

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

Imre Romics^a György Sillers^b Ralf Kohnen^e Stelios Mavrogenis^a József Varga^c Endre Holman^d

^aDepartamento de Urología, Universidad de Semmelweis, ^bKarolyi Kórház y ^cUzsoki Utkai Kórház, Budapest y ^dKiskunhalasi Semmelweis Kórház, Kiskunhalas, Hungría; ^eRPS Research Germany GmbH, Nuremberg, Alemania

Palabras clave

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

Resumen

Objetivo: Investigar la seguridad y eficacia de una combinación especial de terpenos para el tratamiento de pacientes con urolitiasis después de una litotricia extracorpórea por ondas de choque (LEOC).

Pacientes y métodos: 222 pacientes sometidos a LEOC sin complicaciones, con cálculos renales o ureterales clínicamente estables de 0.3 cm a 2.0 cm, fueron seleccionados aleatoriamente para recibir tratamiento con una combinación especial de terpenos (Rowatinex®, 3 x 2 cápsulas diarias) o con placebo. El estudio consistió en una fase de 12 semanas de tratamiento activo y otra fase de dos semanas de seguimiento. Se efectuó un examen físico a todos los pacientes y se hizo el diagnóstico de cálculos renales por medio de radiografías, pielograma intravenoso o ecografía en las semanas 1, 4, 8 y 12, y después de dos semanas de seguimiento. La ausencia de cálculos se define como evidencia de expulsión de cálculos/fragmentos, es no tener ningún cálculo. **Resultados:** En comparación con el grupo placebo, la cantidad de pacientes sin cálculos al finalizar el estudio era mucho mayor entre los que recibían tratamiento con una combinación de terpenos en la población con intención de tratar (ITT), [72 (67.9%) vs 49 (50%); $p = 0.0009$] y en el grupo por protocolo (PP) [69 (78.4%) vs 48 (52.2%); $p = 0.0004$]. El tratamiento con la

combinación de terpenos también fue más eficaz cuando se analizó en lo que respecta al tamaño de los cálculos tratados. Además, el tratamiento con esta combinación de terpenos redujo considerablemente el tiempo medio transcurrido hasta la ausencia de cálculos, de 85.0 días a 56.0 días ($p = 0.0061$) y de 85.0 a 49.5 días ($p = 0.0028$) en los grupos ITT y PP, respectivamente. Se determinó que 9 casos de reacciones adversas (RA) leves y moderadas (grupo tratado con combinación de terpenos: 7RA en 4 pacientes; grupo placebo: 2 RA en 2 pacientes) estaban relacionados con medicamentos. **Conclusiones:** El tratamiento con una combinación de terpenos es seguro y su tolerancia es buena. Se determinó que la combinación de terpenos era un tratamiento más eficaz que el placebo para eliminar fragmentos de cálculos generados durante la LEOC. Las propiedades farmacodinámicas de la combinación de terpenos (efectos antilítogénicos, antibacterianos, antiinflamatorios, espasmolíticos y analgésicos), también confirmadas en estudios preclínicos, ofrecen una alternativa valiosa a los distintos medicamentos utilizados en el tratamiento de la urolitiasis.

Derechos de autor © 2010 S. Karger AG, Basel



Introducción

La urolitiasis es una enfermedad común que afecta aproximadamente a entre el 5% y 12% de la población mundial [1 a 3]. La litotricia extracorpórea por ondas de choque (LEOC) es en la actualidad el método preferido para el tratamiento de la mayoría de cálculos renales y se han dado a conocer tasas de éxito de más de 90% [4-6]. La interpretación de los resultados se complica por las diversas definiciones de éxito en litotricia [4]. La interpretación actual es que ausencia de cálculos debe significar precisamente eso y no incluir a pacientes con fragmentos asintomáticos (cálculos residuales clínicamente insignificantes) que miden menos de 4mm [7, 8]. Aunque la litotricia no ha dejado de ser el tratamiento preferido para la mayoría de cálculos tanto renales como ureterales, podría ser necesario utilizar procedimientos coadyuvantes en casos de cálculos complejos [4].

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, desarrollado a comienzos de la segunda mitad del siglo XX, medicamento registrado en más de 60 países) como tratamiento complementario de urolitiasis (cálculos renales y/o ureterales), sobre todo cuando viene acompañada de espasmos y/o inflamación, y para ayudar a la expulsión de cálculos del sistema renal empezó hace 50 años en más de 60 países de todo el mundo. Las primeras investigaciones clínicas y preclínicas de Rowatinex se remontan a 1954 y 1956 respectivamente [9]. Desde entonces se observó que el tratamiento con Rowatinex en modelos animales de nefrocalcinosis [9-11], al igual que en los estudios clínicos y en los informes posmercado, contribuía a la expulsión de cálculos y tenía efectos preventivos en su formación.

