

ELSEVIER

Volumen 9, número 12, diciembre de 2010 ISSN 1569-9056

European Urology  
"Your" Platinum Journal

# SUPLEMENTOS DE UROLOGÍA EUROPEA

EAU

Asociación Europea de Urología

Contenido acreditado  
UE-ACME

Tiempo transcurrido hasta la  
ausencia de cálculos

## **TERPENOS PARA EL TRATAMIENTO DE UROLITIASIS**

**Actas del Simposio de ROWA  
Düsseldorf, Alemania, septiembre de 2010**

**Editor invitado:**

**Thomas Knoll, Sindelfingen, Alemania**





**Imágenes de portada, de izquierda a derecha**

Funciones de distribución o supervivencia de la población con intención de tratar; tiempo transcurrido hasta la ausencia de cálculos. Línea magenta: placebo; línea anaranjada: grupo de combinación de terpenos [prueba *log Rank*;  $p = 0.0061$ ]. Véase artículo titulado "*Improving Stone Clearance After Extracorporeal Shockwave Lithotripsy in Urolithiasis Patients by a Special Terpene Combination (Rowatinex®): Results of a Placebo-Controlled, Randomized Trial*" en este suplemento.

Cálculos renales de cristales, micrografía de electrones en colores  
© Steve Gschmeissner / Science Photo Library

Microcalcificaciones en la papila renal que se consideran precursores de cálculos de oxalato de calcio (placas de Randall)  
Véase artículo *Epidemiology, Pathogenesis and Pathophysiology of Urolithiasis* en este suplemento.





© Asociación Europea de Urología 2011. Publicado por Elsevier B. V. Todos los derechos reservados.

Esta revista y las colaboraciones individuales que contiene están protegidas al amparo de los derechos de autor por la Asociación Europea de Urología y los siguientes términos y condiciones se aplican a su uso:

#### **Fotocopias**

Se permite sacar una fotocopia de artículos individuales para uso personal, según lo dispuesto en las leyes nacionales de derechos de autor, pero se requiere autorización de la editorial y pago de una cuota para cualquier otra fotocopia, incluyendo copias múltiples o sistemáticas, para publicidad o propósitos promocionales, y toda forma de distribución de estos documentos. Se ofrecen tasas especiales para instituciones educativas que deseen hacer fotocopias para su uso en clase, sin fines de lucro.

Visite [222.elsevier.com/permissions](http://222.elsevier.com/permissions) o llame a (+44) 1865 843830 (Reino Unido) / (+) 215 239 3804 (EEUU).

#### **Trabajos derivados**

Los suscriptores pueden reproducir índices o preparar listas de artículos, incluyendo resúmenes, para circulación interna en sus instituciones. Es necesario obtener autorización de la editorial para revenderlos o distribuirlos fuera de la institución. Se requiere autorización de la editorial para cualquier otro trabajo derivado, incluyendo recopilaciones y traducciones (sírvese consultar [222.elsevier.com/permissions](http://222.elsevier.com/permissions)).

#### **Almacenamiento o uso electrónico**

Se requiere autorización de la editorial para guardar o utilizar electrónicamente cualquier material que contenga esta revista, incluyendo cualquier artículo o parte de un artículo (sírvese consultar [222.elsevier.com/permissions](http://222.elsevier.com/permissions)).

Salvo lo descrito más arriba, ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en un sistema de recuperación, o transmitida en cualquier forma o por cualquier medio, electrónico, mecánico o impreso, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier otro método sin autorización previa por escrito de la editorial.

#### **Notificación**

La editorial no asume responsabilidad alguna por cualquier daño y/o perjuicio a personas o propiedades que sean materia de responsabilidad de producto, por negligencia o cualquier otra causa, o debidos a cualquier uso u operación de cualquier método, producto, instrucciones o ideas contenidas en el presente material. Debido a los rápidos adelantos hechos, sobre todo en las ciencias médicas, los diagnósticos y dosis de fármacos deben ser sometidos a verificación independiente.

Aunque el material publicitario se ajusta a las normas éticas (médicas), su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni refrendo alguno de la calidad o valor de dicho producto, ni de las afirmaciones del fabricante.

**Información publicitaria:** Se pueden enviar solicitudes de información publicitaria y consultas a: **EEUU, Canadá y América del Sur:** Sr. Tino DeCarlo, Departamento de Publicidad, Elsevier, Inc., 260 Park Avenue South, Nueva York, N.Y. 10010-1710, EEUU. Teléfono (+1) (212) 633 3815; fax (+1) (212) 633 3820; correo electrónico: [t.decarlo@elsevier.com](mailto:t.decarlo@elsevier.com). **Europa y ROW:** ventas de publicidad: Elsevier Pharma Solutions, 32 Jamestown Road, Londres NW1 7BY, Reino Unido. Teléfono: (+44) (0) 20 7424 4259; fax: (+44) (0) 20 7424 4433; correo electrónico: [elsevierpharma.uk@elsevier.com](mailto:elsevierpharma.uk@elsevier.com). Ventas de reimpresiones comerciales, Greg Davies, Elsevier Ltd., teléfono (+44) (0) 20 7424 4422; fax (+44) (0) 20 7424 4433; correo electrónico: [gr.davies@elsevier.com](mailto:gr.davies@elsevier.com)

<sup>(so)</sup> El papel utilizado en esta publicación cumple con los requisitos de ANSI/NISO Z39.48-1993 (permanencia de papel).

**Resumido/indexado en:** ADONIS, BIOBASE, Current Awareness in Biological Sciences, EMBASE, Medical Documentation Service, Research Alert, Science Citation Index, Scisearch, SCOPUS, SIIC Data Bases, Uroline

Impresión por Henry Ling Ltd., Dorchester, Dorset, Reino Unido





UROLOGÍA EUROPEA  
SUPLEMENTOS

**TERPENOS PARA EL TRATAMIENTO DE UROLITIASIS**  
Actas del Simposio de ROWA  
Düsseldorf, Alemania, septiembre de 2010

**Editor invitado:**  
Thomas Knoll, Sindelfingen, Alemania

ELSEVIER

---

Todos los artículos que aparecen en este suplemento fueron revisados por dos especialistas (pares) independientes.  
ROWA Alemania e Irlanda proporcionó una donación sin restricciones con fines educativos.





## ÍNDICE DE CONTENIDO

**Introduction: Symposium on "Terpens in Urolithiasis," Düsseldorf, Germany**  
**(Introducción: simposio sobre "Terpenos para el tratamiento de urolitiasis", Düsseldorf, Alemania)** 801  
**Septiembre de 2010**  
*T. Knoll, I. Romics*

**Epidemiology, Pathogenesis, and Pathophysiology of Urolithiasis**  
**(Epidemiología, patogénesis y fisiopatología de la urolitiasis)** 802  
*T. Knoll*

La urolitiasis es una enfermedad común, con creciente incidencia y prevalencia mundial. Hasta ahora no se ha entendido a cabalidad la patogénesis y fisiopatología de los cálculos de oxalato de calcio (CaOx), que son los cálculos urinarios más comunes. La evidencia reciente indica una formación primaria intersticial de cristales de apatita (placa de Randall), que deriva en la formación de cálculos de CaOx.

**Medical Expulsive Therapy of Ureteral Calculi and Supportive Therapy After Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy**  
**(Tratamiento médico expulsivo de cálculos ureterales y tratamiento complementario después de la aplicación de litotricia extracorpórea por ondas de choque)** 807  
*C. Seitz*

El tratamiento médico expulsivo (TME) facilita el paso de los cálculos ureterales durante el período de observación en pacientes con cálculos renales de diagnóstico reciente, que miden < 10 mm y cuyos síntomas están controlados. Sigue necesitándose la realización de ensayos aleatorizados y controlados con placebo a gran escala, al igual que la investigación de nuevas y prometedoras sustancias para definir mejor la función futura de este tratamiento.

**Preclinical and Clinical Overview of Terpenes in the Treatment of Urolithiasis**  
**(Estudio preclínico y clínico de terpenos para el tratamiento de urolitiasis)** 814  
*T. Bach*

Rowatinex®, una combinación de siete terpenos naturalmente disponibles, parece tener potencial para promover y acelerar la expulsión de cálculos en la gestión primaria de urolitiasis y en la expulsión de fragmentos después de la aplicación de litotricia por ondas de choque. De este modo, Rowatinex® muestra resultados superiores a los del placebo en la mayoría de estudios publicados. Sigue pendiente la realización de ensayos aleatorizados a gran escala para comparar el efecto de Rowatinex® con el de tamsulosina y antagonistas de los canales de calcio.

**Improving Stone Clearance After Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy in Urolithiasis Patients by a Special Terpene Combination (Rowatinex®); Results of a Placebo-Controlled, Randomized Trial**  
**(El uso de una combinación especial de terpenos (Rowatinex®) después de la aplicación de litotricia extracorpórea por ondas de choque mejora la eliminación de cálculos en pacientes con urolitiasis: resultados de un ensayo aleatorizado, controlado con placebo)** 819  
*I. Romics, G. Siller, R. Kohnen, S. Mavrogenis, J. Varga, E. Holman*

Al comparar la combinación de terpenos de Rowatinex® con el placebo, se determinó que era un tratamiento seguro, eficaz y bien tolerado para la eliminación de fragmentos de cálculos generados por litotricia extracorpórea por ondas de choque.





Editorial

**Introduction: Symposium on "Terpens in Urolithiasis," Düsseldorf, Germany, September 2010  
(Introducción: simposio sobre "Terpenos para el tratamiento de urolitiasis", Düsseldorf, Alemania, septiembre de 2010)**

**Thomas Knoll<sup>a,\*</sup>, Imre Romics<sup>b</sup>**

<sup>a</sup> Departamento de Urología, Klinikum Sindelfingen-Boeblingen, Universidad de Tübingen, Alemania<sup>1</sup>

<sup>b</sup> Departamento de Urología, Universidad de Semmelweis, Budapest, Hungría

La urolitiasis muestra creciente incidencia y prevalencia en todo el mundo, por consiguiente, la calculosis renal tiene fuerte impacto médico y económico [1]. La litotricia extracorpórea por ondas de choque (LEOC) es hasta la fecha el tratamiento de primera línea recomendado para la mayoría de cálculos [2]. Sin embargo, después de lograr su desintegración, los fragmentos deben pasar el tracto urinario superior para completar la eliminación. Estos fragmentos pueden provocar cólico renal o quedarse en el sistema colector renal como cálculos residuales, lo que restringe el éxito general de la LEOC [3].

En los últimos años se han evaluado varios intentos médicos por mejorar el paso espontáneo de cálculos. Los antagonistas de adrenoreceptores alfa como tamsulosina (tratamiento médico expulsivo [TME]). El grupo de trabajo sobre cálculos ureterales de la American Urological Association/European Association of Urology recomienda el uso de TME en cálculos sin complicaciones, bien controlados, de < 10 mm de tamaño [4]. Rowatinex<sup>®</sup>, una combinación de terpenos, es un medicamento muy conocido en todo el mundo para el tratamiento de síntomas relacionados con cálculos renales. En fecha reciente, un ensayo aleatorizado y controlado (EAC) demostró los efectos beneficiosos de la aplicación de Rowatinex<sup>®</sup> en el paso de cálculos después de la LEOC. Este tratamiento, a base de hierbas y bien tolerado, podría ofrecer a los pacientes una opción terapéutica interesante.

Este suplemento resume las colaboraciones presentadas en el simposio celebrado en Düsseldorf, Alemania el 21 de septiembre de 2010 por urólogos europeos con experiencia y conocimientos especializados en el campo de la urolitiasis, incluyendo al Profesor Romics, quien realizó el ensayo aleatorizado y controlado (EAC) con Rowatinex<sup>®</sup>. El objetivo de la reunión era adquirir una visión general de lo último en modalidades de tratamiento no invasivo de la calculosis renal.

Después de que el Profesor Knoll presentara una visión general sobre la epidemiología y fisiopatología de la calculosis renal (Sindelfingen, Alemania) en su calidad de presidente del simposio, el Dr. Bach (Hamburgo, Alemania) habló acerca de los datos disponibles sobre Rowatinex<sup>®</sup> y de los supuestos y principios de acción. Dr. Seitz (Viena, Austria) presentó evidencia actual que respalda la aplicación de tratamientos médicos expulsivos, incluyendo datos de recientes metaanálisis. El Profesor Romics (Budapest, Hungría) proporcionó datos clínicos de su EAC del tratamiento con Rowatinex<sup>®</sup> después de una LEOC.

**Conflictos de intereses:** En los últimos años los autores han recibido honorarios por consultorías o conferencias de Rowa Pharmaceuticals.

## Referencias

- [1] 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* 2003;44:709-13.

<sup>1</sup>Autor correspondiente, Departamento de Urología, Centro Médico Sindelfingen-Boeblingen, Universidad de Tübingen, Arthur-Gruber Str. 70, 71065 Sindelfingen, Alemania. Tel. +49 7031 98 12501; Fax +49 7031 815307  
Correo electrónico: t.knoll@klinikverbund-suedwest.de (T. Knoll).



- 
- [2] Tiselius HG, Ackermann D, Alken P, Buck C, Conort P, Galluci M. Guidelines on urolithiasis. Eur Urol 2001;40:362-71.
- [3] Osman MM, Alfano Y, Kamp S, et al. 5-year-follow-up of patients with clinically insignificant residual fragments after extracorporeal shockwave lithotripsy. Eur Urol 2005;47:860-4.
- [4] Losek RL, Mauro LS. Efficacy of tamsulosin with extracorporeal shock wave lithotripsy for passage of renal calculi. Ann Pharmacother 2008;42:692-7.



**Epidemiology, Pathogenesis, and Pathophysiology of Urolithiasis  
(Epidemiología, patogénesis y fisiopatología de la urolitiasis)**

**Thomas Knoll\***

*Departamento de Urología, Centro Médico Sindelfingen-Boeblingen, Universidad de Tübingen, Arthur-Gruber-Str.  
70, 71065, Sindelfingen, Alemania*



**Resumen**

**Información sobre el artículo**

**Palabras clave:**

Epidemiología  
Patogénesis  
Urolitiasis  
Cálculos de oxalato de calcio

**EU - ACME**

[www.eu-acme.org/  
europeanurology](http://www.eu-acme.org/europeanurology)

Esperamos nos visite en  
[www.eu-  
acme.org/europeanurology](http://www.eu-acme.org/europeanurology) para  
leer y plantear preguntas en línea.  
Los créditos de EU-ACME se  
atribuirán automáticamente.

**Contexto:** La urolitiasis es una enfermedad común con creciente incidencia y prevalencia mundial. Hasta ahora no se ha entendido plenamente la patogénesis de la urolitiasis (UL) por oxalato de calcio (CaOx), que representa el 80% de los cálculos urinarios.

**Objetivo:** Nuestro objetivo era revisar las tendencias en epidemiología y los conceptos actuales de la patogénesis y fisiopatología de la litiasis urinaria.

**Adquisición de evidencia:** Revisamos los datos de la literatura pertinente y nuestras propias series.

**Síntesis de la evidencia:** La formación de cálculos urinarios es consecuencia de distintos mecanismos. Hay mecanismos patogénicos completamente distintos que derivan en la formación de cálculos de CaOx, entre los que las placas de Randall desempeñan una función clave en la patogénesis.

**Conclusiones:** La litogénesis de los principales cálculos es multifactorial. El estilo de vida y la dieta son importantes factores coadyuvantes. Hasta ahora no se ha entendido plenamente la patogénesis y fisiopatología de los cálculos de CaOx. La evidencia reciente indica una formación primaria intersticial de cristales de apatita, que deriva en la formación de cálculos de CaOx.





## Introducción

La urolitiasis (UL) es una de las enfermedades más comunes, con alrededor de 750,000 casos al año en Alemania [1]. Aunque la mayoría de pacientes sufre sólo un episodio de cálculos, el 25% de los pacientes experimentan la formación recurrente de cálculos [2]. Por consiguiente, la UL tiene fuerte impacto en la calidad de vida y factores socioeconómicos [3], pero la patogénesis de UL por oxalato de calcio (CaOx, que representa > 80% de todos los cálculos, no se entiende plenamente. Este artículo revisa las tendencias en epidemiología y los conceptos actuales relacionados con la patogénesis y fisiopatología de la litiasis urinaria.

## 2. Adquisición de evidencia

La formación de cálculos renales es una enfermedad común con creciente incidencia y prevalencia en todo el mundo, que incluso podría ser más pronunciada en los países industrializados [2, 4-10]. Estas observaciones parecen poner de relieve el impacto del estilo de vida y la dieta, al igual que el acceso a mejor atención médica para tratar la formación de cálculos urinarios.

La formación de cálculos y la composición química predominante dependen de edad y sexo [11]. La mayoría de cálculos se forman en los pacientes de más edad; sin embargo, las observaciones clínicas han indicado no sólo un cambio de frecuencia y composición de cálculos urinarios sino también un cambio en la incidencia de sexo y edad [11-13]. La calculosis renal no afecta mucho a los niños, con una incidencia general estable en la mayoría de las series [14]. Al igual que con los adultos, los factores que intervienen en el complejo del síndrome metabólico, como la obesidad, plantean riesgos de formación de cálculos urinarios en los niños [15].

Aunque algunos autores han planteado el impacto del cambio climático [16, 17], los cambios en el estilo de vida y la dieta son las causas más probables de la incidencia y prevalencia crecientes de la UL, Taylor y Curhan demostraron una correlación entre peso corporal y excreción de calcio urinario [18]. En dos grandes series epidemiológicas también se informó de diabetes como un factor de riesgo independiente en el desarrollo de cálculos renales [4, 19, 20]. Siener confirmó estos hallazgos en estudios sobre formadores recurrentes de cálculos [21]. Se ha informado de cambios químicos en la composición de los cálculos, posiblemente como resultado de los cambios descritos en el estilo de vida [22,23].

Los cálculos que contienen calcio son predominantes en hombres y mujeres [11, 24, 25]; sin embargo, la UL es una enfermedad que predomina claramente en los hombres, en todas las composiciones de cálculos, con excepción de cálculos por infecciones. En nuestra propia serie, incluyendo > 200,000 análisis de cálculos, esta diferencia fue mayor que en el período de observación, con una relación hombre-mujer de 2:1 para los cálculos de calcio, que son los más comunes [26]. Daudon et al. mostraron el predominio de cálculos de CaOx y ácido úrico en los hombres, y de fosfato de calcio (CaPh) y estruvita en las mujeres [11]. Alrededor del 15% de todos los formadores de cálculos producen cálculos de CaPh [27]. Hasta un cuarto de esos cálculos de CaPh contienen fosfato de calcio monohidratado (brushita), que es difícil de tratar y prevenir [28]. Nuestras propias series demostraron mayor prevalencia de brushita [26] (Fig. 1).

