSACIÓN ECONÓMICA**

No obtendrá compensación económica por su participación en el estudio. La medicación que se va a estudiar se le proporcionará de forma gratuita y se le va a someter a tres visitas extraordinarias por causa del estudio.

**Derecho a reintegro** de todos los gastos justificados (traslados y dietas) al paciente participante producidos por las visitas extraordinarias del ensayo clínico. Le informamos que la realización de este estudio conlleva un trabajo de investigación específico por lo que tanto el hospital como los profesionales que participan en el mismo, incluido el investigador, recibirán una compensación económica por parte del promotor.

### **OTRAS CONSIDERACIONES IMPORTANTES**

En caso de duda respecto a sus derechos debe dirigirse al Comité Ético de Investigación Clínica o al Servicio de Atención al Paciente del Hospital.

En el caso de ser mujer, se debe comprometer a utilizar un método anticonceptivo o abstenerse de mantener relaciones sexuales, con el fin de no quedarse embarazada sólo durante el **tratamiento** (4 semanas). El método anticonceptivo a utilizar será uno de barrera (preservativo), que además evitará la transmisión del VIH.

Cualquier nueva información referente a los fármacos utilizados en el estudio y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

### **PERSONAS DE CONTACTO**

Usted tendrá en todo momento a su disposición un equipo de profesionales sanitarios a los que no debe dudar en preguntar cualquier duda que le surja sobre medicación, comidas y bebidas que pueden tomar, etc. En caso de necesitar cualquier información o por cualquier otro motivo no dude en contactar con los investigadores responsables del estudio: Dr. J. Burgos Revilla 639 155 661 y Dr. S. Ávila Padilla en el teléfono 91 336 80 58 (móvil 646 289 141).

**Firma del paciente:**

**Firma del investigador:**

**Nombre:**

**Nombre:**

**Fecha:**

**Fecha:**

**Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente**

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

### Título del Ensayo:

Estudio en fase II, doble ciego, comparado con placebo para evaluar la eficacia del Lepisor en pacientes con litiasis oxalocálcica de origen tubular.

**Código de protocolo:** Lepisor-08

Yo (nombre y apellidos)

PARTICIPANTE .....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

URÓLOGO: .....(Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

FECHA:

FIRMA DEL PARTICIPANTE

FECHA:

FIRMA DEL INVESTIGADOR

**10.4. APÉNDICE D (Notificación de sospecha de reacción adversa,  
Circular 15/2001)**

## INSTRUCCIONES GENERALES

1. Este formulario se utilizará solamente para comunicar las sospechas de **reacciones adversas** (RA) graves e inesperadas que ocurran con medicamentos en investigación. Se considera medicamento en investigación tanto el producto específicamente investigado como el control.
2. Las sospechas de **reacciones adversas mortales** o que entrañen riesgo vital (aquellas que de no haber mediado una intervención terapéutica inmediata hubieran supuesto la muerte del paciente) se comunicarán en el plazo máximo de 7 días naturales; si no se dispusiera de toda la información, ésta podrá completarse en el plazo adicional de 8 días. Las demás sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas se comunicarán en el plazo máximo de 15 días.
3. Cuando el espacio disponible sea insuficiente, se añadirá una hoja de información adicional, correctamente identificada con el nombre del promotor y el número asignado a la notificación. En esta información adicional podrá hacerse constar la evaluación de la causalidad realizada por el técnico que informa.

## INSTRUCCIONES ESPECÍFICAS

1. El código de protocolo es el asignado por el promotor para identificar el ensayo. El número de notificación del promotor es el que éste utiliza para su archivo. Cuando se trate de información de seguimiento se utilizará el mismo número o bien, si se modifica, se indicará el número de la notificación inicial. Se dejará sin rellenar el espacio "Nº de notificación" que aparece sombreado.
2. La edad se pondrá en años, meses, semanas o días según convenga, pero siempre indicándolo. Si no se conoce con precisión la edad debe referirse, al menos, el grupo de edad al que pertenece (p. ej.: lactante, niño, adolescente, adulto, anciano).
3. Se describirá la reacción adversa en forma completa, indicando la fecha de finalización de la misma e incluyendo los resultados de las exploraciones complementarias o pruebas de laboratorio que se consideren de interés. A esta notificación podrán acompañarse cuantos informes se estimen convenientes para la adecuada interpretación del cuadro clínico sospechoso de ser una reacción adversa.