El objetivo de este estudio terapéutico, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos era demostrar la superioridad

de Rowatinex sobre el placebo en lo que respecta a la ausencia de cálculos en los pacientes en el período de 12 semanas de tratamiento posteriores a la LEOC.

Pacientes y métodos

Este estudio multicéntrico, controlado con placebo, de pacientes ambulatorios fue diseñado conforme la guía de European Association of Urology [12] para la eliminación activa de cálculos renales o ureterales mediante la LEOC. La LEOC se llevó a cabo con un litotriptor modelo Dornier Compact Delta (Wessling, Alemania). Además, el estudio se realizó según las leyes de Hungría, en cumplimiento de las normas de Országos Gyógyszerészeti Intézet (Instituto Nacional de Farmacia), las Normas de Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional sobre Armonización y las normas de la Declaración de Helsinki. Los comités independientes de ética de los hospitales participantes aprobaron el diseño del estudio y los pacientes del estudio dieron su consentimiento informado.

El estudio evaluó la seguridad y eficacia de la combinación de terpenos de Rowatinex (3 x 2 cápsula diarias) en pacientes con cálculos renales y ureterales clínicamente estables. Los criterios de inclusión eran LEOC sin complicaciones, indicada por cálculos sin complicaciones, ninguna desviación urinaria, cálculos de 20mm o menos de diámetro, ninguna intervención endourológica previa (p. ej. nefrostoma, endocatóter) antes de la LEOC, sin obstrucción del tracto urinario, ausencia de cualquier otra enfermedad conexas grave no tratada, ser mayor de 18 años y haber firmado un consentimiento informado. Se excluyó a pacientes con complicaciones por cálculos renales (p. ej. cólicos agudos, anuria o infección fuerte del tracto urinario), también se evaluó a pacientes embarazadas o lactando, o con reacción alérgica a la combinación de terpenos u otros componentes de Rowatinex.

Un mismo investigador estuvo a cargo de los pacientes en cada centro. La estrategia de tratamiento era desintegrar los cálculos con 3,500 impulsos / ondas de choque o menos cuando un cálculo se hubiera desintegrado por completo con anterioridad. El criterio de valoración de la LEOC era alcanzar fragmentos de 4 mm o menos. Se repetía la LEOC en aquellos casos en que no se producía la eliminación espontánea de cálculos.





Aparte de analgésicos (tratamiento usual: tabletas de metamizol de 500 mg) y espasmolíticos (inyecciones o tabletas de clorhidrato de drotaverina de 40mg), según fuera necesario, no estaba previsto ni permitido ningún otro tratamiento concomitante de cálculos residuales después de la LEOC. En el formulario de informe de caso (CRF), se registraban las dosis de analgésico o espasmolítico que fueran aplicables

El criterio principal de valoración del estudio era la eliminación total de los fragmentos de cálculos generados por la LEOC después de 3 meses de tratamiento (tasa de ausencia de cálculos). Se determinó la expulsión de cálculos por medio de radiografías de los riñones, la uretra y la vejiga, y de ecografía. Se tomaron como base estos hallazgos y la no dilatación del tracto urinario, para declarar que un paciente no tenía síntomas.

El estudio consistía en una fase de tamizaje, una de tratamiento activo de 12 semanas y otra de seguimiento de 2 semanas. Después de la fase de tamizaje, los sujetos elegibles para el estudio que habían firmado el consentimiento informado fueron admitidos aleatoriamente en la fase de tratamiento activo de 12 semanas. En total, 223 pacientes con cálculos renales clínicamente estables fueron sometidos a tamizaje en 6 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 iniciar el tratamiento con el medicamento de estudio, 222 pacientes fueron aleatorizados.

Todos los pacientes se sometieron a exámenes físicos y de laboratorio [hemoglobina, hematocrito, recuento de glóbulos rojos, recuento de glóbulos blancos, recuento de plaquetas, protrombina (sólo durante el tamizaje), calcio sérico, glucosa en la sangre, ácido úrico, bilirrubina sérica, creatinina sérica, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa] y uroanálisis (pH, recuento de glóbulos blancos, recuento de glóbulos rojos, cultivo de orina); también se realizó una prueba urinaria de embarazo durante el tamizaje y una visita de seguimiento a mujeres en edad reproductiva. El diagnóstico de cálculos renales se obtuvo mediante radiografías de los riñones, uretra y vejiga, con el equipo de rayos X disponible en el hospital, pielograma intravenoso (sólo de base), con exposiciones de 10 y 20 minutos después de administrar el líquido de contraste y/o ecografía con transductor abdominal de 3.5 MHz. A los pacientes se les hicieron preguntas sobre su historia clínica anterior y los medicamentos concomitantes.

