

EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LITIASIS RENAL RADIOPACA MEDIANTE LA COMBINACIÓN DE LITOTRICIA EXTRACORPÓREA POR ONDAS DE CHOQUE Y FAGOLITOS PLUS®. ESTUDIO PRELIMINAR DE CASOS Y CONTROLES

Ana Morales-Martínez¹, María Teresa Melgarejo-Segura¹, María del Carmen Cano-García¹, Francisco Gutiérrez-Tejero¹, Miguel Arrabal-Martín^{1,2} y Miguel Ángel Arrabal-Polo^{1,2}.

¹Servicio de Urología. Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada. España.

²Instituto IBS Granada. Granada. España.

Resumen.- INTRODUCCIÓN: El complemento nutricional denominado Fagolitos plus® contiene como principal componente ácido hidroxícitrico, además de zinc, magnesio, vitamina A y vitamina B6. Es necesario estudiar nuevas moléculas como tratamiento quimiolítico en litiasis cálcica o que faciliten su fragmentación con la ayuda de otros tratamientos instrumentales.

OBJETIVO: El objetivo de este estudio es evaluar la efectividad del tratamiento combinado de Fagolitos plus® y Litotricia extracorpórea en la fragmentación de la litiasis.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo de casos y controles, incluye 88 pacientes con litiasis. Grupo 1: Tratados con 1 sesión de litotricia extracorpórea y Fagolitos plus®. Grupo 2: Tratados con 1 sesión de litotricia extracorpórea. Las variables analizadas fueron: Edad,

sexo, índice de masa corporal, diámetro máximo de la litiasis, área de la litiasis, unidades hounsfield de la litiasis medida por Tomografía axial, localización de la litiasis, resultado tras 1 sesión de Litotricia extracorpórea por ondas de choque [fragmentación completa, fragmentación parcial (presencia de un fragmento mayor a 5 mm) y ausencia de fragmentación (mismo tamaño de la litiasis)], efectos adversos acontecidos tras la toma de Fagolitos plus®, días de tratamiento con Fagolitos plus® y energía de ondas de choque aplicada a la litiasis. Se analizaron resultados con SPSS 20.0, $p \leq 0,05$.

RESULTADOS: La edad media de los pacientes incluidos en el estudio es de $53,81 \pm 12,62$ años en el grupo 1 frente a $56,53 \pm 12,37$ años en el grupo 2, $p=0,31$. Según la distribución por sexos, tampoco existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,5$), incluyendo 24 hombres y 24 mujeres en el grupo 1 y 23 hombres y 17 mujeres en el grupo 2. El índice de masa corporal medio de los pacientes del grupo 1 fue de $28,39 \pm 2,27$ kg/m² en el grupo 1 frente a $28,39 \pm 3,03$ kg/m² en el grupo 2, $p=0,9$. El diámetro máximo de la litiasis fue de $11,5 \pm 3,91$ mm en el grupo 1 frente a $13,15 \pm 5,49$ mm en el grupo 2, $p=0,1$. El área de la litiasis medida por tomografía computarizada fue de $104,74 \pm 70,56$ mm² en el grupo 1 frente a $141,91 \pm 80,95$ mm² en el grupo 2, $p=0,3$. Las unidades Hounsfield medidas por tomografía de la litiasis en el grupo 1 fue de $1061,98 \pm 213,68$ frente a $1143,15 \pm 172,24$ en el grupo 2, $p=0,06$. En relación con la fragmentación, se observó fragmentación completa en el 66,7% de los pacientes del grupo 1, frente al 41% de los pacientes del grupo 2 ($p=0,02$) entre 20-30 días tras la primera sesión de Litotricia Extracorpórea evaluado mediante Radiografía simple de Abdomen.



CORRESPONDENCIA

Miguel Ángel Arrabal-Polo
Hospital Universitario Clínico San Cecilio
Avda de la Investigación s/n
Granada (España)

arrabalp29@gmail.com

Aceptado para publicar: 11 de abril 2021

CONCLUSIONES: La administración de Fagolitos plus® concomitante a la Litotricia extracorpórea podría aumentar su efectividad en la fragmentación de la litiasis, siendo necesarios ensayos clínicos y estudios prospectivos que confirmen estos hallazgos.

Palabras clave: Litiasis urinaria. Ácido hidroxycítrico. Fragmentación litiásica. Litotricia extracorpórea por ondas de choque.