## Apéndices

4. Las categorías no son mutuamente excluyentes. La asistencia en un Servicio de Urgencias de un Hospital inferior a 24 horas, no se considerará hospitalización.
5. Los medicamentos en investigación se identificarán a ser posible por su nombre genérico (DOE o DCI), indicando cuando esté disponible el nombre comercial, o en su defecto, por el nombre propuesto o código de laboratorio para el producto.
6. En caso de que la administración no sea diaria se intentará describirla con alguna de las siguientes posibilidades: cíclica, semanal, mensual, anual o número de veces que se ha utilizado (poniendo en este caso la dosis de cada toma, no la total).
7. Se hará constar el proceso patológico del paciente al que va destinado el producto en investigación, o bien “voluntario sano” en caso de tratarse de tal.
8. Se hará constar la duración del tratamiento hasta el inicio de la reacción adversa.
9. Se indicará explícitamente si no se han tomado fármacos concomitantes. En el caso de considerar sospechoso alguno o algunos de los fármacos concomitantes se marcarán con un asterisco (p.ejemplo: \* AMOXICILINA). Se excluirán los medicamentos utilizados para tratar la reacción adversa.

**Anexo D Formulario de notificación de reacción adversa grave e inesperada  
ocurrida en España**

NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA PARA MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN	CODIGO DE PROTOCOLO (promotor).....	Nº NOTIFICACION (Promotor)
	Nº EUDRACT/ Nº Protocolo AEMPS.....	
Notificación realizada a Eudravigilance <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	PACIENTE Nº	Nº NOTIFICACION

**INFORMACION SOBRE LA REACCIÓN ADVERSA**

1a. PAÍS	2. FECHA DE NACIMIENTO			2a. EDAD	3. SEXO <input type="checkbox"/> HOMBRE <input type="checkbox"/> MUJER	3a. PESO	3b. TALLA	4-6. FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN			
	DÍA	MES	AÑO					DÍA	MES	AÑO	
7. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA (Incluyendo resultados relevantes de exploración o de laboratorio, y la fecha de finalización, si procede).								8-13b. CRITERIOS DE GRAVEDAD/DESENLACE  <input type="checkbox"/> FALLECIMIENTO <input type="checkbox"/> LA VIDA DEL PACIENTE HA ESTADO EN PELIGRO <input type="checkbox"/> HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> PROLONGACIÓN HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> INCAPACIDAD PERMANENTE O SIGNIFICATIVA <input type="checkbox"/> RA CLÍNICAMENTE RELEVANTE Desenlace <input type="checkbox"/> PERSISTENCIA DE LA RA <input type="checkbox"/> RECUPERACIÓN SIN SECUELAS <input type="checkbox"/> RECUPERACIÓN CON SECUELAS <input type="checkbox"/> DESCONOCIDO			

**II. INFORMACION DEL MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN**

14. MEDICAMENTO SOSPECHOSO	15. DOSIS DIARIA	16. VÍA	17. ENFERMEDAD EN ESTUDIO	18. FECHAS DE INICIO	FINAL	19. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
20. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER LA MEDICACIÓN? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		20a. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL REDUCIR LA DOSIS? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		21. ¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL ADMINISTRAR DE NUEVO LA MEDICACIÓN? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		

**III. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES E HISTORIA CLÍNICA**

22. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES (Márquese con un asterisco a los medicamentos sospechosos)	22a. DOSE DIARIA	22b. VÍA	22c. FECHAS DE INICIO	FINAL	22d. MOTIVO DE LA PRESCRIPCIÓN
23. DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA (ej. diagnósticos, alergias, embarazos, etc.)					

**IV. INFORMACION SOBRE PROMOTOR E INVESTIGADOR**

24a. NOMBRE Y DIRECCION DEL PROMOTOR		24b. NOMBRE Y DIRECCION DEL INVESTIGADOR	
24c. CODIGO DE LABORATORIO (Nº AEMPS)	24a. TIPO DE INFORME <input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO	24c. TECNICO DEL PROMOTOR QUE INFORMA NOMBRE: TELÉFONO: FIRMA:	
24e. FECHA DEL INFORME	24f. FECHA DE ENTRADA AEM	25b. SE ADJUNTA INFORME COMPLEMENTARIO	

## **10.5. APÉNDICE E (Seguro)**

**SEGURO:**

**Compañía: HDI HANNOVER INTERNATIONAL**

*Nº de póliza: 130/001/006595.*

## **10.6. APÉNDICE F (Cuaderno de recogida de datos CRD)**

VISITA 1 // SELECCION DE SUJETOS // DÍA 0.