La administración de la combinación de terpenos de Rowatinex (fabricante: ROWA Pharmaceuticals Ltd., Bantry, Irlanda) o placebo empezó el primer día del estudio después de una LEOC en la mañana. Se indicó a los pacientes que tomaran 3 x 2 cápsulas diarias antes de las comidas, bebieran 2.5 litros de líquido para lograr una hidratación normal y anotaran las fechas de las dosis omitidas. Además, se indicó a los pacientes que devolvieran las cajas y *blisters* de todos los medicamentos usados y sin usar en cada visita, ya que el nivel de cumplimiento se determinaba mediante el recuento de cápsulas. El incumplimiento se definió como tomar menos del 80% o más de 120% del medicamento de estudio durante cualquier período de evaluación de pacientes ambulatorios (entre cada visita). La suspensión por incumplimiento se dejó a discreción del investigador y se anotaba en el CRF. Se consideraba que un paciente había terminado el estudio cuando completaba la visita de la semana 14.

En cada visita, se preguntaba al paciente si había experimentado algún problema después de la última visita. Todas las reacciones adversas (RA) se registraban en terminología médica estándar en el CRF. En todas las RA, el investigador buscó y obtuvo información suficiente tanto para determinar el resultado de la RA como para evaluar si cumplía con los criterios de una RA grave que requería notificación inmediata. Si la RA persistía, se daba seguimiento a la RA, incluso después de la fecha de suspensión del tratamiento, hasta que el evento se resolviera o estabilizara a un nivel aceptable para el investigador. La intensidad de la RA se clasificaba como leve, moderada o fuerte, y la relación o asociación con el medicamento de estudio, como causa o factor que había contribuido a la RA, se clasificaba como no relacionado, poco probable, posible, probable o muy probable.

El departamento de biometría de Rowa Pharmaceuticals Ltd., Bantry, Irlanda centralizó la generación de listas aleatorizadas mediante la utilización de la función numérica aleatoria de una calculadora científica Sharp y se asignaron los medicamentos del estudio a números individuales de paciente. Se distribuyó el medicamento del estudio en lotes a los distintos sitios. Al inicio, los investigadores asignaron números secuenciales en orden ascendente a los pacientes de nuevo ingreso. La población analizable en cuanto a la seguridad (población de seguridad) estaba integrada por todos los pacientes aleatorizados, con datos de seguridad después de la primera dosis del medicamento en





estudio. Cabe señalar que la ausencia de RA en un paciente constituía una afirmación de seguridad. La población con intención de tratar (ITT) estaba compuesta de todos los pacientes aleatorizados, con al menos 1 evaluación de eficacia posterior a la selección aleatoria. Se excluyó de la población ITT y de cualquier otra población a los pacientes sin cálculos después de la LEOC para evaluar la 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 eliminación 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.

Resultados

Características de los pacientes

La población de seguridad estaba integrada por 222 pacientes seleccionados aleatoriamente que recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio. Otro paciente no disponía de valores posteriores a la línea de base debido a la suspensión del estudio el día 1. 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. En los dos grupos de tratamiento, la cantidad de hombres era un poco mayor (placebo: 54.1%; combinación de terpenos: 58.5%) que la de mujeres. Los sujetos del grupo tratado con la combinación de terpenos eran en promedio un poco mayores que los del grupo placebo, pero con una diferencia insignificante. Se informó de alergias en 13 (13.3%) de los pacientes del grupo placebo y 16 (15.1%) del grupo tratado con la combinación de terpenos. Al inicio no se encontraron diferencias de signos vitales entre los grupos de tratamiento. Lo mismo se puede decir de las otras poblaciones pertinentes.

Además, los datos de la línea de base de la historia clínica revelaron que debido a la enfermedad inicial, lo que más se menciona en las historias clínicas son trastornos renales, urinarios y del sistema reproductivo. En cuanto a la incidencia de cálculos anteriores y su composición química, el 57.5% de los pacientes del grupo de combinación de terpenos y 42.9% del grupo placebo no informaron de cálculos previos. La mayoría de pacientes con cálculos anteriores desconocían su composición química.

Características de los cálculos y parámetros de tratamiento



Los cálculos tratados se encontraban con un poco más de frecuencia en el riñón del 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