Summary.- INTRODUCTION: The nutritional supplement called Fagolitos plus® contains hydroxycitric acid as main component, in addition to zinc, magnesium, vitamin A and vitamin B6. It is necessary to study new molecules as chemolytic treatment in calcium lithiasis or that facilitate its fragmentation with the help of other instrumental treatments.

OBJECTIVE: The objective of this study is to evaluate the effectiveness of the combined treatment of Fagolitos plus® and extracorporeal lithotripsy in the fragmentation of the lithiasis.

MATERIAL AND METHODS: Retrospective case-control study includes 88 patients with lithiasis. Group 1: Treated with 1 session of extracorporeal lithotripsy and Fagolitos plus®. Group 2: Treated with 1 session of extracorporeal lithotripsy. The variables analyzed were: Age, sex, body mass index, maximum diameter of the stone, area of the stone, hounsfield units of the stone measured by axial tomography, location of the stone, result after 1 session of extracorporeal wave lithotripsy. shock [complete fragmentation, partial fragmentation (presence of a fragment greater than 5 mm) and absence of fragmentation (same size of the lithiasis)], adverse effects that occurred after taking Fagolitos plus®, days of treatment with Fagolitos plus® and energy shock wave applied to lithiasis. Results were analyzed with SPSS 20.0, $p \leq 0.05$.

RESULTS: The mean age of the patients included in the study is 53.81 ± 12.62 years in group 1 compared to 56.53 ± 12.37 years in group 2, $p=0.31$. According to the distribution by sex, there were no statistically significant differences ($p=0.5$), including 24 men and 24 women in group 1 and 23 men and 17 women in group 2. The mean of body mass index of the patients in group 1 was 28.39 ± 2.27 kg/m² in group 1 versus 28.39 ± 3.03 kg/m² in group 2, $p=0.9$. The maximum diameter of the stone was 11.5 ± 3.91 mm in group 1 compared to 13.15 ± 5.49 mm in group 2, $p=0.1$. The area of the lithiasis measured by tomography was 104.74 ± 70.56 mm² in group 1 compared to 141.91 ± 80.95 mm² in group 2, $p=0.3$. The Hounsfield units measured by tomography of the lithia-

sis in group 1 was 1061.98 ± 213.68 compared to 1143.15 ± 172.24 in group 2, $p=0.06$.

Relation to fragmentation, complete fragmentation was observed in 66.7% of group 1 patients, compared to 41% of group 2 patients ($p=0.02$), between 20-30 days after the first session of Extracorporeal Lithotripsy evaluated by means of a simple X-ray of the Abdomen.

CONCLUSIONS: The administration of Fagolitos plus® concomitant to extracorporeal lithotripsy could increase its effectiveness in lithiasis fragmentation, requiring clinical trials and prospective studies to confirm these findings.

Keywords: Urinary lithiasis. Hydroxycitric acid. Lithiasic fragmentation. Extracorporeal lithotripsy by shock waves.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento médico de la litiasis urinaria va enfocado principalmente a tratar alteraciones metabólicas con el objetivo de disminuir la recidiva en este tipo de pacientes. La guía clínica de la Asociación Europea de Urología no ha sufrido muchos cambios en los últimos 10 años en relación al tratamiento médico de este tipo de pacientes. Siguen recomendándose el tratamiento con tiacidas y citrato potásico en pacientes con litiasis de composición cálcica (oxalato o fosfato cálcico) como tratamiento preventivo para evitar la recidiva litiásica o el aumento de la litiasis residual mediante la corrección de alteraciones metabólicas existentes en el estudio metabólico, siendo útil en algunos casos tomar suplementos de magnesio, piridoxina o hipouricemiantes (1,2). En la actualidad, únicamente existe tratamiento enfocado al cálculo en aquellos de composición de ácido úrico, para lograr la quimiolisis (1,2). Recientemente se está comercializando un producto denominado Fagolitos plus®, considerado complemento nutricional, (compuesto de 2069 mg de ácido hidroxycítrico, 200 mg de magnesio, 25 mg de vitamina B6, 10 mg de zinc y 800 µg de vitamina A), que tiene propiedades in vitro disminuyendo la masa de la litiasis de oxalato o fosfato cálcico (3), y que además no sólo puede ir enfocado al tratamiento del cálculo, asociado a otros tratamientos instrumentales, sino también a evitar la recidiva. En nuestra práctica clínica habitual utilizamos este producto en pacientes con litiasis radiopacas, sin infección urinaria activa y con alta sospecha de litiasis cálcica para controlar la recidiva litiásica, asociado o no a otros fármacos y también como tratamiento complementario a la litotricia extracorpórea con ondas de choque (LEOC).