En la actualidad, la composición de ácido úrico parece ser el segundo tipo de cálculo más común en ambos sexos. Daudon et al. informaron de un aumento considerable en la frecuencia de cálculos de ácido úrico, mientras que en nuestras propias series la tasa se mantuvo estable [11, 26].

Los cálculos por infección han disminuido con los años, lo que se atribuye a mejor atención médica. Trinchieri et al. informaron de una serie de análisis de cálculos en una población de Italia a lo largo de 15 años, con una cantidad baja de cálculos por infección [29]. Marickar y Vijay dieron a conocer una disminución de cálculos por infección en mujeres, a pesar del aumento general de formación de cálculos renales [7]. El número decreciente de cálculos de tipo *staghorn* (astas de ciervo) en Europa respalda esta observación, porque las infecciones del tracto urinario son la causa más común de cálculos renales de ese tamaño [30].

Los cálculos de cistina, formados por pacientes con cistinuria, representan tan sólo un pequeño porcentaje de todos los cálculos renales [26]. El pronunciado aumento de pacientes de edades más jóvenes coincide con el primer episodio de cálculos, que por lo general ocurre durante la segunda década de vida, mientras que una frecuencia menor a edades mayores puede ser el resultado de medidas preventivas [31].

Curiosamente, nuestras series alemanas mostraron considerables diferencias regionales [26].





Aunque la prevalencia de cálculos que contenían ácido úrico era mayor en el sur de Alemania, observamos una frecuencia mucho mayor de cálculos por infección en el este de Alemania. Sólo podemos suponer una explicación para estos hallazgos. Una dieta basada en mayor consumo de carne podría explicar la tasa más alta de cálculos de ácido úrico en el sur de Alemania. Es sorprendente y no se ha encontrado la justificación adecuada para que los cálculos por infección sean más frecuentes en la parte oriental del país (antes República Democrática Alemana, estado socialista); sin embargo, estos hallazgos indican que hay diferencias de atención médica.

### 3. Síntesis de la evidencia

#### 3.1 Patogénesis y fisiopatología

La formación de cálculos urinarios es el resultado de distintos mecanismos. Aunque la causa de cálculos de cistina o de ácido úrico se atribuya al exceso de sobresaturación (p. ej. formación libre de cálculos), los cálculos infecciosos son resultado del metabolismo bacteriano [32]. La formación de la fracción más común, los cálculos cálcicos, es más compleja y lo sorprendente es que no se ha llegado todavía a entender plenamente. La evidencia reciente indica la posibilidad de la formación libre y fija de cálculos [33]. La simple explicación, largamente aceptada, de un exceso del producto de solubilidad de sustancias litógenas en la orina no describe suficientemente estos procesos complejos [33]. Se han hecho nuevos descubrimientos que se desvían de la hipótesis de que

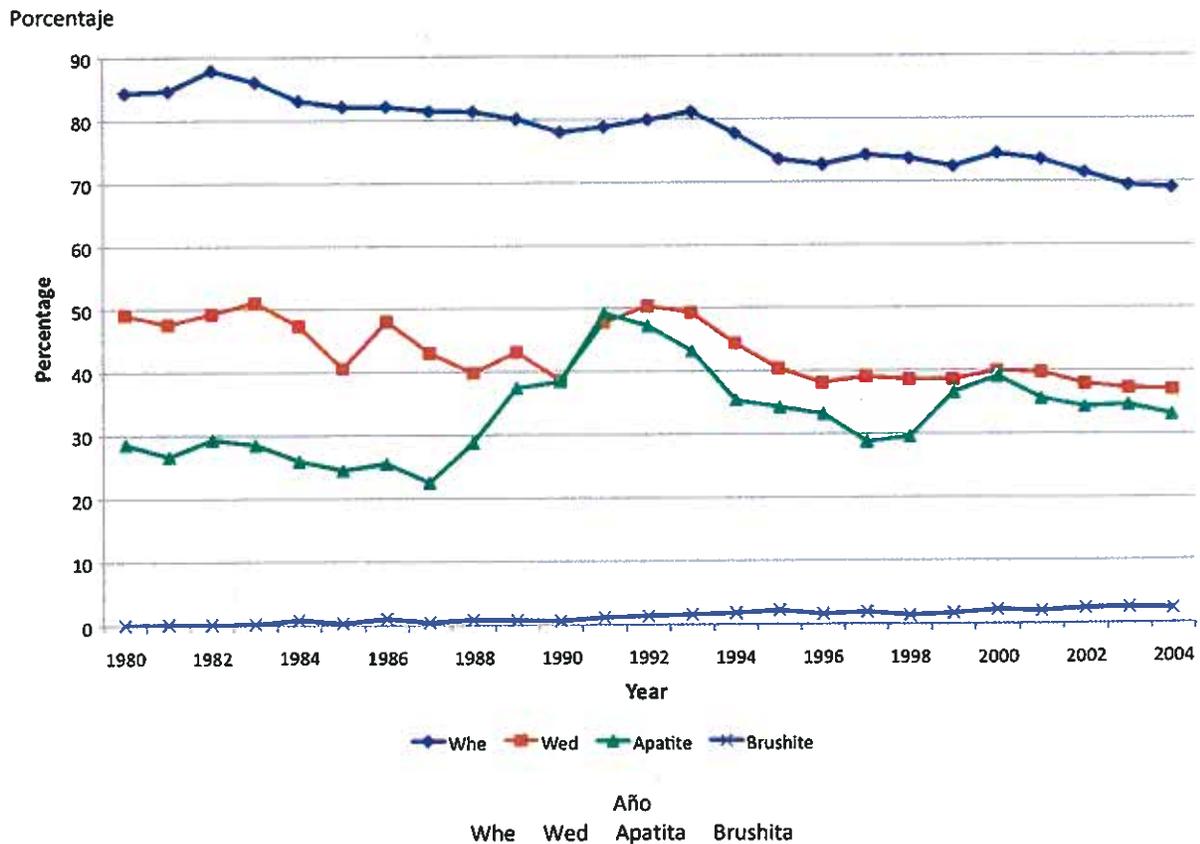


Fig. 1 Frecuencia de componentes de hidróxido de apatita, brushita y oxalato de calcio en cálculos en el aparato urinario





**Fig. 2** Se piensa que las microcalcificaciones en la papila renal son precursoras de cálculos de oxalato de calcio (placas de Randall)

el depósito inicial de cristales tiene lugar en el lumen de los túbulos renales [34-36] y plantean una formación primaria de placas en el espacio intersticial de la papila renal [37,38]. Los cristales de CaPh y matriz orgánica se depositan inicialmente a lo largo de las membranas basales de la rama delgada del asa de Henle y se extienden en el espacio intersticial hacia el urotelio, constituyendo las así llamadas placas de Randall, que por lo general se encuentran al realizar una endoscopia a pacientes formadores de cálculos de CaOx (Fig. 2). Estos cristales de CaPh parecen ser el origen del desarrollo de futuros cálculos de CaOx, que se forman con la adhesión de más moléculas de matriz y CaOx de la orina en la placa [39]. Todavía se sabe muy poco sobre las fuerzas que inciden, los mecanismos patogénicos exactos y las moléculas de matriz que intervienen. Es obvio que el diagnóstico clínico común de "formador de cálculos de CaOx" se basa en otros mecanismos patogénicos completamente distintos.

Stoller et al. plantearon otra interesante hipótesis y propusieron una participación aún más estrecha de los vasos rectos (vasa recta) en la litogénesis de los cálculos renales [40]. Los vasos rectos descendentes y ascendentes son vulnerables por el ambiente hipóxico e hiperosmolar en la punta de la papila y porque el flujo sanguíneo en la punta de la papila cambia de flujo laminar a turbulento cuando los vasos rectos ascendentes se ramifican [41]. Su propuesta es que esto podría provocar lesiones de tipo aterosclerótico y calcificaciones en la pared de los vasos rectos, seguidas de erosión en el intersticio papilar donde se desarrollarían con ayuda de promotores celulares [42]. La estrecha participación de los vasos rectos ha generado una nueva hipótesis relacionada con la función de los fenómenos vasculares en la litogénesis de los cálculos renales.

### **3.2 Función clave de las placas de Randall**

Se cree que las placas de Randall están relacionadas con la formación idiopática de cálculos de CaOx. Hace setenta años, Randall describió las calcificaciones en la papila renal que encontró en 20% de las autopsias [43]. Estas calcificaciones eran de CaPh (apatita). Randall propuso que las placas eran precursoras de cálculos urinarios. Su idea quedó perdida por décadas hasta que Evan et al. pudieron demostrar que estas placas estaban presentes en todos los formadores idiopáticos de cálculos de CaOx, pero no en controles saludables [38, 44, 45]. Cuando eliminaron los cálculos adheridos a la papila renal, tuvieron la impresión de que las placas eran la conexión con los cálculos de la papila. Los exámenes microscópicos por tomografía computarizada de cálculos de CaOx confirmaron esta hipótesis, al demostrar la presencia de apatita en el lado donde estuvieron adheridos [46]. Matlaga et al. demostraron una correlación positiva entre la frecuencia de recurrencia de cálculos y la superficie total de la papila cubierta de placas [45]. El examen de estas placas con microscopio de barrido confirmó que el sitio inicial de depósito de cristales está en la membrana basal de la rama delgada del asa de Henle, como lo plantearon Evan et al. en su hipótesis [38,47]. No se encontró cristalización intratubular en los túbulos renales o ductos colectores en los formadores idiopáticos de cálculos de CaOx.

Aunque se ha aclarado el sitio de formación de cálculos, el desencadenante inicial de la cristalización sigue en discusión. Un proceso multifacético parece ser lo más probable. El aumento de excreción de calcio en la orina





parece desempeñar una función importante por la correlación que hay entre la cubierta papilar medida, el calcio en la orina y el pH de la orina [48]. Los exámenes anteriores mostraron concentraciones más altas de calcio y oxalato en la papila renal que en la corteza y médula renal, u orina [49]. Un pH ácido en la orina provoca mayor reabsorción de bicarbonato en la médula renal, con el consiguiente aumento de pH intersticial que puede promover la disminución de apatita [45].

Algunos hallazgos recientes nos han ayudado a entender el mecanismo de la formación de cálculos de CaOx en las placas de Randall (que están separadas de la orina por la capa urotelial) [47, 50]. Se utilizaron técnicas de inmunohistoquímica, microscopia de barrido y espectroscopia infrarroja para evaluar los cálculos derivados de biopsias de las papilas renales. Estos exámenes muestran que se perdió el urotelio en el lado de adherencia. La matriz orgánica (en especial, la proteína de Tamm-Horsfall y la osteopontina) y los cristales formaron cinturones que obviamente son necesarios para permitir mayor disminución de cristales y, por consiguiente, la formación de cálculos de CaOx.

#### 4. Conclusiones

La UL es una enfermedad común con creciente incidencia y prevalencia en todo el mundo. El estilo de vida y la dieta son factores importantes que intervienen en el complejo del síndrome metabólico y contribuyen a estos procesos. La patogénesis y fisiopatología de los cálculos de CaOx, que son los cálculos urinarios más comunes, todavía no se entienden plenamente. La evidencia reciente indica formación intersticial primaria de cristales de apatita (placas de Randall) que deriva en la formación secundaria de cálculos de CaOx.

#### Conflictos de interés

En los últimos años, los autores han recibido honorarios de Rowa Pharmaceuticals por consultorías o conferencias.

#### Apoyo financiero

Ninguno.

#### Referencias

- [1] Strohmaier WL. Socioeconomic aspects of urinary calculi [in German]. *Urologe A* 2000;39:166-70.
- [2] 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* 2003;44:709-13.
- [3] Lotan Y, Cadeddu JA, Roehrborn CG, Pak CY, Pearle MS. Cost-effectiveness of medical management strategies for nephrolithiasis. *J Urol* 2004;172:2275-81.
- [4] Taylor EN, Stamper MJ, Curhan GC. Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2005;68:1230-5.
- [5] Shekarriz B, Stoller ML. Uric acid nephrolithiasis: current concepts and controversies. *J Urol* 2002;168:1307-14.
- [6] Boyce CJ, Pickhardt PJ, Lawrence EM, Kim DH, Bruce RJ. Prevalence of urolithiasis in asymptomatic adults: objective determination using low dose noncontrast computerized tomography. *J Urol* 2010;183:1017-21.
- [7] Marickar YM, Vijay A. Female stone disease: the changing trend. *Urol Res* 2009;37:337-40.
- [8] Novak TE, Lakshmanan Y, Trock BJ, Gearhart JP, Matlaga BR. Sex prevalence of pediatric kidney stone disease in the United State: an epidemiologic investigation. *Urology* 2009;74: 104-7.
- [9] Bartoletti R, Cai T, Mondaini N, et al. Epidemiology and risk factors in urolithiasis. *Urol Int* 2007;79 (suppl 1):3-7.
- [10] Coward RJ, Peters CJ, Duffy PG, et al. Epidemiology of paediatric renal stone disease in the UK. *Arch Dis Child* 2003;88:962-5.



- 
- [11] Daudan M, Dore JC, Jungers P, Lacour B, Changes in stone composition according to age and gender of patients: a multivariate epidemiological approach. *Urol Res* 2004;32:241-7.
- [12] Strope SA, Wolf Jr JS, Hollenbeck BK. Changes in gender distribution of urinary stone disease. *Urology* 2010;75:543-6,546.e.1.
- [13] Scales Jr CD, Curtis LH, Norris RD, et al. Changing gender prevalence of stone disease. *J Urol* 2007;177:979-82.
- [14] Rizvi SA, Naqvi SA, Hussain Z, et al. Pediatric urolithiasis: developing nation perspectives. *J Urol* 2002;168:1522-5.
- [15] Sarica K, Eryildirim B, Yencilek F, Kuyumcuoglu U. Role of overweight status on stone-forming risk factors in children: a prospective study. *Urology* 2009;73:1003-7.
- [16] Chen YK, Lin HC, Chen CS, Yeh SD. Seasonal variations in urinary calculi attacks and their association with climate: a population based study. *J Urol* 2008;179:564-9.
- [17] Brikowski TH, Lotan Y, Pearle MS. Climate-related increase in the prevalence of urolithiasis in the United States. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:9841-6.
- [18] Taylor EN, Curhan GC. Body size and 24-hour urine composition. *Am J Kidney Dis* 2006;48:905-15.
- [19] Ramey SL, Franke WD, Shelled II MC. Relationship among risk factors for nephrolithiasis, cardiovascular disease, and ethnicity: focus on a law enforcement cohort. *AAOHN J* 2004;52:116-21.
- [20] 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* 2003;44:467-74.
- [21] Siener R. Impact of dietary habits on stone incidence. *Urol Res* 2006; 34:131-3.
- [22] Donsimoni R, Hennequin C, Fellahi S, et al. New aspects of urolithiasis in France. GERBAP: Groupe d'Evaluation et de Recherche des Biologistes de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris. *Eur Urol* 1997;31:17-23.
- [23] Daudon M, Donsimoni R, Hennequin C, et al. Sex-and age-related composition of 10 617 calculi analyzed by infrared spectroscopy. *Urol Res* 1995;23:319-26.
- [24] Munoz-Velez D, Garcia- Montes F, Costa-Bauza A, Grases F, Analysis of spontaneously passed urinary tract stones. *Urol Res* 2010;38: 35-9.
- [25] da Silva SF, Silva SL, Daher EF, Silva Junior GB, Mota RM, Bruno da Silva CA. Determination of urinary stone composition based o stone morphologic: a prospective study of 325 consecutive patients in an emerging country. *Clin Chem Lab Med* 2009;47:561-4.
- [26] Knoll T, Leusmann DB, Fahlenkamp D, Wendt-Nordahl G, Schubert G. Urolithiasis through the ages-data from more than 200,000 stone analyses. *J Urol*. In press.
- [27] Krambeck AE, Handa SE, Evan AP, Lingeman JE. Profile of the brushite Stone former. *J Urol* 2010;184:1367-71.
- [28] Klee LW, Brito CG, Lingeman JE. The clinical implications of brushite calculi *J Urol* 1991;145:715-8.
- [29] Trinchieri A, Rovera F, Nespoli R, Curro A. Clinical observations on 2086 patients with upper urinary tract stone. *Arch Ital Urol Androl* 1996;68:251-62.
- [30] Preminger GM, Assimos DG, Lingeman JE, Nakada SY, Pearle MS, Wolf Jr JS. Chapter 1: AUA guideline on management of staghorn calculi: diagnosis and treatment recommendations. *J Urol* 2005;173:1991-2000.
- [31] Knoll T, Zollner A, Wendt-Nordahl G, Michel MS, Alken P. Cystinuria in childhood and adolescence : recommendations for diagnosis, treatment, and follow -up. *Pediatr Nephrol* 2005;20:19-24.
- [32] Moe OW. Kidney stones: pathophysiology and medical management. *Lancet* 2006;367:333-44.
- [33] Wendt- Nordahl G, Evan AP, Spahn M, knoll T. Calcium oxalate stone formation. New pathogenetic aspects of an old disease [in German]. *Urologe A* 2008; 47(538):540-4.



- [34] Verkoelen CF, van der Boom BG, Houtsmuller AB, Schroder FH, Romijn JC. Increased calcium oxalate monohydrate crystal binding to injured renal tubular epithelial cells in culture. *Am J Physiol* 1998;274:F958.
- [35] Khan SR, Byer KJ, Thamilselvan S, et al. Crystal-cell interaction and apoptosis in oxalate-associated injury of renal epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 1999;10 (Suppl 14): S457-63.
- [36] Kok DJ. Crystallization and stone formation inside the nephron. *Scanning Microsc* 1996;10:471-84, discussion 484-6.
- [37] Lieske JC, Spargo BH, Toback FG. Endocytosis of calcium oxalate crystals and proliferation of renal tubular epithelial cells in a patient with type 1 primary hyperoxaluria. *J Urol* 1992;148: 1517-9.
- [38] Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, et al. Randall's plaque of patients with nephrolithiasis begins in basement membranes of thin loops of Henle. *J Clin Invest* 2003;111:607-16.
- [39] de Water R, Noordermeer C, Houtsmuller AB, et al. Role of macrophages in nephrolithiasis in rats: an analysis of the renal interstitium. *Am J Kidney Dis* 2000;36:615-25.
- [40] Stoller ML, Meng MV, Abrahams HM, Kane JP. The primary stone event: a new hypothesis involving a vascular etiology. *J Urol* 2004;171:1920-4.
- [41] Sampaio FJ, Aragao AH. Anatomical relationship between the intrarenal arteries and the kidney collecting system. *J Urol* 1990; 143:679-81.
- [42] Bushinsky DA, Monk RD. Electrolyte quintet: calcium. *Lancet* 1998;352:306-11.
- [43] Randall A. The origin and growth of renal calculi. *Ann Surg* 1937; 105:1009-27.
- [44] Kim SC, Coe FL, Tinmouth WW, et al. Stone formation is proportional to papillary surface coverage by Randall's plaque. *J Urol* 2005; 173:117-9, discussion 119.
- [45] Matlaga BR, Williams Jr JC, Kim SC, et al. Endoscopic evidence of calculus attachment to Randall's plaque. *J Urol* 2006;175:1720-4, discussion 1724.
- [46] Williams Jr JC, Matlaga BR, Kim SC, et al. Calcium oxalate calculi found attached to the renal papilla: preliminary evidence for early mechanisms in stone formation. *J Endourol* 2006;20:885-90.
- [47] Evan AP, Lingenman JE, Coe FL, Worcester EM. Role of interstitial apatite plaque in the pathogenesis of the common calcium oxalate stone. *Semin Nephrol* 2008;28:111-9.
- [48] Kuo RL, Lingeman JE, Evan AP, et al. Urine calcium and volume predict coverage of renal papilla by Randall's plaque. *Kidney Int* 2003;64:2150-4.
- [49] Hautmann R, Lehmann A, Komor S. Calcium and oxalate concentrations in human renal tissue: the key to the pathogenesis of stone formation? *J Urol* 1980; 123:317-9.
- [50] Matlaga BR, Coe FL, Evan AP, Lingeman JE. The role of Randall's plaques in the pathogenesis of calcium stones. *J Urol* 2007;117:31-8.