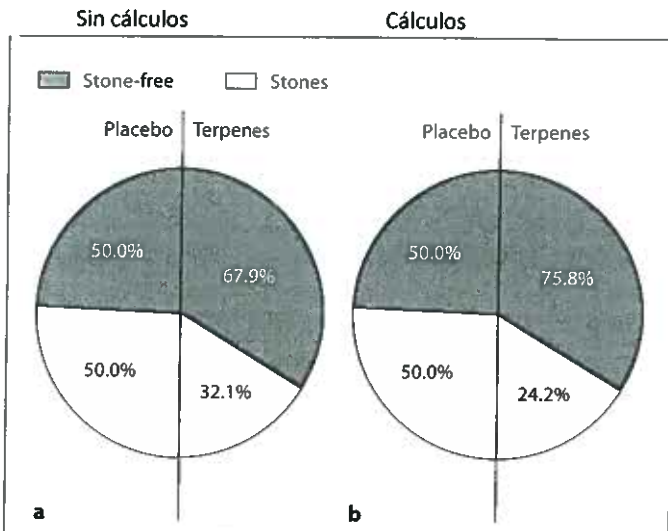


Figura 1. Tasa de pacientes sin cálculos en un período de 12 semanas después de la LEOC en la población ITT (a) el grupo que completó el tratamiento en la población PP (b).

en el cáliz inferior en el grupo tratado con la combinación de terpenos. En resumen, la mayoría de pacientes había recibido tratamiento por cálculos en el cáliz inferior (alrededor del 20%) (Tabla 1). Durante el tamizaje se encontraron cálculos ureterales en 19 (17.9%) pacientes en el grupo del principio activo y 15 (15.3%) en el grupo placebo de la población ITT.

No se observó ninguna diferencia en el tamaño de los cálculos tratados entre los dos grupos de tratamiento (véase Tabla 1). 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 reveló 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 ± 5.1 mm y 5.5 ± 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 eran 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, las diferencias entre ambos grupos de tratamiento eran insignificantes con respecto al número de tratamientos de LEOC ($p=0.9719$, prueba t de student) e intensidad máxima de LEOC ($p=0.5740$, prueba t de student). Además, una tasa más alta de pacientes que recibían placebo fue sometida a LEOC con anestesia (24.5% vs 17.0%).

En la población ITT, el cumplimiento del tratamiento fue de $92.8 \pm 57.6\%$ (rango: 24.7% - 666.7%) en los pacientes que recibían placebo y eran tratados con la combinación de terpenos, respectivamente. En general, se considera que el cumplimiento del tratamiento fue muy bueno.

Tabla 1. Características demográficas, de línea de base y de los cálculos tratados (población ITT)

	Placebo	combinación de terpenos	Total
<i>Demographic data</i>			
Gender			
Male	53 (54.1)	62 (58.5)	115 (56.4)
Female	45 (45.9)	44 (41.5)	89 (43.6)
Total	98	106	204
Age, years			
Median	48	51.0	50
Range	18–78	18–82	18–82
<i>Characteristics of treated stones (ITT)</i>			
Right side			
Position	59 (60.2)	55 (51.9)	114 (55.9)
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-PU passage	10 (10.2)	9 (8.5)	19 (9.3)
Size, mm			
Median	8.0	7.0	8.0
Range	3–20	3–19	3–20
Left side			
Position	40 (40.8)	51 (48.1)	91 (44.6)
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-PU passage	4 (4.1)	8 (7.5)	12 (5.9)
Size, mm			
Median	6.5	6.5	6.5
Range	3–20	2–17	2–20



Tabla 2. Número (acumulativo) de pacientes sin cálculos

ITT	Placebo			Terpene combination		
	ITT (n = 98)	PP (n = 92)	PP (CS) (n = 74)	ITT (n = 106)	PP (n = 88)	PP (CS) (n = 66)
Day 1-week 1	14 (14.3)	14 (15.6)	9 (12.2)	22 (20.8)	21 (23.9)	15 (22.7)
Day 1-week 4	29 (29.6)	28 (30.4)	19 (25.7)	47 (44.3)	44 (50.0)	28 (42.4)
Day 1-week 8	42 (42.9)	41 (44.6)	31 (41.9)	59 (55.7)	56 (63.6)	39 (59.1)
Day 1-week 12	49 (50.0)	48 (52.2)	37 (50.0)	72 (67.9)	69 (78.4)	50 (75.8)
Day 1-week 14	53 (54.1)	52 (56.5)	41 (55.4)	76 (71.7)	72 (81.8)	53 (80.3)

Values in parentheses denote percentages. CS = Completer set.

La tabla muestra los números y porcentajes (entre paréntesis) de pacientes / cálculos en cada grupo y en total. Sólo se conocía la composición química de los cálculos en 44 pacientes. UP = uréter proximal.

Eficacia

Al final del período del estudio doble ciego (p. ej. en la semana 12), la cantidad de pacientes sin cálculos era mucho mayor entre los que recibían la combinación de terpenos en la población ITT y PP, que en los del grupo placebo (Fig. 1).

La Tabla 2 muestra los números acumulativos de pacientes sin cálculos en el grupo placebo y en el que recibía la combinación de terpenos en la población ITT, PP, y PP que completó el tratamiento. Se observa, asimismo, que 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 3 poblaciones).