N° aleatorización		Fecha	
-------------------	--	-------	--

<b>CRITERIOS DE INCLUSION</b>	<b>SI</b>
-------------------------------	-----------

Sexo			
Edad > 18 años < 70 años			

<b>CRITERIOS DE EXCLUSION</b>	<b>NO</b>
-------------------------------	-----------

Enfermedad conocida actual	
Tratamiento farmacológico	
Ingesta de vitaminas o infusiones de plantas más de 2 veces a la semana en el mes previo	
Embarazo	

<b>EXPLORACION FISICA</b>
---------------------------

Ausc. Cardíaca			
Pulso			
	Medida 1	Medida 2	MEDIA
Presión arterial (mm Hg)			
Talla			cm
Peso corporal			Kg
Temperatura			°C
Historia clínica:			
Duración de tratamiento antilitiásico:			
Periodo demostrado de actividad antilitiásica:			

Apéndices

--

**HEMATIMETRIA**

	x 10 <sup>9</sup> / l		%		x 10 <sup>9</sup> / l
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>					
<b>Concentración hemoglobina corpuscular media</b>					
<b>Hemoglobina corpuscular media</b>					
<b>Hematocrito</b>					
<b>Hematíes</b>		<b>Neutrófilos</b>		<b>N. absolutos</b>	
<b>Volumen corpuscular medio</b>		<b>Linfocitos</b>		<b>L. absolutos</b>	
<b>Plaquetas</b>		<b>Monocitos</b>		<b>M.absolutos</b>	
<b>Leucocitos</b>		<b>Basófilos</b>		<b>B. absolutos</b>	

**BIOQUIMICA**

	mg / dl	mmol / l		mg / dl	mmol / l
<b>Glucosa</b>			<b>Colesterol</b>		
<b>Creatinina</b>			<b>HDL Colest.</b>		
<b>Calcio</b>			<b>LDL Colest.</b>		
<b>Magnesio</b>			<b>Triglicéridos</b>		
<b>Albúmina</b>			<b>SGOT</b>		

<b>Fósforo inorgánico</b>			<b>SGPT</b>		
<b>Ácido úrico</b>			<b>Urea</b>		
<b>Fosfatasa alcalina</b>			<b>Bilirrubina total</b>		
<b>Gastrina</b>			<b>TSH</b>		
<b>GGT</b>			<b>LDH</b>		
<b>LH mUI/mL</b>			<b>FSH</b>		

<b>PSA-t</b>			
<b>PSA-libre</b>			
<b>PSA-I/PSA-t</b>			
<b>Testosterona</b>			
<b>Prolactina</b>			
<b>Estradiol (pg/mL)</b>			

<b>pH potenciométrico</b>		
<b>Prueba de embarazo</b>		

<b>Creatinina</b>		
<b>Ácido úrico</b>		
<b>Fósforo inorgánico</b>		
<b>Calcio</b>		
<b>Magnesio</b>		
<b>Oxalato</b>		
<b>Citrato</b>		
<b>Urea</b>		



Apéndices

<b>Sodio</b>		
<b>Potasio</b>		

**VISITA 2 // 4ª SEMANA**

<b>Nº aleatorización</b>		<b>Fecha</b>	
--------------------------	--	--------------	--

<b>EXPLORACION FISICA</b>
---------------------------

<b>Ausc. Cardíaca</b>			
<b>Pulso</b>			
	<b>Medida 1</b>	<b>Medida 2</b>	<b>MEDIA</b>
<b>Presión arterial (mm Hg)</b>			
<b>Talla</b>			<b>cm</b>
<b>Peso corporal</b>			<b>Kg</b>
<b>Temperatura</b>			<b>°C</b>
<b>Historia clínica:</b>			
<b>Duración de tratamiento antilitiásico:</b>			
<b>Periodo demostrado de actividad antilitiásica:</b>			

<b>HEMATIMETRIA</b>
---------------------

	<b>x 10<sup>9</sup> / l</b>		<b>%</b>		<b>x 10<sup>9</sup> / l</b>
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>					

Apéndices

<b>Concentración hemoglobina corpuscular media</b>				
<b>Hemoglobina corpuscular media</b>				
<b>Hematocrito</b>				
<b>Hematíes</b>		<b>Neutrófilos</b>		<b>N. absolutos</b>
<b>Volumen corpuscular medio</b>		<b>Linfocitos</b>		<b>L. absolutos</b>
<b>Plaquetas</b>		<b>Monocitos</b>		<b>M.absolutos</b>
<b>Leucocitos</b>		<b>Basófilos</b>		<b>B. absolutos</b>

