



Universitat
de les Illes Balears

TESIS DOCTORAL
2021

**ESTUDIO CLÍNICO DE UN
NUEVO TRATAMIENTO DE LA
LITIASIS ÚRICA CON
TEOBROMINA Y UN
BASIFICANTE URINARIO.**

Yumaira Elena Hernández Martínez



Universitat
de les Illes Balears

TESIS DOCTORAL

2021

**Programa de Doctorado en Investigación Traslacional en
Salud Pública y Enfermedades de Alta Prevalencia**

**ESTUDIO CLÍNICO DE UN NUEVO
TRATAMIENTO DE LA LITIASIS ÚRICA
CON TEOBROMINA Y UN BASIFICANTE
URINARIO.**

Yumaira Elena Hernández Martínez

DIRECTORES DE TESIS

Dr. Joan María Benejam Gual

Dr. Félix Grases Freixedas

Dra. Antonia Costa Bauza

TUTOR

Dr. Félix Grases Freixedas

Doctora por la Universitat de les Illes Balears

CERTIFICADO DE LOS DIRECTORES DE TESIS

Dr. Joan María Benejam Gual¹, Dr. Félix Grases Freixedas², Dra. Antonia Costa Bauza², de ⁽¹⁾Hospital de Manacor y ⁽²⁾Universitat de les Illes Balears

DECLARAN:

Que la tesis doctoral que lleva por título Estudio clínico de un nuevo tratamiento de la litiasis úrica con Teobromina y un basificante urinario, presentada por Yumaira Elena Hernández Martínez, para la obtención del título de doctor, ha sido dirigida bajo nuestra supervisión y cumple con los requisitos necesarios para optar al título de Doctor.

Y para que quede constancia de ello firmamos este documento.


Joan Maria Benejam Gual

Félix Grases Freixedas

GRASES
FREIXEDAS
FELICIANO -
DNI 37647756E
Firmado digitalmente
por GRASES
FREIXEDAS FELICIANO
- DNI 37647756E
Fecha: 2021.11.30
09:08:24 +01'00'

Antonia Costa Bauza


COSTA BAUZA Firmado
ANTÒNIA - digitalmente por
DNI COSTA BAUZA
43021080V ANTÒNIA - DNI
10:38:19 +01'00'
43021080V Fecha: 2021.11.30

Palma de Mallorca, 10 de Junio de 2021

PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA TESIS

- Hernandez Y, Costa-Bauza A, Calvó P, Benejam J, Sanchis P, Grases F. Comparison of Two Dietary Supplements for Treatment of Uric Acid Renal Lithiasis: Citrate vs. Citrate + Theobromine. *Nutrients.* 2020 Jul 7;12(7):2012. doi: 10.3390/nu12072012. PMID: 32645831; PMCID: PMC7400936.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Félix Grases y la Dra. Antonia Costa por su entusiasmo, por trasmisir en todo momento la pasión que sienten por su trabajo y ser fuente inagotable de conocimientos. Gracias por la paciencia y el apoyo en este largo camino.

Al Dr. Joan Benejam, ejemplo de liderazgo y un faro que guía mi camino académico, asistencial y personal.

A Paula Calvó y Pilar Sanchis por toda su invaluable ayuda.

A Andrew, mi bebe, por todo el tiempo que te robe; espero poder acompañarte cada día y ayudarte a cumplir todos tus sueños.

A Anthony, por tu comprensión, amor y apoyo; sin ti nada seria posible.

A mis compañeros, Toni, Reyes, Pedro, Yago (porque aunque cambiaste de barco, sigues siendo mi amigo y parte del servicio) y a todas las enfermeras y auxiliares por permitirme formar parte de esa gran familia que es el Servicio de Urología del Hospital de Manacor.

A la vida, por permitirme a pesar de todos los obstáculos (incluida pandemia) poder lograr cada día, poco a poco, todos los objetivos que me voy trazando.

RESUMEN

La litiasis renal es una enfermedad frecuente que afecta a un amplio sector de la población mundial, cuya prevalencia ha aumentado progresivamente en paralelo con el incremento de la incidencia de obesidad, diabetes mellitus y síndrome metabólico, siendo la litiasis de ácido úrico la que se desarrolla con más frecuencia en estos pacientes.

La formación de litiasis es un proceso complejo de origen multifactorial en el que la composición urinaria es un factor clave, ya que la sobresaturación de la orina principalmente por ácido úrico, oxalato cálcico o fosfato cálcico, acompañada de la presencia o ausencia de sustancias que inhiben la cristalización, puede inducir el desarrollo de cálculos.

Luego de comprobar la efectividad del fitato, el magnesio y el citrato como inhibidores de la cristalización en la litiasis de oxalato cálcico y fosfato cálcico, se han probado numerosas sustancias en ensayos *in vitro*, en búsqueda de inhibidores para otros tipos de litiasis urinarias.

En 2014, se evidenció *in vitro* que la teobromina causaba una notable inhibición de la cristalización del ácido úrico, alterando la morfología de los cristales de esta sustancia, comprobándose los efectos de la teobromina en experimentos *in vitro* e *in vivo* con voluntarios sanos; siendo, por tanto necesario estudiar la capacidad de la teobromina para inhibir la cristalización del ácido úrico en pacientes litiásicos.

Para ello se reclutaron 54 individuos con cálculos de ácido úrico, evidenciando que el riesgo de cristalización del ácido úrico en la orina de estos pacientes disminuyó notablemente tras la ingesta de un complemento alimentario con extracto de cacao rico en teobromina y citrato, cuando se compara con la ausencia de tratamiento.

Además, gracias al protocolo de pocillos para la medición de riesgo de cristalización, también se ha podido demostrar una mayor tendencia de los litiásicos úricos a la cristalización de ácido úrico, incluso en pacientes sin claro riesgo litógeno en el momento de la evaluación clínica; lo que indicaría que dicho protocolo es un método adecuado para lograr predecir, sólo con la orina de 2 horas, el riesgo de cristalización del ácido úrico.

RESUM

La litiasi renal és una malaltia freqüent que afecta un ampli sector de la població mundial. La seva prevalença està augmentant progressivament en paral·lel amb l'increment de la incidència d'obesitat, diabetis mellitus i síndrome metabòlic, sent la litiasi d'àcid úric la que es desenvolupa amb més freqüència en aquests pacients.

La formació de càlculs renals és un procés complex d'origen multifactorial en el qual la composició urinària és un factor clau, ja que la sobresaturació de l'orina principalment per àcid úric, oxalat càlcic o fosfat càlcic, acompanyada de la presència o absència de substàncies que inhibeixen la cristal·lització, pot induir la formació de càlculs.

Després de comprovar l'efectivitat del fitat, el magnesi i el citrat com a inhibidors de la cristal·lització en la litiasi d'oxalat càlcic i fosfat càlcic, s'han provat nombroses substàncies en assajos in vitro, en recerca d'inhibidors per a altres tipus de litiasi urinàries.

En 2014, es va evidenciar in vitro que la teobromina causava una notable inhibició de la cristal·lització de l'àcid úric, alterant la morfologia dels cristalls d'àcid úric, comprovant els efectes de la teobromina en experiments in vitro i in vivo amb voluntaris sans; sent, per tant necessari estudiar la capacitat de la teobromina per inhibir de la cristal·lització de l'àcid úric en pacients litiàsics.

Per a això es van reclutar 54 individus amb càlculs d'àcid úric, evidenciant que el risc de cristal·lització de l'àcid úric a l'orina d'aquests pacients va disminuir notablement després de la ingestió d'un complement alimentari amb extracte de cacau ric en teobromina i citrat, quan es compara amb l'absència de tractament.

A més, gràcies al protocol de pouets per al mesurament del risc de cristal·lització, també s'ha pogut demostrar una major tendència dels litiàsics úrics a la cristal·lització d'àcid úric, fins i tot en pacients sense clar risc litogen en el moment de l'avaluació clínica; el que indicaria que aquest protocol és un mètode adequat per aconseguir predir només amb l'orina de 2 hores el risc de cristal·lització de l'àcid úric.

SUMMARY

Renal lithiasis is a common disease that affects a large sector of the world population, the prevalence of which has progressively increased in parallel with the increase in the incidence of obesity, diabetes mellitus and metabolic syndrome, with uric acid lithiasis developing more frequently in these patients.

The formation of kidney stones is a complex process of multifactorial origin in which the urinary composition is a key factor, since the supersaturation of the urine mainly by uric acid, calcium oxalate or calcium phosphate, accompanied by the presence or absence of substances that inhibit crystallization, can induce stone formation.

After verifying the effectiveness of phytate, magnesium and citrate as crystallization inhibitors in calcium oxalate and calcium phosphate lithiasis, numerous substances have been in vitro tested, in search of inhibitors for other types of urinary stones.

In 2014, it was shown that theobromine caused a remarkable in vitro inhibition of uric acid crystallization, altering the morphology of uric acid crystals, proving the effects of theobromine in in vitro and in vivo experiments with healthy volunteers; it is therefore necessary to study the ability of theobromine to inhibit uric acid crystallization in lithiasic patients.

For this, 54 individuals with uric acid stones were recruited, showing that the risk of uric acid crystallization in the urine from these patients decreased notably after the ingestion of a food supplement with cocoa extract rich in theobromine and citrate, when compared to the absence of treatment.

Furthermore, thanks to the 6-wells protocol for measuring the risk of crystallization, it has also been possible to demonstrate a greater tendency of uric acid stone formers to crystallize uric acid, even in patients without a clear lithogenic risk at the time of clinical evaluation; which would indicate that said protocol is an adequate method to predict the risk of uric acid crystallization with only 2-hour urine.

INDICE

INDICE

	página
1.- INTRODUCCIÓN	1
- Presentación clínica	4
- Clasificación de las litiasis	6
- Tratamiento de la litiasis	9
· Opción expulsiva	10
· Litotricia extracorpórea	10
· Ureterorrenoscopia	10
· Nefrolitectomía percutánea	10
· Quimiolisis	11
- Seguimiento	13
- Prevención de la recurrencia	16
- Teobromina	19
2.- OBJETIVOS	23
3.- HIPOTESIS	27
4.- ESTUDIO CLÍNICO	31
4.1.- Material y métodos	33
· Grupo de estudio e intervención dietética	35
· Diseño del estudio	37
· Variables del estudio	40
· Protocolo de Riesgo de Cristalización del Ácido Úrico	42
· Análisis estadístico	43
4.2.- Resultados	45

5.- CASO CLÍNICO	165
6.- DISCUSIÓN GLOBAL	171
7.- CONCLUSIONES	179
8.- BIBLIOGRAFÍA	183

1.- INTRODUCCIÓN

1.- INTRODUCCIÓN

La litiasis renal es una enfermedad frecuente que afecta a un amplio sector de la población mundial. En países con un alto nivel socioeconómico (ej.: Suecia, Canadá ó EEUU) la prevalencia de litiasis es > 10% ⁸, en Europa del 5-10% y en Asia del 1-5%, lo cual demuestra la relación de esta patología con la dieta, el estilo de vida ^{9, 10} y con factores genéticos y medioambientales ¹¹⁻¹³.

En los últimos años, la prevalencia e incidencia de la urolitiasis ha aumentado a nivel mundial ^{11, 14}, afectando aproximadamente entre el 5 y el 10% de la población global ^{1, 15, 16}. En España se estima una prevalencia en torno al 15% en la población de entre 40-65 años ^{11, 17}.

En el caso de la litiasis de ácido úrico su incidencia varía de 5-9,7% en EEUU a 25% en Alemania o incluso 39,5% en Israel, lo que es compatible con la existencia de susceptibilidad ambiental o genética. Varios estudios reportan historia familiar de litiasis en un 36-40% de los pacientes¹⁸. De hecho, Ombra y colaboradores han identificado una posible base genética, identificando un locus en el cromosoma 10q21-22 donde se encuentra el gen ZNF365, del que se necesitan estudios para lograr averiguar el papel real que desempeña en la formación de cálculos de ácido úrico^{13, 19-21}.

La prevalencia de litiasis renal ha aumentado progresivamente y en paralelo con el incremento de la incidencia de obesidad, diabetes mellitus y síndrome metabólico¹⁻⁷. Siendo la litiasis de ácido úrico la que se desarrolla con más frecuencia en los pacientes con síndrome metabólico^{2, 7, 22, 23}.

Se ha asociado al síndrome metabólico con cambios en las características urinarias, incluyendo disminución de pH urinario, disminución de la excreción de citrato, ácido úrico y calcio, lo que conlleva a un aumento de riesgo de formación de litiasis de ácido úrico y oxalato cálcico^{2, 22-24}.

Los pacientes con sobrepeso y obesidad, así como aquellos con síndrome metabólico tienen un riesgo incrementado de litiasis renal ^{1, 7, 25, 26}. Por otro lado, enfermedades que causan hiperuricosuria como las diarreas crónicas, enfermedades mielo-linfoproliferativas, neoplasias, gota o desórdenes metabólicos como el Síndrome de Lesch-Nyhan predisponen al desarrollo de litiasis de ácido úrico^{13, 20, 22, 27, 28}.

La tasa de recurrencia de aproximadamente un 50%²⁹ en los primeros 5-10 años después del primer episodio y 75% a los 20 años^{22, 30}, condicionan que la urolitiasis sea considerada una enfermedad crónica con un importante impacto sobre la calidad de vida de los pacientes, asociado a un elevado gasto sanitario^{5, 11, 13, 14, 30}. Ekeruo y colaboradores sugieren que la obesidad, la diabetes y la dieta no equilibrada se podrían considerar los responsables del alto riesgo de recurrencia de litiasis^{24, 31}.

La formación de litiasis es un proceso complejo que incluye alteraciones bioquímicas de la orina que estimulan la nucleación de cristales, la agregación y probablemente la adhesión de sustancias^{13, 28, 30}. Dentro del origen multifactorial de la litiasis, la composición urinaria es un factor clave²⁵, ya que la sobresaturación de la orina con productos insolubles (ej.: ácido úrico, oxalato cálcico, fosfato cálcico) acompañada de la presencia o no de sustancias que inhiben la cristalización puede inducir la formación de cálculos^{7, 13, 20, 22}.

Otro factor que juega un papel importante es el relacionado con la morfología anatómica del riñón, lo que se conoce como cavidades renales de baja eficiencia urodinámica, lo que condiciona que la orina permanezca mayor tiempo retenida, teniendo como consecuencia una mayor probabilidad de cristalización^{17, 30}.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La manifestación clínica más frecuente de la litiasis urinaria es el cólico renal, que es el dolor producido por la activación de las terminaciones nerviosas del uréter al aumentar la presión de sus paredes, desencadenada por la obstrucción al paso de la orina causada por la litiasis. El dolor suele estar localizado en la zona lumbar y puede irradiarse a la región inguinal y/o al área genital³². Otros síntomas frecuentemente asociados pueden ser sintomatología neurovegetativa, hematuria y/o síndrome febril^{8, 13, 28}. Estos síntomas y signos tienen una sensibilidad de aproximadamente 80% y especificidad de 99%^{13, 28}.