Los análisis de función de distribución de supervivencia revelaron que la combinación de terpenos reducía considerablemente el tiempo

Día 1, semana 14, núm. (%). Los valores entre paréntesis denotan porcentajes. CS = población que completó el tratamiento.

Tabla 3. Número de pacientes sin cálculos, estratificados por tamaño y posición del cálculo tratado (ITT/PP)

Size	Placebo		Terpene combination	
	ITT (n = 98)	PP (n = 92)	ITT (n = 106)	PP (n = 88)
≤8 mm	35 (55.6)	35 (57.4)	55 (73.3)	53 (82.8)
>8 mm	14 (40.0)	13 (41.9)	16 (53.3)	15 (65.2)
Total	49 (50.0)	48 (52.2)	71 (67.6)	68 (78.1)

Número y porcentaje (entre paréntesis) de pacientes en cada grupo de tratamiento, estratificados por tamaño y posición.

medio transcurrido hasta la ausencia de cálculos, de 85.0 a 56.0 días (prueba *log rank*: $p = 0.0061$) y de 85.0 a 49.5 días (prueba *log rank*: $p = 0.0028$) en las poblaciones ITT y PP, respectivamente (Fig. 2).

La combinación de terpenos fue más eficaz cuando se analizó con respecto al tamaño del cálculo tratado (Tabla 3). En los dos subgrupos (≤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.

Dolor medido por escala analógica visual

El análisis del ciclo de dolor durante el estudio mostró que al inicio el dolor era muy leve y con una diferencia estadísticamente insignificante al comparar la combinación de terpenos con el placebo (ITT: 2.1 ± 2.6 vs 2.1 ± 2.3). Debido a



Este efecto suelo, no se pudo detectar ninguna diferencia entre los 2 tratamientos.

Función de distribución de supervivencia
Tiempo (días)

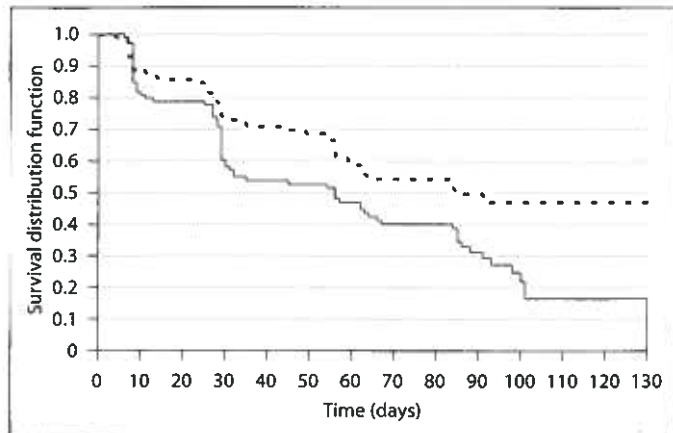


Fig. 2.

Las funciones de distribución en el análisis de supervivencia de la población PP. Línea discontinua: placebo; línea continua: grupo tratado con la combinación de terpenos (prueba *log rank*; $p = 0.0028$).

Reacciones adversas

En el grupo tratado con la combinación de terpenos, se informó de 25 RA [de las cuales 3 (2.7%) se clasificaron como graves] en 15 pacientes (13.4%); en el grupo placebo se dieron a conocer 27 RA [de las cuales 1 (0.9%) se clasificó como grave] en 12 pacientes (10.9%). Se consideró que 7 RA, entre leves y moderadas, en 4 pacientes (3.6%) estaban relacionadas con medicamentos en el grupo tratado con la combinación de terpenos [diarrea ($n=3$), náusea, vómitos, dolor de cabeza, vértigo] y 3 RA leves [diarrea ($n=2$) en 2 pacientes (1.8%) en el grupo placebo. Las RA graves fueron trombosis venosa profunda (trastornos vasculares), nefrolitiasis (trastornos renales y urinarios) y pielonefritis (infecciones e infestaciones) en el grupo tratado con la combinación de terpenos y 1 caso de cólico renal (trastornos renales y urinarios) en el grupo placebo. Se consideró que todos los casos, salvo el de pielonefritis, eran graves; que

Tabla 4. Número de complicaciones independientes de LEOC durante la fase de tratamiento

	Placebo		Terpene combination	
	ITT (n = 98)	PP (n = 92)	ITT (n = 106)	PP (n = 88)
Headache	2	2	3	2
Vertigo	1	1	2	1
Nausea	4	4	5	3
Vomiting	2	2	3	3
Eruption	1	1	-	-
Other	6	6	4	3
Sum	8	8	10	7

era poco probable que el caso de cólico renal estuviera relacionado con el medicamento de estudio; las demás RA graves se documentaron como "no" relacionadas con el medicamento de estudio. La trombosis venosa profunda y el caso de nefrolitiasis fueron motivos para suspender el ensayo prematuramente. En conclusión, la tolerancia a Rowatinex fue excelente. Sólo 2 y 3 pacientes del grupo tratado con la combinación de terpenos y el placebo en la población ITT (PP: 2 vs 1), respectivamente, tuvieron complicaciones posteriores a la LEOC, entre las que se observó hematuria, fiebre, pielonefritis y obstrucciones. Véase Tabla 4 sobre complicaciones independientes de la LEOC durante la fase de tratamiento.