**BIOQUIMICA**

	mg / dl	mmol / l		mg / dl	mmol / l
<b>Glucosa</b>			<b>Colesterol</b>		
<b>Creatinina</b>			<b>HDL Colest.</b>		
<b>Calcio</b>			<b>LDL Colest.</b>		
<b>Magnesio</b>			<b>Triglicéridos</b>		
<b>Albúmina</b>			<b>SGOT</b>		
<b>Fósforo inorgánico</b>			<b>SGPT</b>		
<b>Ácido úrico</b>			<b>Urea</b>		
<b>Fosfatasa alcalina</b>			<b>Bilirrubina total</b>		
<b>Gastrina</b>			<b>TSH</b>		
<b>GGT</b>			<b>LDH</b>		
<b>LH</b>			<b>FSH</b>		

## HORMONAS Y SEGUIMIENTO PROSTÁTICO

<b>PSA-t</b>			
<b>PSA-libre</b>			
<b>PSA-l/PSA-t</b>			
<b>Testosterona</b>			
<b>Prolactina</b>			
<b>Estradiol</b>			

<b>pH potenciométrico</b>		
---------------------------	--	--

<b>Creatinina</b>		
<b>Ácido úrico</b>		
<b>Fósforo inorgánico</b>		
<b>Calcio</b>		
<b>Magnesio</b>		
<b>Oxalato</b>		
<b>Citrato</b>		
<b>Urea</b>		
<b>Sodio</b>		
<b>Potasio</b>		

Apéndices

VISITA 3 // SEMANA 12

N° aleatorización		Fecha	
-------------------	--	-------	--

EXPLORACION FISICA

Ausc. Cardíaca			
Pulso			
		Medida 1	Medida 2
			MEDIA
Presión arterial (mm Hg)			
Talla			cm
Peso corporal			Kg
Temperatura			°C
<p>Historia clínica:</p> <p>Duración de tratamiento antilitiásico:</p> <p>Periodo demostrado de actividad antilitiásica:</p>			

HEMATIMETRIA

	x 10 <sup>9</sup> / l		%		x 10 <sup>9</sup> / l
Hemoglobina (g/dl)					

Concentración hemoglobina corpuscular media					
Hemoglobina corpuscular media					
Hematocrito					
Hematíes		Neutrófilos		N. absolutos	
Volumen corpuscular medio		Linfocitos		L. absolutos	
Plaquetas		Monocitos		M.absolutos	
Leucocitos		Basófilos		B. absolutos	

<b>BIOQUIMICA</b>
-------------------

	mg / dl	mmol / l		mg / dl	mmol / l
Glucosa			Colesterol		
Creatinina			Albúmina		
Calcio			Magnesio		
Fósforo inorgánico			Triglicéridos		
SGPT			SGOT		
Ácido úrico			Urea		
Fosfatasa alcalina			LDH		
LH			FSH		

**HORMONAS Y SEGUIMIENTO PROSTÁTICO**

PSA-t			
-------	--	--	--

Apéndices

<b>PSA-libre</b>			
<b>PSA-l/PSA-t</b>			
<b>Testosterona</b>			
<b>Prolactina</b>			
<b>Estradiol</b>			

<b>pH potenciométrico</b>		
---------------------------	--	--

<b>Creatinina</b>		
<b>Ácido úrico</b>		
<b>Fósforo inorgánico</b>		
<b>Calcio</b>		
<b>Magnesio</b>		
<b>Oxalato</b>		
<b>Citrato</b>		
<b>Urea</b>		
<b>Sodio</b>		
<b>Potasio</b>		

**VISITA 4 (ÚLTIMA) // SEMANA 16**

<b>N° aleatorización</b>		<b>Fecha</b>	
--------------------------	--	--------------	--

<b>EXPLORACION FISICA</b>
---------------------------

<b>Ausc. Cardíaca</b>			
<b>Pulso</b>			
	<b>Medida 1</b>	<b>Medida 2</b>	<b>MEDIA</b>
<b>Presión arterial (mm Hg)</b>			
<b>Talla</b>			<b>cm</b>
<b>Peso corporal</b>			<b>Kg</b>
<b>Temperatura</b>			<b>°C</b>
<b>Historia clínica:</b>			
<b>Duración de tratamiento antilitiásico:</b>			
<b>Periodo demostrado de actividad antilitiásica:</b>			