Cuando existe la sospecha clínica de cólico renal, se deben realizar pruebas de imagen para caracterizar la litiasis y poder plantear la opción terapéutica más adecuada.

La primera prueba diagnóstica que debe realizarse es la ecografía, la cual nos aporta información sobre la existencia o no de dilatación de cavidades renales y muchas veces sobre la presencia o no de la litiasis. Sin embargo su calidad depende de factores como la presencia de

obesidad, gas intestinal, etc, por esto la ecografía detecta sólo el 50-60% de las litiasis ureterales³³.

En caso de que esta primera prueba diagnóstica, no fuera concluyente, la siguiente que debe solicitarse y que se considera hoy en día el gold standard para la evaluación del dolor lumbar agudo, principalmente con sospecha de litiasis ureteral, es el TAC sin contraste^{13, 28}, el cual nos da información sobre la localización, el tamaño y la densidad de la litiasis (definidos por las unidades Hounsfield)^{22, 34}. La sensibilidad y especificidad del TAC sin contraste es de 93,1% y 96,6%, respectivamente^{8, 35}, siendo mucho más sensible que la ecografía, para detectar litiasis en uréter distal³³. La densidad de la litiasis nos puede orientar sobre la dureza y posible composición de la misma, por ejemplo la presencia de ácido úrico en las litiasis esta asociada a baja densidad en el TAC (<400 unidades Hounsfield) y a radiotrasparencia en las radiografías convencionales^{13, 28, 36}.

Otro análisis valioso es el del cálculo urinario. Una vez que este es expulsado u obtenido tras algún abordaje quirúrgico, el estudio del mismo nos dará información sobre la macro, microestructura y composición del cálculo y por ende de las posibles causas de su formación. Este análisis debería llevarse a cabo siempre como parte del estudio inicial de litiasis urinaria y repetirse en los casos en los que se sospeche que la litiasis puede haber cambiado de composición, como podría ser:

- En pacientes con recurrencias tempranas, después de haberse constatado la desaparición completa de las litiasis iniciales.
- Tras recurrencia a pesar de estar recibiendo tratamiento para su prevención.
- En pacientes con recurrencias tardías, tras largos períodos libres de litiasis

Anteriormente el análisis de las litiasis se realizaba por vía química, pero actualmente dicho método ha quedado obsoleto y se prefiere la realización de un estudio que combine técnicas como microscopía estereoscópica, la espectroscopia infrarroja, la difracción de rayos X, la microscopía de polarización⁸ y la microscopía electrónica combinada con microanálisis por energía dispersiva de rayos X^{9, 13, 37}.

CLASIFICACIÓN DE LA LITIASIS

La litiasis urinaria se puede clasificar de distintas formas; según si tomamos en cuenta su composición, tamaño, localización y/o características radiológicas.

Cuando estamos ante un paciente con cólico renal, podemos clasificar la litiasis según su tamaño (< 5, 5-10, 10-20 y >20 mm), localización (cáliz superior, medio, inferior, pelvis renal; uréter proximal, medio, distal, y/o vesical) y/o características radiológicas (radioopacas, pobemente radioopacas y radiotransparentes), todas estas útiles para decidir el mejor tratamiento en cada caso ^{8, 13}.

Una vez expulsada la litiasis u obtenida tras algún abordaje quirúrgico; podemos estudiar su composición mediante la observación macroscópica y microscópica con técnicas convencionales como la microscopía estereoscópica combinada con técnicas físicas tales como la espectrometría infrarroja, la microscopía electrónica de barido y el microanálisis de rayos X ^{9, 13, 37}.

Según la composición, podemos clasificar la litiasis urinaria principalmente en 10 tipos, que son:

- Oxalato cálcico monohidrato papilar. Representa el 13% de las litiasis ³⁸. Se desarrollan en pacientes que presentan alteración del epitelio papilar por sustancias citotóxicas que inducen calcificaciones subepiteliales; algunas de estas sustancias son los analgésicos, antiinflamatorios, ansiolíticos, pesticidas, disolventes orgánicos, y desinfectantes, entre otros. También se ha encontrado este tipo de cálculos en pacientes con déficit de inhibidores de la cristalización, como el citrato y el fitato. Por otro lado, dietas con consumo excesivo de oxalato (Ej.: espinacas, nueces, té verde, chocolate, semillas de soja) pueden ser un factor de riesgo en la formación de cálculos de oxalato cálcico monohidrato papilar ⁹. Enfermedades como la diabetes, hiperuricemia e hipertensión pueden estar asociados a lesión papilar, con el subsecuente desarrollo de este tipo de litiasis³².
- Oxalato cálcico monohidrato de cavidad. Son aproximadamente el 16% de todas las litiasis ³⁸. Su incidencia aumenta con la edad tanto en hombres como mujeres ⁹. Entre las causas etiológicas de este tipo de litiasis tenemos el déficit de inhibidores de la

cristalización de la orina, la existencia de cavidades renales de baja eficacia urodinámica y la presencia de nucleantes heterogéneos, principalmente constituidos por materia orgánica, cristales de ácido úrico y/o de fosfato cálcico. Este tipo de litiasis guarda una importante relación con los cambios del pH urinario, por lo que su desarrollo está muy afectado por la dieta. A modo de ejemplo se ha visto que en personas vegetarianas, el consumo de alimentos ricos en citrato y bebidas carbónicas, causa una elevación del pH urinario, lo que conlleva a una disminución de la solubilidad del fosfato cálcico, formándose así cristales que pueden actuar como nucleantes de litiasis de oxalato cálcico monohidrato de cavidad. En el otro extremo, cuando baja el pH urinario, como en el caso de dietas ricas en proteína animal, la solubilidad del ácido úrico disminuye y se forman cristales que actúan como nucleante heterogéneo³⁸.

- Oxalato cálcico dihidrato. Es la más frecuente de las litiasis, representando el 34% de todos los cálculos urinarios³⁸, siendo más frecuente en hombres que en mujeres, con una relación 3.83/1. La incidencia en hombres, disminuye con la edad⁹. La presencia de hipercalciuria, asociada a la existencia de cavidades renales de baja eficiencia urodinámica y al déficit de inhibidores de la cristalización³², principalmente en presencia de pH urinarios por encima de 6.0, juegan un papel fundamental en el desarrollo de este tipo de litiasis. La hipercalciuria está asociada al consumo excesivo de proteínas animales y sodio, así también como a la ingesta de Vitamina D y suplementos de calcio³⁸.
- Cálculos mixtos de oxalato cálcico dihidrato/hidroxiapatita. Descrito en el 11% de los pacientes con litiasis urinaria³⁸. Su incidencia disminuye con la edad⁹ y su formación está asociada a la presencia de hipercalciuria, hipocitraturia y un pH urinario > 6.0; estos cálculos se favorecen además por la existencia de cavidades renales de baja eficacia urodinámica. En los pacientes en los que se diagnóstica este tipo de cálculos, se debe descartar la existencia de hiperparatiroidismo como causa de la hipercalciuria³⁸.

- **Hidroxiapatita.** Representa el 7% de los cálculos urinarios ³⁸, siendo más frecuente en mujeres que en hombres, con una relación de 1/0.67. Su incidencia disminuye con la edad en ambos sexos ⁹. Existen múltiples factores etiológicos relacionados con su desarrollo, como son hipercalciuria, hiperfosfaturia, pH urinario > 6.2, así como también el déficit de inhibidores de la cristalización (como citrato y magnesio). La formación de este tipo de cálculos también está favorecida por la presencia de cavidades renales de baja eficacia urodinámica. También se ha descrito este tipo de litiasis en pacientes con acidosis tubular renal^{32, 38}.
- **Fosfato amónico magnésico (Estruvita).** Son aproximadamente el 4% de las litiasis y su formación es debida a la presencia de infecciones urinarias por gérmenes ureolíticos, los cuales suelen crecer con mayor facilidad en pH urinarios > 6.0^{32, 38}.
- **Fosfato cálcico dihidrato (Brushita).** Son poco frecuentes y representan entre el 0,6-1% de todas las litiasis. Entre sus causas tenemos el déficit de inhibidores de la cristalización, como fitato y citrato, pH urinario > 6.2, la existencia de cavidades renales de baja eficacia urodinámica y la hipercalciuria ^{32, 38}.
- **Ácido úrico.** Son el 8% de las litiasis urinarias y al contrario de todas las anteriores, su formación está en relación a la presencia de pH urinarios por debajo de 5.5 ³⁸. También son causa de este tipo de cálculo la hiperuricosuria^{22, 28, 32} y la presencia de cavidades de baja eficacia urodinámica en el riñón¹³. Los pacientes mayores de 65 años tienen el doble de prevalencia de este tipo de litiasis que los pacientes jóvenes³², así como también es diagnosticada 3 veces más en hombres que en mujeres^{13, 28}. Las litiasis generadas por el ácido úrico son una patología altamente recidivante, llegándose a repetir incluso varias veces durante el año, y está relacionada con otras patologías como la diabetes y la obesidad ²⁵. Son de las pocas litiasis que pueden ser disueltas in vivo de forma satisfactoria hasta en el 79% de los casos²⁷, gracias a la alcalinización de la orina, usando citrato y/o bicarbonato, siempre teniendo sumo cuidado de no alcalinizar en exceso, ya que esto puede conllevar al desarrollo de otros tipos de litiasis descritos anteriormente ^{13, 28, 38}. Su prevención va muy ligada a la dieta, por lo que se recomienda

aumentar el consumo de agua, de bebidas carbónicas y seguir dietas vegetarianas, así como evitar el consumo de mariscos, carnes rojas y moderar el consumo de alcohol. En pacientes con hiperuricemia, se recomienda su tratamiento con inhibidores de la xantina oxidasa^{28, 32, 39-41}.

- Cálculos mixtos de oxalato cálcico monohidrato/ácido úrico. Representan el 3% de las litiasis urinarias ³⁸. Son más frecuentes en hombres que en mujeres con una relación 3,47:1. Su incidencia aumenta con la edad, especialmente en hombres ⁹. El desarrollo de este tipo de litiasis esta en relación a la presencia de pH urinario por debajo de 5.5, existencia de cavidades renales de baja eficacia urodinámica y al déficit de inhibidores de la cristalización (citrato y fitato)^{32, 38}.
- Cistina. Son poco frecuentes y se observan en apenas el 1% de los pacientes litiásicos, quienes suelen presentar un desorden genético autosómico recesivo que causa cistinuria; dicha alteración aunada a la baja solubilidad de la cistina en orinas con pH inferior a 5.5 y a la existencia de cavidades renales de baja eficacia urodinámica son la razón de que este tipo de litiasis sea recurrente. Para prevenir las litiasis de cistina, se recomienda la ingesta de al menos 4 litros de agua al día y la alcalinización de la orina con citrato potásico^{32, 38}.

TRATAMIENTO

En el momento agudo, se deben indicar medicamentos que alivien el dolor, tales como AINEs (Anti-inflamatorios no esteroideos) y/o opioides. Estos medicamentos además reducen la inflamación, ayudando a la expulsión espontánea de la litiasis. En aquellos pacientes cuyo dolor es refractario al tratamiento con analgésicos y/o presentan fiebre, se debe realizar una derivación urinaria urgente (colocación de catéter ureteral ó nefrostomía percutánea) para prevenir complicaciones ^{8, 13, 40}.

Para el tratamiento definitivo de la litiasis en pacientes sin fiebre y con buena respuesta a los analgésicos, existen varias posibilidades, dependiendo de múltiples factores como tamaño, localización y composición de la litiasis, entre otros^{8, 42}. Algunas de las opciones terapéuticas son:

- Opción expulsiva

El uso de α -bloqueantes, como la Tamsulosina, promueve la expulsión espontánea de la litiasis, siendo mayor el beneficio para pacientes con cálculos en uréter distal de > 5 mm^{8, 13, 40, 43}.

- Litotricia extracorpórea

Su éxito depende de factores como el tamaño, la ubicación y la dureza (composición) de la litiasis, además de ser una técnica operador dependiente. No se recomienda su utilización en pacientes con trastornos de la coagulación, malformaciones esqueléticas severas o en embarazadas^{8, 13, 40}.

- Ureterorrenoscopia

Debido a los grandes avances tecnológicos de los últimos años, actualmente es posible eliminar casi cualquier tipo de litiasis ureteral y renal (preferiblemente < 2 cm) de forma sencilla y segura mediante el uso de ureterorenoscopios rígidos y flexibles, en colaboración con equipos de láser o litotricia mecánica^{8, 13}.

- Nefrolitotomía percutánea

Es el procedimiento de elección para los cálculos renales de gran tamaño (mayor de 2 cm)^{8, 13, 24}, se pueden usar vainas de acceso de 18-30 French. Una vez localizada la litiasis se puede realizar la litotricia con la ayuda de aparatos ultrasónicos, electrohidráulicos, el láser o instrumentos neumáticos^{8, 13}. Entre sus ventajas esta la alta tasa de éxito,

logrando desaparición completa de litiasis de gran tamaño, su relación costo-efectividad y la rápida recuperación que presentan los pacientes, cuando se compara con otros procedimientos como la litotricia extracorpórea o antiguas cirugías abiertas que se utilizaban para el tratamiento de este tipo de litiasis²⁴.

- Quimiolisis

Descripción por primera vez en 1933 por Violle³⁶, es especialmente útil para litiasis de ácido úrico, las cuales pueden llegar a disolverse por completo ajustando el pH urinario a 7.0-7.2. Sin embargo, con este tipo de alcalinización se corre el riesgo de que se formen litiasis de fosfato cálcico, por lo que es imprescindible monitorizar la respuesta mediante un control estricto del pH urinario y estudios de imagen^{8, 13, 27, 28, 40}. El citrato potásico es el compuesto más utilizado y generalmente se indica a dosis de 15 a 30 mEq, 2 veces al día^{13, 40}. Su uso no se recomienda en pacientes con alteración de la función renal, por el riesgo que presentan de desarrollar hiperpotasemia. Este compuesto tampoco es tolerado por todos los pacientes, ya que algunos presentan efectos adversos gastrointestinales. Otro compuesto utilizado para la quimiolisis es el bicarbonato sódico, pero debe ser usado con precaución en pacientes hipertensos o con insuficiencia cardíaca, la dosis varía de 650 a 1000 mg, administrado 3 o 4 veces al día^{13, 28}.

A pesar de que históricamente se han propuesto regímenes de tratamiento conservador que incrementan el pH urinario provocando la disolución de las litiasis de ácido úrico⁴⁴⁻⁴⁶, con el beneficio de evitar cirugías y sus posibles complicaciones, la quimiolisis raramente es realizada como tratamiento de primera línea, ya que no se dispone de ensayos clínicos que demuestren la eficacia de este tratamiento conocido y usado desde hace décadas^{36, 47}. Autores como Ngo opinan que el tratamiento inicial de las litiasis de ácido úrico debería ser la quimiolisis, ya que su tasa de éxito en la mayoría de los casos está entre el 70 y 80%^{28, 48}.