Discusión

La eficacia terapéutica de la LEOC en el tratamiento de cálculos urinarios es aceptada generalmente y se ha informado de tasas de éxito que sobrepasan el 90% [4, 13, 14]. Sin embargo, la evaluación de los resultados de la LEOC, que por lo general se determina como la tasa de pacientes sin cálculos, depende del tamaño inicial, la consistencia y ubicación del cálculo, los antecedentes de urolitiasis, la presencia de piuria antes de la LEOC, el tamaño de los fragmentos después de la LEOC y la tasa de eliminación espontánea de fragmentos después de la LEOC [7].

La LEOC había revolucionado el tratamiento de los cálculos renales. En cuanto a sus resultados, la tasa de ondas de choque deben considerarse



apropiadamente. La eficiencia de la LEOC mejora al aplicar ondas de choque a tasas más bajas de frecuencia [14]. Algunas explicaciones de este fenómeno son: menos incompatibilidad de impedancia acústica, mayor producción de burbujas de cavitación y una dinámica mejorada de burbujas [14]. En este estudio, el número modal de la LEOC era mayor en el grupo tratado con la combinación de terpenos y hubo menos pacientes tratados con la combinación de terpenos que se sometieron a una LEOC de menor intensidad, en comparación con el grupo placebo. A pesar de que los resultados son favorables al placebo cuando la aplicación de la LEOC a menor intensidad aumenta la tasa de pacientes sin cálculos, se observó un éxito mucho mayor en pacientes tratados con la combinación de terpenos.

Los así llamados fragmentos residuales clínicamente insignificantes podrían causar obstrucciones y constituyen importantes factores de riesgo de recurrencia y re-crecimiento de cálculos. Se recomienda la aplicación selectiva de procedimientos secundarios en aquellos pacientes que tengan síntomas agudos de obstrucción asociada con cálculos residuales [8]. El Nahas et al. [13] determinaron los predictores de resultados clínicos de fragmentos residuales tras la LEOC en 99 hombres y 55 mujeres (edad promedio: 43.1 años), pacientes con fragmentos residuales de ≤ 5 mm, > 3 meses después de la LEOC por cálculos renales. Se determinó ausencia de cálculos, re-crecimiento 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 de ≥ 4 mm y antecedentes de enfermedad litiasica recurrente ($p < 0.0001$). De acuerdo con los autores, el término "fragmentos residuales clínicamente insignificantes" no es adecuado para todos los pacientes con fragmentos posteriores a la LEOC, pues el 48.7% de los pacientes de su estudio tenían fragmentos que se volvieron clínicamente significativos. Además, los autores concluyeron que los

fragmentos de 4 a 5 mm, y la recurrencia de calculosis eran predictores de relevancia clínica [13]; también confirmaron los hallazgos anteriores de Khaitan et al. [15], 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 ausencia de cálculos realmente como tal y no incluir cálculos residuales clínicamente "insignificantes" de ≤ 4 mm. Es obvio que el tamaño o superficie de un cálculo determina también la tasa de complicaciones inmediatas después de la LEOC que implican medidas quirúrgicas en el tratamiento de seguimiento. El tamaño promedio inicial en el presente estudio de terpenos fue de 6.5 mm a 8.0 mm, que corresponde a fragmentos bastante pequeños después de la LEOC.

La combinación de terpenos fue estadísticamente superior al placebo, con una diferencia de 17.9% en la tasa de pacientes sin cálculos de la población ITT (67.9% en el grupo tratado con la combinación de terpenos vs 50% en el grupo placebo). Tomando como base esta diferencia, el número necesario por tratar fue de 5.6, que tiene relevancia clínica. La eficacia superior de la combinación de terpenos era aún más pronunciada en la población PP, con un 26.12% más de población que respondió al tratamiento y un número mucho más significativo clínicamente de 3.8 que era necesario tratar. Según los análisis Kaplan-Meier, el tiempo medio transcurrido hasta la ausencia de cálculos fue de 56 días en el grupo tratado con la combinación de terpenos y 85 días en el grupo placebo. Esta diferencia aproximada de un mes tiene significancia estadística ($p = 0.0061$). El análisis de la cantidad de pacientes sin cálculos, de un tamaño inicial de ≤ 8 o > 8 mm, no mostró ninguna diferencia de eficacia en la combinación de terpenos, sin lugar a dudas superior al placebo en ambos subgrupos, pero sí era más pronunciada en pacientes con cálculos más pequeños al inicio.