<b>HEMATIMETRIA</b>
---------------------

	$\times 10^9 / l$		<b>%</b>		$\times 10^9 / l$
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>					
<b>Concentración hemoglobina corpuscular media</b>					



Apéndices

<b>Hemoglobina corpuscular media</b>					
<b>Hematocrito</b>					
<b>Hematíes</b>		<b>Neutrófilos</b>		<b>N. absolutos</b>	
<b>Volumen corpuscular medio</b>		<b>Linfocitos</b>		<b>L. absolutos</b>	
<b>Plaquetas</b>		<b>Monocitos</b>		<b>M.absolutos</b>	
<b>Leucocitos</b>		<b>Basófilos</b>		<b>B. absolutos</b>	

**BIOQUIMICA**

	mg / dl	mmol / l		mg / dl	mmol / l
<b>Glucosa</b>			<b>Colesterol</b>		
<b>Creatinina</b>			<b>Albúmina</b>		
<b>Calcio</b>			<b>Magnesio</b>		
<b>Fósforo inorgánico</b>			<b>Triglicéridos</b>		
<b>SGPT</b>			<b>SGOT</b>		
<b>Ácido úrico</b>			<b>Urea</b>		
<b>Fosfatasa alcalina</b>			<b>LDH</b>		
<b>LH</b>			<b>FSH</b>		

**HORMONAS Y SEGUIMIENTO PROSTÁTICO**

<b>PSA-t</b>			
<b>PSA-libre</b>			
<b>PSA-l/PSA-t</b>			
<b>Testosterona</b>			

<b>Prolactina</b>			
<b>Estradiol</b>			

<b>pH potenciométrico</b>		
---------------------------	--	--

<b>Creatinina</b>		
<b>Ácido úrico</b>		
<b>Fósforo inorgánico</b>		
<b>Calcio</b>		
<b>Magnesio</b>		
<b>Oxalato</b>		
<b>Citrato</b>		
<b>Urea</b>		
<b>Sodio</b>		
<b>Potasio</b>		

## **10.7. APÉNDICE G (Licencia GNU Free Documentation License)**

# GNU Free Documentation License

Version 1.3, 3 November 2008

Copyright © 2000, 2001, 2002, 2007, 2008 Free Software Foundation, Inc. <<http://fsf.org/>>

Everyone is permitted to copy and distribute verbatim copies of this license document, but changing it is not allowed.

## PREAMBLE

The purpose of this License is to make a manual, textbook, or other functional and useful document "free" in the sense of freedom: to assure everyone the effective freedom to copy and redistribute it, with or without modifying it, either commercially or noncommercially. Secondly, this License preserves for the author and publisher a way to get credit for their work, while not being considered responsible for modifications made by others.

This License is a kind of "copyleft", which means that derivative works of the document must themselves be free in the same sense. It complements the GNU General Public License, which is a copyleft license designed for free software.

We have designed this License in order to use it for manuals for free software, because free software needs free documentation: a free program should come with manuals providing the same freedoms that the software does. But this License is not limited to software manuals; it can be used for any textual work, regardless of subject matter or whether it is published as a printed book. We recommend this License principally for works whose purpose is instruction or reference.

## APPLICABILITY AND DEFINITIONS

This License applies to any manual or other work, in any medium, that contains a notice placed by the copyright holder saying it can be distributed under the terms of this License. Such a notice grants a world-wide, royalty-free license, unlimited in duration, to use that work under the conditions stated herein. The "Document", below, refers to any such manual or work. Any member of the public is a licensee, and is addressed as "you". You accept the license if you copy, modify or distribute the work in a way requiring permission under copyright law.

A "Modified Version" of the Document means any work containing the Document or a portion of it, either copied verbatim, or with modifications and/or translated into another language.

A "Secondary Section" is a named appendix or a front-matter section of the Document that deals exclusively with the relationship of the publishers or authors of the Document to the Document's overall subject (or to related matters) and contains nothing that could fall directly within that overall subject. (Thus, if the Document is in part a textbook of mathematics, a Secondary Section may not explain any mathematics.) The relationship could be a matter of historical connection with the subject or with related matters, or of legal, commercial, philosophical, ethical or political position regarding them.

The "Invariant Sections" are certain Secondary Sections whose titles are designated, as being those of Invariant Sections, in the notice that says that the Document is released under this License. If a section does not fit the above definition of Secondary then it is not allowed to be designated as Invariant. The Document may contain zero Invariant Sections. If the Document does not identify any Invariant Sections then there are none.