**Medical Expulsive Therapy of Ureteral Calculi and Supportive Therapy After Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy**  
**(Tratamiento médico expulsivo de cálculos ureterales y tratamiento complementario después de la aplicación de litotricia extracorpórea por ondas de choque)**

**Christian Seitz\***

*Departamento de Urología y Andrología, St. John of God, Hospital Universitario de la Universidad de Medicina de Viena, Johannes Von Gott Platz 1, 1020, Viena, Austria*

**Información sobre el artículo**

**Palabras clave:**

Tratamiento expulsivo  
 Tratamiento médico  
 Litotricia por ondas de choque  
 Urolitiasis

**EU - ACME**

[www.eu-acme.org/europeanurology](http://www.eu-acme.org/europeanurology)

Esperamos nos visite en [www.eu-acme.org/europeanurology](http://www.eu-acme.org/europeanurology) para leer y plantear preguntas en línea. Los créditos de EU-ACME se atribuirán automáticamente.

**Resumen**

**Contexto:** El tratamiento médico expulsivo (TME) aumenta las tasas de expulsión y reduce los episodios de cólico. Por lo tanto, el TME es un procedimiento apropiado para facilitar el paso de cálculos durante el período de observación en pacientes con diagnóstico reciente de cálculos ureterales, cuyos síntomas están controlados. Es cada vez más evidente que también es eficaz el tratamiento complementario de la urolitiasis después de la litotricia por ondas de choque (LEOC).

**Objetivo:** Nuestro objetivo era resumir la literatura sobre el TME para el tratamiento de urolitiasis.

**Adquisición de evidencia:** Este artículo se basó en una ponencia presentada en el simposio sobre "Terpenos para el tratamiento de urolitiasis" que se celebró en Düsseldorf, Alemania, en 2010.

**Síntesis de la evidencia:** El TME con bloqueadores alfa y bloqueadores de canales de calcio aceleró y aumentó las tasas de expulsión en comparación con el grupo de control. Se demostró que las tasas de expulsión eran más altas en todo el trayecto del uréter, aunque la vasta mayoría de estudios sólo incluye cálculos ubicados en el uréter distal. El TME mostró resultados favorables con los cálculos renales después de una LEOC extracorpórea. Se redujo la cantidad de medicamentos necesarios para analgesia de rescate, episodios de cólicos e ingresos hospitalarios en períodos de tratamiento.

**Conclusiones:** El TME facilita el paso de cálculos ureterales durante el período de observación en pacientes con diagnóstico reciente de cálculos ureterales de < 10 mm, cuyos síntomas están controlados. En pacientes con cálculos renales que reciben LEOC, también aumenta la expulsión de cálculos. Sigue pendiente la realización de ensayos aleatorizados, controlados con placebo a gran escala e investigaciones de prometedoras sustancias nuevas que son necesarias para definir mejor la futura función de TME.





## 1. Introducción

El tamaño, ubicación y duración de los síntomas de cálculos son los parámetros más importantes para predecir su expulsión espontánea, además de otros factores dependientes del paciente, como la tolerancia al dolor y el desarrollo de infecciones, que determinan la necesidad de la eliminación activa de cálculos o descompresión del sistema colector renal [1-3]. Miller y Kane informaron que el tiempo transcurrido hasta el paso espontáneo de cálculos de tamaño  $\leq 2$  mm, 2-4 mm y 4-6 mm fue en promedio de 8.2, 12.2 y 22.1 días, respectivamente; además, 95% de los que eliminaron espontáneamente los cálculos lo hicieron en 31, 40 y 39 días, respectivamente [2]. Un metaanálisis de estudios en los que se evaluó el paso espontáneo de cálculos ureterales indicó una probabilidad mediana del paso de cálculos del 68% para los de un tamaño  $< 5$  mm ( $n = 224$ ) y de 47% para los de  $> 5$  mm y  $< 10$  mm ( $n = 104$ ) [4]. Estos estudios tuvieron ciertas limitaciones, incluyendo no estandarizar los métodos para medir el tamaño de los cálculos y la falta de análisis de su ubicación, historia de paso de cálculos y tiempo transcurrido hasta su paso. En conformidad con la guía de la European Association of Urology, la observación como tratamiento inicial es una opción para pacientes con síntomas controlados y cálculos ureterales que miden  $< 10$  mm.

## 2. Adquisición de evidencia

### 2.1 Fisiopatología ureteral

El aumento de la concentración citoplasmática de calcio libre es uno de los mecanismos principales para iniciar la contracción ureteral. Se demostró que los inhibidores de canales de calcio contrarrestan la actividad fásica-tónica en segmentos caliciales aislados de ser humano [5] y en el uréter [6]. La síntesis de prostaglandinas endógenas y la afluencia de calcio inducen contracciones rítmicas espontáneas en el uréter humano, que son inhibidas por los bloqueadores de canales de calcio nifedipina y verapamilo [7]. Este efecto negativo en la contractilidad ureteral ha generado interés en usar bloqueadores de canales de calcio para facilitar el paso médicamente inducido de cálculos.

Se han identificado farmacológicamente tres subtipos distintos de adrenorreceptores (AR):  $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$  y  $\alpha_{1D}$  [8]. Se detectó una distribución heterogénea de sitios de fijación de AR  $\alpha_{1}$ , con la densidad más alta en el uréter distal [9]. La distribución de AR en la capa interna y exterior del músculo liso fue mayor para  $\alpha_{1D}$ , sobre todo en el uréter distal, seguido de AR  $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$  [10]. Llama la atención que se formen heterodímeros  $\alpha_{1B} / \alpha_{1A}$  y  $\alpha_{1B} / \alpha_{1D}$ , mientras que los AR  $\alpha_{1A} / \alpha_{1D}$  no heterodimerizan, lo que sugiere una posible función reguladora de  $\alpha_{1B}$  [11]. Esta capacidad de oligomerización podría influir en el desarrollo de medicamentos en el futuro.

No se entiende plenamente la fisiopatología exacta del cólico ureteral y del paso de cálculos. Un cálculo ureteral tiende a inducir una respuesta inflamatoria en el uréter, a causa de la obstrucción provocada por los cálculos ureterales y la tensión de la pared ureteral que estimula la síntesis de prostaglandinas. Las prostaglandinas tienen efecto dilatador en las arteriolas aferentes, con el resultado de que aumenta el flujo sanguíneo renal, la presión ureteropélvica, inflamación y edema [12]. Un aumento posterior de las contracciones del músculo liso afecta la peristalsis propulsiva anterógrada y empeora la obstrucción, impactación y dolor ureteral [13, 14]. Por consiguiente, el agente ideal para facilitar la expulsión de cálculos reduciría la inflamación, edema y espasmos ureterales, al igual que las contracciones ureterales no coordinadas, sin alterar la peristalsis propulsiva.

### 2.2 Tratamiento médico expulsivo

Un enfoque racional del tratamiento de expulsión sería aumentar la actividad peristáltica con abundante ingesta de líquidos para aumentar el volumen transportado a través del uréter y, por lo tanto, incrementar la presión hidrostática encima del cálculo. En casos de obstrucción, es probable que una diuresis alta contrarreste el paso del cálculo y cause más dolor. Una revisión sistemática para evaluar el efecto de líquidos y diuréticos no encontró ninguna prueba creíble que respaldara el uso de diuréticos para aliviar el dolor y ayudar a la expulsión de cálculos [15]. Una reciente comparación aleatorizada entre diuresis alta y normal durante la primera sesión de litotricia por ondas de choque (LOC) para eliminar cálculos ureterales, no demostró ningún efecto beneficioso [16].

El aumento del conocimiento de fisiología ureteral ha dado lugar a un tratamiento antiinflamatorio y antiedematoso con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que disminuye las contracciones



inducidas por agonistas en uréteres porcinos [17]. Los inhibidores de ciclooxigenasa (COX)-2 inhibieron la liberación de prostanoïdes y la contractilidad ureteral [18]. Los AINE han demostrado que son eficaces para inhibir la síntesis de prostanoïdes y reducir la vasodilatación con posterior reducción de la inflamación, de la tasa de filtración glomerular y de la presión intrarrenal [12]. Sin embargo, las tasas de expulsión de cálculos no se vieron afectadas en ensayos doble ciego, controlados por placebo [19, 20].

Se dio a conocer que los terpenos tienen propiedades diuréticas, antiinflamatorias, analgésicas y espasmolíticas. Entre estas propiedades, el efecto antiinflamatorio se logra mediante la supresión del metabolismo de ácido araquidónico y la producción de citoquinas [21]. En un ensayo prospectivo, aleatorizado, ciego simple, controlado con placebo del síndrome de dolor pélvico crónico / prostatitis, Rowatinex mostró mejores resultados en la escala numérica de dolor que Ibuprofeno [21]. En recientes ensayos aleatorizados y controlados (EAC) se informó que Rowatinex aceleraba las tasas de ausencia de cálculos y reducía los síntomas durante el paso de cálculos en pacientes sometidos a LOC por cálculos renales. No se informó de ninguna reacción adversa que llevara a la suspensión del tratamiento [22]. Rowatinex seguirá sujeto a evaluación en el tratamiento de calculosis en el tracto urinario superior.

Dipirona es otro potente analgésico y antipirético propuesto para inhibir la actividad de enzimas COX. Algunos estudios en uréteres animales y humanos mostraron una reducción considerable de la presión en la pelvis renal con dipirona y alivió el dolor de cólico con el AINE indometacina [23]. Holmlund y Sjödin ya habían demostrado el efecto de la indometacina en 1978 [24]. Sin embargo, hasta ahora ningún estudio ha informado de una expulsión acelerada de cálculos.

Es probable que los antimuscarínicos relajen el músculo liso genitourinario y reduzcan así el dolor de cólico [25]. Sin embargo, un ensayo aleatorizado, controlado con placebo para determinar si n = butilescopolamina reduce la cantidad de analgesia opioide requerida por el cólico renal, no mostró ningún efecto favorable [26]. La n = butilescopolamina no mostró ninguna disminución notable de la presión pélvica [23] y fue menos eficaz que la dipirona. La eficacia analgésica de la dipirona no mejoró con el agregado de agentes espasmolíticos (p. ej. hioscina) [27]. Esos regímenes no han podido demostrar hasta ahora un incremento de las tasas de expulsión de cálculos, pero sería interesante seguir investigando sus efectos en estudios aleatorizados.

Las fosfodiesterasas (PDE) regulan el recambio intracelular de los nucleótidos cíclicos que influyen en la tensión del músculo liso. Köhn et al. encontraron efectos relajantes en la tensión inducida por cloruro de potasio del músculo liso ureteral por medio de los inhibidores PDE4 y PDE5 *in vitro*. Gratzke et al. demostraron los efectos relajantes de los distintos inhibidores PDE5 *in vitro*. Los resultados fueron similares a los que se dieron a conocer para tamsulosina, lo que plantea la posibilidad de usar inhibidores PDE en el tratamiento del cólico ureteral [29]. Otro medicamento que interfiere con la enzima PDE es papaverina, al provocar un incremento de fosfato de adenosina que relaja el músculo liso ureteral. Su potencial analgésico es similar al de la petidina y diclofenac, y en recientes ensayos aleatorizados se demostró su superioridad sobre el butilbromuro de hioscina [30, 31]. Otros estudios son necesarios para determinar su posible función en el tratamiento de expulsión.

Se ha informado que los corticoides facilitan la expulsión de cálculos [32, 33]; sin embargo, es necesario publicar en revistas donde los artículos son evaluados por pares. Hasta ahora, ninguna otra prueba ha confirmado si solos los corticoides son capaces de facilitar la expulsión de cálculos.

Los antagonistas de adrenoreceptores alfa (bloqueadores alfa) inhiben las contracciones de la musculatura ureteral, reducen el tono basal y disminuyen la frecuencia peristáltica y el dolor de cólico al facilitar la expulsión de cálculos ureterales. Davenport et al. descubrieron un efecto beneficioso tanto de nifedipina como de 5-metilurapidil en la actividad uretérica, con una reducción mediana del tono ureteral proximal vs distal de 47% versus 57% y 33% versus 65%, respectivamente [34]. Estos datos indican un efecto beneficioso del TME, que se basa en un estudio piloto de investigación del efecto *in vivo* de la nifedipina y tamsulosina en la frecuencia, presión y velocidad de las contracciones ureterales, mediante el uso de un transductor de presión ureteral en seres humanos. Los dos medicamentos permitieron que la peristalsis continuara, lo cual es importante para la expulsión exitosa de cálculos [35].





### 3. Síntesis de la evidencia

Un metaanálisis reciente demostró con pruebas un aumento general de la tasa de expulsión de cálculos y la reducción del tiempo transcurrido hasta la expulsión de cálculos con el uso de un bloqueador alfa o bloqueador de canales de calcio, en comparación con un grupo de tratamiento estándar o grupo de control con placebo (Fig. 1) [36]. Se propuso un efecto de clase en bloqueadores alfa después de que se observaran tasas de expulsión similares para tamsulosina, terazosina y doxazosina [37]. Se obtuvieron resultados similares con terazosina, doxazosina y el bloqueador alfa naftopidil, lo que también confirmó el concepto de un efecto de clase [38 - 43]. Sólo un ensayo con alfuzosina dio a conocer un resultado numérico inferior para el grupo de tratamiento [441]. No obstante, el tiempo transcurrido hasta las expulsiones y los puntajes de dolor favorecían al grupo de tratamiento.

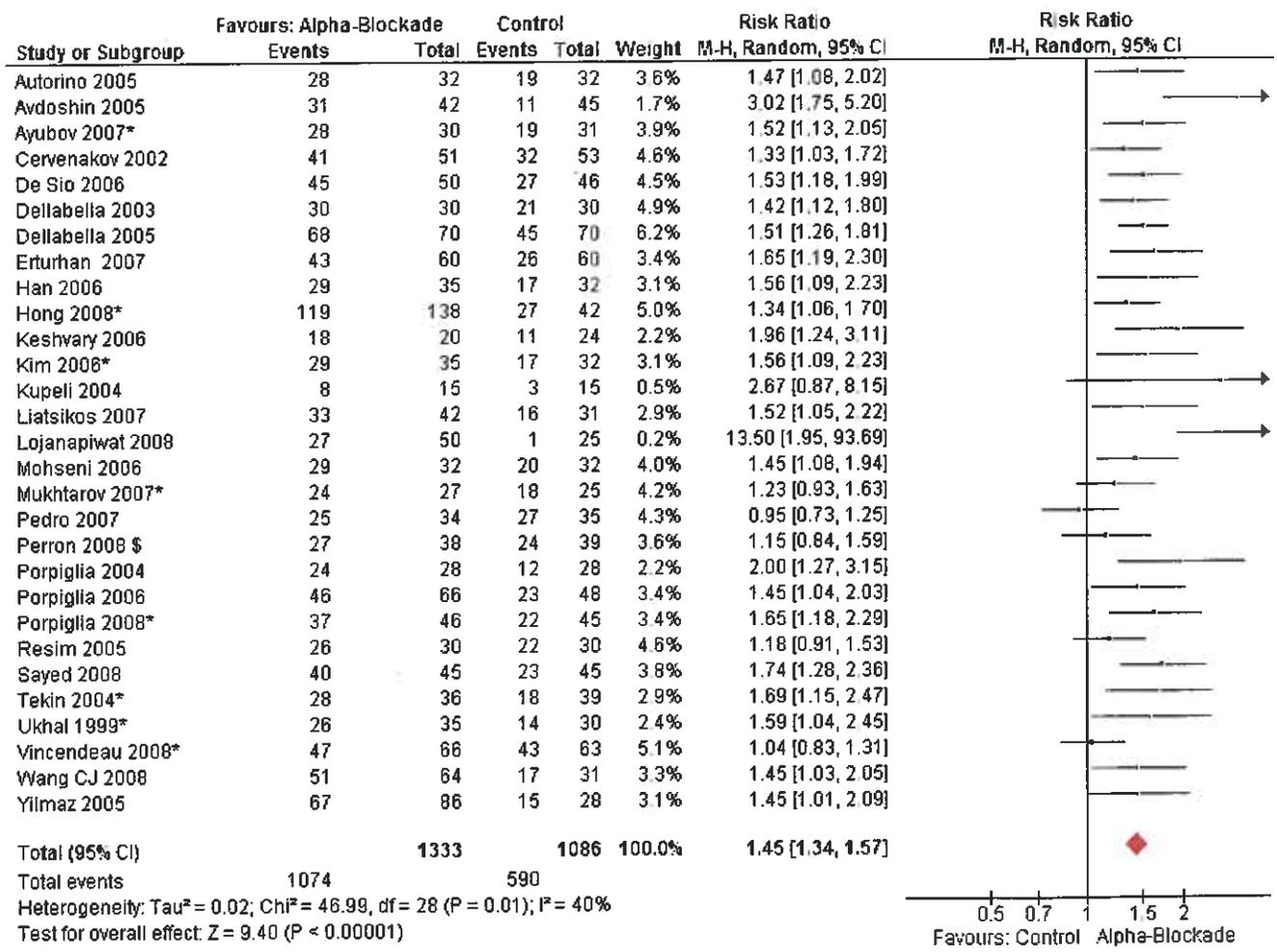


Fig. 1 – Diagrama de bosque (*forest plot*) para comparación: bloqueador alfa vs control; resultado: ausencia de cálculos. Relaciones de riesgo (RR) en cada cuadrado con un área proporcional al número de episodios, comparando el resultado de pacientes asignados a un grupo tratado con bloqueador alfa y el resultado de pacientes asignados a un grupo de control, junto con intervalos de confianza de 95% como la línea horizontal. En general, las RR y los IC se presentan en forma de diamante en los gráficos. Un cuadrado o diamante a la derecha de la línea vertical, sin efecto alguno, indica un beneficio sólo es significativo ( $p < 0.05$ ) si la línea horizontal o diamante no se traslapan con la línea vertical. Adaptado de Seltz et al. [36].  
M-H – prueba de Mantel-Haenszel





### **Tamaño del cálculo y tratamiento médico expulsivo**

Sería de esperar que disminuyera la eficacia del tratamiento médico expulsivo (TME) debido al alto grado de probabilidad de expulsión espontánea de cálculos de hasta 4 mm.