La tasa de éxito de la quimiolisis oral a 3 meses es de 50 a 73% ^{27, 48-51}. Si realizamos una búsqueda bibliográfica de quimiolisis de litiasis de ácido úrico, encontraremos series de más de 100 pacientes, como las publicadas por Elsawy y Tsaturyan^{36, 50}. Estos autores administraban citrato potásico a dosis de 20mEq 3 veces al día ó bien bicarbonato sódico, en los pacientes que no toleran el citrato potásico, para conseguir la quimiolisis de la litiasis. Además recomendaban ingesta líquida abundante y dieta equilibrada. A todos los pacientes se les realizó tomografía axial computada (TAC) al objeto de caracterizar las litiasis, comprobando que poseían baja densidad (< 500 unidades Hounsfield) y para monitorizar la respuesta al tratamiento (midiendo el tamaño de las litiasis antes y después del tratamiento) ^{36, 50}.

Elsawy logró identificar 289 pacientes con litiasis de ácido úrico como posibles candidatos a quimiolisis oral (superficie media de la litiasis de 1,4 cm² y densidad media de 434 +/- 84 unidades Hounsfield), de los cuales 77 fueron excluidos por contraindicaciones médicas y 30 por no cumplir adecuadamente el tratamiento, logrando realizar la quimiolisis y el seguimiento en 182 pacientes, de los cuales logra la respuesta completa con disolución de la litiasis a los 3 meses en 97 casos (53,3%) y a los 6 meses en 54 más (29,7%) ⁵⁰.

Por su parte, Tsaturyan identifica 332 posibles candidatos entre enero 2010 y diciembre 2019, de los cuales logra incluir 216 pacientes con 272 litiasis de 9 mm de diámetro medio (7-15 mm) y densidad media de 430 unidades Hounsfield, logrando en 3 meses la disolución completa en 61% de los casos (166 de 272) y parcial en el 14% (38 de 272) ³⁶.

Elsabet y col., publicaron recientemente una comparativa del uso de quimiolisis oral, litotricia extracorpórea o la combinación de ambas para el tratamiento de cálculos renales de 1 - 2,5 cm, en el cual incluyeron a 165 pacientes con sospecha de litiasis de ácido úrico (< 500 unidades Hounsfield), de los cuales, 150 completaron el tratamiento y seguimiento a 3 meses. Los pacientes incluidos fueron aleatorizados en una tasa de 1:1:1 a recibir alguna de las opciones de tratamiento. A los 3 meses, el 50% (25 pacientes) de los pacientes aleatorizados a recibir quimiolisis

oral, presentaron disolución completa de la litiasis, mientras que el 46% (23 pacientes) lograron quedar libres de litiasis tras litotricia extracorpórea y en el grupo de tratamiento combinado la tasa de éxito a los 3 meses fue de 72% (35 pacientes), concluyendo los autores que la combinación de quimiólisis oral y litotricia extracorpórea es el tratamiento más rápido y efectivo para litiasis radiotransparentes de tamaño medio⁴⁹.

A pesar de los grandes avances tecnológicos y las múltiples opciones de tratamiento con las que contamos actualmente, la alta tasa de recurrencia de la litiasis (aprox 50% en los siguientes 5-10 años tras el primer episodio³⁰), hacen que el impacto sobre la calidad de vida de los pacientes sea importante¹¹, ya que deben ser sometidos de forma repetitiva a tratamientos que algunas veces pueden tener complicaciones, en ocasiones graves, como hematomas renales, sepsis, perforaciones de órganos vecinos y fistulas, entre otras⁸. Por ello, lo ideal sería poder prevenir las recidivas de la litiasis.

SEGUIMIENTO

Una vez superado el cólico renal, ya sea por expulsión espontánea o posterior a algún tratamiento médico (quimiólisis, litotricia extracorpórea) o quirúrgico (ureteroscopia, nefrolitectomía percutánea, etc) lo ideal sería poder determinar los posibles factores clínicos implicados en la formación de la litiasis, así como factores de riesgo para su desarrollo^{13, 52}.

En el caso de las litiasis de ácido úrico, los factores clínicos asociados más frecuentes son pH urinario inferior a 5.5, hiperuricosuria y/o la presencia de cavidades de baja eficacia urodinámica en el riñón. En el caso de otras litiasis de mayor prevalencia, como serían las de oxalato cálcico dihidrato, los factores clínicos asociados a investigar son la presencia de hipercalciuria, el déficit de inhibidores de la cristalización y nuevamente la existencia de cavidades renales de baja eficacia urodinámica^{13, 32}.

Cuando no se dispone de la litiasis renal para poder hacer su análisis, se puede realizar el análisis de orina de 24 horas y determinar el pH en orina de 2 horas. El análisis de la orina de 24 horas nos da información básica sobre la diuresis del paciente, fundamental para conocer si la ingesta hídrica es o no adecuada, así como la concentración urinaria de calcio, ácido úrico, oxalato, citrato y magnesio, útil para poder dar recomendaciones para el prevención de recurrencias^{8, 32}.

A pesar de que el gold estándar en el estudio de los pacientes con litiasis es la orina de 24 horas, su recogida es muy complicada e incomoda para algunos pacientes, quienes olvidan recoger una ó más micciones, lo que muchas veces nos da como resultado análisis sin alteraciones metabólicas que nos impiden clasificar al paciente y darle las recomendaciones oportunas. Por ello se ha estudiado la recolección de orina fraccionada (12 horas diurnas y 12 horas nocturnas), encontrando que la orina de las 12 horas nocturnas, es más sencilla de recoger para los pacientes, y es también más sensible para detectar si existe un riesgo elevado de cristalización de la orina⁵³, por lo que quizás se debería tener en cuenta y recomendar este análisis de orina de 12 horas nocturnas en aquellos pacientes en los que la orina de 24 horas no nos aporte información adecuada o en los que la recogida sea muy complicada.

En los casos en los que desconocemos la composición de la litiasis es importante la realización de una historia clínica completa: antecedentes familiares, antecedentes personales y estilo de vida.

La existencia de antecedentes familiares de litiasis podría sugerir enfermedades genéticas asociadas. La presencia de hipertensión, diabetes y/o el consumo de medicamentos como analgésicos, antiinflamatorios entre otros, podría estar asociado a lesión papilar renal; así como los antecedentes de alteraciones anatómicas renales (síndrome de la unión pieloureteral, estenosis ureterales, etc) que puedan hablar a favor de la existencia de cavidades renales de baja eficacia urodinámica^{32, 52}.

Gracias a iniciativas como el proyecto Predimed-plus, que se llevó a cabo entre 2013 y 2016, es conocido que la incidencia de litiasis renal es más elevada en pacientes con obesidad, diabetes, enfermedad cardiovascular y/o síndrome metabólico. En este proyecto participaron 23 centros y hospitales de toda España, reclutando 6874 personas con IMC entre 27 y

40 Kg/m² (definidos como sobrepeso u obesidad) quienes además cumplían con al menos uno de los tres criterios para síndrome metabólico (obesidad abdominal, glucemia en ayunas elevada, hipertensión arterial, disminución de colesterol HDL e hipertrigliceridemia), con el objetivo de evaluar el efecto de una intervención intensiva para pérdida de peso, basada en el consumo de dieta mediterránea hipocalórica, actividad física y mejora del estilo de vida para la prevención de enfermedades cardiovasculares²⁵.

Del total individuos reclutados en el Predimed-plus, se llevó a cabo análisis de orina de 2 horas en 267 participantes con edad media de 65 +/- 5 años, IMC de 33 +/- 3 Kg/m². El 27,3% tenían diabetes y el 49,4% eran mujeres. Al estudiar la orina de 2 horas, se encontró que el 48,3% tenían un alto riesgo de cristalización urinaria de ácido úrico y un 47,5% de cristalización de sales cálcicas. Posterior a la intervención dietética, se observó que para los pacientes con sobrepeso/obesidad y síndrome metabólico, una buena adherencia a la dieta mediterránea se asociaba a una menor prevalencia de riesgo de cristalización urinaria de sales cálcicas y ácido úrico. Se evidenció además el efecto protector del alto consumo de vegetales en el desarrollo de todos los tipos de litiasis urinarias, probablemente asociados a la capacidad de la dieta rica en vegetales de ajustar el pH de la orina^{25, 32, 39, 54}.

Estudios como el Predimed-plus, demuestran la importancia de una historia clínica completa, que nos puede ayudar a descubrir y tratar trastornos como el sobrepeso/obesidad, la diabetes y/o dietas poco saludables que pueden estar en relación con un alto riesgo de cristalización urinaria y por ende con el desarrollo de litiasis, que muchas veces se puede mejorar realizando intervenciones sobre la dieta y el estilo de vida de nuestros pacientes.

PREVENCIÓN DE RECURRENCIA

Entre las recomendaciones generales destinadas a prevenir la recurrencia de las litiasis, tenemos:

- Ingesta abundante de líquidos, que permita una diuresis de 2,5 litros en 24 horas, ya que con esta medida se modifica tanto la concentración urinaria como la frecuencia, con la que se expulsan las micropartículas sólidas que pueden llegar a cristalizar y formar litiasis ^{8, 27, 28, 38, 40}.
- Dieta equilibrada, ya que esta puede afectar a la concentración urinaria de calcio, oxalato, ácido úrico, alterar el pH urinario, además de modificar los niveles de posibles inhibidores de la cristalización. Se debe recomendar el consumo de frutas y vegetales por los efectos beneficiosos de la fibra, que incrementa el pH, así como legumbres, por su aporte de fitato. En lo que respecta a las proteínas de origen animal, se debe recomendar un consumo no excesivo, ya que causan hipocitraturia, hiperoxaluria, hiperuricosuria y disminución del pH, todos factores que favorecen la formación de litiasis. En general no se debe restringir el consumo de calcio, a menos que el paciente presente alguna patología que así lo requiera^{40, 55}. El consumo de sal no debe exceder 3-5 gr, ya que la alta ingesta afecta negativamente a la composición de la orina, por tres mecanismos que serían: 1.- Aumentando la excreción de calcio, producto de la reabsorción tubular reducida. 2.- Reduciendo el citrato en orina debido a la pérdida de bicarbonato. 3.- Aumentando el riesgo de formación de cristales de urato sódico en orina⁴⁰.

En el caso de los pacientes con litiasis de ácido úrico se debe recomendar una dieta predominantemente vegetariana, con un consumo moderado de proteínas animales y mariscos. Cuando la litiasis es mixta (ácido úrico + oxalato cálcico), además debemos recomendarle a nuestro paciente la ingesta de alimentos ricos en citrato como frutas (naranja, plátanos) y verduras (calabaza, patatas, tomates, brócoli, etc). ^{8, 25, 27, 38, 39, 56}.

- Estilo de vida sano, manteniendo un índice de masa corporal normal con una adecuada actividad física y buen control de la tensión arterial ⁸.

Además de estas recomendaciones generales, según el análisis de la litiasis, podemos dar algunas sugerencias dietéticas específicas para cada tipo de cálculo, como serían:

- Litiasis de oxalato cálcico monohidrato papilar: Moderar el consumo de semillas de soja, espinacas, chocolate y té verde ³⁸. Estimular la ingesta de frutas, verduras, cereales integrales y legumbres ⁵⁶.
- Cálculos de oxalato cálcico monohidrato de cavidad: Consumir alimentos ricos en fitato como los cereales integrales, las legumbres y los frutos secos ⁵⁶.
- Litiasis de oxalato cálcico dihidrato: Disminuir el consumo de sodio y proteínas animales, moderar la ingesta de vitamina D ³⁸.
- Cálculos mixtos de hidroxiapatita y oxalato cálcico dihidrato: Evitar el consumo de cítricos, desaconsejar la ingesta de bebidas carbónicas o bicarbonato y estimular el consumo de alimentos ricos en fitato ⁵⁶.
- Litiasis de hidroxiapatita: No consumir bebidas carbónicas o bicarbonato; evitar dietas vegetarianas así como la ingesta de cítricos como naranja, limón, kiwi, etc. Se debe recomendar el consumo de alimentos integrales, frutos secos y legumbres ⁵⁶.
- Cálculos de estruvita: Se deben evitar alimentos que eleven el pH urinario, como son los vegetales y las bebidas carbónicas. Recomendar el consumo de acidificantes urinarios como los arándanos, que nos ayudará a prevenir infecciones recurrentes, al mantener el pH urinario por debajo de 6.0 ^{38, 56}.
- Litiasis de brushita: Evitar el consumo de vegetales, bebidas carbónicas, bicarbonato, cítricos y recomendar la ingesta de arroz integral y otros productos ricos en fitato ^{38, 56}.
- Cálculos de ácido úrico: Recomendar dietas predominantemente vegetarianas y consumo moderado de mariscos, proteínas animales y alcohol; también se puede recomendar el consumo de bebidas carbónicas y si fuese necesario el de suplementos de citrato potásico ^{38-40, 56}.

- Litiasis mixtas de ácido úrico/Oxalato cálcico: Incentivar el consumo de alimentos ricos en citrato como vegetales y frutas; también se debe recomendar evitar el consumo de proteínas animales y mariscos ^{38, 56}.
- Cálculos de cistina: Para este tipo de litiasis la recomendación más importante es la ingesta abundante de líquidos, aunque casi siempre se requerirá la indicación de fármacos para su prevención. Existen algunas medidas dietéticas que aunque no se ha comprobado su eficacia, quizás pueden ayudar a la prevención de la cistinuria, como son reducir el consumo de proteínas de origen animal (Ej.: huevos, pescado, carnes) y de vegetales como la soja, el trigo y el coco, ya que estos tienen un alto contenido de metionina, el cual es un precursor de la cistina ³⁸.

Además de estas recomendaciones dietéticas, existen fármacos que se usan para alcalinizar o acidificar la orina y/o para intentar mejorar las distintas alteraciones que pueden presentar los pacientes (hiperuricemia, hipercalcemia, etc) y así prevenir el desarrollo de las litiasis.

Sin embargo, los tratamientos utilizados para alcalinizar la orina (citrato, bicarbonato) pueden causar trastornos gastrointestinales que conllevan a una baja adherencia al tratamiento ^{28, 57}. Además, a largo plazo pueden incrementar excesivamente el pH urinario y terminar provocando un tipo diferente de litiasis renal: la fosfática, mucho más difícil de tratar²⁸.

Dado que para la formación de litiasis se requiere la sobresaturación de la orina con productos insolubles (ej.: ácido úrico, oxalato cálcico, fosfato cálcico) acompañada de la presencia o no de inhibidores de la cristalización, desde hace años se ha trabajado en la búsqueda de sustancias naturales con propiedades inhibidoras que ayuden a complementar las medidas dietéticas generales y los distintos tratamientos destinados al control de alteraciones como la hiperuricosuria y la hipercalciuria, sin causar efectos adversos, garantizando así la correcta adherencia al tratamiento ^{8, 22, 58}.