The "Cover Texts" are certain short passages of text that are listed, as Front-Cover Texts or Back-Cover Texts, in the notice that says that the Document is released under this License. A Front-Cover Text may be at most 5 words, and a Back-Cover Text may be at most 25 words.

A "Transparent" copy of the Document means a machine-readable copy, represented in a format whose specification is available to the general public, that is suitable for revising the document straightforwardly with generic text editors or (for images composed of pixels) generic paint programs or (for drawings) some widely available drawing editor, and that is suitable for input to text formatters or for automatic translation to a variety of formats suitable for input to text formatters. A copy made in an otherwise Transparent file format whose markup, or absence of markup, has been arranged to thwart or discourage subsequent modification by readers is not Transparent. An image format is not Transparent if used for any substantial amount of text. A copy that is not "Transparent" is called "Opaque".

Examples of suitable formats for Transparent copies include plain ASCII without markup, Texinfo input format, LaTeX input format, SGML or XML using a publicly available DTD, and standard-conforming simple HTML, PostScript or PDF designed for human modification. Examples of transparent image formats include PNG, XCF and JPG. Opaque formats include proprietary formats that can be read and edited only by proprietary word processors, SGML or XML for which the DTD and/or processing tools are not generally available, and the machine-generated HTML, PostScript or PDF produced by some word processors for output purposes only.

The "Title Page" means, for a printed book, the title page itself, plus such following pages as are needed to hold, legibly, the material this License requires to appear in the title page. For works in formats which do not have any title page as such, "Title Page" means the text near the most prominent appearance of the work's title, preceding the beginning of the body of the text.

The "publisher" means any person or entity that distributes copies of the Document to the public.

A section "Entitled XYZ" means a named subunit of the Document whose title either is precisely XYZ or contains XYZ in parentheses following text that translates XYZ in another language. (Here XYZ stands for a specific section name mentioned below, such as "Acknowledgements", "Dedications", "Endorsements", or "History".) To "Preserve the Title" of such a section when you modify the Document means that it remains a section "Entitled XYZ" according to this definition.

The Document may include Warranty Disclaimers next to the notice which states that this License applies to the Document. These Warranty Disclaimers are considered to be included by reference in this License, but only as regards disclaiming warranties: any other implication that these Warranty Disclaimers may have is void and has no effect on the meaning of this License.

### **VERBATIM COPYING**

You may copy and distribute the Document in any medium, either commercially or noncommercially, provided that this License, the copyright notices, and the license notice saying this License applies to the Document are reproduced in all copies, and that you add no other conditions whatsoever to those of this License. You may not use technical measures to obstruct or control the reading or further copying of the copies you make or distribute. However, you may accept compensation in exchange for copies. If you distribute a large enough number of copies you must also follow the conditions in section 3.

You may also lend copies, under the same conditions stated above, and you may publicly display copies.

### **COPYING IN QUANTITY**

If you publish printed copies (or copies in media that commonly have printed covers) of the Document, numbering more than 100, and the Document's license notice requires Cover Texts, you must enclose the copies in covers that carry, clearly and legibly, all these Cover Texts: Front-Cover Texts on the front cover, and Back-Cover Texts on the back cover. Both covers must also clearly and legibly identify you as the publisher of these copies. The front cover must present the full title with all words of the title equally prominent and visible. You may add other material on the covers in addition. Copying with changes limited to the covers, as long as they preserve the title of the Document and satisfy these conditions, can be treated as verbatim copying in other respects.

If the required texts for either cover are too voluminous to fit legibly, you should put the first ones listed (as many as fit reasonably) on the actual cover, and continue the rest onto adjacent pages.

If you publish or distribute Opaque copies of the Document numbering more than 100, you must either include a machine-readable Transparent copy along with each Opaque copy, or state in or with each Opaque copy a computer-network location from which the general network-using public has access to download using public-standard network protocols a complete Transparent copy of the Document, free of added material. If you use the latter option, you must take reasonably prudent steps, when you begin distribution of Opaque copies in quantity, to ensure that this Transparent copy will remain thus accessible at the stated location until at least one year after the last time you distribute an Opaque copy (directly or through your agents or retailers) of that edition to the public.

It is requested, but not required, that you contact the authors of the Document well before redistributing any large number of copies, to give them a chance to provide you with an updated version of the Document.