Cabría señalar que tres EAC doble ciegos, de gran calidad, no lograron demostrar que la tasa de expulsión del TME con alfuzosina o tamsulosina fuera mucho más alta [44-46]. Además de la posibilidad de que la alfuzosina fuera menos eficaz, un tamaño medio de pequeños cálculos de 3.8 mm podría haber incidido en las altas tasas de paso espontáneo de cálculos y llevado a que se subestimara el efecto de alfuzosina en promover el paso de cálculos [44]. Lo mismo se aplica al estudio de Vincendeau et al., incluyendo cálculos con un tamaño medio de 2.9 mm y 3.2 mm en el uréter distal en el grupo de tratamiento y de control, respectivamente [45]. En el estudio de Hermanns et al. [46], 76% y 84% de los pacientes del grupo tratado con tamsulosina y de control tenían cálculos de <5 mm en el uréter distal. La tamsulosina no mejoró las tasas de expulsión de cálculos >5 mm. (Tabla 1); sin embargo, como señalan los autores, el estudio no tenía suficiente potencia estadística para este análisis de subgrupos [46]. Aunque el limitado número de pacientes pudiera explicar las diferencias significativas no detectables en el tratamiento de cálculos más pequeños, los resultados también podrían indicar que al disminuir el tamaño de los cálculos se reduce la probabilidad de que el TME tenga un beneficio adicional debido a la alta tasa de expulsión espontánea. No obstante, se observó una aceleración numérica de la tasa de expulsión y un fuerte efecto analgésico en el grupo de tratamiento [46]. Asimismo, Ferre et al. no pudieron demostrar una tasa de expulsión mucho más alta en el grupo de tamsulosina. El tamaño medio de los cálculos era, de nuevo, de 3.6 mm. [47]. Aunque se desconoce cuál es el tamaño ideal de los cálculos para el TME, es razonable suponer que la tasa de expulsión de cálculos del TME será mayor con cálculos cuyo tamaño oscile entre 4 mm. y 10 mm.

### **3.2 Tamsulosina versus nifedipina en el tratamiento médico expulsivo**

Tres estudios compararon la eficacia de tamsulosina en comparación con la de nifedipina en cálculos del uréter distal [48 – 50]. Keshvary et al. no encontraron ninguna diferencia estadística entre las tasas de expulsión de tamsulosina y las de nifedipina [48]. Porpiglia et al. evaluaron la eficacia de tamsulosina versus nifedipina en combinación con deflazacort en cálculos de <10 mm. Las tasas de expulsión y el tiempo de expulsión fueron favorables al grupo de tamsulosina, aunque las diferencias no eran notables [49]. Dellabella et al. compararon la eficacia de tamsulosina y nifedipina en combinación con deflazacort en cálculos de >4 mm; encontraron una tasa de expulsión mucho más alta ( $p = 0.001$ ) al igual que menos tiempo de expulsión ( $p < 0.001$ ) en el grupo de tamsulosina, a pesar de que los cálculos en este grupo eran mucho más grandes (7.2 mm. vs 6.2 mm.). Cabe señalar que no hubo correlación entre el tamaño de los cálculos y el tiempo de expulsión, un hallazgo que quizá pueda atribuirse a la administración concomitante de un corticoide [50]. Las hospitalizaciones, pérdida de días hábiles, medidas auxiliares y cantidad de medicamento de rescate arrojaron resultados muy favorables al grupo de tamsulosina.





**Tabla 1 – Datos de eficacia y seguridad de recientes ensayos aleatorizados y controlados con distintas formulaciones de tratamiento médico expulsivo**

Reference	Blinded	Power calculated	Analgesic therapy	Treatment vs control	Expulsion rate/Sample size (%)	p value	Size range/location	Size mean <sup>v</sup> median	p value	Expulsion time, d (%)	p value	Analgesic dosage	p value	Adverse events leading to cessation	Study duration, d
Al-Ansari et al. 2010	Double	Yes	Diclofenac 75 mg	Tamsulosin 0.4 mg Placebo	41/50 (82) 28/46 (61)	0.02	<10 mm Distal ureter	5.9 6.0	NS	6.4 9.9	<0.05	68 mg 127 mg	0.001	None	28
Ferre et al. 2009 [47]	No	Yes	Ibuprofen plus oxycodone	Tamsulosin 0.4 mg Control <sup>11</sup>	27/35 (77.1) 24/37 (64.9)	NS	<10 mm Distal ureter	3.6 <sup>v</sup>	NS	-	NS	X	NS	None	14
Griwan et al. 2010	No	No	Diclofenac 50 mg	Tamsulosin 0.4 mg Control	27/30 (90) 21/30 (70)	0.04	4-10 mm Distal ureter	6.3 <sup>v</sup> 6.7*	NS	7 (50) 7 (27)	0.001	30 mg 63 mg	0.007	None	28
Hermanns et al. 2009 [46]	Double	Yes	-	Tamsulosin 0.4 mg Placebo	39/45 (86.7) 40/45 (88.9)	NS	≤7 mm Distal ureter	4.1 3.8	NS	7 10	NS	3 7 units	0.011	1	21
Kanekoet et al. 2010	No	No	Diclofenac 50 mg	Tamsulosin 0.2 mg Control	24/31 (77) 17/34 (50)	0.002	X Proximal plus distal ureter	4.6 4.8	NS	14 17	NS	0.50 0.47 units	NS	None	28
Sun et al. 2009 [43]	No	Yes	Indomethacin supplement	Naftopidil 50 mg Control	27/30 (90) 8/30 (27)	0.001	4-15 mm Distal ureter	5.7 5.5	NS	7 6	NS	-	-	None	14
Zehri et al. 2010	No	Yes	Diclofenac 50 mg	Doxazosin 2 mg Control	23/33 (70) 12/32 (38)	0.009	4-7 mm Distal ureter	5.3 5.5*	NS	7 12.5	0.005	7 16 units	0.005	None	28

NS = not significant.

### 3.3 Litotricia por ondas de choque y tratamiento médico expulsivo

Sería razonable suponer que el TME es eficaz después de una LOC por cálculos renales porque los fragmentos tienen que pasar por el uréter. Los datos recopilados de los bloqueadores alfa después de una LOC indicaron que el tratamiento era beneficioso para los cálculos ureterales [36]. Todos los ensayos con tamsulosina de 0.4 mg, doxazosina y terazosina demostraron el beneficio del tratamiento, que indicaba un efecto de clase. Los episodios de cólico o dosis de analgésico en los grupos de bloqueadores alfa eran mucho menos frecuentes en seis [42, 51 - 55] de siete ensayos. Sólo un ensayo con tamsulosina de 0.2 mg después de la litotricia extracorpórea por ondas de choque (LEOC) dio a conocer resultados desfavorables para el grupo de tratamiento, aunque sin marcadas diferencias. No obstante, el tiempo medio hasta la expulsión de cálculos fue muy favorable para el grupo de tratamiento ( $15.7 \pm 6.1$  vs  $35.5 \pm 53.7$ ;  $p = 0.04$ ) [56].

Cuatro estudios de cálculos renales tratados con LEOC, fáciles de obtener, mostraron un efecto beneficioso de los bloqueadores alfa [52, 57 - 59]. Además, el EAC doble ciego de Romics et al. también demostró una tasa de expulsión mucho más alta y disminuyó el tiempo de expulsión con una combinación especial de terpenos (Rowatinex) después de una LEOC [60], examinada en detalle en otras partes de este suplemento. Los bloqueadores alfa también podrían demostrar que son beneficiosos para los cálculos ubicados en el uréter proximal, porque pueden ser mediadores de una reducción de tono de 33% en el uréter proximal [34]. Todos los fragmentos tienen que pasar el uréter distal; por consiguiente, se podría facilitar el paso de cálculos con la disminución del tiempo de expulsión y de episodios de cólico. Es más, los hallazgos indican un efecto beneficioso. Han et al administraron tamsulosina para los cálculos en el uréter superior después de una LEOC y descubrieron un



incremento significativo de la tasa de expulsión y una disminución considerable de las necesidades analgésicas versus el grupo de control [61]. Porpiglia et al. demostraron una tasa de expulsión relativamente más alta para los cálculos en el uréter superior, en comparación con un grupo de control con el que se usó nifedipina en conjunto con un corticoide. La tasa de expulsión en el grupo de tratamiento fue igual para los cálculos en el uréter superior y distal [62]. Sin embargo, un EAC monocéntrico, no ciego, que incluyó cálculos en el uréter proximal de <15 mm, no pudo demostrar un efecto marcado del tratamiento después de una LOC [63].

Al igual que con los pacientes sometidos a TME, el tamaño de los cálculos también podría influir en la eficacia del TME después de una LOC. Algunas observaciones de estudios de LOC indicaban una función coadyuvante de los bloqueadores alfa a la LEOC. Gravina et al. y Bhagat et al. no encontraron ninguna diferencia importante en tasas de ausencia de cálculos con cálculos ureterales de 6-mm a 10-mm, pero con un tamaño de cálculos  $\geq 11$  mm, la diferencia se volvió considerable [52, 57]. Kúpeli et al. informaron de hallazgos similares [64]. La diferencia de tasas de expulsión entre el grupo de tratamiento y de control, con cálculos de <5 mm, no fue significativa. En comparación, las tasas de ausencia de cálculos tratados para los de tamaño >5 mm fueron muy favorables al grupo de tratamiento. En pacientes que recibían nifedipina después de una LEOC, Porpiglia et al. demostraron que no había mayor diferencia entre el tamaño promedio de los cálculos en los pacientes sin cálculos y el tamaño promedio en los que sí tenían (11.8 mm. vs 11.4 mm.). Por el contrario, la diferencia entre el tamaño promedio de los cálculos en los pacientes sin cálculos y el tamaño promedio en los que sí tenían era bastante grande en el grupo de control (8.8 mm. vs 11.5 mm.;  $p = 0.002$ ), lo que indicaría que se facilitó el paso de los cálculos más grandes en el grupo de nifedipina [62].

### **3.4 Reacciones adversas en el tratamiento médico expulsivo**

Era poco común que las reacciones adversas (RA) condujeran a que los pacientes abandonaban el tratamiento, las que eran reversibles después de la suspensión del medicamento. Es probable que las tasas de abandono fueran bajas en ensayos en los que se había excluido previamente a pacientes propensos a desarrollar efectos secundarios de los medicamentos usados. (p. ej. pacientes hipotensos) [6, 49, 65]. Es posible que la inclusión de diversos medicamentos para el tratamiento estándar o esteroides agregados al grupo de tratamiento expliquen otras RA, aunque un tratamiento de corticoides por 10 días sólo parece estar asociado con un perfil bajo de RA.

### **3.5 Rentabilidad del tratamiento médico expulsivo**

Bensalah et al. llevaron a cabo una evaluación detallada de la rentabilidad del TME, en comparación con el tratamiento conservador para cálculos en el uréter distal en cinco países [66]. Los cálculos se basaron en la relación de riesgos acumulados (RR: 1.43; 95% intervalo de confianza, 1.29 – 1.85) que Hollingsworth et al. dieran a conocer [67]. Se supuso que los casos sin resultados exitosos se habían sometido a una ureteroendoscopia, la que según se había comprobado en la mayoría de los países investigados, incluyendo Estados Unidos, era más económica que la LEOC para el tratamiento de cálculos ureterales en cualquier ubicación [68]. Sin embargo, algunas limitaciones obvias pero inevitables de cualquier análisis de costos son las variaciones intra e internacionales en el grado de reembolso y subsidio de los servicios y costos farmacéuticos.

## **4. Conclusiones**

La observación con evaluaciones periódicas es una opción para pacientes a los que se acaba de diagnosticar cálculos ureterales <10 mm y cuyos síntomas están controlados. A los pacientes se les puede ofrecer un TME apropiado para facilitar el paso de los cálculos. No hay pruebas de que el TME reduzca otras necesidades analgésicas y acelere el paso espontáneo de cálculos ureterales <10 mm, al igual que de los fragmentos de cálculos renales producidos por la LOC. Es menos probable que aumente la tasa de pacientes sin cálculos después del TME por la alta tasa de expulsiones espontáneas de cálculos de menor tamaño. Las pruebas indican que se puede recomendar el TME como una opción eficaz de tratamiento; sin embargo, siguen necesitándose ensayos aleatorizados, controlados con placebo, a gran escala e investigaciones de nuevas y prometedoras sustancias para definir mejor el futuro y optimizar la función del TME.

### **Conflictos de interés**

En los últimos años, el autor ha recibido honorarios por consultorías y conferencias de Rowa Pharmaceuticals.



## Apoyo financiero

Ninguno

## Referencias

- [1] Hübner WA, Irby P, Stoller ML. Natural history and current concepts for the treatment of small ureteral calculi. *Eur Urol* 1993;24:172-6.
- [2] Miller OF, Kane CJ. Time to stone passage for observed ureteral calculi: a guide for patient education. *J Urol* 1999;162:688-90, discussion 690-1.
- [3] Dal Moro F, Abate A, Lanckriet GR, et al. A novel approach for accurate prediction of spontaneous passage of ureteral stones: support vector machines. *Kidney Int* 2006;69:157-60.
- [4] Preminger GM, Tiselius H-G, Assimos DG, et al., American Urological Association Education and Research, Inc. European Association of Urology. 2007 guideline for the management of ureteral calculi. *Eur Urol* 2007;52:1610-31.
- [5] Hertle L, Nawrath H. Calcium channel blockade in smooth muscle of the upper urinary tract I: effects on depolarization-induced activation. *J Urol* 1984;132:1265-9.
- [6] Borghi L, Meschin T, Atamo F, et al. Nifedipine and methylprednisolone in facilitating ureteral stone passage: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Urol* 1994;152:1095-8.
- [7] Sahin A, Erdemli I, Bakkaloglu M, Ergen A, Basar I, Remzi D. The effect of nifedipine and verapamil on rhythmic contractions of human isolated ureter. *Arch Int Physiol Biochim Biophys* 1993;101:245-7.
- [8] Hieble JP, Bylund DB, Clarke DE, et al. International Union of Pharmacology. X. Recommendations for nomenclature of alpha1-adrenoceptors: Consensus Update. *Pharmacol Rev* 1995;47:267-70.
- [9] Sigala S, Dellabella M, Milanese G, et al. Evidence for the presence of alpha1-adrenoceptor subtypes in the human ureter. *Neurourol Urodynam* 2005;24:142-8.
- [10] Itoh Y, Kojima Y, Yasui T, Tozawa K, Sasaki S, Kohri K. Examination of alpha 1 adrenoceptors subtypes in the human ureter. *Int J Urol* 2007;14:749-53.
- [11] Uberti MA, Hall RA, Minneman KP. Subtype-specific dimerization of alpha 1-andrenoceptors: effects on receptor expression and pharmacological properties. *Mol Pharmacol* 2003;64:1379-90.
- [12] Ahmad M, Chaughtai MN, Kahn FA. Role of prostaglandin synthesis inhibitors in the passage of ureteric calculus. *J Pak Med Assoc* 1991;41:268-70.
- [13] Holmlund D, Hassler O. A method of studying the ureteral reaction to artificial concretions. *Acta Chir Scand* 1965;130:335-43.
- [14] Yamagushi K, Minei S, Yamazachi T, Kayah, Okada K. Characterization of ureteral lesions associated with impacted stones. *Int J Urol* 1999;6:281-5.
- [15] Worster A, Richards C. Fluids and diuretics for acute ureteric colic. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, CD004926.
- [16] Tiselius HG, Aronsen T, Bohgard S, et al. Is High diuresis an important prerequisite for successful SWL-disintegration of ureteral stones? *Urol Res* 2010;38:143-6.
- [17] Mastrangelo D, Wisard M, Rohner S, Leisinger H, Iselin CE. Diclofenac and NS-398, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, decrease agonist induced contractions of the pig isolated ureter. *Urol Res* 2000;28:376-82.
- [18] Jerde TJ, Calamon-Dixon JL, Bjorling DE, Nakada SY. Celecoxib inhibits ureteral contractility and prostanoid release. *Urology* 2005;65:185-90.
- [19] Laerum E, Ommundsen OE, Gronseth JE, Christiansen A, Fagertun HE. Oral diclofenac in the prophylactic treatment of recurrent renal colic. A double-blind comparison with placebo. *Eur Urol* 1995;28:108-11.