Algunas sustancias con conocido efecto inhibidor en la cristalización del oxalato cálcico son el magnesio, el citrato y el fitato ⁵⁹⁻⁶¹, los cuales son usados para el tratamiento y prevención de dicha litiasis, observándose incluso un efecto sinérgico entre el magnesio y el fitato ¹⁵.

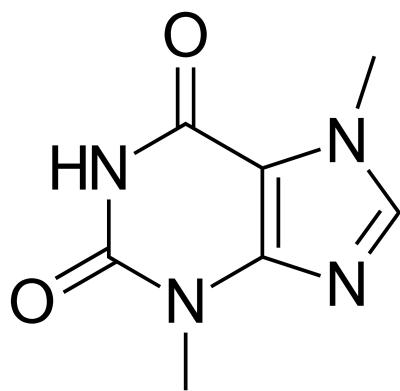
Luego de comprobar la efectividad del fitato, el magnesio y el citrato en la litiasis de oxalato cálcico, se han probado numerosas sustancias en ensayos in vitro, en búsqueda de inhibidores para otros tipos de litiasis

urinarias. Recientemente el Laboratorio de investigación en litiasis renal adscrito al IUNICS (Universidad de las Islas Baleares) ha logrado evidenciar que la teobromina inhibe la cristalización del ácido úrico ⁶⁰.

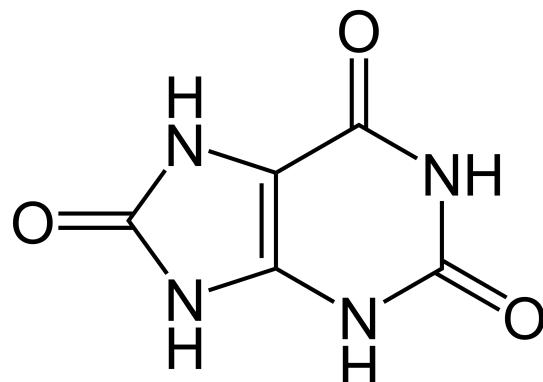
TEOBROMINA

La teobromina es una de las xantinas encontradas en más de 60 plantas, como las de café, cacao, té verde y guaraná ^{62, 63}. Las mayores concentraciones de esta xantina las encontramos en el chocolate negro, que contiene aproximadamente 700-800 mg de teobromina por cada 100 gr de chocolate ⁶⁴.

Posterior a la ingesta de chocolate, el máximo pico de teobromina en plasma se alcanza a las 1-3 horas ⁶⁴⁻⁶⁶ y su vida media está entre 6.1 a 10 horas, siendo eliminada a las 48 horas, de forma inalterada el 16-18% de la teobromina ingerida ^{66, 67}. Cuando se consume café, el 11% de la cafeína se excreta en forma de teobromina, debido a su metabolismo hepático ⁶². Estudios en voluntarios sanos muestran que el 50% de la teobromina consumida es recuperada en orina a las 8-12 horas y el 100% a los 3 días ^{60, 68}.



Estructura de la Teobromina



Estructura del Ácido úrico

Entre los efectos de la teobromina, destacan la disminución de la presión arterial, la relajación del músculo liso y su efecto diurético^{64, 69}; también se ha descrito aumento de la frecuencia cardíaca dosis dependiente^{65, 69} y efecto antitusivo⁷⁰. Su consumo se ha asociado con reducción del riesgo de enfermedad coronaria, ya que la teobromina ha demostrado incrementar la concentración de colesterol HDL y disminuir la de colesterol LDL^{60, 71, 72}.

Algunos autores, también informan que la teobromina podría retrasar el desarrollo de patologías tales como enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer por prevenir la neurodegeneración en estos pacientes⁶²⁻⁶⁴. Mientras, otros investigadores han demostrado que la teobromina, como producto catabólico de la cafeína, tiene propiedades antioxidantes y probablemente quimiopreventivas^{63, 73}.

Es bien conocido que tanto el café como el chocolate tienen propiedades psicoactivas, asociándose el consumo de chocolate con cambios positivos de humor, y el café con incremento del estado de alerta, estimulación, mejoría del tiempo de reacción e incremento de la presión arterial. Dado que la teobromina es un metabolito derivado de la cafeína y está presente en el chocolate, se han llevado a cabo varios ensayos para investigar los efectos conductuales de esta, encontrando que la teobromina tiene sólo una quinta parte de la potencia estimulante de la cafeína sobre los receptores de la adenosina, lo cual no le confiere efectos sobre el estado de alerta^{64, 66}.

En 2014, se evidenció *in vitro* que la teobromina causaba inhibición de la cristalización del ácido úrico, alterando la morfología de los cristales de ácido úrico, haciéndolos más largos y finos, lo cual previene la nucleación y el crecimiento de los mismos^{60, 62}.

Chattaraj and Paul en 2019, realizaron varias pruebas *in vitro* que corroboran los hallazgos del Dr. Grases; ellos describen como la teobromina reemplaza al ácido úrico, interfiriendo así en su agregación, ya que en lugar de unirse moléculas de ácido úrico entre si (lo que crearía cristales sólidos), se crean complejos de ácido úrico con teobromina, lo que previene el crecimiento de cristales y por ende la formación de litiasis⁶².

Luego del hallazgo *in vitro* de los efectos de la teobromina en la inhibición de la cristalización del ácido úrico, lo que sugiere que dicha xantina puede ser útil en la prevención de litiasis úricas, el equipo del Dr. Grases realizó un estudio de los efectos del consumo de productos

derivados del cacao en la cristalización del ácido úrico en la orina de voluntarios sanos. En dicho estudio participaron 20 adultos voluntarios, sanos sin antecedentes litiásicos, a los cuales se les instruyó para realizar durante 7 días una dieta que no incluyera ningún producto con cacao o cafeína y posteriormente a repetir la misma dieta pero acompañada de 20 gr de chocolate negro o con leche en el desayuno y 20 gr durante la cena. Se midió la excreción de teobromina en orina de 12 horas nocturnas, comprobando que su concentración era mucho mayor cuando se consumía el chocolate en comparación con la orina basal (7 días sin derivados de cacao o cafeína); también se apreció un aumento en la concentración urinaria de oxalato posterior a la ingesta de chocolate negro, así como una marcada reducción de la cristalización urinaria de ácido úrico ⁶⁷.

Dado que ya disponemos de datos de los efectos de la teobromina *in vitro* e *in vivo* en voluntarios sanos, el siguiente paso es comprobar la capacidad de inhibición de la cristalización del ácido úrico en la orina de pacientes litiásicos.

Como es bien conocido que la cristalización del ácido úrico depende del pH de la orina, hemos diseñado el presente estudio para comprobar la capacidad de inhibición de la cristalización del ácido úrico en pacientes litiásicos tras la ingesta de un complemento alimenticio que contenga teobromina acompañada de citrato.

2.- OBJETIVOS

2.- OBJETIVOS

El objetivo de esta tesis es evaluar la eficacia de la ingesta de un complemento alimentario con extracto de cacao rico en teobromina y citrato, para reducir el riesgo de cristalización del ácido úrico en orina en pacientes diagnosticados con litiasis úrica o de oxalato cálcico monohidrato/ácido úrico.

OBJETIVO PRINCIPAL

El presente proyecto de investigación observacional pretende evaluar la actividad de un complemento alimenticio (citrato) respecto a otro combinado (citrato más extracto de cacao) en sujetos litiásicos con litiasis de ácido úrico y/o oxalato cálcico monohidrato/ácido úrico, durante un periodo de 14 días de intervención. La variable principal de estudio es el riesgo de cristalización de ácido úrico en la primera orina matinal de 2 h.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Conocer el perfil de los parámetros bioquímicos sanguíneos y urinarios de los pacientes reclutados, en condiciones basales y después de cada tratamiento.

Evaluar el riesgo litogénico en pacientes con cálculos de ácido úrico y/o oxalato cálcico monohidrato/ácido úrico.

3.- HIPOTESIS

3.- HIPOTESIS

El riesgo de cristalización del ácido úrico de la orina en pacientes diagnosticados con litiasis úrica o de oxalato cálcico monohidrato/ácido úrico debe disminuir notablemente tras la ingesta de un complemento alimentario con teobromina y citrato potásico.

4.- ESTUDIO CLINICO

4.1.- MATERIAL Y MÉTODOS

4.1.- MATERIAL Y MÉTODOS

GRUPO DE ESTUDIO

La capacidad inhibidora de la cristalización del ácido úrico de la orina se estudió en un grupo de pacientes a los que se les propuso tomar el complemento alimenticio (citrato) y otro complemento combinado (citrato más extracto de cacao rico en teobromina), durante un periodo de 14 días, con una semana de blanqueo entre ambos tratamientos. Todos los pacientes fueron informados de los detalles del estudio y firmaron consentimiento informado.

INTERVENCIÓN DIETÉTICA

Previamente a la intervención dietética, se recomendó a los pacientes que no modificaran su dieta habitual, haciendo hincapié en que siguieran exactamente la misma dieta los días previos a la recogida de orina basal y de cada fase de tratamiento; se les pidió a los pacientes que llenasen un registro de dieta el día previo a la recogida de orina basal para que así recordasen la dieta que debían repetir el día previo a la recogida de orina de cada fase de tratamiento.

El complemento alimenticio a consumir fue Lit Control pH Up (citrato) y el mismo Lit Control pH Up con extracto seco de cacao (*Theobroma cacao*, fruto). La dosis era de 2 cápsulas de 750 mg por individuo, dosificadas a razón de una durante el desayuno y otra durante la cena. A cada participante se le suministró de forma gratuita el número necesario de cápsulas alimenticias de la intervención nutricional.

Composición de los complementos alimenticios de la intervención nutricional (cápsula de 750 mg de peso):

- Lit control pH up (con extracto seco de cacao): Citrato de potasio (200 mg), citrato de magnesio (200 mg), extracto seco de cacao (*Theobroma cacao*: 60 mg de teobromina), maltodextrina (agente de carga), dióxido de silicio (antiapelmazante), estearato de magnesio (fluidificante),

gluconato de zinc, vitamina A. Cobertura: gelatina, dióxido de titanio (opacificante), óxido de hierro amarillo (colorante), indigotina -FD & C Blue2 (colorante). CN: 172249.2. Peso cápsula 750 mg.

- Lit control pH up (sin extracto seco de cacao): Citrato de potasio (200 mg), citrato de magnesio (200 mg), maltodextrina (agente de carga), dióxido de silicio (antiaplemazante), estearato de magnesio (fluidificante), gluconato de zinc, vitamina A. Cobertura: gelatina, dióxido de titanio (opacificante), óxido de hierro amarillo (colorante), indigotina -FD & C Blue2 (colorante). Peso cápsula 750 mg

Ausencia de efectos adversos/secundarios del complemento alimenticio

La teobromina corresponde a un fitocomponente alcaloide que se encuentra en concentraciones elevadas en el chocolate; de hecho una pieza de 50 g de chocolate negro contiene entre 237 y 519 mg de teobromina. Diariamente muchas personas consumen más de esta cantidad sin presentar efectos secundarios. La cantidad diaria de teobromina ingerida como extracto de cacao correspondería aproximadamente a una cantidad de chocolate situada entre unos 11-25 g, cantidad de consumo que puede considerarse dentro de la normalidad en una dieta.

En 1985, Birkett et al realizaron un estudio donde se ingerían 200 mg de teobromina vía oral tres veces al día sin observar ningún síntoma clínico ni actividad farmacológica asociada ⁷⁴. Tampoco la ingesta de teobromina como chocolate dulce a una dosis de 6 mg/kg/día (para una persona de 70 kg corresponden a 420 mg/día de teobromina) causa efectos clínicos ⁷⁵.

Existen diferentes estudios que determinan el efecto de la teobromina en el humor y utilizando cantidades de teobromina situadas alrededor de 700 mg/día como el descrito por Mitchell et al ⁶⁴. Finalmente, en un estudio que se comparaba la ingesta de teobromina a dosis de 250 mg respecto a placebo, no se presentaban diferencias significativas ni en el aumento del ritmo cardíaco ni en la presión arterial sistólica ni diastólica ⁶⁵.

Por todos los datos expuestos es evidente que la teobromina presente en el extracto de cacao para el estudio de la intervención dietética está lejos

de causar cualquier efecto tóxico. Esta dosificación nutricional se corresponde a una ingesta normal de teobromina en forma de chocolate.

DISEÑO DEL ESTUDIO

- Ensayo observacional no aleatorizado cruzado y abierto a simple ciego.
- Se incluyeron en el estudio sujetos con litiasis úrica o de COM/Ac úrico diagnosticada. Se entiende como tal la existencia de por lo menos un episodio anterior objetivable con eliminación externa del cálculo por expulsión espontánea, litotricia extracorpórea u otras técnicas quirúrgicas y posterior análisis e identificación del mismo, demostrable a partir de los datos de:
 - o Historia clínica, exploración física con control de tensión arterial y exploraciones complementarias.
 - o Radiología simple de abdomen, ecografía y/o Tomografía (aparato urinario)
 - o Analítica bioquímica y urinaria
- Los cálculos fueron estudiados primero con la observación detallada del mismo mediante microscopía estereoscópica, la cual permite identificar las diferentes fases de cristalización que lo integran, así como el orden de aparición de capa zona. Posteriormente se realizó microscopía electrónica de barrido, acoplada a microanálisis por energía dispersiva de Rayos X.
- Criterios de inclusión:
 - Tener más de 18 años y menos de 75 años
 - Haber presentado un episodio anterior de litiasis úrica objetivable
 - Estar conforme en participar y colaborar en el estudio
- Criterios de exclusión:
 - Infección urinaria activa
 - Alergia al chocolate o a la teobromina
 - Creatinina sérica superior a 1,5 mg/dl
 - Embarazo, periodo de lactación (mujeres)

- Obstrucción intestinal
- Hiperuricemia sintomática o en tratamiento
- Tratamiento con diuréticos
- Tratamiento con allopurinol o febuxostat.
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Otros tratamientos farmacológicos para la prevención de hiperuricemia
- Insuficiencia renal crónica

Predeterminación del tamaño muestral

El hecho de tratarse de un estudio piloto y realizado en condiciones de práctica clínica habitual, disponiendo de poca información sobre la acción del complemento alimenticio, dificulta la realización de la hipótesis. No se ha realizado el cálculo del tamaño muestral inicial, por tratarse de un estudio piloto observacional postcomercialización inicial de modificación de las características de la orina del paciente. La elección propuesta inicialmente fue de 60 sujetos en común acuerdo con los investigadores; finalmente se logró incluir 54 pacientes en el estudio. Los sujetos retirados, al no aceptar cumplir las dos fases de tratamiento, no fueron sustituidos y se incluyeron en el análisis de datos.