El objetivo de este estudio de casos y controles es evaluar de forma retrospectiva y preliminar la eficacia de Fagolitos plus® como tratamiento complementario tras una sesión de LEOC.

MATERIAL Y MÉTODOS

• Tipo de estudio

Estudio de casos y controles retrospectivo en el que se incluyen 88 pacientes distribuidos en dos grupos:

- Grupo 1: 48 pacientes sometidos a 1 sesión de LEOC y tratamiento con Fagolitos plus® durante 30 días.

- Grupo 2: 40 pacientes sometidos a 1 sesión de LEOC.

En nuestra práctica clínica habitual evaluamos el resultado de la sesión de LEOC a los 20-30 días de haberla realizado, de ahí que el tratamiento establecido con Fagolitos plus® en estos pacientes haya sido de una duración aproximada de 30-40 días (se inicia 10 días antes de la sesión de LEOC y se continúa hasta la revisión en consulta). La evaluación inicial tras la primera sesión de LEOC se realiza con Radiografía de Abdomen, únicamente en aquellos casos en los que no se puede determinar de forma adecuada la fragmentación se solicita Tomografía axial computarizada (TAC). El litotritor utilizado es el sistema Gemini® (Dornier) de ondas de choque electromagnéticas. La posología utilizada ha sido de 1 sobre cada 12 h.

- Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 18 años sin insuficiencia renal con litiasis inferiores a 20 mm, radiopacas en radiografía de abdomen, con estudio mediante TAC antes del inicio del tratamiento con LEOC, sin presencia de infección urinaria demostrada por urocultivo.

- Criterios de exclusión: Pacientes menores de 18 años, con infección urinaria activa o insuficiencia renal, con litiasis radiotransparentes o radiolúcidas.

• Variables analizadas

En este estudio se evalúan las siguientes variables: Edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), diámetro máximo de la litiasis, área de la litiasis, unidades Hounsfield (UH) de la litiasis medida por TAC, localización de la litiasis, resultado tras 1 sesión de LEOC [fragmentación completa, fragmentación parcial (presencia de un fragmento mayor a 5 mm) y ausencia de fragmentación (mismo tamaño de la litiasis)], efectos adversos acontecidos tras la toma

de Fagolitos plus®, días de tratamiento con Fagolitos plus® y energía de ondas de choque aplicada a la litiasis.

• Estudio estadístico

Se realiza estudio estadístico con programa SPSS 20.0 aplicando test t-student para comparar entre grupos variables cuantitativas y test Chi-cuadrado para la evaluación de variables cualitativas. Se considera significación estadística cuando $p \leq 0,05$.

• Limitaciones del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo con un número reducido de pacientes, sin aleatorización en la administración del complemento alimenticio y no controlado. Se pueden incurrir en sesgos de selección y de información.

RESULTADOS

La edad media de los pacientes incluidos en el estudio es de $53,81 \pm 12,62$ años en el grupo 1 frente a $56,53 \pm 12,37$ años en el grupo 2, $p=0,31$. Según la distribución por sexos, tampoco existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,5$), incluyendo 24 hombres y 24 mujeres en el grupo 1 y 23 hombres y 17 mujeres en el grupo 2. El IMC medio de los pacientes del grupo 1 fue de $28,39 \pm 2,27$ kg/m² en el grupo 1 frente a $28,39 \pm 3,03$ kg/m² en el grupo 2, $p=0,9$. El diámetro máximo de la litiasis fue de $11,5 \pm 3,91$ mm en el grupo 1 frente a $13,15 \pm 5,49$ mm en el grupo 2, $p=0,1$. El área de la litiasis medida por TAC fue de $104,74 \pm 70,56$ mm² en el grupo 1 frente a $141,91 \pm 80,95$ mm² en el grupo 2, $p=0,3$. Las UH medidas por TAC de la litiasis en el grupo 1 fue de $1061,98 \pm 213,68$ frente a $1143,15 \pm 172,24$ en el grupo 2, $p=0,06$. Por tanto, no existen diferencias significativas en ninguno de estos parámetros pretratamiento, pudiendo considerar los grupos homogéneos y comparables (Tabla I).