- [20]Phillips E, Hinck B, Pedro R, et al. Celecoxib in the management of acute renal colic: a randomized controlled clinical trial. *Urology* 2009;74:994-9.
- [21]Lee CB, Ha US, Lee SJ, Kim SW, Cho YH. Preliminary experience with a terpene mixture versus ibuprofen for treatment of category III chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *World J Urol* 2006;24:55-60.
- [22]Djaladat h, Mahouri K, Khalifeh Shoostary F, Ahmadih A. Effect of Rowatinex on calculus clearance after extracorporeal shock wave lithotripsy. *Urol J* 2000;6:9-13.
- [23]Zwergel U, Felgner J, Rombach H, Zwergel TH. Aktuelle Konservative Behandlung einer Nierenkolik: Stellenwert der Prostaglandinsynthesehemmer., *Der Schmerz* 1998;12:112-7.
- [24]HolmlundD, Sjödin JG. Treatment Of ureteral colic with indomethacin. *J Urol* 1978; 120:676-7.
- [25]Schneider T, Fettscher C, Krege S, Michel MC. Signal transduction underlying carbachol-induced contraction of human urinary bladder. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;309:1148-53.
- [26]Holdgate A, Pollock T, Systematic review of the relative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids in the treatment of acute renal colic. *BMJ* 2004;328(7453): 1401-4.
- [27]Edwards JE, Meseguer F, Faura C, Moore RA, McQuay HJ. Single dose dipyron for acute renal colic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2002, CD003867.
- [28]Kühn R, Ückert S, Stief CG, et al. Relaxation of human ureteral smooth muscle in vitro by modulation of cyclic nucleotide-dependent pathways. *Urol Res* 2000;28:110-5.
- [29]Gratzke C, Ückert S, Reinch O, et al. PDE-5 –Inhibitoren :EinneuerTherapieansatz in der Behandlung der Harnleiterkolik? *Der Urologe* 2007;46:1219-23.
- [30]Snir N, Moskovitz B, Nativ O, et al. Papaverine hydrochloride for the treatment of renal colic: an old drug revisited-a prospective randomized study. *J Urol* 2008;179:1411-4.
- [31]Yencilek F, Aktas C, Goktas C, Yilmaz C, Yilmaz U, Sarica K. Role of papaverine Hydrochloride administration in patients with intractable renal colic: randomized prospective trial. *Urology* 2008;72:987-90.
- [32]Mikkelsen AL, Meyhoff HH, Lindahl F, Christensen J. The effect of hydroxyprogesterone on ureteral stones. *Int Urol Nephrol* 1988; 20:257-60.
- [33]Salemi M, Fouladi Mehr M, Shiery H, et al. Does methylprednisolone acetate increase the success rate of medical therapy for passing distal ureteral stones? *Eur Urol Suppl* 2005;4(3):25.
- [34]Davenport K, Timoney A, Keeley FX. Effect on smooth muscle relaxant drugs on proximal human ureteric activity in vivo: a pilot study. *Urol Res* 2007;35:207-13.
- [35]Davenport K, Timoney A, Keeley FX. A comparative in vitro study to determine the beneficial effect of calcium-channel and alpha(1)-adrenoceptor antagonism on human ureteric activity. *BJU Int* 2006;98:651-5.
- [36]Seitz C, Liatsaikos E, Porpiglia F, Tiselius H-G, Zwergel U. Medical therapy to facilitate the passage of Stones: what is the evidence? *Eur Urol* 2009;56:455-71.
- [37]Yilmaz E, Batislam E, Basar MM, Tuglu D, Ferhat M, Basar H, The comparison and efficacy of 3 different  $\alpha_1$  adrenergic blockers for distal ureteral stones. *J Urol* 2005;173:2010-2.
- [38]Ukhal MI, Malomuzh OI, Strashny V. Administration of doxazosin for speedy elimination of stones from lower section of ureter. *Eur Urol* 1999;35 (Suppl):4-6.
- [39]Mohseni MG, Hosseini SR, Alizadeh F. Efficacy of terazosin as a facilitator agent for expulsion of the lower ureteral stones. *Saudi Med J* 2006;27:838-40.
- [40]Ayubov B, Arustamov D, Mukhtarov S. Efficacy of doxazosin in the management of ureteral stones. *Eur Urol Suppl* 2007;6:114.





- [41] Liatsikos EN, Katsakiori PF, Assiakopoulos K, et al. Doxazosin for the management of distal-ureteral stones. *J Endourol* 2007;21:538-41.
- [42] Mukhtarov S, Turdiev A, Fozilov A, et al. Using doxazosin for distal ureteral stone clearance with or without shockwave lithotripsy. *Eur Urol Suppl* 2007;6:216.
- [43] Sun X, He L, Ge W, Lv J. Efficacy of selective alpha1D-blocker naftopidil as medical expulsive therapy for distal ureteral stones. *J Urol* 2009;181:1716-20.
- [44] Pedro RN, Hinck B, Hendlin K, Feia K, Canales BK, Monga M. Alfuzosin stone expulsion therapy for distal ureteral calculi: a double-blind, placebo controlled study. *J Urol* 2008;17:2244-7, discussion 2247.
- [45] Vincendeau S, Bellissant E, Bansalah K, et al. Lack of efficacy of tamsulosin in the treatment of distal ureteral stones. *Eur Urol Suppl* 2008;7:149.
- [46] Hermanns T, Sauermann P, Rufibach K, Frauenfelder T, Sulser T, Strebel RT. Is there a role for tamsulosin in the treatment of distal ureteral stones of 7 mm or less? Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2009;56:407-12.
- [47] Ferre RM, Wasielewski JN, Strout TD, Perron AD. Tamsulosin for ureteral stones in the emergency department: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med* 2009;54:432-9.
- [48] Keshvary M, Taghavi R, Arab D. The effect of tamsulosin and nifedipine in facilitating juxtavesical stones' passage. *Med JMashhad University Med Sci* 2006;48:425-30.
- [49] Porpiglia F, Ghignone G, Fiori C, Fontana D, Scarpa RM. Nifedipine versus tamsulosin for the management of lower ureteral stones. *J Urol* 2004;172:568-71.
- [50] Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G. Randomized trial of the efficacy of tamsulosin, nifedipine and phloroglucinol in medical expulsive therapy for distal ureteral calculi. *J Urol* 2005;174:167-72.
- [51] Gravas S, Tzortzis V, Karatzas A, Oeconomou A, Melekos MD. The use of tamsulosin as adjunctive treatment after ESWL in patients with distal ureteral stone: do we really need it? Results from a randomized study. *Urol Res* 2007;35:231-5.
- [52] Gravina GL, Costa AM, Ronchi P. Tamsulosin treatment increases clinical success rate of single extracorporeal shock wave lithotripsy of renal stones. *Urology* 2005;66:24-8.
- [53] Han MC, Park YY, Shim BS. Effect of tamsulosin on the expectant treatment of lower ureteral stones. *Korean J Urol* 2006;47:708-11.
- [54] Resim S, Ekerbicer HC, Cifci A. Role of tamsulosin in treatment of patients with steinstrasse developing after extracorporeal shock wave lithotripsy. *Urology* 2005;66:945-8.
- [55] Shaaban Alaa M, Barsoum Nady M, Sagheer Gamal A, Ahmed Z. Is there a role for alpha blocker after SWL for renal and upper ureteral stones? *J Urol* 2008;179:A1459.
- [56] Kobayashi M, Naya Y, Kino M. Low dose tamsulosin for Stone expulsion after extracorporeal shock wave lithotripsy: efficacy in Japanese male patients with ureteral stone. *Int J Urol* 2008;15:495-8.
- [57] Bhagat SK, Chacko NK, Kekre NS, Gopalakrishnan G, Antonisamy B, Devasia A. Is there a role for tamsulosin in shock wave lithotripsy for renal and ureteral calculi? *J Urol* 2007;177:2185-8.
- [58] Naja V, Agarwal MM, Mandal AK, et al. Tamsulosin facilitates earlier clearance of Stone fragments and reduces pain after shockwave lithotripsy for renal calculi: results from an open-label randomized study. *Urology* 2008;72:1006-11.
- [59] Hussein MM. Does tamsulosin increase stone clearance after shockwave lithotripsy of renal stones? A prospective, randomized controlled study. *Scand J Urol Nephrol* 2010;44:27-31.



- 60] Romics I, Siller G, Kohnen R, Mavrogenis S, Varga J, Holman E. Improving stone clearance after extracorporeal shock wave lithotripsy in urolithiasis patients by a special terpene combination (Rowatinex®): results of a placebo-controlled, randomized trial. *Eur Urol Suppl* 2010;9:819-25.
- [61] Han MC, Jeong WS, Shim BS. Additive expulsion effect of tamsulosin after shock wave lithotripsy for upper ureteral stones. *Korean J Urol* 2006;47:813-7.
- [62] Porpiglia F, Destefanis P, Fiori C, Scarpa RM, Fontana D. Role of adjunctive medical therapy with nifedipine and deflazacort after extracorporeal shock wave lithotripsy of ureteral stones. *Urology* 2002;59:835-8.
- [63] Agarwal MM, Naja V, Singh SK, et al. Is there an adjunctive role of tamsulosin to extracorporeal shockwave lithotripsy for upper ureteric stones: results of an open label randomized nonplacebo controlled study. *Urology* 2009;74:989-92.
- [64] Küpeli B, Irkilata L, Gürocak S, et al. Does tamsulosin enhance lower ureteral stone clearance with or without shock wave lithotripsy? *Urology* 2004;64:1111-5.
- [65] Porpiglia F, Destefanis P, Fiori C, Fontana D. Effectiveness of nifedipine and deflazacort in the management of distal uréter stones. *Urology* 2000;56:579-82.
- [66] Bensalah K, Pearle M, Lotan Y. Cost-effectiveness of medical expulsive therapy using alpha-blockers for the treatment of distal ureteral stones. *Eur Urol* 2008;53:411-9.
- [67] Hollingsworth JM, Rogers MA, Kaufman SR, et al. Medical therapy to facilitate urinary stone passage: a meta-analysis. *Lancet* 2006;368:1171-9.
- [68] Lotan Y, Cadeddu JA, Paerle MS. International Comparison of cost effectiveness of medical management strategies for nephrolithiasis. *Urol Res* 2005;33:223-30.



## Preclinical and Clinical Overview of Terpenes in the Treatment of Urolithiasis (Estudio preclínico y clínico de terpenos para el tratamiento de urolitiasis)

Thorsten Bach \*

Asklepios Hospital Barmbek, Departamento de Urología, Ruebenkamp 220, 2291 Hamburgo, Alemania

### Información sobre el

#### Artículo

#### Palabras clave

Urolitiasis

Terpenos

Rowatinex

Tratamiento médico

Tratamiento expulsivo

Litotricia por ondas de choque

### Resumen

**Contexto:** El uso de apoyo farmacéutico para el tratamiento de expulsión espontánea de cálculos o eliminación de fragmentos después de una litotricia por ondas de choque (LOC) es un tratamiento médico estándar en la práctica diaria de la urología. Además de tamsulosina y antagonistas de canales de calcio, se recomienda el uso de productos biológicos como las combinaciones de terpenos para promover la expulsión de cálculos.

**Objetivo:** Resumir la literatura que trata sobre el uso de combinaciones de terpenos para el tratamiento farmacéutico de la urolitiasis.

**Adquisición de evidencia:** El manuscrito se basa en una ponencia presentada en un simposio sobre "Terpenos para el tratamiento de urolitiasis", que se celebró en Düsseldorf, Alemania en 2010. Se obtuvieron los datos de publicaciones seleccionadas críticamente.

**Síntesis de la evidencia:** Rowatinex es una combinación de siete terpenos obtenidos de fuentes naturales. Los efectos farmacéuticos de este compuesto son diuréticos, espasmolíticos, antibacterianos e hipéremicos; por consiguiente, se considera que Rowatinex es un medicamento valioso para el tratamiento de urolitiasis. A pesar de que la disponibilidad clínica de Rowatinex es de vieja data, con >50 años de presencia en el mercado, no se cuenta con muchas publicaciones disponibles a pesar de que fueron publicados cuatro ensayos abiertos controlados y cinco ensayos aleatorios prospectivos. La mayoría de estas publicaciones muestra resultados favorables a Rowatinex en comparación con el placebo, en términos de tasa de expulsión de cálculos y expulsión de fragmentos después de una LOC. Rowatinex parece tener un buen perfil de seguridad, con poca incidencia de reacciones adversas, en su mayoría de naturaleza gastroenterológica.

**Conclusiones:** La combinación de siete terpenos obtenidos de fuentes naturales que ofrece Rowatinex parece tener el potencial de promover y acelerar la expulsión de cálculos en el tratamiento primario de urolitiasis, al igual que la eliminación de fragmentos después de una LOC. De este modo, Rowatinex muestra resultados superiores a los del placebo en la mayoría de los estudios publicados. No obstante, sigue pendiente la realización de ensayos aleatorizados a gran escala para comparar los efectos de Rowatinex con los de tamsulosina y antagonistas de canales de calcio.

\*Asklepios Hospital Barmbek, Departamento de Urología, Ruebenkamp 220, 2297 Hamburgo, Alemania  
Tel. +49 40 1818 8282 62; Fax +49 40 1818 8298 29  
Correo electrónico: t.bach@asklepios.com

## 1. Introducción

La vigilancia activa como tratamiento para obtener el paso espontáneo de cálculos, ya sea después de una litotricia por ondas de choque (LOC) o como tratamiento primario, es una opción aceptada para pacientes con síntomas controlados, funciones renales no disminuidas y sin síntomas de infección. Si este tratamiento se complementa con tratamiento médico expulsivo farmacológico pueden mejorar las tasas de ausencia de cálculos y



los síntomas durante el paso de los cálculos. Los agentes bloqueadores alfa adrenérgicos y los antagonistas de canales de calcio, en particular, han demostrado eficacia en estudios aleatorizados controlados [1 - 7]. Otra combinación con antiinflamatorios no esteroideos y espasmolíticos puede mejorar aún más el paso de cálculos [1, 3, 8]. Se ha recomendado el uso de combinaciones de terpenos derivados de aceites esenciales de fuentes naturales para mejorar las tasas de ausencia de cálculos y los síntomas durante el paso de cálculos en pacientes con urolitiasis. Este artículo resume la literatura que se ha publicado sobre el uso de combinaciones de terpenos en el tratamiento de urolitiasis.

## 2. Adquisición de evidencia

Este estudio se basó en una ponencia expuesta en el simposio sobre “Terpenos para el tratamiento de urolitiasis”, que se celebró en Düsseldorf, Alemania el 21 de septiembre de 2010. Los datos se obtuvieron de publicaciones seleccionadas críticamente.

## 3. Síntesis de la evidencia

### 3.1 Terpenos

Los terpenos son componentes de aceites esenciales frecuentes en muchas plantas. En general, los terpenos representan un grupo heterogéneo de sustancias químicas formadas a partir de hidrocarburos. Las variaciones en compuestos químicos adicionales, como alcoholes, aldehídos o cetonas (terpenoides), definen las variaciones de distintos compuestos de terpenos.

El componente básico de todos los terpenos es el hidrocarburo isopreno ( $C_5H_8$ ) y se obtiene la clasificación según el número de unidades de isopreno (p. ej. monoterpenos, que llevan dos unidades de isopreno). A pesar de otros efectos, los terpenos son conocidos por sus efectos diuréticos, antibacterianos, espasmolíticos e hiperémicos. Por consiguiente, los terpenos pueden tener potencial para usarlos en el tratamiento médico de patologías del tracto urinario, como la litiasis urinaria.

### 3.2 Antecedentes farmacológicos de combinaciones de terpenos para el tratamiento de urolitiasis

Rowatinex (ROWA Pharmaceuticals Ltd., Bantry, Co. Cork, Irlanda) es un producto médico que contiene una combinación de siete terpenos obtenidos de fuentes naturales (pineno 31%, canfeno 15%, borneol 10%, anetol 4%, fenchona 4% y cineol 3%). Debido a los efectos farmacológicos de estos terpenos, se cree que Rowatinex tiene efectos beneficiosos en la gestión conservadora de cálculos y en apoyo al tratamiento médico expulsivo.

Los efectos farmacológicos de Rowatinex están definidos por cada terpeno utilizado en esta formulación (Tabla 1). Cipriani y colaboradores describen los efectos antibacterianos de Rowatinex, entre los que destacan los pinenos como la sustancia antibacteriana más potente, seguida de borneol y fenchona [14].

Varios grupos mostraron actividad espasmolítica de terpenos en múltiples estudios de modelos animales. Se demostró actividad espasmolítica (segmentos intestinales) en cobayos, conejos (también con segmentos aórticos) y gatos [15 - 17]. Además, tanto Geinitz [18] como Stern y Vulkcevic [17] lograron demostrar acción hiperémica ya en 1956 y 1960, respectivamente.

**Tabla 1 – Efectos farmacológicos de terpenos**

Terpenos	Efectos farmacológicos
Pineno	Diurético, antibacteriano
Canfeno	Hiperémico, colerético, antibacteriano, espasmolítico
Borneol	Colerético, vasodilatador, antibacteriano, analgésico, espasmolítico
Anetol	Diurético, antiinflamatorio, antibacteriano, colerético, hiperémico
Cineol	Antibacteriano, espasmolítico
Fenchona	Antibacteriano



Debido a que los terpenos son sustancias solubles en lípidos, los componentes de Rowatinex son rápidamente absorbidos después de su ingestión oral, metabolizados y excretados sobre todo en la orina, y sólo en menor medida en las heces. Los estudios de roedores asociados con pinenos han indicado que los hidrocarburos en esta categoría química participan en vías similares de absorción, metabolismo de metabolitos polares oxigenados y excreción [19]. Kohlert et al. [20] también investigaron la absorción y excreción de terpenos. Los autores lograron demostrar un incremento rápido de los niveles de plasma de terpenos en pinenos, canfor y limonenos después de su aplicación dérmica en sujetos humanos, mientras que la mayoría de metabolitos fue excretada por orina.

Se creía que los terpenos tenían un uso potencial en la patología del tracto urinario, sobre todo en la urolitiasis, por los efectos farmacológicos descritos. En 1954, se introdujo Rowatinex en Europa y desde entonces se ha lanzado al mercado en >60 países de todo el mundo. Según el volumen de ventas indicado por el fabricante, se administra un promedio de 1.5 millones de cápsulas de Rowatinex al año, lo que muestra la amplia distribución de esta sustancia.

### **3.3 Rowatinex en el tratamiento de urolitiasis**

A pesar de que la introducción de Rowatinex en el tratamiento conservador de urolitiasis fue hace mucho tiempo, el número de estudios publicados es manejable. Además, se ha publicado un buen número de informes de caso, incluyendo datos de 1,095 pacientes; sin embargo, por la naturaleza de estos informes de caso (variaciones en las dosis, formulaciones e indicaciones) y las escasas posibilidades de comparar los resultados, se omiten los informes de caso de un análisis más a fondo en esta visión general. En las siguientes secciones, se resumen los ensayos abiertos controlados ( $n = 4$ ) y aleatorizados prospectivos ( $n = 5$ ) para caracterizar los efectos de Rowatinex en el tratamiento de la litiasis urinaria.

### **3.4 Estudios abiertos controlados**

En 1959, Asai et al. [21] publicaron un informe inicial en el que resumían los resultados de 24 pacientes tratados con Rowatinex por urolitiasis. En su informe, los autores registran la expulsión espontánea de cálculos en 14 de los 24 (58.3%) pacientes y mejoría de los síntomas en 21 (87.5%). Nueve de los 14 pacientes expulsaron sus cálculos dos semanas después de haber empezado el tratamiento y otros 12 mostraron considerable migración de cálculos. Todos los cálculos expulsados medían <0.9 cm. Los autores concluyeron que Rowatinex podía ser un apoyo eficaz para el tratamiento médico de expulsión. En 1961, Hammer y Rothe [22] publicaron un informe sobre 50 pacientes tratados con Rowatinex por cálculos radiológicamente comprobados en el uréter distal o pelvis renal. El tratamiento duró más de 6 meses en todos los pacientes y terminó con la eliminación espontánea de cálculos en 37 (74%) de los 50, mientras que 43 (86%) indicaron que sus síntomas habían mejorado.