Al recibir el paciente las dos intervenciones nutricionales, se reduce la variabilidad, por lo cual se necesita un tamaño inferior de la muestra, para poder detectar diferencia estadística entre el grupo de intervención y el grupo control. El estudio cruzado permite evaluar la respuesta al tratamiento en un corto periodo de tiempo, y la primera intervención no interfiere con la de la segunda etapa. El periodo de blanqueo o “lavado” (wash-out) entre las dos etapas permite evitar posibles interferencias entre ambas intervenciones nutricionales.

Vía de reclutamiento

Los pacientes voluntarios han sido reclutados por el Servicio de Urología de Hospital de Manacor entre los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y no presentaban los de exclusión descritos anteriormente.

Período de observación

Se reclutaron 54 pacientes de forma observacional, con los datos recogidos de las historias clínicas ya existentes, durante un periodo de 36 meses, considerado el tiempo necesario para el reclutamiento.

Descripción de la intervención nutricional

Etapa 1. La exposición nutricional consistió en la ingesta de 1 capsula del complemento alimenticio (citrato sin extracto de cacao) dosificada a razón de una durante el desayuno y otra durante la cena, durante un periodo de 14 días.

Etapa 2. La exposición nutricional consistió en la ingesta de 1 capsula del complemento alimenticio (citrato y extracto de cacao) dosificada a razón de una durante el desayuno y otra durante la cena, durante un periodo de 14 días.

Posteriormente a cada Etapa se realizó una semana de blanqueo y se cruzó la intervención nutricional asignada inicial. Cada paciente es asignado aleatoriamente de modo sucesivo a la Etapa 1 o a la Etapa 2.

En cada visita se realizó historia clínica al paciente preguntando sobre posibles efectos adversos durante la ingesta de los complementos nutricionales, visitas a otros especialistas, así como examen físico.

Selección del grupo control

En esta intervención no existió grupo control, el propio individuo se evaluó antes y después de la intervención nutricional.

Cuaderno de recogida de datos

En los proyectos de investigación donde se estudian las características de muestras humanas y que no corresponden a ensayos clínicos de nuevos fármacos no es necesario el CRD, por lo que no se utiliza en este estudio (Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica). Tampoco se creó ningún fichero de datos personalizados ya que solo se utilizó la muestra de la orina que estaba anonimizada.

Procedimiento

El estudio requería para cada paciente la realización de pruebas no incluidas en la práctica clínica habitual; obtención de la orina matinal de 2 h y la recogida de orina de 24 h, de acuerdo a las instrucciones, de forma basal antes de cualquier intervención dietética y el último día de cada etapa de tratamiento del estudio.

Los pacientes entregaron sus muestras en el Servicio de Urología del Hospital de Manacor a su médico habitual. Los pacientes reclutados cedieron voluntariamente al Laboratorio de Investigación en Litiasis Renal de la UIB sus muestras de orina para la realización de la prueba de la capacidad de inhibición de la cristalización de ácido úrico, variable principal de estudio y la determinación de teobromina mediante la técnica de cromatografía de líquidos de alta presión y detección del analito mediante un detector ultravioleta.

Las demás determinaciones bioquímicas se realizaron de acuerdo a los protocolos establecidos en la práctica clínica habitual en el Hospital de Manacor.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Variables sociodemográficas

- Edad: años (año de nacimiento)
- Género: varón/mujer
- Peso/altura e IMC

Variables clínicas

- Presión arterial
- Factores intrínsecos y extrínsecos del paciente
- Fecha de inicio de la sintomatología
- Síntomas y signos acompañantes
- Antecedentes personales
- Tratamientos anteriores
- Efectos adversos en relación con la intervención nutricional.
Los efectos adversos se registraron en la historia clínica.

Variables bioquímicas

Las variables de estudio fueron los siguientes parámetros bioquímicos sanguíneos y urinarios que corresponden a los controles estandarizados de los pacientes litiásicos, con sus respectivas técnicas de medición:

Orina de 24 horas

- Diuresis (medida de volumen)
- Creatinina (método cinético de Jaffe)
- Fósforo (fosfomolibdato)
- Ácido úrico (uricasa, método colorimétrico)
- Oxalato (espectrofotometría)
- Citrato (espectrofotometría)
- Calcio (arsenazo III)
- Magnesio (espectrofotometría)

Orina de 2 horas

- Creatinina (método cinético de Jaffe)
- Ácido úrico (uricasa, método colorimétrico)
- Teobromina (HPLC)
- pH (se midió con un pH-metro Crison GLP22)
- Capacidad de inhibición de la cristalización de ácido úrico (Variable principal de estudio)

Plasma sanguíneo

- Creatinina (método cinético de Jaffe)
- Fosfato (fosfomolibdato)
- Calcio (arsenazo III)
- Magnesio (espectrofotometría)
- Potasio (potenciometria indirecta – ISE)
- Ácido úrico (uricasa, método colorimétrico)

La analítica sanguínea y de orina de 24 horas se realizaron en el Hospital de Manacor (dentro de la práctica clínica habitual), el excedente se destruyó de acuerdo con los protocolos establecidos para las muestras analizadas como en cualquier otro paciente.

La analítica realizada en orina de 2 horas (se analizó en el Laboratorio de Investigación en Litiasis Renal de la Universidad de las Islas Baleares IUNICS). Los excedentes de muestras de orina se destruyeron de acuerdo con los protocolos establecidos para dichas muestras por el Laboratorio de Investigación en Litiasis Renal.

PROTOCOLO PARA ESTABLECER EL RIESGO DE CRISTALIZACIÓN DEL ACIDO URICO (RCAU)

El recipiente utilizado es una placa de 12 pocillos no tratados de poliestireno (Corning, NY, USA), al ser un recipiente que permite valorar y tener la misma orina en diferentes condiciones de manera conjunta, evitando la dispersión e incomodidad que supondría el uso de diferentes vasos. Primero se añaden 5 ml de muestra de orina en cada uno de los 6 pocillos; en el primer pocillo no se realizan adiciones y en el resto se realizan las adiciones de ácido clorhídrico y ácido úrico indicadas en la figura 1, para promover la cristalización.

Posteriormente se dejan reposar las placas a temperatura ambiente durante 18h, al establecerse que se trata del tiempo idóneo para que se puedan observar cristales de ácido úrico.

Mediante la adición de ácido clorhídrico (HCl) para disminuir el pH y la adición de ácido úrico (AU) para aumentar su concentración, se está forzando la cristalización de este último, de manera que permite observar el efecto de la teobromina sobre la cristalización al mismo tiempo que estamos igualando las condiciones entre las orinas del mismo sujeto, lo que permite compararlas.

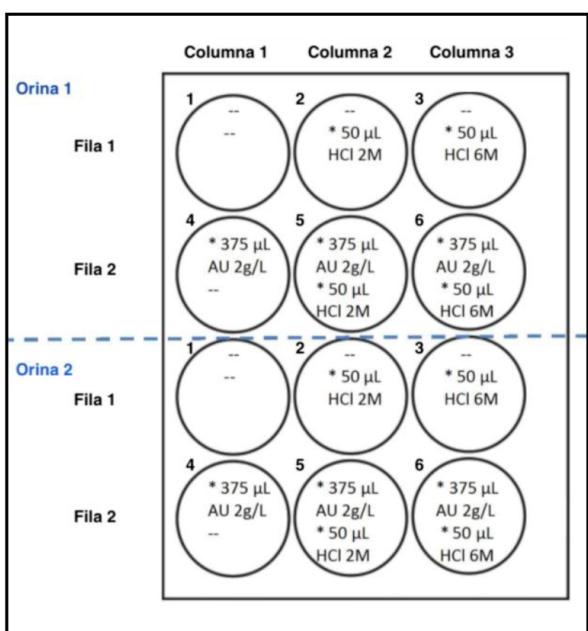


Figura 1. Diagrama de placa del protocolo para establecer el RCAU.

La placa de 12 pocillos se divide en dos, quedando 6 pocillos para cada orina. De este modo cada placa sirve para la evaluación de dos orinas. En cada uno de los 6 pocillos se añaden 5 mL de dicha orina. Posteriormente se lleva a cabo la adición de 50 µL HCl 2M y HCl 6M en la segunda columna (pocillos 2 y 5) y en la tercera columna (pocillos 3 y 6) respectivamente. Finalmente se lleva a cabo la adición de 375 µL de AU 2g/L en la segunda fila (pocillos 4, 5 y 6).

De esta manera, según el pH se dividen las orinas en tres grupos: la orina con el pH propio (pocillos 1 y 4), la orina resultante a una adición de 0,1 mmoles de protones (H^+) (pocillos 2 y 5) y la orina resultante de la adición de 0,3 mmoles de H^+ (pocillos 3 y 6). Por otro lado, según la adición de AU se dividen las orinas en dos grupos, las que han tenido adición de 750 µg de AU (pocillos 4, 5 y 6) y las que no (pocillos 1, 2 y 3).

El resultado fue determinado según el número de pocillos en los que se forman cristales de ácido úrico; estando entre 0 (no cristales en los pocillos) hasta 6 (cristales en todos los pocillos). Para el análisis de datos, un RCAU bajo fue considerado por la presencia de cristales en 4 o menos pocillos y un RCAU alto por la presencia de cristales en 5 o 6 pocillos.

Métodos de valoración del RCAU

Todos los pocillos se fotografiaron con un microscopio digital de la casa Q-scope®, en blanco y negro. Para llevar a cabo la valoración se hizo un recuento de los pocillos cristalizados para cada uno de los grupos. Al ser datos pareados que no siguen una distribución normal, la estadística utilizada es la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.

ANALISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de todos los datos demográficos y analíticos de los voluntarios, así como de las variables cualitativas incluidas en el estudio. Para las variables cuantitativas continuas se determinó la media como medida de centralización mientras que la variabilidad se definió por la desviación típica y el coeficiente de variación. Las diferencias intragrupo antes y después del tratamiento se evaluaron mediante una prueba t de muestras pareadas o la prueba de rangos con signo de Wilcoxon para parámetros continuos y la prueba de McNemar para parámetros categóricos. La comparaciones entre grupos después de la intervención se evaluó mediante un análisis de covarianza con ajuste de los cambios en los parámetros continuos de acuerdo con los valores basales. Un valor de p menor de 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

El análisis estadístico de las variables se realizó mediante la prueba t de Student para muestras apareadas para la determinación de las diferencias entre las dos medias muestrales y para la construcción del intervalo de confianza. El test comprueba si las medias de dos muestras distribuidas en forma normal son iguales. El análisis estadístico se realizó con SPSS versión 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.).

4.2.- RESULTADOS

4.2- RESULTADOS

A continuación presentaremos el análisis descriptivo de todos los datos demográficos y analíticos.

Y posteriormente se presentan de forma detallada, los datos demográficos y los parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria basal y posterior a las intervenciones nutricionales, de cada uno de los 54 pacientes incluidos en el estudio.

Se incluye también la fotografía del diagrama de placa del protocolo para establecer el Riesgo de Cristalización de Ácido Úrico (RCAU) realizada con el microscopio digital, donde se pueden observar los 6 pocillos de cada paciente. Debemos destacar que en varios pacientes la cantidad de orina de 2 horas no fue suficiente para completar los 6 pocillos y en otros casos, los pacientes sólo completaron una etapa del tratamiento.

Además se incluye un pequeño análisis individualizado de cada paciente; cabe destacar que dicho análisis no fue posible realizarlo en aquellos pacientes que solo completaron una etapa del tratamiento ni en los pacientes que aportaron una cantidad insuficiente de orina de 2 horas y no se logró completar los 6 pocillos para medir el RCAU.

En total se incluyeron 54 pacientes, con una mediana de edad de 62,5 años (38-75 años) de los cuales el 83,3% tenían sobrepeso/obesidad, un 48,1% (26 pacientes) eran hipertensos, 18,5% (10 pacientes) diabéticos y 38,9% (21 pacientes) padecían de dislipidemia.

La mayor parte de las litiasis, un 70,4% eran de ácido úrico y el resto de oxalato cálcico monohidrato/ácido úrico (Ver tabla 1).

Tabla 1. Características de los pacientes

	Número de pacientes	%
Sexo		
Femenino	5	9,3
Masculino	49	90,7
IMC		
Normal	6	11,1
Sobrepeso ($25,5-29,9 \text{ kg/m}^2$)	21	38,9
Obesidad ($>30 \text{ kg/m}^2$)	24	44,4
Desconocido	3	5,6
Composición de la litiasis		
Ácido urico	38	70,4
OCM + Ácido úrico	16	29,6
Ácido úrico en sangre		
Normal	39	72,2
Elevado	15	27,8

Dentro de los pacientes con sobrepeso/obesidad, observamos que la mediana de IMC general fue de $29,76 \text{ kg/m}^2$; si hacemos diferenciación por sexo, encontramos que las mujeres presentan mayor obesidad, con mediana de IMC de $38,67 \text{ Kg/m}^2$.

En las tablas 2 y 3, podemos observar las características principales de la orina de 24 y 2 horas antes de los tratamientos (basal) y posterior a cada intervención nutricional.