### **MODIFICATIONS**

You may copy and distribute a Modified Version of the Document under the conditions of sections 2 and 3 above, provided that you release the Modified Version under precisely this License, with the Modified Version filling the role of the Document, thus licensing distribution and modification of the Modified Version to whoever possesses a copy of it. In addition, you must do these things in the Modified Version:

- A. Use in the Title Page (and on the covers, if any) a title distinct from that of the Document, and from those of previous versions (which should, if there were any, be listed in the History section of the Document). You may use the same title as a previous version if the original publisher of that version gives permission.
- B. List on the Title Page, as authors, one or more persons or entities responsible for authorship of the modifications in the Modified Version, together with at least five of the principal authors of the Document (all of its principal authors, if it has fewer than five), unless they release you from this requirement.
- C. State on the Title page the name of the publisher of the Modified Version, as the publisher.
- D. Preserve all the copyright notices of the Document.

- E. Add an appropriate copyright notice for your modifications adjacent to the other copyright notices.
- F. Include, immediately after the copyright notices, a license notice giving the public permission to use the Modified Version under the terms of this License, in the form shown in the Addendum below.
- G. Preserve in that license notice the full lists of Invariant Sections and required Cover Texts given in the Document's license notice.
- H. Include an unaltered copy of this License.
- I. Preserve the section Entitled "History", Preserve its Title, and add to it an item stating at least the title, year, new authors, and publisher of the Modified Version as given on the Title Page. If there is no section Entitled "History" in the Document, create one stating the title, year, authors, and publisher of the Document as given on its Title Page, then add an item describing the Modified Version as stated in the previous sentence.
- J. Preserve the network location, if any, given in the Document for public access to a Transparent copy of the Document, and likewise the network locations given in the Document for previous versions it was based on. These may be placed in the "History" section. You may omit a network location for a work that was published at least four years before the Document itself, or if the original publisher of the version it refers to gives permission.
- K. For any section Entitled "Acknowledgements" or "Dedications", Preserve the Title of the section, and preserve in the section all the substance and tone of each of the contributor acknowledgements and/or dedications given therein.
- L. Preserve all the Invariant Sections of the Document, unaltered in their text and in their titles. Section numbers or the equivalent are not considered part of the section titles.
- M. Delete any section Entitled "Endorsements". Such a section may not be included in the Modified Version.
- N. Do not retitle any existing section to be Entitled "Endorsements" or to conflict in title with any Invariant Section.
- O. Preserve any Warranty Disclaimers.

If the Modified Version includes new front-matter sections or appendices that qualify as Secondary Sections and contain no material copied from the Document, you may at your option designate some or all of these sections as invariant. To do this, add their titles to the list of



Invariant Sections in the Modified Version's license notice. These titles must be distinct from any other section titles.

You may add a section Entitled "Endorsements", provided it contains nothing but endorsements of your Modified Version by various parties—for example, statements of peer review or that the text has been approved by an organization as the authoritative definition of a standard.

You may add a passage of up to five words as a Front-Cover Text, and a passage of up to 25 words as a Back-Cover Text, to the end of the list of Cover Texts in the Modified Version. Only one passage of Front-Cover Text and one of Back-Cover Text may be added by (or through arrangements made by) any one entity. If the Document already includes a cover text for the same cover, previously added by you or by arrangement made by the same entity you are acting on behalf of, you may not add another; but you may replace the old one, on explicit permission from the previous publisher that added the old one.

The author(s) and publisher(s) of the Document do not by this License give permission to use their names for publicity for or to assert or imply endorsement of any Modified Version.

### **COMBINING DOCUMENTS**

You may combine the Document with other documents released under this License, under the terms defined in section 4 above for modified versions, provided that you include in the combination all of the Invariant Sections of all of the original documents, unmodified, and list them all as Invariant Sections of your combined work in its license notice, and that you preserve all their Warranty Disclaimers.

The combined work need only contain one copy of this License, and multiple identical Invariant Sections may be replaced with a single copy. If there are multiple Invariant Sections with the same name but different contents, make the title of each such section unique by adding at the end of it, in parentheses, the name of the original author or publisher of that section if known, or else a unique number. Make the same adjustment to the section titles in the list of Invariant Sections in the license notice of the combined work.

In the combination, you must combine any sections Entitled "History" in the various original documents, forming one section Entitled "History"; likewise combine any sections Entitled "Acknowledgements", and any sections Entitled "Dedications". You must delete all sections Entitled "Endorsements".

## **COLLECTIONS OF DOCUMENTS**

You may make a collection consisting of the Document and other documents released under this License, and replace the individual copies of this License in the various documents with a single copy that is included in the collection, provided that you follow the rules of this License for verbatim copying of each of the documents in all other respects.