Stiller et al. [22] fueron los primeros en evaluar el efecto de Rowatinex en las tasas de ausencia de cálculos en pacientes que se sometieron a una LEOC. En su estudio, 50 pacientes (28 hombres y 22 mujeres) recibieron tratamiento con cápsulas de Rowatinex tras una LEOC sin complicaciones por cálculos renales y ureterales. El tratamiento estuvo acompañado de mayor ingesta de fluidos para garantizar un volumen diario de orina de >2.5 l. Los criterios de inclusión en este estudio eran cálculos de tamaño >20 mm, sin obstrucción del tracto urinario y sin antecedentes de intervenciones desobstructivas como la colocación de un catéter doble J o catéter de nefrostomía. Todos los pacientes tomaron cápsulas de Rowatinex (tres veces al día) por 28 días después de la LEOC y se les dio seguimiento el día 1, 14 y 28 después del tratamiento. Antes del tratamiento, el 89.2% de los casos mostraba cálculos en la pelvis renal y los cálices, y el 10.8% en la parte superior y media del uréter. El 86% de los cálculos medía <10 mm y los demás tenían un tamaño que variaba entre 10 mm y 20 mm. Todos los pacientes se sometieron a una sesión de LEOC, con un número medio de ondas de choque de 1,841 (rango: 1,000-3,000). Según los autores, el 84% de los pacientes empezaron a eliminar fragmentos de cálculos desde el primer día después del tratamiento. En general, el 60% de los pacientes mostró ausencia de cálculos el día 14 y el día 28 se consideró que el 82% ya no tenía cálculos. Entre los pacientes con cálculos residuales, ocho mostraron fragmentos <5 mm, ubicados sobre todo en los cálices medio e inferior y uno tenía un cálculo residual >5 mm en el cáliz medio. Asimismo, los autores examinaron los síntomas, en especial la reducción del dolor



medido con la escala visual analógica, y pudieron mostrar que los síntomas se habían reducido con un total de 94% pacientes sin dolor a los 28 días de la intervención.

### 3.5 Ensayos prospectivos, aleatorizados: Rowatinex para la expulsión de cálculos ureterales

Se llevaron a cabo cinco ensayos controlados, aleatorizados, para investigar la eficacia de Rowatinex en ayudar a la eliminación espontánea de cálculos como primera opción de tratamiento o después de una LEOC (Tabla 2).

Tabla 2. Resumen de ensayos prospectivos, aleatorizados

	Primary end point	Group of randomization	No. of patients (male: female)	Age, yr	Stone diameter, mm	Treatment duration, days, n (range)	Success rate, n (%)	Side effects
Mukamel et al. [10]	Stone expulsion rate in ureteric calculi	Rowatinex	23 (20:3)	45 (26-74)	5.2 (1-12)	10.8 (1-21)	18/23 (78)	n = 6 (mild nausea)
		Placebo	17 (12:5)	40 (20-53)	2.5 (1-7)	11.7 (2-21)	9/17 (52)	None
Engelstein et al. [9]	Stone expulsion rate in ureteric calculi	Rowatinex	43 (38:5)	44 (26-74)	4.0 (1-12)	Approximately 14 (NR)	35/43 (81)	n = 7 (mild nausea)
		Placebo	44 (34:10)	48 (26-75)	2.6 (0.5-7)	Approximately 14 (NR)	26/44 (59)	None
Aldemir et al. [24]	Stone expulsion rate in distal ureteric calculi <10 mm	Rowatinex	30 (17:13)	46.5 (22-76)	6.8 (3-10)	6 (NR)	13/30 (43.3)	None
		Tamsulosin	31 (22:9)	42.2 (22-75)	6.7 (4-10)	3.5 (NR)	25/31 (80.6)	None
		Diclofenac	29 (19:10)	43.5 (18-71)	6.6 (4-10)	7 (NR)	11/29 (37.9)	None
Djaladat et al. [25]	Fragment expulsion rate after SWL	Rowatinex	50 (30:20)	38.3 ± 16.4	NR (10-20)	28 (NR)	Day 14: 9/50 (18) Day 28: 12/50 (24)	None
		Placebo	50 (29:21)	40.9 ± 14	NR (10-20)	28 (NR)	2/50 (4) 9/50 (18)	None
Romics et al. [26]	Fragment expulsion rate after SWL	Rowatinex	106 (62:44)	51 (18-82)	6.5-7.0 (2-19)	98 (NR)	53/66 (80.3)	n = 7 (diarrhea [3x], headache, vertigo, nausea, vomiting)
		Placebo	98 (53:45)	48 (18-78)	6.5-8.0 (3-20)	98 (NR)	41/74 (55.4)	n = 2 (diarrhea)

NR = not reported; SWL = shock wave lithotripsy.  
Patients with complete 98-d follow-up.

En 1987, Mukamel et al. [10] fueron los primeros en investigar los efectos de Rowatinex en la eliminación espontánea de cálculos a través de un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego. En el estudio participaron cuarenta pacientes remitidos al centro de los autores con cólico renal agudo y evidencia confirmada de cálculos ureterales. Después de la aleatorización, se dio seguimiento a los pacientes para la expulsión de cálculos. Los autores pudieron mostrar tasas de éxito mucho más altas en el grupo Rowatinex que en el grupo placebo (78% vs 52%) después de tres semanas de tratamiento, a pesar de cálculos de mayor diámetro en el grupo tratado con Rowatinex (5.2 vs 2.5 mm). Al comparar pacientes con cálculos  $\geq 3$  mm, las tasas de expulsión fueron de 61% versus 28% a favor del grupo Rowatinex.

En 1992, Engelstein y colaboradores presentaron un estudio confirmatorio sobre la investigación antes mencionada [9]. En esta observación incluyeron a 87 pacientes y los asignaron aleatoriamente a un grupo placebo y a otro tratado con Rowatinex. El diámetro medio de los cálculos era, otra vez, mayor en el grupo Rowatinex (4

mm vs 2.6 mm). Al contar con este respaldo de sus primeros resultados, Engelstein et al. pudieron demostrar tasas mucho más altas de expulsión de cálculos en el grupo Rowatinex (81% vs 59%,  $p < 0.05$ ). Engelstein et al. también dieron a conocer datos sobre reacciones adversas que mostraban buena tolerancia a Rowatinex. Un total de siete pacientes experimentaron náuseas o dolor abdominal leve.

Aldemir et al. [24] presentaron resultados de referencia controlada. Noventa pacientes con cálculos  $< 10$  mm en el uréter distal fueron asignados aleatoriamente a tres grupos para comparar la tasa de eficacia y expulsión espontánea de cálculos entre tamsulosina, Rowatinex y diclofenac. Con datos demográficos y tamaño de cálculos comparables en los tres grupos, la tasa de expulsión de cálculos fue mucho más alta en el grupo de tamsulosina que en el de Rowatinex y/o diclofenac (80.6% vs 43.3% vs 37.9%,  $p = 0.002$  y  $p = 0.001$ , respectivamente). Además, el tiempo medio transcurrido hasta la eliminación de cálculos fue más corto y la necesidad de otros analgésicos se redujo en el grupo de tamsulosina. No se detectó ninguna diferencia marcada en términos de incidencia de cólico renal o ureteral entre los tres grupos.

### 3.6 *Rowatinex después de la litotricia por ondas de choque*

Dos ensayos aleatorizados, controlados y prospectivos investigan los efectos de Rowatinex en las tasas de paso y ausencia de cálculos después de una LOC. En 2009, Djaladat et al. [25] informaron de una serie de 100 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a un grupo Rowatinex y un grupo placebo después de una LOC sin complicaciones. Todos los pacientes fueron tratados por cálculos renales que medían entre 10 mm y 20 mm. Se había dado seguimiento a la expulsión de cálculos en estos pacientes a intervalos después de 14 y 28 días. Aunque la tasa global de ausencia de cálculos era comparable entre los dos grupos después de 28 días, en los pacientes que recibieron Rowatinex parecía haberse acelerado el paso de cálculos. Después de dos semanas, se consideró que sólo un 4% de los pacientes del grupo de control estaban sin cálculos, mientras que el 18% del grupo de Rowatinex había eliminado sus fragmentos por completo ( $p = 0.02$ ). Los autores concluyeron que a pesar de que carece de algunas ventajas en cuanto a la ausencia global de cálculos, el tratamiento con Rowatinex puede acelerar la expulsión.

Romics et al. [26] publicaron hace poco un ensayo aleatorizado prospectivo de  $> 200$  pacientes que recibieron LOC y tratamiento auxiliar postoperatorio para eliminar cálculos con Rowatinex y el placebo. Este grupo encontró tasas mucho más altas de pacientes sin cálculos en el grupo Rowatinex en un intervalo de 12 semanas. Las complicaciones y reacciones adversas eran comparables en ambos grupos.

## 4. Conclusiones

Rowatinex es una combinación de siete aceites esenciales de fuentes naturales (terpenos). Debido a la naturaleza farmacológica de los terpenos utilizados, Rowatinex se usa como medicamento complementario en la gestión conservadora de cálculos y el tratamiento médico expulsivo. A pesar de su introducción al mercado desde 1954, sólo hay un pequeño número de estudios sobre eficacia y tolerancia. La mayoría de los informes publicados sobre la eficacia de Rowatinex son informes de caso y difícilmente comparables debido a la variación de indicaciones. En los últimos 23 años se ha publicado un total de cinco ensayos aleatorizados y controlados. Cuatro de estos ensayos muestran la superioridad de pacientes tratados con Rowatinex sobre el placebo, en términos de tasas de ausencia de cálculos en la gestión conservadora de cálculos o en el tratamiento expulsivo de cálculos después de una LOC, en conjunto con buena tolerancia. Rowatinex parece contribuir a que la expulsión de cálculos sea más rápida y eficiente, sobre todo después de una LOC. Sin embargo, hace falta llevar a cabo ensayos a gran escala para comparar Rowatinex no sólo con el placebo sino también con promotores farmacológicos alternativos de la expulsión de cálculos (p. ej. tamsulosina).

### Apoyo financiero

La publicación de esta reseña contó con el apoyo de ROWA Wagner GmbH & Co. KG, Alemania.

### Conflicto de intereses

El autor ha recibido honorarios por consultorías y conferencias de Rowa Pharmaceuticals.



## Referencias

- [1] Preminger GM, Tiselius H-G, Assimos DG, et al. 2007 guideline for the management of ureteral calculi. *Eur Urol* 2007;52:1610-31.
- [2] Hollingsworth JM, Rogers MA, Kaufman SR, et al. Medical therapy to facilitate urinary stone passage: a meta-analysis. *Lancet* 2006;68:1171-9.
- [3] Micali S, Grande M, Sighinolfi MC, De Stefani S, Bianchi G. Efficacy of expulsive therapy using nifedipine or tamsulosin, both associated with ketoprofen, after shock wave lithotripsy of ureteral stones. *Urol Res* 2007;5:133-7.
- [4] Sowter SJ, Tolley DA The management of ureteric colic. *Curr Opin Urol* 2006;6:71-6.
- [5] Porpiglia F, Ghignone G, Fiori C, Fontana D, Scarpa RM. Nifedipine versus tamsulosin for the management of lower ureteral stones. *J Urol* 2004;72:568-71.
- [6] Losek RL, Mauro LS. Efficacy of tamsulosin with extracorporeal shock wave lithotripsy of passage of renal and ureteral calculi. *Ann Pharmacother* 2008;42:692-7.
- [7] Arrabal-Martin M, Fernandez-Rodriguez A, Arrabal-Polo MA, Garcia-Ruiz MJ, Zuluaga-Gomez A. Extracorporeal renal lithotripsy : evaluation of residual lithiasis treated with thiazides. *Urology* 2006; 68:956-9.
- [8] Beach MA, Mauro LS. Pharmacological expulsive treatment of ureteral calculi. *Ann Pharmacother* 2006;40:1361-8.
- [9] Engelstein D, Kahan E, Servadio C. Rowatinex for the treatment of ureterolithiasis. *J Urol (Paris)* 1992;98:98-100.
- [10] Mukamel E, Engelstein D, Simon D, Servadio C. The value of Rowatinex in the treatment of ureterolithiasis. *J Urol (Paris)* 1987; 93:31-3.
- [11] Al-Mosawi AJ. Essential oil terpenes: adjunctive role in the management of childhood urolithiasis. *J Med Food* 2010;13:247-50.
- [12] Hasegawa M, Toda T, Hara N, Doi S. Effect of the terpen combination in experimental calcium oxalate nephrolithiasis. *Nishi Nihon Hinyo* 1982;44:213-20.
- [13] Hasegawa M, Toda T, Kitada H, et al. Effect of the terpen drug Rowatin on experimental urolithiasis. *Basic Pharm Ther* 1979;7:3865-75.
- [14] Cipriani P, Mancini C. Microbiological activity of a terpen product used in treatment of urinary diseases. *Gaz Int Med Chir* 1972,77.
- [15] Horvath N. The use and effect of the terpenes in nephrolithiasis. *Äztliche Praxis* 1963;15:1521-8.
- [16] Lorenz T, Lorenz J, Szczudlowska-Chelstowska G. Observations on the treatment of urolithiasis with essential oils. *Pol Tyg Lek* 1961;16:1608-12.
- [17] Stern P, Vukcevic S. On influencing of nephrocalcinosis in rats. *Z Urol* 1960;53:59-63.



- [18] Geinitz W. The prevention of urinary calculi by Rowatinex in animal experiments. *Munch Med Wochenschr* 1956;98:985-7.
- [19] Quick AJ. Quantitative studies of  $\beta$ -oxidation. The metabolism of conjugated glycuronic acids. *J Bio Chem* 1928;80:535-41.
- [20] Kohlert C, Rensen van I, März R, Schindler G, Graefe EU, Veit M. Bioavailability and pharmacokinetics of natural volatile terpenese in animals and humans. *Planta Med* 2000;66:495-505.
- [21] Asai J, Tsay YC, Miyake K, Makino M. Treatment of urolithiasis with a terpene preparation, Rowatinex. Nagoya, Japan: Department of Urology, Nagoya University; 1959.
- [22] Hammer O, Rothe K. On the conservative therapy of nephrolithiasis. *Med Welt* 1961;31:1576-81.
- [23] Siller G, Kottasz S, Palfi Z. Effect of Rowatinex capsules on the stone fragment formed by extracorporeal shock-wave lithotripsy. *Magyar Urologia* 1998;10:139-46.
- [24] Aldemir M, Üçgül YE, Kayigil Ö. Evaluation of the efficiency of tamsulosin and Rowatinex in patients with distal ureteral stones: a prospective, randomized, controlled study. *Int Urol Nephrol*. In press.
- [25] Djaladat H, Mahouri K, Khalifeh Shooshtary F, Ahmadiéh A. Effect of Rowatinex on calculus clearance after extracorporeal shock wave lithotripsy. *Urol J* 2009;6:9-13.
- [26] Romics I, Siller G, Kohnen R, Mavrogenis S, Varga J, Holman E. Improving stone clearance after extracorporeal shock wave lithotripsy in urolithiasis patients by special terpene combination (Rowatinex®): results of a placebo-controlled, randomized trial. *Eur Urol Suppl* 2010;9:819-25.



**Improving Stone Clearance After Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy in Urolithiasis Patients by a Special Terpene Combination (Rowatinex®); Results of a Placebo-Controlled, Randomized Trial**

**(El uso de una combinación especial de terpenos (Rowatinex®) después de la aplicación de litotricia extracorpórea por ondas de choque mejora la eliminación de cálculos en pacientes con urolitiasis: resultados de un ensayo aleatorizado, controlado con placebo)**

819

*Imre Romics<sup>a</sup>, György Siller<sup>b</sup>, Ralf Kohnen<sup>c</sup>, Stelios Mavrogenis<sup>a</sup>, József Varga<sup>d</sup>, Endre Holman<sup>e</sup>*

<sup>a</sup>Departamento de Urología, Universidad de Semmelweis, Budapest, Hungría

<sup>b</sup>Károlyi Kórház, Budapest, Hungría

<sup>c</sup>RPS Research Germany GmbH, Nuremberg, Alemania

<sup>d</sup>Uzsoki Utcai Kórház, Budapest, Hungría

<sup>e</sup>Kiskunhalasi Semmelweis Kórház, Kiskunhalas, Hungría

**Información sobre el Artículo**

**Palabras clave:**

Litotricia extracorpórea por ondas de choque  
Urolitiasis  
Cálculos renales  
Terpenos  
Rowatinex®

**Resumen**

**Antecedentes:** La litotricia extracorpórea por ondas de choque (LEOC) es el tratamiento preferido para la mayoría de cálculos renales. Rowatinex®, una combinación especial de terpenos, se ha usado terapéuticamente por muchos años como tratamiento complementario de la urolitiasis y para ayudar a la expulsión de cálculos del sistema renal.

**Objetivo:** El objetivo de este estudio era investigar la seguridad y eficacia de Rowatinex® en el tratamiento de pacientes con urolitiasis después de una LEOC.

**Diseño, marco y participantes:** Se incluyó a 222 pacientes con cálculos renales o ureterales no aparentes clínicamente, que se habían sometido a una LEOC sin complicaciones, en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, entre junio de 2003 y diciembre de 2006. El estudio consistió en una fase de tratamiento activo durante 12 semanas y otra de seguimiento de dos semanas. A todos los pacientes se les practicaron exámenes físicos y el diagnóstico de cálculos renales se llevó a cabo por medio de radiografías, pielograma intravenoso (IVP) o ecografía en las semanas 1, 4, 8 y 12, al igual que después de las 2 semanas de seguimiento.

**Intervención:** Se hizo una selección aleatoria de pacientes para que recibieran o 3 x 2 cápsulas de Rowatinex® al día o un placebo.

**Mediciones:** El criterio principal de valoración era la tasa de pacientes sin cálculos (sin ningún fragmento) después de 12 semanas de tratamiento.

**Resultados y limitaciones:** Al final del estudio, la cantidad de pacientes tratados con la combinación de terpenos que no tenía cálculos era mucho mayor que en el grupo placebo (con intención de tratar [ITT] – principio activo vs placebo: 72 pacientes [67.9%] vs 49 pacientes [50.0%];  $p = 0.0009$ ; por protocolo [PP] – principio activo vs placebo: 69% [78.4%] vs 48 pacientes [52.2%];  $p = 0.0004$ ). El tratamiento era incluso más eficaz cuando se analizaba con respecto al tamaño de los cálculos tratados. Además, el tratamiento con la combinación de terpenos redujo considerablemente el tiempo medio transcurrido hasta la ausencia de cálculos (ITT – placebo vs principio activo: 8.50 d





vs 56.0 d;  $p = 0.0061$ ; PP – placebo vs principio activo: 8.50 d vs 49.5 d;  $p = 0.0028$ ). La tolerancia fue excelente.

**Conclusiones:** Se determinó que la combinación de terpenos de Rowatinex® era un tratamiento eficaz, bien tolerado y seguro para eliminar los fragmentos de cálculos generados por una LEOC, en comparación con el placebo.