Tabla 2. Características de la orina de 24 horas

Número de pacientes (%)				
Acido úrico	Normal (250-750 mg/24h)	Bajo (< 250 mg/24h)	Alto (>750 mg/24h)	No disponible
Basal	36 (66,7%)	3 (5,6%)	15 (27,8%)	-
Post tto sin Teobromina	35 (64,8%)	1 (1,9%)	13 (24,1 %)	5 (9,3%)
Post tto con Teobromina	39 (72,2%)	-	11 (20,4%)	4 (7,4%)
Oxalato	Normal (20-60 mg/24h)	Bajo (<20 mg/24h)	Alto (>60 mg/24h)	No disponible
Basal	47 (87%)	5 (9,3 %)	1 (1,9%)	1 (1,9%)
Post tto sin Teobromina	37 (68,5%)	10 (18,5%)	2 (3,7%)	5 (9,3%)
Post tto con Teobromina	43 (79,6%)	6 (11,1%)	1 (1,9%)	4 (7,4%)
Citrato	Normal (116-924 mg/24h)	Bajo (<116 mg/24h)	Alto (>924mg/24h)	No disponible
Basal	44 (81,5%)	3 (5,6%)	7 (12,9%)	-
Post tto sin Teobromina	40 (74%)	1 (1,9%)	8 (14,8%)	5 (9,3%)
Post tto con Teobromina	38 (70,4%)	1 (1,9%)	11 (20,4%)	4 (7,4%)
Fósforo	Normal (400-1300mg/24h)	Bajo (<400mg/24h)	Alto (>1300mg/24h)	No disponible
Basal	46 (85,2%)	1 (1,9%)	7 (12,9%)	-
Post tto sin Teobromina	45 (83,3%)	-	4 (7,4%)	5 (9,3%)
Post tto con Teobromina	44 (81,5%)	-	6 (11,1%)	4 (7,4%)
Calcio	Normal (100-300mg/24h)	Bajo (<100mg/24h)	Alto (>300mg/24h)	No disponible
Basal	30 (55,6%)	18 (33,3%)	4 (7,4%)	2 (3,7%)
Post tto sin Teobromina	29 (53,7%)	13 (24,1%)	4 (7,4%)	8 (14,8%)
Post tto con Teobromina	27 (50%)	20 (37%)	2 (3,7%)	5 (9,3%)
Magnesio	Normal (72,9-121,5mg/24h)	Bajo (<72,9mg/24h)	Alto (>121,5mg/24h)	No disponible
Basal	23 (42,6%)	22 (40,7%)	8 (14,8%)	1 (1,9%)
Post tto sin Teobromina	27 (50%)	14 (25,9%)	8 (14,8%)	5 (9,3%)
Post tto con Teobromina	24 (44,4%)	15 (27,8%)	8 (14,8%)	7 (12,9%)

Tabla 3. Parámetros medidos en la orina de 2 horas de cada paciente antes y después de cada tratamiento

Paciente	pH			Ácido úrico (mg/L)			Teobromina (mg/L)			RCAU		
	Basal	Post tto sin Teobromina	Post tto con Teobromina	Basal	Post tto sin Teobromina	Post tto con Teobromina	Basal	Post tto sin Teobromina	Post tto con Teobromina	Basal	Post tto sin Teobromina	Post tto con Teobromina
1	5,2	5,4	5,2	275	588	262	4,78	40,66	4,69	2	-	2
2	5,2	5,5	5,2	175	164	188	3,09	2,86	22,20	3	3	4
3	5,8	5,6	6,4	636	476	672	8,91	7,12	48,54	4	2	1
4	5,2	5,2	5,2	733	622	789	2,27	3,03	6,05	6	6	6
5	4,8	5,2	5,3	649	820	457	1,31	1,49	2,99	6	6	6
6	5,9	5,5	5,7	809	386	429	0,89	1,85	17,59	-	3	1
7	5,8	-	-	512	-	-	1,92	-	-	4	-	-
8	6,3	-	6,0	223	-	432	0,78	-	10,95	3	-	3
9	6,2	5,7	5,6	212	524	394	23,51	13,70	26,11	0	1	0
10	5,3	5,4	-	783	534	-	7,75	22,69	-	6	4	-
11	4,8	5,0	4,9	398	600	625	6,78	4,09	15,70	6	6	6
12	6,1	6,0	5,9	668	483	960	0,53	1,07	35,57	5	6	6
13	5,8	5,8	5,7	609	774	774	3,23	2,31	19,34	3	3	2
14	5,7	5,1	6,0	524	247	452	3,95	5,07	5,91	4	2	2
15	5,3	5,6	5,3	394	233	240	0,49	0,57	14,19	6	4	2
16	4,6	6,0	5,1	663	905	888	10,32	3,05	29,80	6	4	6
17	6,8	6,8	-	883	576	-	15,19	5,73	-	2	4	-
18	5,0	5,6	5,4	369	474	348	3,03	3,74	20,62	6	6	4
19	5,2	5,4	5,1	430	1169	632	9,19	12,55	19,15	6	6	6
20	6,0	5,2	5,4	434	775	553	24,07	15,94	15,06	4	5	6
21	5,6	5,7	5,6	628	239	824	10,68	11,83	10,91	6	4	4
22	5,3	5,0	5,1	750	718	814	29,42	77,78	100,21	6	6	6
23	5,0	4,8	4,8	392	464	446	1,92	1,18	15,89	6	6	5
24	6,5	6,1	5,4	401	429	480	0,48	0,45	7,99	-	6	4
25	5,0	5,9	5,8	635	317	489	0,25	1,01	17,34	6	2	2
26	5,3	5,2	5,7	309	308	350	8,08	6,72	27,16	4	4	4
27	6,2	5,3	6,1	485	514	499	0,03	1,02	3,60	4	4	4

Tabla 3. Parámetros medidos en la orina de 2 horas de cada paciente antes y después de cada tratamiento

Paciente	pH			Ácido úrico (mg/L)			Teobromina (mg/L)			RCAU		
	Basal	Post tto sin Teobromina	Post tto con Teobromina	Basal	Post tto sin Teobromina	Post tto con Teobromina	Basal	Post tto sin Teobromina	Post tto con Teobromina	Basal	Post tto sin Teobromina	Post tto con Teobromina
28	5,4	5,0	5,1	591	589	763	17,38	12,71	25,77	6	6	5
29	4,9	4,5	4,6	393	285	44	0,26	0,05	6,50	6	6	3
30	5,5	4,8	5,2	507	356	459	0,85	0,55	25,09	5	5	5
31	6,2	6,4	6,2	494	644	899	4,47	2,40	13,31	4	1	4
32	5,1	5,6	5,8	398	600	455	1,12	3,23	7,35	6	6	4
33	5,2	5,5	5,6	570	351	609	3,45	1,64	10,00	6	6	6
34	5,2	5,1	5,3	399	538	160	0,98	0,37	19,93	6	6	6
35	5,4	5,7	5,4	278	57	275	2,77	0,78	14,58	5	3	3
36	5,4	6,1	6,1	577	338	502	1,80	1,04	0,47	6	4	4
37	6,0	6,2	6	334	370	499	0,82	1,19	11,84	4	4	2
38	5,2	5,3	5,4	419	375	403	0,77	0,00	9,93	6	6	6
39	5,5	5,4	5,1	786	577	594	0,52	1,71	21,80	6	6	6
40	4,8	-	-	471	-	-	3,05	-	-	6	-	-
41	5	5,1	5,3	377	357	474	1,20	0,23	17,63	6	5	6
42	5,6	5,5	5,3	977	665	723	2,08	14,84	15,58	6	-	6
43	6	5,5	6,3	562	388	524	2,24	3,35	15,09	4	4	2
44	5,4	5,5	5,2	502	139	189	0,73	0,32	7,62	5	4	3
45	5,9	5,9	5,4	287	420	458	1,20	5,82	16,22	4	4	3
46	5,8	6,3	5,3	278	226	961	2,59	1,61	33,21	4	2	6
47	5,2	4,9	5	363	292	289	6,81	6,13	15,00	6	5	4
48	5,3	4,8	5,6	666	289	44	0,68	1,35	2,76	6	6	4
49	6,3	-	5,3	434	-	459	0,35	-	13,95	4	-	6
50	6,6	5,8	6,4	261	427	358	3,50	2,27	21,87	1	3	1
51	5,3	4,9	4,9	660	308	148	23,82	9,11	14,90	5	4	2
52	4,95	5	5,1	583	111	191	2,98	2,03	21,16	6	2	2
53	5,2	5,3	6,6	644	726	594	4,42	9,68	25,77	5	4	1
54	5,1	-	5,2	540	-	996	1,56	-	16,20	6	-	6

Tabla 4. Características de la orina de 2 horas

pH	Número de pacientes (%)			
	Normal (5,5-6,2)	Bajo (<5,5)	Alto (>6,2)	No disponible
Basal	18 (33,3%)	31 (57,4%)	5 (9,3%)	-
Post tto sin Teobromina	22 (40,7%)	24 (44,4%)	3 (5,6%)	5 (9,3%)
Post tto con Teobromina	16 (29,6%)	30 (55,6%)	4 (7,4%)	4 (7,4%)

Acido úrico	Normal (200-500 mg/L)	Bajo (≤ 199 mg/L)	Alto (≥ 501 mg/L)	No disponible
	Normal (10-20 mg/L)	Bajo (< 10 mg/L)	Alto (>20 mg/L)	No disponible
Basal	26 (48,1%)	1 (1,9%)	27 (50%)	-
Post tto sin Teobromina	25 (46,3%)	4 (7,4%)	20 (37%)	5 (9,3%)
Post tto con Teobromina	23 (42,6%)	7 (13%)	20 (37%)	4 (7,4%)

Teobromina	Normal (10-20 mg/L)	Bajo (< 10 mg/L)	Alto (>20 mg/L)	No disponible
	Normal (10-20 mg/L)	Bajo (< 10 mg/L)	Alto (>20 mg/L)	No disponible
Basal	4 (7,4%)	46 (85,2%)	4 (7,4%)	-
Post tto sin Teobromina	6 (11,1%)	40 (74%)	3 (5,6%)	5 (9,3%)
Post tto con Teobromina	23 (42,6%)	12 (22,2%)	15 (27,8%)	4 (7,4%)

Es importante destacar que ninguno de nuestros pacientes presentó efectos adversos con ninguna de las dos intervenciones nutricionales.

Al analizar el riesgo de cristalización del ácido úrico (RCAU), obtenemos el diagrama de cajas del número de pocillos con cristales en pacientes litiásicos por tratamiento (ver figura 1). La variable cuantitativa no presentaba una distribución normal en ninguno de los grupos (kolmogorov-smirnov, p -valor<0,001).

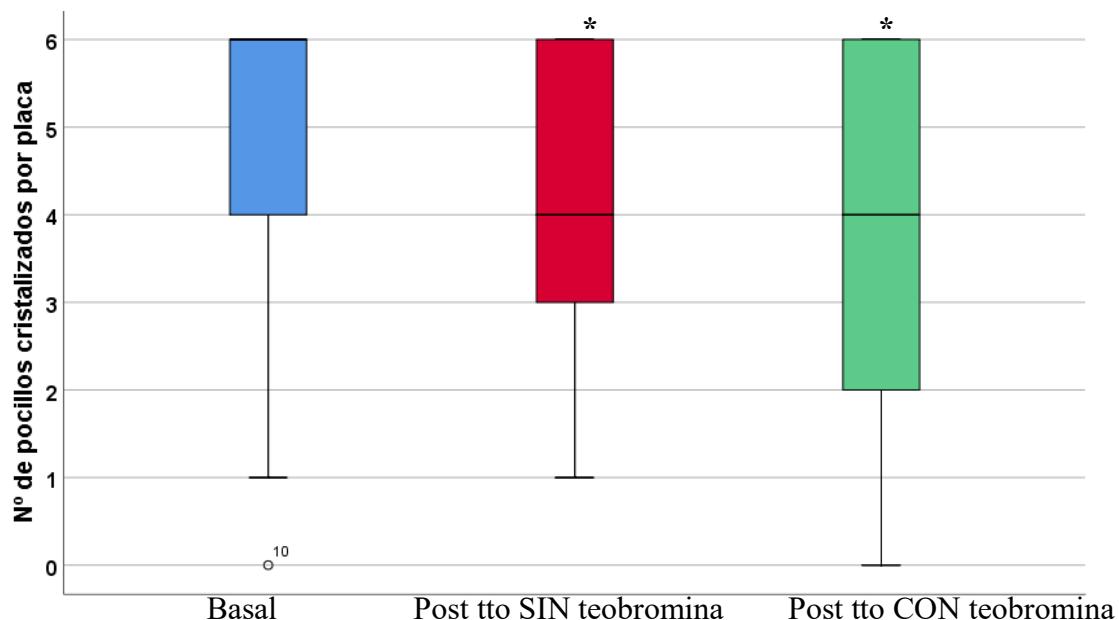


Figura 1. Riesgo de Cristalización del Ácido Úrico (RCAU)

* Tanto el tratamiento SIN teobromina como el tratamiento CON teobromina presentan un número de pocillos con cristales (Mdn=4 RIC=3 / Mdn=4 RIC=4) significativamente inferior a la orina basal (Mdn=6 RIC=2), con p -valor<0,05 y p -valor<0,001 respectivamente (Prueba de rangos de Wilcoxon). No se observaron diferencias significativas del número de pocillos cristalizados entre los dos tratamientos (p -valor>0,05 con la prueba de la U de Mann Whitney).

Mdn= Mediana

RIC= rango intercuartílico.

En lo que respecta a la concentración urinaria de teobromina, en el figura 2, podemos observar que fue significativamente mayor cuando los pacientes ingirieron el tratamiento con teobromina.

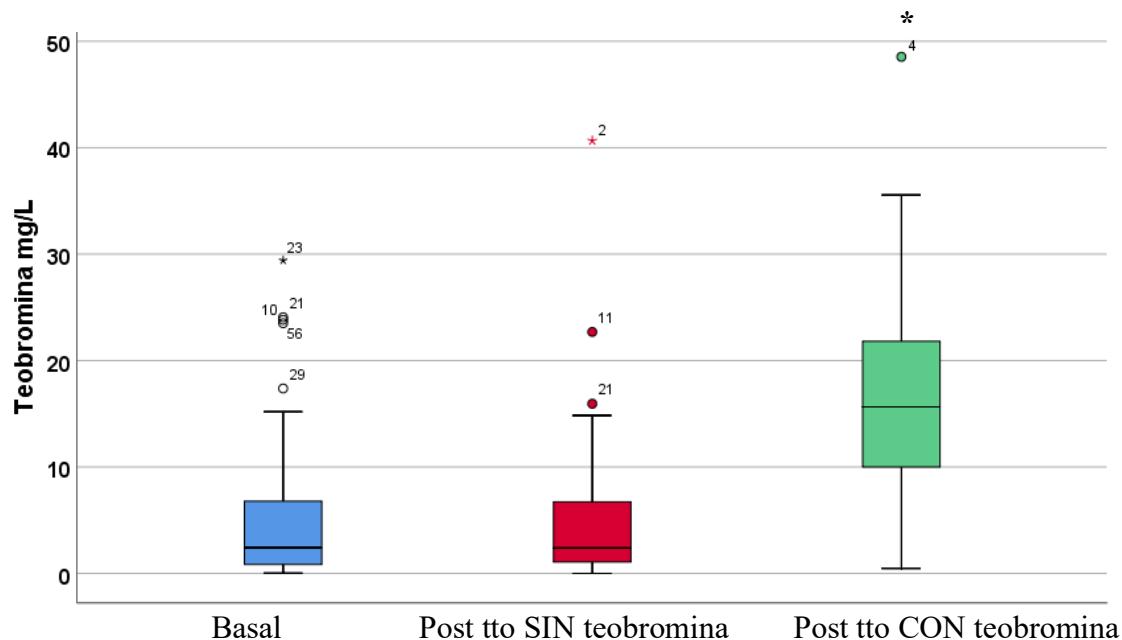


Figura 2. Concentración urinaria de teobromina

Diagrama de cajas de la concentración urinaria de teobromina en pacientes litiásicos por tratamiento. La variable cuantitativa no presentaba una distribución normal en ninguno de los grupos (kolmogorov-smirnov, p-valor=0). * El tratamiento CON teobromina presenta una concentración urinaria de teobromina (Mdn=15,01 RIC=11,83) significativamente mayor a la orina basal (Mdn=2,43 RIC=6) y al tratamiento SIN teobromina (Mdn=2,4 RIC=5,86) con p-valor<0,001 (Prueba de rangos de Wilcoxon y Prueba de la U de Mann Whitney respectivamente). No se observaron diferencias significativas entre el tratamiento SIN teobromina y la orina basal (p-valor>0,05 con la prueba de rangos de Wilcoxon).

Mdn= Mediana RIC= rango intercuartílico.