You may extract a single document from such a collection, and distribute it individually under this License, provided you insert a copy of this License into the extracted document, and follow this License in all other respects regarding verbatim copying of that document.

## **AGGREGATION WITH INDEPENDENT WORKS**

A compilation of the Document or its derivatives with other separate and independent documents or works, in or on a volume of a storage or distribution medium, is called an "aggregate" if the copyright resulting from the compilation is not used to limit the legal rights of the compilation's users beyond what the individual works permit. When the Document is included in an aggregate, this License does not apply to the other works in the aggregate which are not themselves derivative works of the Document.

If the Cover Text requirement of section 3 is applicable to these copies of the Document, then if the Document is less than one half of the entire aggregate, the Document's Cover Texts may be placed on covers that bracket the Document within the aggregate, or the electronic equivalent of covers if the Document is in electronic form. Otherwise they must appear on printed covers that bracket the whole aggregate.

## **TRANSLATION**

Translation is considered a kind of modification, so you may distribute translations of the Document under the terms of section 4. Replacing Invariant Sections with translations requires special permission from their copyright holders, but you may include translations of some or all Invariant Sections in addition to the original versions of these Invariant Sections. You may include a translation of this License, and all the license notices in the Document, and any Warranty Disclaimers, provided that you also include the original English version of this License and the original versions of those notices and disclaimers. In case of a disagreement between the translation and the original version of this License or a notice or disclaimer, the original version will prevail.

If a section in the Document is Entitled "Acknowledgements", "Dedications", or "History", the requirement (section 4) to Preserve its Title (section 1) will typically require changing the actual title.

## **TERMINATION**

You may not copy, modify, sublicense, or distribute the Document except as expressly provided under this License. Any attempt otherwise to copy, modify, sublicense, or distribute it is void, and will automatically terminate your rights under this License.

However, if you cease all violation of this License, then your license from a particular copyright holder is reinstated (a) provisionally, unless and until the copyright holder explicitly and finally terminates your license, and (b) permanently, if the copyright holder fails to notify you of the violation by some reasonable means prior to 60 days after the cessation.

Moreover, your license from a particular copyright holder is reinstated permanently if the copyright holder notifies you of the violation by some reasonable means, this is the first time you have received notice of violation of this License (for any work) from that copyright holder, and you cure the violation prior to 30 days after your receipt of the notice.

Termination of your rights under this section does not terminate the licenses of parties who have received copies or rights from you under this License. If your rights have been terminated and not permanently reinstated, receipt of a copy of some or all of the same material does not give you any rights to use it.

## **FUTURE REVISIONS OF THIS LICENSE**

The Free Software Foundation may publish new, revised versions of the GNU Free Documentation License from time to time. Such new versions will be similar in spirit to the present version, but may differ in detail to address new problems or concerns. See <http://www.gnu.org/copyleft/>.

Each version of the License is given a distinguishing version number. If the Document specifies that a particular numbered version of this License "or any later version" applies to it, you have the option of following the terms and conditions either of that specified version or of any later version that has been published (not as a draft) by the Free Software Foundation. If the Document does not specify a version number of this License, you may choose any version ever published (not as a draft) by the Free Software Foundation. If the Document specifies that a proxy can decide which future versions of this License can be used, that proxy's public statement of acceptance of a version permanently authorizes you to choose that version for the Document.

## RELICENSING

"Massive Multiauthor Collaboration Site" (or "MMC Site") means any World Wide Web server that publishes copyrightable works and also provides prominent facilities for anybody to edit those works. A public wiki that anybody can edit is an example of such a server. A "Massive Multiauthor Collaboration" (or "MMC") contained in the site means any set of copyrightable works thus published on the MMC site.

"CC-BY-SA" means the Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 license published by Creative Commons Corporation, a not-for-profit corporation with a principal place of business in San Francisco, California, as well as future copyleft versions of that license published by that same organization.

"Incorporate" means to publish or republish a Document, in whole or in part, as part of another Document.

An MMC is "eligible for relicensing" if it is licensed under this License, and if all works that were first published under this License somewhere other than this MMC, and subsequently incorporated in whole or in part into the MMC, (1) had no cover texts or invariant sections, and (2) were thus incorporated prior to November 1, 2008.

The operator of an MMC Site may republish an MMC contained in the site under CC-BY-SA on the same site at any time before August 1, 2009, provided the MMC is eligible for relicensing.