\*Autor correspondiente, Departamento de Urología, Universidad de Semmelweis, Budapest, Üllői út 78/B, H-1082 Hungría. Tel. +36 1 2100796, Fax + 36 1 2100796  
Correo electrónico: romimemre@urol.sote.hu (I. Romics)

## 1 Introducción

La urolitiasis es una enfermedad común que afecta entre aproximadamente el 5% al 12% de la población en todo el mundo [1-3]. La litotricia extracorpórea por ondas de choque (LEOC) es hoy día el tratamiento preferido en la mayoría de casos de cálculos renales y se han dado a conocer tasas de éxito de >90% [4-6]. La interpretación de resultados es complicada por las diversas definiciones de éxito de la litotricia [4]. En la actualidad, la *ausencia de cálculos* debe entenderse exactamente como tal y excluir a pacientes con fragmentos asintomáticos (cálculos residuales clínicamente insignificantes) de < 4mm de tamaño [7, 8].

El uso terapéutico de la combinación especial de terpenos de Rowatinex® (preparado de aceites esenciales compuesto de 31% de pineno, 15% de canfeno, 10% de borneol, 4% de anetol, 4% de fenchona y 3% de cineol en aceite de oliva, que se desarrolló al principio de la segunda mitad del siglo pasado) en el tratamiento complementario de urolitiasis (cálculos renales y/o ureterales), sobre todo cuando viene acompañada de espasmos y/o inflamación, y como coadyuvante en la eliminación de cálculos del sistema renal, empezó hace 50 años al registrar el medicamento en >60 países. El objetivo de este ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego (investigador y paciente), terapéutico, de grupos paralelos era demostrar la superioridad de Rowatinex® sobre el placebo en lo que respecta a la ausencia de cálculos en los pacientes durante las 12 semanas de tratamiento posteriores a la LEOC<sup>2</sup>.

## 2 Pacientes y métodos

El diseño de este estudio de pacientes ambulatorios se realizó conforme a la guía de la European Association of Urology [9] para la eliminación activa de cálculos en el riñón o uréter\*, por medio de litotricia extracorpórea por ondas de choque (LEOC). La LEOC se llevó a cabo con un litotriptor modelo Dornier Compact Delta (Wessling, Alemania). El estudio también se llevó a cabo conforme las leyes de Hungría y las normas aprobadas por Országos Gyógyszerészeti Intézet (OGYI – Instituto Nacional de Farmacia<sup>3</sup>) junto con las Normas de Buena Práctica Clínica, Guía Armonizada de la Conferencia Internacional de Armonización y la Declaración de Helsinki (2000). Los comités independientes de ética de los hospitales participantes aprobaron el diseño del estudio y los pacientes participantes dieron su consentimiento informado.

El estudio evaluó la seguridad y eficacia de la combinación de terpenos de Rowatinex® (3 x 2 cápsula/d) en pacientes con cálculos renales o ureterales clínicamente estables. Los criterios de inclusión fueron: (1) LEOC sin complicaciones indicada por cálculos sin complicaciones; (2) ninguna desviación urinaria; (3) diámetro del cálculo ≤20 mm; (4) sin intervención endourológica previa (p. ej. nefrostoma, endocatóter) antes de la LEOC; (5) sin obstrucción del tracto urinario; (6) ninguna otra enfermedad conexas grave no tratada; (7) edad ≥18 años; y (8) firmar el consentimiento informado. Se excluyó a pacientes que tuvieran cálculos renales con complicaciones (p. ej. cólico severo, anuria o infección severa del tracto urinario), estuvieran embarazadas o lactando, o tuvieran alergia a la combinación de terpenos u otros componentes de Rowatinex®.

Los pacientes recibieron tratamiento del mismo investigador en cada centro, con una estrategia de tratamiento para desintegrar los cálculos con ≤3,500 impulsos u ondas de choque cuando el cálculo se hubiera

<sup>2</sup> Este estudio fue publicado por primera vez en Urol Int. (DOI: 10.1159/000320999).

<sup>3</sup> Registro del ensayo: OGYI 11005/40/2000; TUKEB 161-1/2002





desintegrado por completo previamente. El criterio de valoración de la LEOC era alcanzar fragmentos de  $\leq 4$  mm de tamaño. La LEOC se repetía si no se producía la eliminación espontánea de cálculos. El estudio consistía en una fase de tamizaje, una de tratamiento activo de 12 semanas y una de seguimiento de 2 semanas. Aparte de los analgésicos (el medicamento usual era metamizol en tabletas de 500 mg.) y espasmolíticos (hidrocloruro de drotaverina de 40 mg. en inyección o tabletas), según fueran necesarios, no se tenía previsto ni se permitía ningún otro tratamiento concomitante de cálculos residuales después de LEOC.

El criterio principal de valoración del estudio era la eliminación total de fragmentos de cálculos generados por la LEOC tres meses después del tratamiento (tasa de pacientes sin cálculos). Se determinó la ausencia de cálculos por medio de radiografías de riñón, uréter, vejiga (RUV) y ecografía. Se declaraba que un paciente no tenía síntomas tomando como base estos hallazgos y que no había dilatación en el tracto urinario. Después de la fase de tamizaje, a los sujetos elegibles para el estudio, que habían firmado su consentimiento informado, se les inscribía de una manera aleatoria en la fase de tratamiento activo de 12 semanas.

En total, se hizo un tamizaje de 223 pacientes con cálculos renales clínicamente estables en seis centros entre el 26 de junio de 2003 y el 1º de diciembre de 2006. Después de que uno de los pacientes retiró su consentimiento informado antes de empezar el tratamiento con el medicamento de estudio, se realizó una selección aleatoria de 222 pacientes. Se consideró que este número proporcionaría un 80% de potencia para detectar el 20% de las diferencias de grupo en la proporción de ausencia de cálculos en la semana 12, con un 5% de probabilidades de tasas de error tipo 1, al mismo tiempo que se asumía una tasa de éxito de 70% en el grupo Rowatinex®.

Todos los pacientes fueron sometidos a exámenes físicos y de laboratorio (hemoglobina, hematocritos, recuento de glóbulos rojos [RBC], glóbulos blancos [WBC], plaquetas, protrombina [sólo durante el tamizaje], calcio sérico, glucosa en sangre, ácido úrico, bilirrubina sérica, creatinina sérica, fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa), examen general de orina (pH, WBC, RBC, cultivo de orina) y una prueba de embarazo en orina durante el tamizaje y seguimiento de mujeres en edad reproductiva. El diagnóstico de cálculos renales se llevó a cabo por medio de RUV con el equipo de rayos X disponible en el hospital, pielograma intravenoso (IVP – sólo al inicio), con exposiciones de 10 y 20 minutos después de administrar líquido de contraste, y/o ecografía con transductor abdominal de 3.5 MHz. A cada paciente se le pidió su historia clínica anterior y medicamentos concomitantes.

La administración de la combinación de terpenos de Rowatinex® (ROWA Pharmaceuticals, Bantry, Co. Cork, Irlanda) o placebo empezó el primer día del ensayo, después de la LEOC en la mañana. Se indicó a los pacientes que tomaran 3 x 2 cápsulas al día, bebieran 2.5 litros de líquido antes de las comidas para lograr una hidratación estándar y anotaran las fechas de las dosis olvidadas.

En cada visita se le preguntaba al paciente si había experimentado algún problema desde la última visita. Se anotaron todas las reacciones adversas (RA) con terminología médica estándar en los formularios de informe de caso (CRF). Respecto de todas las RA, el investigador buscaba y obtenía información adecuada tanto para determinar el resultado de las RA como para evaluar si cumplía con los criterios de clasificación de RA grave, que requería notificación inmediata. Cuando una RA persistía, el seguimiento continuaba incluso después de la fecha de suspensión del tratamiento hasta resolver o estabilizar la reacción a un nivel aceptable para el investigador. La intensidad de la RA se clasificaba como leve, moderada o grave, y la relación o asociación con el medicamento de estudio como causa de la RA se clasificaba como sin relación, poco probable, posible, probable o muy probable.

El departamento de biometría de Rowa Pharmaceuticals centralizó la generación de listas aleatorizadas; se utilizó la función numérica aleatoria de una calculadora científica Sharp para asignar los medicamentos del estudio a cada paciente. Los medicamentos de estudio se distribuyeron en bloques a los distintos lugares. Al inicio, los investigadores asignaron números secuenciales en orden ascendente a los pacientes de nuevo ingreso.

La población con datos de seguridad analizables (o *población de seguridad*) constaba de todos los pacientes aleatorizados con datos de seguridad después de la primera dosis del medicamento de estudio. Cabe señalar que la ausencia de RA en un paciente era una declaración de seguridad. La población con intención de tratar (ITT) constaba de todos los pacientes aleatorizados con, por lo menos, una evaluación de eficacia posterior a la aleatorización (en tratamiento). Los pacientes sin cálculos después de la LEOC fueron excluidos de la población ITT y de cualquier otra población para evaluar eficacia. La población por protocolo (PP) estaba compuesta de todos los pacientes de la población ITT que completaron el estudio sin mayores violaciones del protocolo. Se definieron y evaluaron desviaciones de protocolo antes del desenmascaramiento al realizar una revisión ciega de datos. La población evaluable para el análisis de eficacia primaria en este estudio era la población ITT. Se realizaron otros





análisis de la población PP o población PP que completó el tratamiento para evaluar la solidez de los efectos observados en la población ITT.

Se hizo una comparación del número de pacientes con o sin cálculos residuales entre los dos grupos de tratamiento, usando la prueba exacta de Fisher. Asimismo, se realizó una comparación de datos continuos con la prueba de Wilcoxon para dos muestras o prueba t de student, con otros datos categóricos por medio de la prueba  $X^2$  para tablas de contingencia o modelos de regresión logística ajustados para grupos y centros de tratamiento. Se comparó el tiempo transcurrido hasta la ausencia de cálculos entre los dos grupos de tratamiento, usando el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, con estadísticas *log rank*. Además, se llevó a cabo una comparación descriptiva de las complicaciones de la LEOC y los síntomas clínicos (dolor de cabeza, vértigo, náusea, vómitos, erupción) especificados en los CRF.

### 3 Resultados

#### 3.1 Características de los pacientes

Quince pacientes ya no tenían cálculos en la visita inicial. Además, un paciente no tenía valores de eficacia posteriores a la línea de base por la suspensión del estudio el día 1 y otros dos pacientes fueron expulsados porque no tenían valores de eficacia posteriores a la línea de base después de la LEOC. Por consiguiente, estos 18 pacientes fueron excluidos de la población ITT. En la población ITT, había 98 pacientes (89.1%) del grupo placebo y 106 (94.6%) tratados con la combinación de terpenos que eran evaluables en términos de eficacia.

Veinticuatro pacientes de la población ITT (6 pacientes del grupo placebo y 18 en tratamiento con la combinación de terpenos) fueron excluidos de la población PP porque abandonaron el estudio antes de la quinta visita (V-5 en la semana 12). Por lo tanto, la población PP constaba de 180 pacientes: 92 en el grupo placebo y 88 en el que recibía tratamiento con la combinación de terpenos. La Tabla 1 muestra las características demográficas y otras de línea de base de la población ITT.

**Tabla 1 Características demográficas, de línea de base y cálculos tratados (población con intención de tratar)\***

	Placebo	Terpené combination	Total
Demographic data			
Gender			
Male, No. (%)	53 (54.1)	62 (58.5)	115 (56.4)
Female, No. (%)	45 (45.9)	44 (41.5)	89 (43.6)
Total, No.	98	106	204
Age, yr, median (range)	48 (18–78)	51.0 (18–82)	50 (18–82)
Characteristics of treated stone data (ITT)			
Right side, No. (%)	59 (60.2)	55 (51.9)	114 (55.9)
Position, No. (%)			
Upper calyx	7 (7.1)	5 (4.7)	12 (5.9)
Lower calyx	19 (19.4)	26 (24.5)	45 (22.1)
Middle calyx	14 (14.3)	11 (10.4)	25 (12.3)
Pyelum passage	10 (10.2)	9 (8.5)	19 (9.3)
Size, mm, median (range)	8.0 (3–20)	7.0 (3–19)	8.0 (3–20)
Left side, No. (%)	40 (40.8)	51 (48.1)	91 (44.6)
Position, No. (%)			
Upper calyx	7 (7.1)	7 (6.6)	14 (6.9)
Lower calyx	16 (16.3)	24 (22.6)	40 (19.6)
Middle calyx	9 (9.2)	7 (6.6)	16 (7.8)
Pyelum passage	4 (4.1)	8 (7.5)	12 (5.9)
Size, mm, median (range)	6.5 (3–20)	6.5 (2–17)	6.5 (2–20)

ITT = intent to treat.

\* The table shows the number and percent (in parentheses) of patients or stones in each group and in total. The chemical composition was only known for 44 patients.



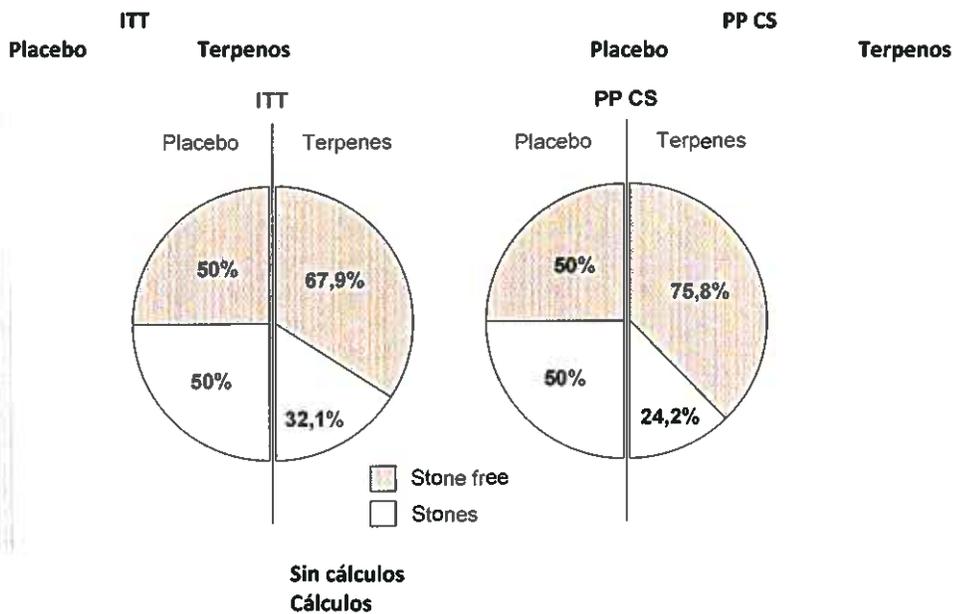
### 3.2 Características de los cálculos y parámetros de tratamiento

Los cálculos tratados se encontraban con un poco más de frecuencia en el lado derecho (55.9%) que en el izquierdo (44.6%). La distribución de su posición era bastante similar en ambos grupos de tratamiento, aunque en el grupo tratado con la combinación de terpenos se observó una tasa apenas más alta de cálculos en el cáliz inferior. En resumen, el número más alto de pacientes tuvo cálculos tratados en el cáliz inferior (aproximadamente 20%; véase Tabla 1). No se observó ninguna diferencia de tamaño de los cálculos tratados en los dos grupos de tratamiento. Lo anterior también es cierto en los cálculos de mayor tamaño después de la LEOC (p. ej. el día 1, cuando la medición de cálculos residuales por ecografía revelaron una mediana de 5.0 mm [rango: 2 – 34] y de 4.0 mm [rango; 2 – 24], y una desviación media más o menos estándar de  $6.2 \pm 5.1$  mm y  $5.5 \pm 4.2$  mm en los pacientes del grupo placebo y del grupo tratado con la combinación de terpenos, respectivamente.

En general, los números reales de ondas de choque fueron levemente menores en el grupo tratado con la combinación de terpenos que en el grupo placebo ( $2,968 \pm 708.4$  vs  $3,068 \pm 646.8$ ). Por consiguiente, no se observaron diferencias notables entre los grupos de tratamiento con respecto al número de tratamientos de LEOC ( $p = 0.5740$ ; prueba t de student). Sin embargo, una tasa más alta de pacientes del grupo placebo recibió tratamiento de LEOC con anestesia (24.5% vs 17.0%).

### 3.3 Eficacia

Al final del periodo del estudio doble ciego (p. ej. en la semana 12), había muchos más pacientes tratados con la combinación de terpenos en la población ITT y PP que no tenían cálculos, en comparación con el grupo placebo (véase Fig. 1). La Tabla 2 muestra los números acumulativos de pacientes sin cálculos en el grupo placebo y en el grupo tratado con la combinación de



**Fig. 1 – Tasa de pacientes sin cálculos en un periodo de 12 semanas después de la litotricia extracorpórea por ondas de choque en la población con intención de tratar y por protocolo que completó el tratamiento. ITT = con intención de tratar; PP CS = por protocolo que completó el tratamiento**

terpenos de la población ITT, PP y PP que completó el tratamiento. Como se puede observar, las tasas de pacientes sin cálculos eran mucho mayores ( $p = 0.0009$ ,  $p < 0.0001$  y  $p = 0.0004$ , respectivamente) en el grupo tratado con la combinación de terpenos que en el grupo placebo (véase las tres poblaciones).

Los análisis de función de distribución de supervivencia revelaron que la combinación de terpenos reducía considerablemente el tiempo medio transcurrido hasta la ausencia de cálculos, de 85.0 d a 56.0 d (prueba *log rank*;  $p = 0.0061$ ) y de 85.0 d a 49.5 d (prueba *log rank*;  $p = 0.0028$ ) en la población ITT y PP, respectivamente (véase la Fig. 2).