Los resultados de la combinación de terpenos en el presente estudio concuerdan con los de un estudio prospectivo abierto, no controlado, realizado con anterioridad para evaluar si la combinación de terpenos (cápsulas de Rowatinex; Rowa Pharmaceuticals Ltd.) facilita la eliminación de fragmentos o residuos de cálculos generados por la LEOC. De 50 pacientes (28 hombres y 22 mujeres, de 22 a 80 años, con una edad promedio de 44 años), 30 (60%) y 41 (82%) expulsaron los cálculos a los 14 y 28 días, respectivamente. A los 28 días, 2 pacientes (4%) tenían pequeños fragmentos de cálculos sin ningún síntoma y 7 (14%) habían retenido cálculos residuales que medían >5 mm o provocaban quejas. El monitoreo de la evolución de los cálculos se realizó por medio de radiografías y ecografía, y se determinó la dilatación del tracto urinario mediante técnicas de ecografía como medida de la magnitud del problema de expulsión [16].

Además, se había demostrado que la combinación de terpenos de Rowatinex tenía una ventaja sobre el placebo en un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de pacientes con ureterolitiasis [17], del cual se había publicado por adelantado un subconjunto de datos [18]. El objetivo del estudio de Engelstein et al. [17] era determinar el valor de Rowatinex tanto en la expulsión espontánea de cálculos ureterales como en la desaparición de la dilatación anterior al tratamiento del sistema colector, indicativa de expulsión de cálculos. Con este propósito, se estudió a un total de 87 pacientes que sufrían de cólicos renales agudos causados por ureterolitiasis. Se informó que los pacientes fueron seleccionados con un método aleatorio, prospectivo y doble ciego para tomar 4 cápsulas, 4 veces al día, de la combinación de terpenos ($n = 43$; entre 26 y 74 años) o placebo ($n = 44$; entre 26 y 75 años). Se utilizaron inyecciones intramusculares de diclofenac de 75mg, pentazocina de 30mg o petidina HC1 (1 mg/kg de peso corporal) para el control del dolor. Se observó que los cálculos en el grupo tratado con la combinación de terpenos tenían un diámetro promedio mucho mayor que en el

grupo placebo (4 mm vs 2.6 mm; $p = 0.015$). Se expulsaron 26 cálculos en el grupo tratado con la combinación de terpenos y 20 en el grupo placebo ($0.01 > p > 0.001$); 9 dilataciones ureterales desaparecieron después del tratamiento con la combinación de terpenos, en comparación con 6 en el grupo placebo ($0.05 > p > 0.01$), y a pesar del diámetro promedio mucho mayor de los cálculos, la tasa global de expulsión de cálculos fue mucho más alta en el grupo tratado con la combinación de terpenos. Se valoró que el tratamiento temprano con Rowatinex es el indicado antes de pensar en otras medidas más agresivas en pacientes con cálculos ureterales. La eficacia de la combinación de terpenos de Rowatinex para aliviar los síntomas asociados con nefrolitiasis/urolitiasis ya se había descrito también en estudios abiertos [19, 20].

Estos hallazgos iniciales de la eficacia clínica de la combinación de terpenos en una amplia gama de síntomas asociados con enfermedades renales y del sistema colector del aparato urinario se basan en la actividad antilítogénica, antibacteriana, antiinflamatoria, espasmolítica y analgésica de la combinación especial de terpenos de Rowatinex, que se ha confirmado en experimentos preclínicos. Estos estudios preclínicos demostraron efectos farmacodinámicos primarios, con una descripción coherente de la inhibición de formación de cálculos [9, 11, 21, 22]. Los hallazgos de la influencia antilítogénica en la litiasis renal oxalocálcica son de especial importancia puesto que la mayoría de los cálculos renales o ureterales está compuesta de agregados de oxalato de calcio y, por consiguiente, 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 serie de patógenos (p.ej. *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faelis*, *Enterococcus*, *Salmonella Typhy*, *Saccharomices cerevisiae* 2) [23-25].

Se examinaron las actividades espasmolíticas de Rowatinex y de cada uno de sus terpenos, como canfeno, cineol 1,8 y borneol, con los métodos clásicos para mostrar la eficiencia antiespasmódica en preparados a partir de músculos lisos (intestino, vejiga, aorta) de cobayas, gatos y conejos [26], y corresponden a los hallazgos de estudios sobre toxicidad que representan efectos como vasodilatación y estado hiperémico [9]. Junto con las 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 terpenos excretados como glucurónidos siguen activos e impiden otras complicaciones en la uretra 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 han demostrado que facilitan la expulsión de cálculos, sobre todo de cálculos ureterales con un diámetro de >5 mm

[29], son comparables las ventajas versus el control de la tasa de pacientes sin cálculos y del tiempo transcurrido hasta la ausencia de cálculos. Sin embargo, las propiedades espasmolíticas y antiinflamatorias de Rowatinex, lo hacen más similar a la combinación de bloqueadores alfa y corticoides.