En el grupo 1 se produce fragmentación completa de la litiasis en 32 pacientes (66,7%), fragmentación parcial en 8 pacientes (16,7%) y ausencia de fragmentación en 8 pacientes (16,7%), mientras que en el grupo 2 existe fragmentación completa en 16 pacientes (41%), fragmentación parcial en 16 pacientes (41%) y ausencia de fragmentación en 7 pacientes (18%), resultado estadísticamente significativo $p=0,02$ (Tabla II). Los pacientes en los que hubo fragmentación parcial de la litiasis se sometieron a una segunda sesión de LEOC, aquellos en los que no hubo fragmentación se programaron para ureteroscopia semirrígida y/o flexible. En los casos de fragmentación completa se siguió el tratamiento con Fagolitos plus® de forma preventiva a una dosis de

Tabla I. Características de los pacientes incluidos en el estudio.

	Grupo 1	Grupo 2
Edad (años)	53,81 ± 12,62	56,53 ± 12,37
IMC (kg/m ²)	28,39 ± 2,27	28,39 ± 3,03
Diámetro máximo (mm)	11,5 ± 3,91	13,15 ± 5,49
Área (mm ²)	104,47 ± 70,56	141,91 ± 80,95
UH	1061,98 ± 213,68	1143,15 ± 172,24

1 sobre cada 24 h. En los casos de fragmentación parcial donde se siguió con LEOC se mantuvo la dosificación de 1 sobre cada 12 h y en aquellos en los que se decidió ureteroscopia por no fragmentación tras la primera sesión se decidió no continuar con Fagolitos plus® en la dosis de 1 sobre cada 12 h. El número medio de días de tratamiento con Fagolitos plus® en el grupo 1 ha sido 34,3 ± 6,7 días durante la primera sesión de LEOC. En relación a la energía aplicada a la litiasis, fue de 140,56 ± 25,14 Julios en el grupo 1 frente a 139,38 ± 32,14 Julios en el grupo 2, p=0,4. En el grupo 1 solamente 4 pacientes manifestaron la presencia de sensación nauseosa leve con algunas tomas de Fagolitos plus®.

DISCUSIÓN

El complemento nutricional denominado Fagolitos plus® es una mezcla de diferentes compuestos en el que predomina como componente principal el ácido hidroxícitrico. Este compuesto fue identificado en 1965 como un componente ácido de la fruta *Garcinia Cambogia* (4), con importantes propiedades in vitro, destacando su capacidad para unirse al calcio de forma similar al citrato, inhibiendo la cristalización y además debilitando la unión molecular de los cristales de oxalato y fosfato cálcico (2). Además, se ha demostrado en estudios in vitro que el hidroxicitrato es capaz de disolver los cristales de oxalato cálcico en una solución sobresaturada. El hecho de que se excrete por la orina humana y no sea metabolizado hace que no modifique el pH urinario a

diferencia de lo que sucede con el citrato que alcaliniza la orina (3,5-8). Junto con el hidroxicitrato, otros componentes de este complemento nutricional como la piridoxina han demostrado su utilidad en pacientes con hiperoxaluria para disminuir la excreción de este promotor de la cristalización (9). Al igual sucede con el zinc, que tanto en estudios preclínicos como clínicos se relaciona con la aparición de litiasis cuando existe un déficit del mismo (10,11). La vitamina A ha demostrado en animales de experimentación y en humanos ser un inhibidor de la cristalización en orina y niveles bajos de esta vitamina se asocian a un mayor riesgo de formación de litiasis (12) y el magnesio es un complemento que se usa junto con otros compuestos para disminuir el riesgo litógeno (13). En estudios experimentales se ha demostrado el efecto del hidroxicitrato en la cristalización de la litiasis de oxalato cálcico, así como en su eliminación, es decir un efecto doble, por un lado, profiláctico y por otro terapéutico en este tipo de litiasis (14-16). En nuestro estudio de casos y controles se ha observado una mayor capacidad de fragmentación de la litiasis con la onda de choque extracorpórea en aquellos pacientes a los que se ha administrado Fagolitos plus®. No podemos comparar con otros estudios in vivo porque hasta la fecha no conocemos de otros trabajos realizados en pacientes con este complemento alimenticio, únicamente estudios in vitro que han permitido su comercialización. Es posible que el efecto in vitro demostrado del hidroxicitrato, junto con el resto de componentes faciliten con el efecto de la onda de choque el debilitamiento de los puentes de unión moleculares del cristal y se produzca una mayor fragmentación,

Tabla II. Resultados de la fragmentación litiasica tras 1 sesión de Litotricia Extracorpórea por Ondas de Choque.