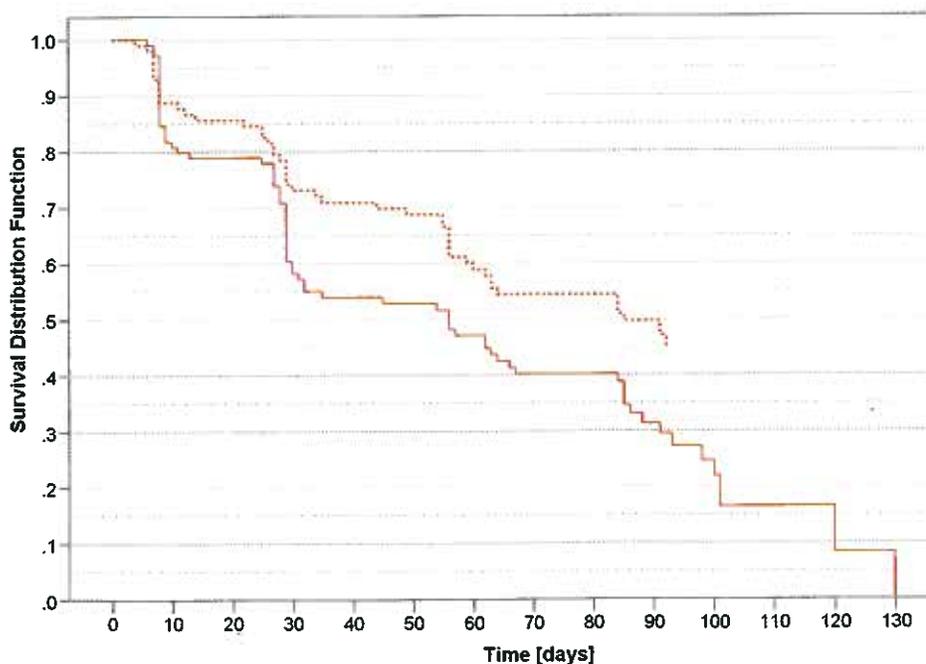
La combinación de terpenos resultó más eficaz al analizarla con respecto al tamaño de los cálculos tratados (véase Tabla 3). En los dos subgrupos ( $\leq 8$  mm o  $>8$  mm), la eficacia de la combinación de terpenos quedó demostrada, incluso de una manera más pronunciada en la PP (véase Tabla 3). Además, la combinación de terpenos parecía más eficaz con cálculos en los cálculos superior e inferior izquierdo y derecho.

**Tabla 2- Número de pacientes sin cálculos (acumulativo)**

	Placebo			Terpene combination		
	ITT	PP	PP (CS)	ITT	PP	PP (CS)
	n = 98	n = 92	n = 74	n = 106	n = 88	n = 66
ITT						
Day 1, week 1, No. (%)	14 (14.3)	14 (15.6)	9 (12.2)	22 (20.8)	21 (23.9)	15 (22.7)
Day 1, week 4, No. (%)	29 (29.6)	28 (30.4)	19 (25.7)	47 (44.3)	44 (50.0)	28 (42.4)
Day 1, week 8, No. (%)	42 (42.9)	41 (44.6)	31 (41.9)	59 (55.7)	56 (63.6)	39 (59.1)
Day 1, week 12, No. (%)	49 (50.0)	48 (52.2)	37 (50.0)	72 (67.9)	69 (78.4)	50 (75.8)
Day 1, week 14, No. (%)	53 (54.1)	52 (56.5)	41 (55.4)	76 (71.7)	72 (81.8)	53 (80.3)

ITT = intent to treat; PP = per-protocol; CS = completer set.

**Función de distribución en el análisis de supervivencia**



**Tiempo (días)**

**Fig. 2 – Las funciones de distribución en el análisis de supervivencia de la población con intención de tratar; tiempo transcurrido hasta la ausencia de cálculos. Línea discontinua: placebo; línea continua: grupo tratado con la combinación de terpenos (prueba *log rank*;  $p = 0.0061$ ).**



**Tabla 3 – Número de pacientes sin cálculos, estratificados por tamaño, lado y posición del cálculo tratado**

	Placebo		Terpene combination	
	ITT (n = 98)	PP (n = 92)	ITT (n = 106)	PP (n = 88)
Size:				
≤8 mm, No. (%)	35 (55.6)	35 (57.4)	55 (73.3)	53 (82.8)
>8 mm, No. (%)	14 (40.0)	13 (41.9)	16 (53.3)	15 (65.2)
Total, No. (%)	49 (50.0)	48 (52.2)	71 (67.6)	68 (78.1)
ITT = intent to treat; PP = per-protocol.				
ITT = con intención de tratar; PP = por protocolo				

### 3.4 Dolor medido con escala analógica visual

El análisis del ciclo de dolor durante el estudio mostró que el dolor inicial era muy bajo y con una diferencia estadística insignificante entre el grupo tratado con la combinación de terpenos y el grupo placebo (ITT:  $2.1 \pm 2.6$  vs  $2.1 \pm 2.3$ ). Debido a este efecto suelo, no se pudo detectar ninguna diferencia entre los dos tratamientos.

### 3.5 Reacciones adversas

Cuatro pacientes (3.6%) del grupo tratado con la combinación de terpenos tuvieron siete episodios adversos entre leves y moderados, que se consideraron relacionados con medicamentos (diarrea [ $n = 3$ ], náusea, vómitos, dolor de cabeza, vértigo), y dos pacientes (1.8%) del grupo placebo tuvieron dos episodios adversos leves ((diarrea [ $n = 2$ ])). En conclusión, la tolerancia a Rowatinex fue excelente.

Sólo dos y tres pacientes del grupo placebo y del grupo tratado con la combinación de terpenos, respectivamente, experimentaron complicaciones por la LEOC en la población ITT (PP: 2 vs 1). Las complicaciones por la LEOC que se observaron fueron hematuria, fiebre, pielonefritis y obstrucciones.

## 4. Discusión

La litotricia extracorpórea por ondas de choque (LEOC) ha revolucionado el tratamiento de cálculos renales, cuya eficiencia mejora con tasas más bajas de ondas de choque [10]. A pesar de que los resultados fueron favorables al placebo cuando la intensidad más baja de la LEOC pudo haber aumentado la tasa de pacientes sin cálculos, se observó mucho más éxito en los pacientes tratados con la combinación de terpenos.

Los así llamados fragmentos residuales clínicamente insignificantes pueden causar obstrucción y constituyen importantes factores de riesgo de recurrencia y re-crecimiento. Se recomiendan procedimientos secundarios en aquellos pacientes que tienen síntomas agudos de obstrucción asociada con cálculos residuales (diarrea [8]). El-Nahas et al. (2006) determinaron los predictores de los resultados clínicos de fragmentos residuales después de la LEOC en 99 hombres y 55 mujeres (edad media: 43.1 años), con fragmentos residuales de cálculos renales  $\leq 5$  mm por  $>3$  meses después de la LEOC. Se determinó ausencia de cálculos, re-crecimiento de fragmentos y persistencia de fragmentos del mismo tamaño en 21 (13.6%), 52 (33.8%) y 81 (52.6%) pacientes, respectivamente. Algunos importantes predictores independientes de resultados clínicamente significativos eran los fragmentos que medían  $\geq 4$  mm y una historia de enfermedad litiasica recurrente ( $p < 0.001$ ). De acuerdo con los autores, el término *fragmentos residuales clínicamente insignificantes* no es apropiado para todos los pacientes con fragmentos posteriores a la LEOC, pues el 48.7% de los pacientes en su estudio tenían fragmentos que se volvieron clínicamente significativos. Además, los autores concluyeron que los fragmentos de 4 mm a 5 mm y la recurrencia de la calculosis eran predictores de relevancia clínica [11]. Asimismo, confirmaron los hallazgos anteriores de Khaitan et al. [12], quienes revelaron una tasa de 50% de cálculos residuales que antes eran insignificantes y adquirieron relevancia clínica, con una o más complicaciones. Por consiguiente, es importante definir la ausencia de cálculos como tal y no incluir cálculos residuales clínicamente insignificantes de  $\leq 4$  mm.

La combinación de terpenos fue estadística y clínicamente superior al placebo, con una diferencia de 17.9% en la tasa de pacientes sin cálculos, en la población ITT (67.9% en el grupo tratado con la combinación de

terpenos vs 50% en el grupo placebo). Tomando esta diferencia como base, el número que es necesario tratar (NNT) fue de 5.6, que es clínicamente relevante. La eficacia mayor de la combinación de terpenos era incluso más pronunciada en la población PP, con una diferencia de 26.1% más de pacientes que respondieron al tratamiento con un NNT de 3.8, que es de mucha relevancia clínica. El tiempo medio hasta la ausencia de cálculos según los análisis de Kaplan-Meier, fue de 56 d en el grupo tratado con la combinación de terpenos y 85 d en el grupo placebo. Esta diferencia de alrededor de 1 mes era estadísticamente significativa ( $p = 0.0061$ ). El análisis del número de pacientes sin cálculos, cuyos cálculos tratados tenían un tamaño inicial de  $\leq 8$  mm o  $> 8$  mm, no mostró ninguna diferencia en la eficacia de la combinación de terpenos, que era obviamente superior en comparación con el placebo en ambos subgrupos, pero más pronunciada en pacientes con cálculos iniciales más pequeños.

Los resultados con la combinación de terpenos en el presente estudio están en línea con los de un estudio anterior prospectivo, abierto, no controlado, que evaluó si la combinación de terpenos facilitaba la eliminación de fragmentos de cálculos o residuos generados por la LEOC. De 50 pacientes (28 hombres y 22 mujeres; rango de edad: 22-80 años; edad promedio: 44 años), 30 (60%) y 41 (82%) mostraron ausencia de cálculos a los 14 y 28 días, respectivamente [13].

Además, un beneficio de la combinación de terpenos de Rowatinex® que no tenía el placebo ya se había demostrado en un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 87 pacientes con ureterolitiasis [14], del cual se publicó anticipadamente una subserie de datos [15]. El objetivo del estudio de Engelstein et al. era determinar el valor de Rowatinex® tanto en la expulsión espontánea de cálculos ureterales como en la desaparición de dilatación previa al tratamiento del sistema colector, indicativa de expulsión de cálculos. La eficacia de la combinación de terpenos para aliviar los síntomas asociados con nefrolitiasis/urolitiasis se describió antes en estudios abiertos [16,17].

Estos hallazgos iniciales sobre la eficacia clínica de la combinación de terpenos en una amplia variedad de síntomas asociados con enfermedades renales y del sistema colector del tracto urinario se basan en los efectos antilítogénicos, antibacterianos, antiinflamatorios, espasmolíticos y analgésicos de la combinación especial de terpenos de Rowatinex® que se han confirmado en experimentos preclínicos. Estos estudios preclínicos demostraron efectos farmacodinámicos primarios, que inhiben sistemáticamente la formación de cálculos [18-22]. Los hallazgos de influencia antilítogénica sobre la litiasis renal oxálica es de particular importancia porque la mayoría de cálculos renales o ureterales está compuesta de agregados oxalocálcicos y porque la inhibición de la formación de cálculos que se originan de cálculos residuales clínicamente insignificantes generados por la LEOC podría aumentar la tasa de éxito a largo plazo de la LEOC. Además, Rowatinex® mostró efectos antibacterianos contra una variedad de patógenos (p. ej. *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Enterococcus*, *Salmonella typhi*, *Saccharomyces cerevisiae*) [23-25].

Los efectos espasmolíticos de Rowatinex® y de cada uno de sus terpenos como canfeno, cineol 1.8 y borneol se observaron con los métodos clásicos para mostrar eficiencia antiespasmódica en preparaciones de músculo liso (intestinos, vejiga, aorta) de cobayas, gatos y conejos [26] y corresponden a los hallazgos de estudios sobre toxicidad que representan efectos como vasodilatación y un estado hiperémico [18]. Junto con sus propiedades antiinflamatorias y analgésicas (p. ej. cineol 1.8, anetol [27, 28]), el espectro farmacodinámico de la combinación especial de terpenos de Rowatinex® refleja los cambios fisiopatológicos clínicamente importantes en pacientes con nefrolitiasis/urolitiasis acompañada de espasmos, inflamación, dolor e infección, sobre todo si se toma en cuenta que los glucurónidos excretados siguen activos e impiden otras complicaciones en el uréter y el tracto urinario inferior. En resumen, las propiedades de Rowatinex® representan un medicamento valioso usado en la profilaxis y metafilaxis de la urolitiasis. En relación con los bloqueadores alfa (p. ej. tamsulosina), que según se ha demostrado ayudan a la expulsión de cálculos, especialmente de cálculos ureterales de  $> 5$  mm de diámetro [29], son comparables las ventajas versus el control en la tasa de pacientes sin cálculos y el tiempo transcurrido hasta la ausencia de cálculos. Sin embargo, debido a que Rowatinex® tiene propiedades espasmolíticas y antiinflamatorias, guarda mayor similitud con la combinación de bloqueadores alfa y corticoides.

## 5. Conclusiones

En general, este estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo demuestra la superioridad de la combinación de terpenos sobre el placebo con respecto a la tasa de pacientes sin cálculos y al





tiempo transcurrido hasta la ausencia de cálculos durante 12 semanas de tratamiento después de la LEOC. La combinación de terpenos es segura y mostró buena tolerancia.

#### Conflicto de intereses

En los últimos años, los autores han recibido honorarios por ensayos clínicos, consultorías o conferencias de Rowa Pharmaceuticals.

#### Apoyo financiero

Ninguno

#### Referencias

- [1]. Healy KA, Ogan K. Nonsurgical management of urolithiasis : an overview of expulsive therapy. *J Endourol* 2005;19:759-67.
- [2]. Park S. Medical management of urinary stone disease: Expert Opin Pharmacother 2007; 8: 1117-25.
- [3]. Pietrow PK, Karellas ME. Medical management of common urinary calculi. *Am Fam Physician* 2006;74:86-94.
- [4]. Dawson C, Whitfield HN. The long-term results of treatment of urinary stones. *Br J Urol* 1994;74:397-404.
- [5]. Kosar A, Sarica K, Aydos K, Kupeli S, Turkolmez K, Gogus O. Comparative study of long-term stone recurrence after extracorporeal shock wave lithotripsy and open stone surgery for kidney stones. *Int J Urol* 1999; 6:125-9.
- [6]. Madaan S, Joyce AD. Limitations of extracorporeal shock wave lithotripsy. *Curr Opin Urol* 2007; 17: 109-13.
- [7]. Galvin DJ, Pearle MS. The contemporary management of renal and ureteric calculi. *BJU Int* 2006;98:1283-8.
- [8]. Tan YH, Wong M. How significant are clinically insignificant residual fragments following lithotripsy? *Curr Opin Urol* 2005; 15: 127-31.
- [9]. Tiselius HG, Alken P, Buck C, et al. Guidelines on Urolithiasis. European Association of Urology Web Site.  
[http://www.uroweb.org/fileadmin/user\\_upload/Guidelines/Urolithiasis.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/user_upload/Guidelines/Urolithiasis.pdf)
- [10]. Kim FJ, Rice KR. Prediction of shockwave failure in patients with urinary tract stones. *Curr Opin Urol* 2006; 16:88-92.
- [11]. El-Nahas AR, El-Assmy AM, Madbouly K, Sheir KZ. Predictors of clinical significance of residual fragments after extracorporeal shockwave lithotripsy for renal stones. *J Endourol* 2006; 20:870-4.
- [12]. Khaitan A, Gupta NP, Hemal AK, Dogra PN, Seth A, Aron M. Post-ESWL, clinically insignificant residual stones: reality or myth? *Urology* 2002, 59:20-4.
- [13]. Siller g, Kottász S, Pálfi Z. ROWATINEX kapszula hatékonyságának vizsgálata ESWL-kezelés után keletkezett köfragmentumokra. *Magyar Urológia* 1998; 10:139-46.
- [14]. Engelstein D, Kahan E, Servadio C. ROWATINEX for the treatment of ureterolithiasis. *J Urol (Paris)* 1992; 98:98-100.



- [15]. Mukamel E, Engelstein D, Simon D, Servadio C. The value of ROWATINEX in the treatment of ureterolithiasis. *J Urol (Paris)* 1987; 93:31-3.
- [16]. Asai J, Tsay Y-C, Miyake K, Makino M. Treatment of urolithiasis with terpene preparation, ROWATINEX. Nagoya, Japan: Department of Urology, Nagoya University; 1959.
- [17]. Dufour A, Andre P. A report on the experiments carried out with ROWATINEX. Paris, France: Hospital of Paris; 1961.
- [18]. Geinitz W. The prevention of urinary calculi by ROWATINEX in animal experiments. *Munch Med Wochenschr* 1956;98:895-7.
- [19]. Hasegawa M, Toda T, Hara N, Doi S. Effect of the terpene combination in experimental calcium oxalate nephrolithiasis. *Nishi Nihon Hinyo* 1982;44:213-20.
- [20]. Hasegawa M, Toda T, Kitada H, et al. Effect of the terpene drug ROWATIN on experimental urolithiasis. *Pharmacol Ther* 1979;7:3865-75.
- [21]. Caramia G, Di Gregorio L, Tarantino ML, Galuffo A, Iacolino R, Caramia M. Uric acid, phosphate and oxalate stones: treatment and prophylaxis. *Urol Int* 2004;72(Suppl 1): 24-8.
- [22]. Tanaka S, Handa T, Fukuhara M, Hara N, Doi S, Goto M. Effects of some the terpene combination on the activity product of calcium oxalate urolithiasis in rats. *Iyakuin Kenkyu* 1982;13:340.
- [23]. Cipriani P, Mancini C. Microbiological activity of a terpene product used in the treatment of urinary diseases. *Gazzetta Internazionale di Medicina e Chirurgia* 1972;77.
- [24]. Huntington Research Center. Report on the bactericidal activity of ROWATINEX. 1961.
- [25]. Kikuth W. Bacteriological study of the basic substances of ROWACHOL and ROWATINEX. 1955.
- [26]. Horvath N. The use and effect of the terpene combination in nephrolithiasis. *Arztliche Praxis* 1963;15:917-8.
- [27]. Santos FA, Rao VS. Antiinflammatory and antinociceptive effects of 1,8-cineole a terpenoid oxide present in many plant essential oils. *Phytother Res* 2000;14:240-4.
- [28]. Santos FA, Silva RM, Campos AR, De Araujo RP, Lima Junior RC, Rao VS. 1,8-cineole (eucalyptol), a monoterpene oxide attenuates the colonic damage in rats on acute TNBS-colitis. *Food Chem Toxicol* 2004;42:579-84.
- [29]. Seitz C, Liatsikos E, Porpiglia F, Tiselius H-G, Zwergel U. Medical Therapy to Facilitate the passage of stones: what is the evidence? *Eur Urol* 2009;56:455-71.





*Esta es una traducción fiel al español del documento en inglés. Traducido por el Licenciado José Paz Cuadra Romano, Traductor del Centro Superior de Idiomas de la Universidad Centroamericana. Managua, a los diez días de Diciembre del dos mil doce.*

  
**Lic. José Paz Cuadra Romano**  
**Centro Superior de Idiomas**  
**Universidad Centroamericana**



*La suscrita Secretaria General, de la Universidad Centroamericana, Ms. Vera Amanda Solis Reyes, certifica que esta traducción ha sido extendida, firmada y sellada por el Centro Superior de Idiomas de la Universidad Centroamericana (UCA). Esta institución y el funcionario no se hacen responsables del contenido del documento original.*

*Dado en la ciudad de Managua, República de Nicaragua a los diez días de Diciembre del año dos mil doce.*

  
**Ms. Vera Amanda Solis Reyes**  
**Secretaria General**  
**Universidad Centroamericana**  
**Managua, Nicaragua**