RESULTADOS DE CADA PACIENTE

Paciente 1

Características demográficas

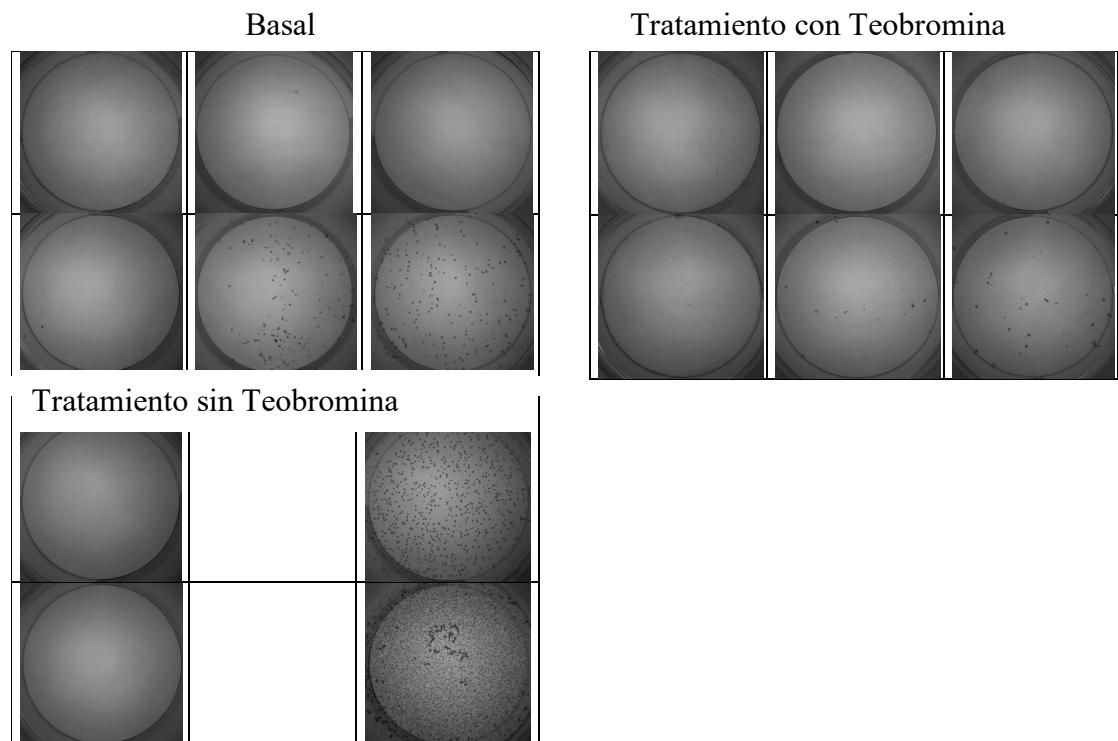
Sexo	Masculino
Edad	69
IMC	25,4 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	2 (1999, 2013)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	6,7	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	1.850	1.350	1.150
Creatinina (mg/dL)	77,2	120,6	105,5
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	921,3	943,7	686,6
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	468,1	509	351,9
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	26,6	34,5	21,1
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	799	691	638
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	181,3	116,1	108,1
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	116,6	135,9	93,3
Orina 2 horas			
pH (5,5-6,2)	5,2	5,4	5,2
Creatinina (mg/L)	835	1.020	785
Ácido úrico (mg/L)	275	588	262
Teobromina (mg/L)	4,78	40,66	4,69
RCAU	2	-	2

Paciente 1

Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



Paciente 2
Características demográficas

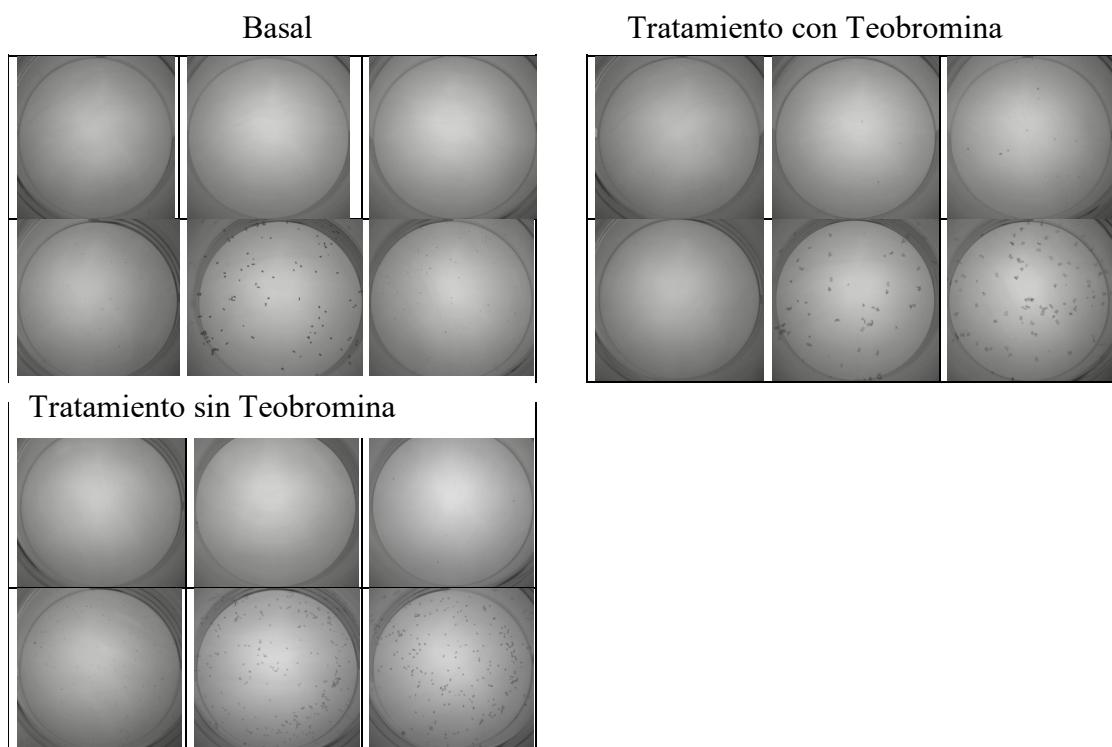
Sexo	Masculino
Edad	55
IMC	34,8 kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico + OCM
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	3 (2002,2014,2018)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	7,9	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	1.800	1.600	2.200
Creatinina (mg/dL)	88,5	102,2	69,5
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	547,2	550,4	622,6
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	754,2	756,8	668,8
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	38,3	46	40,5
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	403	677	772
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	106,2	144	79,2
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	69,8	81,4	54,5
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	5,2	5,5	5,2
Creatinina (mg/L)	973	377	1.234
Ácido úrico (mg/L)	175	164	188
Teobromina (mg/L)	3,09	2,86	22,20
RCAU	3	3	4

Paciente 2

Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



Este paciente exhibe un valor de pH urinario con tendencia a riesgo litógeno de ácido úrico ($\text{pH} < 5,5$) y sus concentraciones de ácido úrico urinario, aunque elevadas, son inferiores a las de riesgo litógeno ($> 500 \text{ mg/ L}$). Aunque presenta varias recidivas, entre ellas ha transcurrido un tiempo igual o superior a 4 años. Por tanto existe riesgo litógeno de ácido úrico, pero no es extremo, como se observa en los estudios de cristalización, en los que puede apreciarse la ausencia de cristales en el pocillo que no contiene aditivos. Sí que se detecta la formación de cristales al añadir HCl y ácido úrico. Es interesante observar como en presencia de teobromina se forman menos cristales, aunque estos son más grandes.

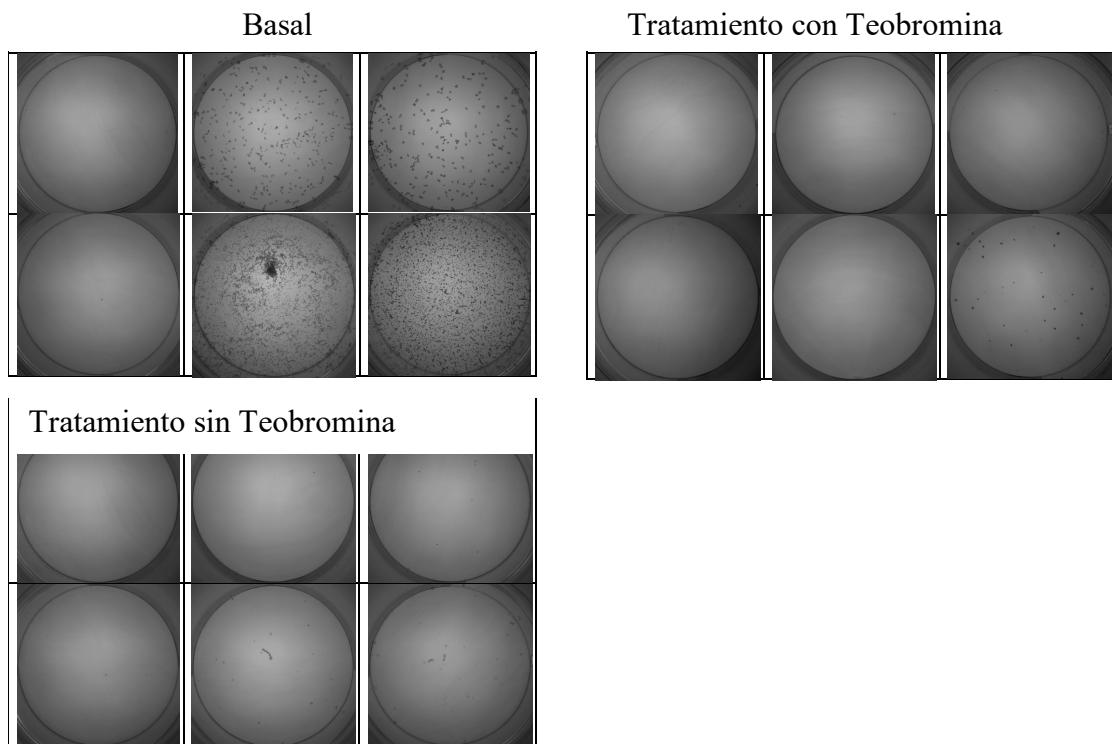
Paciente 3
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	54
IMC	39,2 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico + OCM
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	6 (2004 x2, 2008, 2009, 2016, 2018)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	8,2	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	1.690	1.650	1.400
Creatinina (mg/dL)	124,5	139,8	143,7
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	1.336,8	1.311,8	1.346,8
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	887,2	798,6	726,6
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	36,4	26,6	34,7
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	671	604	640
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	199,4	212,9	116,2
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	114,1	144,7	79,9
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	5,8	5,6	6,4
Creatinina (mg/L)	1.037	1.248	1.223
Ácido úrico (mg/L)	636	476	672
Teobromina (mg/L)	8,91	7,12	48,54
RCAU	4	2	1

Paciente 3
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



Se trata de un paciente con muchas recidivas. El valor de su pH urinario es muy variable, presentando valores que no son de riesgo ($>5,5$), valores muy próximos al de riesgo (5,6). Curiosamente, los valores de concentración urinaria de ácido úrico siempre corresponden a valores de riesgo. El estudio de cristalización de la orina basal muestra una abundante cristalización, a excepción de la muestra a la que no se ha añadido ni HCl ni ácido úrico. La muestra que correspondió al tratamiento con teobromina prácticamente no cristalizó en ninguna de las situaciones ensayadas, sin embargo la muestra que correspondía al tratamiento con citrato tampoco cristalizó. Probablemente este paciente debido a su dieta cambiante genera orinas de composición bastante variable, y en ausencia de teobromina, algunas cristalizan y otras no.

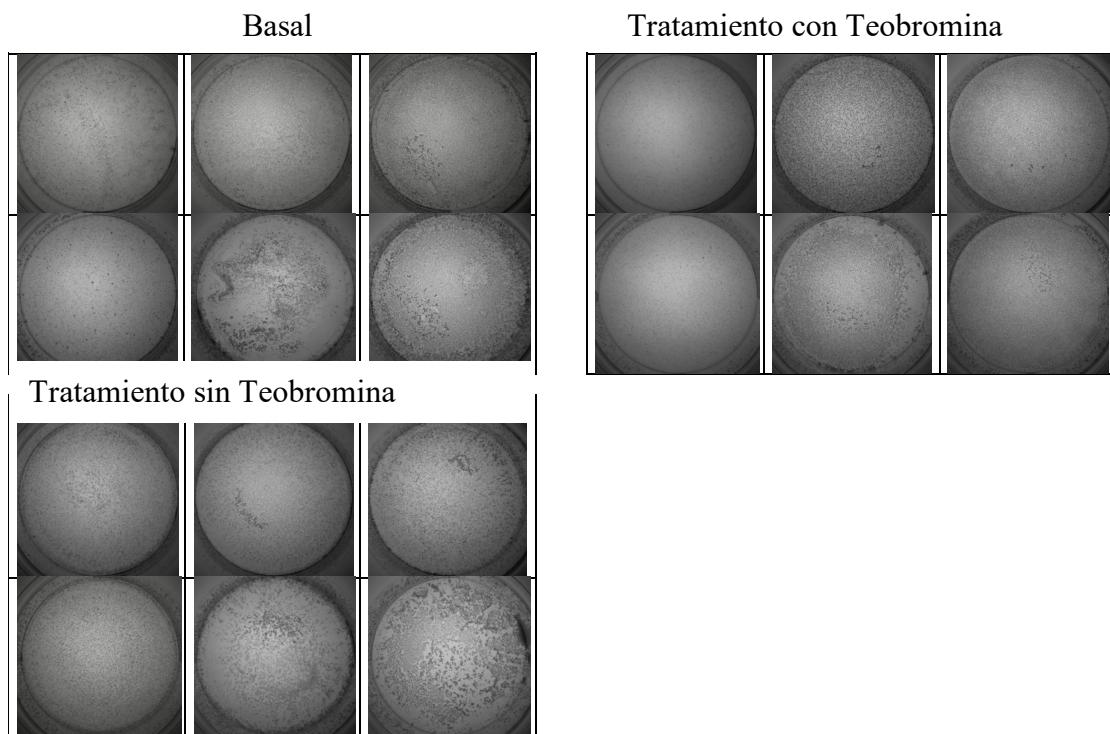
Paciente 4
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	61
IMC	29,1 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	4 (2004 x2, 2010, 2016)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	4,2	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	1.450	1.000	1.400
Creatinina (mg/dL)	118,7	186,5	89
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	555,3	380	191,8
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	784,5	726	562,8
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	26,9	14,4	24,1
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	406	787	384
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	134,9	169	58,8
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	60	78,6	-
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	5,2	5,2	5,2
Creatinina (mg/L)	1.428	1.680	1.507
Ácido úrico (mg/L)	733	622	789
Teobromina (mg/L)	2,27	3,03	6,05
RCAU	6	6	6

Paciente 4
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



Se trata de un paciente con bastantes recidivas. El valor del pH urinario es siempre de elevado riesgo (5,2) y las concentraciones de ácido úrico en orina presentan tendencia a corresponder a valores de riesgo. De hecho, tanto la orina basal como la que corresponde al tratamiento con solo citrato presentan una importante cristalización de ácido úrico en ausencia de adiciones de HCl y de ácido úrico, lo que demuestra una elevada capacidad litógena con respecto al ácido úrico. Es muy interesante observar que administrando teobromina se disminuye notablemente la formación de cristales de ácido úrico, lo que demuestra su eficacia como inhibidor.