En general, éste es el primer estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que demuestra la superioridad de la combinación de terpenos sobre el placebo en lo que respecta a la tasa de pacientes sin cálculos y el tiempo transcurrido hasta la ausencia de cálculos en el período de 12 semanas de tratamiento después de la LEOC. El tratamiento con la combinación de terpenos es bien tolerado y seguro. Asimismo, el tratamiento con Rowatinex era barato puesto que el costo diario aproximado era de € 0.8 por una dosis diaria de 3 x 2 cápsulas. Se determinó que la combinación de terpenos es un tratamiento eficaz para la eliminación de fragmentos de cálculos generados por la LEOC, en comparación con el placebo.

Referencias

1. Healy KA, Ogan K: Nonsurgical management of urolithiasis: an overview of expulsive therapy. *J Endourol* 2005;19:759-767.
2. Park S: Medical management of urinary stone disease. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:1117-1125.
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, Küpeli S, Türkölmez K, Gögüs O: Comparative study of long-term stone recurrence after extracorporeal shock wave lithotripsy and open stone surgery for kidney stones. *Int J Urol* 1999;6:125-129.
6. Madaan S, Joyce AD: Limitations of extracorporeal shock wave lithotripsy. *Curr Opin Urol* 2007;17:109-113.
7. Galvin DJ, Pearle MS: The contemporary management of renal and ureteric calculi. *BJU Int* 2006;98:1283-1288.
8. Tan YH, Wong M: How significant are clinically insignificant residual fragments following lithotripsy? *Curr Opin Urol* 2005;15:127-131.
9. Geinitz W: Animal experiments on urinary calculus prevention (in German). *Munch Med Wochenschr* 1956;98:895-897.
10. Hasegawa M, Toda T, Hara N, Doi S: Effect of the terpene combination in experimental calcium oxalate nephrolithiasis (in Japanese). *Nishi Nihon Hinyo* 1982;44:213-220.




11. Hasegawa M, Toda T, Kitada H, Kakigi K, Doi S, Hara N, Tanaka S: Effect of the terpene drug Rowatin on experimental on urolithiasis. *Basic Pharmacol Ther* 1979;7:3865-3875.
12. European Association of Urology: Guidelines on urolithiasis. Arnhem, European Association of Urology, 2001.
13. 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;20:870-874.
14. Kim FJ, Rice KR: Prediction of shockwave failure in patients with urinary tract stones. *Curr Opin Urol* 2006;16:88-92.
15. Khaitan A, Gupta NP, Hemal AK, Dogra PN, Seth A, Aron M: Post-ESWL, clinically insignificant residual stones: reality or myth? *Urology* 2002;59:20-24.
16. Siller G, Kottász S, Pálfi Z: Rowatinex kapszula hatékonyságának vizsgálata ESWL-kezelés után keletkezett köfragmentumokra. *Magyar Urol* 1998;10:139-146.
17. Engelstein D, Kahan E, Servadio C: Rowatinex for the treatment of ureterolithiasis. *J Urol (Paris)* 1992;98:98-100.
18. Mukamel E, Engelstein D, Simon D, Servadio C: The value of Rowatinex in the treatment of ureterolithiasis. *J Urol (Paris)* 1987; 93:31-33.
19. Asai J, Tsay Y-C, Miyake K, Makino M: Treatment of urolithiasis with terpene preparation, Rowatinex. Nagoya, Nagoya University, 1959.
20. Dufour A, André P: A report on the experiments carried out with Rowatinex. Paris, Hospital of Paris, 1961.
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):24-28.
22. Tanaka S, Handa T, Fukuhara M, Hara N, Doi S, Goto M: Effects of some of the terpene combinations on the activity product of calcium oxalate urolithiasis in rats (in Japanese). *Iyakuhin Kenkyu* 1982;13:340.
23. Cipriani P, Mancini C: Microbiological activity of a terpene product used in the treatment of urinary diseases (in Italian; offprint). *Gazz Int Med Chir* 1972, vol 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. Internal report, 1955.
26. Horvath N: The use and effect of the terpene combination in nephrolithiasis. *Arztl Prax* 1963;15:917-918.
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;14:240:244.
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;42:579-584.
29. Seitz Ch, Liatsikos E, Porpiglia F, Tiselius HG, Zwergel U: Medical therapy to facilitate the passage of stones: what is the evidence? *Eur Urol* 2009;56:455-471.






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 siete 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 siete días de Diciembre del año dos mil doce.


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