	Fragmentación completa	Fragmentación parcial	Ausencia de fragmentación
Grupo 1	32 (66,7%)	8 (16,7%)	8 (16,7%)
Grupo 2	16 (41%)	16 (41%)	7 (18%)

teniendo en cuenta que no hay diferencias en el estudio en cuanto a la dureza de la litiasis medida por TAC ni energía aplicada durante la sesión de LEOC. No obstante, esta afirmación es únicamente una hipótesis que debe ser estudiada mediante el diseño de ensayos clínicos aleatorizados que evalúen si realmente el tratamiento de Fagolitos plus® junto con la LEOC aumenta la fragmentación de la litiasis y hace más efectivo este tratamiento instrumental. En la actualidad nuestro grupo trabaja junto con otros en un Ensayo Clínico fase IV para tratar de demostrar la efectividad de este complemento en el tratamiento adyuvante junto con la litotricia extracorpórea en la fragmentación de la litiasis cálcica.

CONCLUSIÓN

Aunque no se puede recomendar el uso de este complemento nutricional con hidroxicitrato de forma sistemática, en este estudio preliminar se observa mayor fragmentación de la litiasis con LEOC en pacientes que toman este producto. Es necesario confirmar estos hallazgos mediante la realización de ensayos clínicos.

BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS RECOMENDADAS (*lectura de interés y **lectura fundamental)

1. EAU Guidelines on Urolithiasis. 2020. <https://uroweb.org/guideline/urolithiasis/>
- **2. Lancina Martín JA, Salinas Casado J, Rodríguez-Miñón JL, González Enguita C. Tratamiento médico de la litiasis urinaria. *Urol. Integr. Invest.*; c2019. 29 p.
- **3. Kim D, Rimer JD, Asplin JR. Hydroxycitrate: a potential new therapy for calcium urolithiasis. *Urolithiasis*. 2019; 47: 311-320.
4. Lewis Y, Neelakantan S. Hydroxycitric acid—the principal acid in the fruits of *Garcinia cambogia* desr. *Phytochemistry*. 1965; 4: 619–625.
5. Chung J, Granja I, Taylor MG, Mpourmpakis G, Asplin JR, Rimer JD. Molecular modifiers reveal a mechanism of pathological crystal growth inhibition. *Nature*. 2016; 536(7617): 446-450.
6. Chung J, Taylor MG, Granja I, Asplin JR, Mpourmpakis G, Rimer JD. Factors differentiating the effectiveness of polyprotic acids as inhibitors of calcium oxalate crystallization in kidney stone disease. *Cryst Growth Des*. 2018; 18: 5617–5627.
7. Kyada A, Mansuri N, Patel P. In vitro investigation of some alternative therapeutic agents for antiurolithiatic activity. *J Pharm Res*. 2017; 11(8): 955-961.
8. Li M, Zhang J, Wang L, Wang B, Christine V. Putnis CV. Mechanisms of modulation of calcium phosphate pathological mineralization by mobile and immobile small-molecule inhibitors. *J. Phys. Chem. B* 2018; 122: 1580–1587
9. Xu H, Zisman AL, Coe LF, Worcester EM. Kidney stones: an update on current pharmacological management and future directions. *Expert Opin Pharmacother*. 2013; 14: 435-47.
10. Tasian GE, Ross ME, Song L, Grundmeier RW, Massey J, Denburg MR et al. Dietary Zinc and Incident Calcium Kidney Stones in Adolescence. *J Urol*. 2017; 197: 1342-1348.
11. Negri AL. The role of zinc in urinary stone disease. *J Urol*. 2017; 197: 1342-1348.
12. Grases F, Garcia-Gonzalez R, Genestar R, Torres JJ, March JG. Vitamin A and urolithiasis. *Clin Chim Acta*. 1998; 269: 147-57.
13. Massey L. Magnesium therapy for nephrolithiasis. *Magnes Res*. 2005; 18: 123-6.
- *14. Chen WC, Chen HY, Lin WY, Yang YR, Tsai MY, Chen YH. Inhibitory effect of hydroxycitrate on calcium oxalate crystal formation in a *Drosophila* model. *J Food Nutr Res*. 2018; 6: 706-709.
15. Fan Q, Feng X, Hong X, Gong S, Tian J, Hou F et al. *Garcinia cambogia* extract removes calcium oxalate kidney stones in both genetic and non-genetic *Drosophila* models of nephrolithiasis. *BioRxiv*. 2018; 27: 1-28.
- *16. Kyada A, Mansuri N, Patel P. Protective effect of magnesium lactate gluconate and *Garcinia cambogia* fruit extract in experimentally induced renal calculi in rats. *J Intercult Ethnopharmacol* 2017; 6: 378-384.