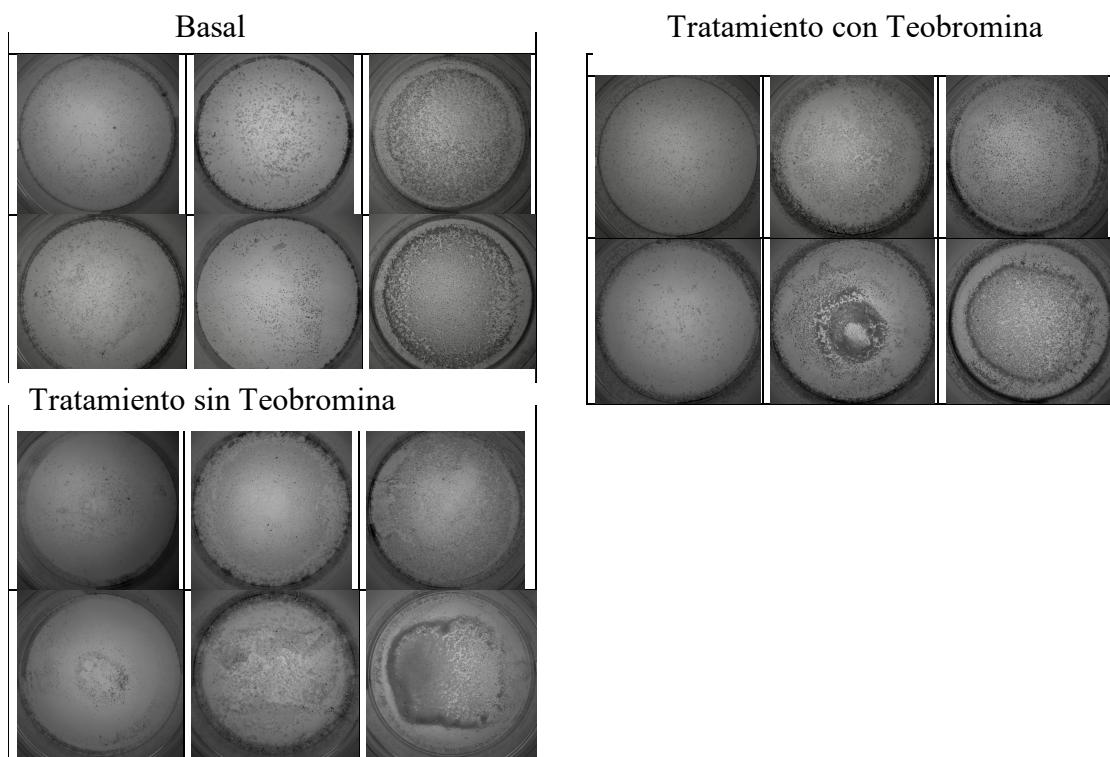
Paciente 5
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	56
IMC	27,8 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico dihidrato y anhidro
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	2 (2014 y 2019)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	5,8	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	1.700	1.275	1.450
Creatinina (mg/dL)	95,3	130,8	107,3
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	668,1	684,7	393
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	571,2	401,6	372,7
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	36,1	38,4	31,7
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	598	774	822
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	132,6	116	147,9
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	81,8	96	114,1
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	4,8	5,2	5,3
Creatinina (mg/L)	1.171	880	1.107
Ácido úrico (mg/L)	649	820	457
Teobromina (mg/L)	1,31	1,49	2,99
RCAU	6	6	6

Paciente 5
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



Paciente con dos episodios contabilizados, los años 2014 y 2019. En todas las muestras presenta valores de pH muy bajos (el pH basal es de 4,8), detectándose importantes masas cristalizadas en todos los pocillos, a pesar que las concentraciones de ácido úrico son inferiores a 500 mg/ L. Además, en todos los pocillos se detecta alrededor de ellos como un anillo de cristales de ácido úrico, a excepción del primer pocillo (sin adición de HCl o ácido úrico) en el caso de la orina correspondiente a la ingesta de teobromina, demostrando así su capacidad inhibidora.

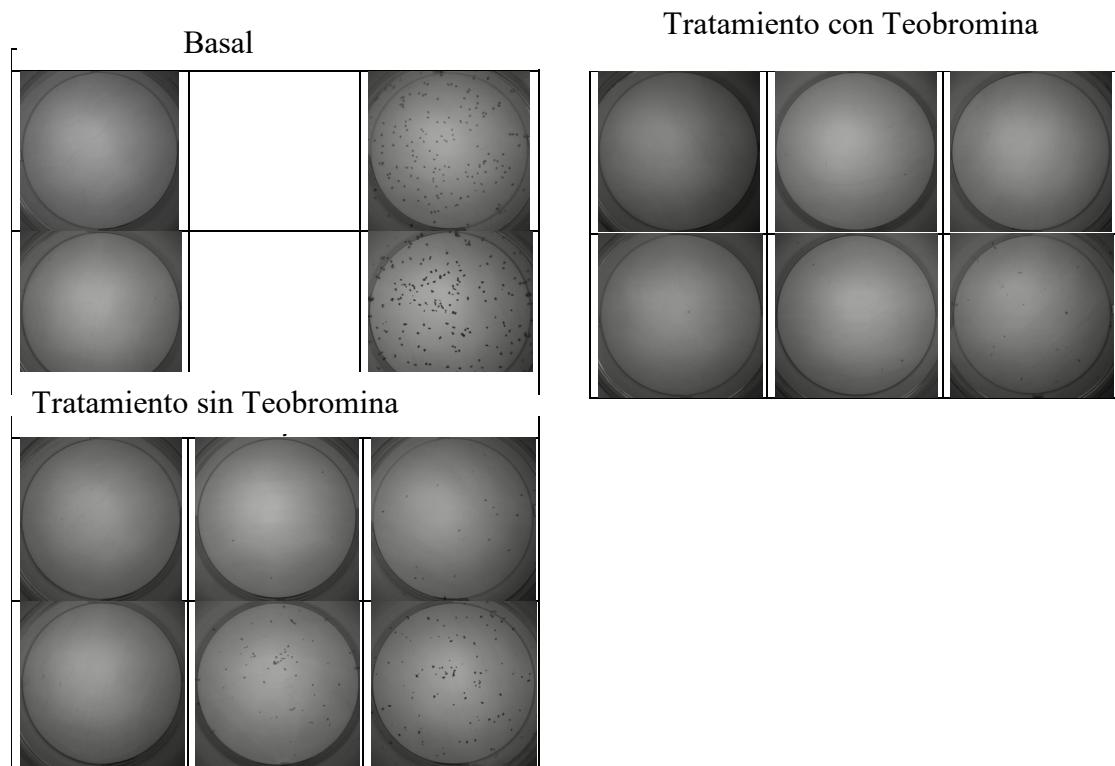
Paciente 6
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	73
IMC	34,2 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	1 (2014)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	6,0	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	2.000	2.000	2.000
Creatinina (mg/dL)	53,8	50,1	51,1
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	516	476	504
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	304	300	290
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	27,7	28,7	30,9
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	558	506	582
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	138	42	80
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	99,2	38,2	67,8
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	5,9	5,5	5,7
Creatinina (mg/L)	2.302	1.356	1.245
Ácido úrico (mg/L)	809	386	429
Teobromina (mg/L)	0,89	1,85	17,59
RCAU	-	3	1

Paciente 6
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



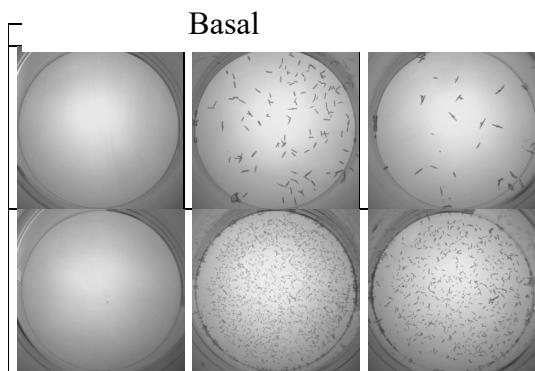
Paciente 7
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	48
IMC	27,9 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico dihidrato y anhidro
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	2 (2014 y 2017)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	4,4	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	1.700	No disponible	No disponible
Creatinina (mg/dL)	84,6	No disponible	No disponible
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	737,8	No disponible	No disponible
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	763,3	No disponible	No disponible
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	37,7	No disponible	No disponible
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	152	No disponible	No disponible
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	192,1	No disponible	No disponible
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	67,5	No disponible	No disponible
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	5,8	-	-
Creatinina (mg/L)	976	-	-
Ácido úrico (mg/L)	512	-	-
Teobromina (mg/L)	1,92	-	-
RCAU	4	-	-

Paciente 7
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



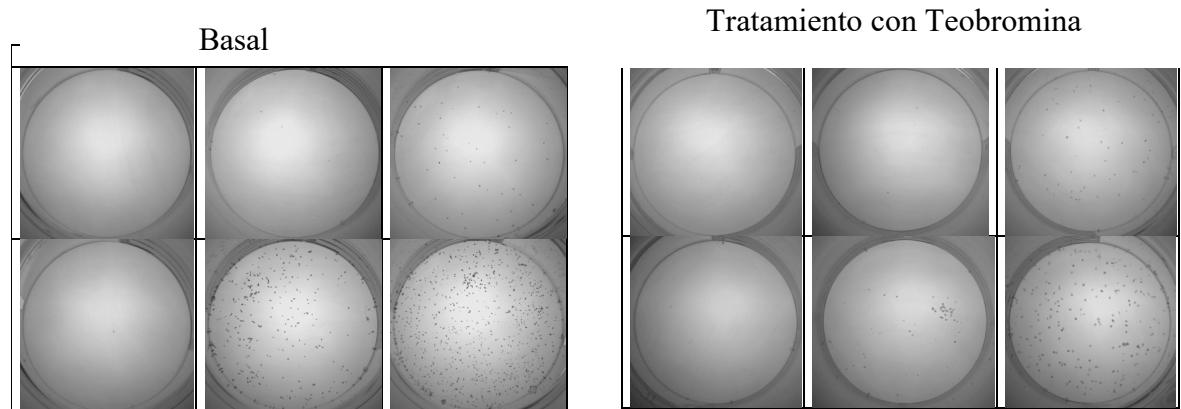
Paciente 8
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	61
IMC	35,7 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	2 (2014 y 2016)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	4,9	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	1.650	No disponible	1.700
Creatinina (mg/dL)	119,5	No disponible	87,7
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	1.133,6	No disponible	863,5
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	759	No disponible	666,4
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	31,3	No disponible	34,9
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	578	No disponible	695
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	222,8	No disponible	156,4
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	129	No disponible	97,4
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	6,3	-	6,0
Creatinina (mg/L)	444	-	1.273
Ácido úrico (mg/L)	223	-	432
Teobromina (mg/L)	0,78	-	10,95
RCAU	3	-	3

Paciente 8
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



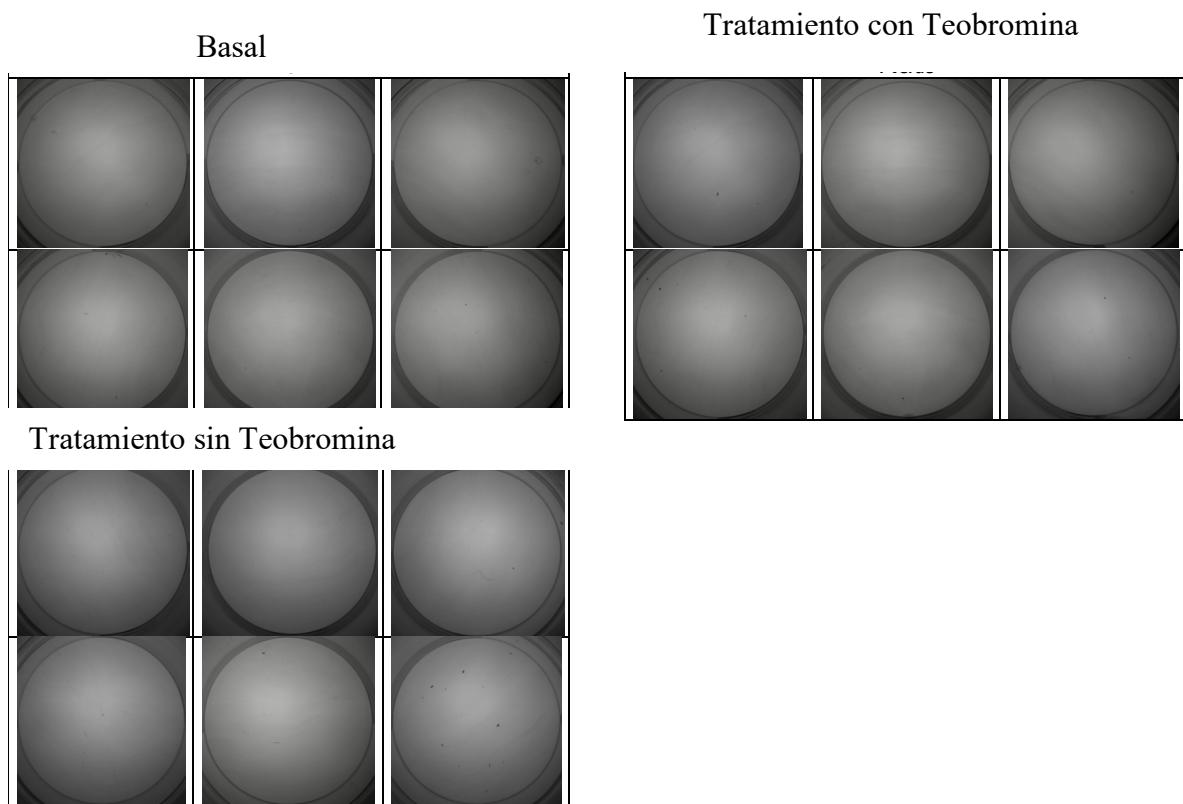
Paciente 9
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	71
IMC	28,1 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico + OCM
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	2 (2004 y 2010)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	6,1	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	1.800	1.800	1.400
Creatinina (mg/dL)	77,8	56	95,3
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	891	633,6	757,4
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	631,8	374,4	449,4
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	72,6	30,1	31,9
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	284	421	134
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	54	64,8	47,6
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	71,1	75,1	75,2
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	6,2	5,7	5,6
Creatinina (mg/L)	672	1.346	890
Ácido úrico (mg/L)	212	524	394
Teobromina (mg/L)	23,51	13,70	26,11
RCAU	0	1	0

Paciente 9
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



Paciente con dos episodios espaciados 6 años, el último episodio en 2010. Las orinas de este paciente en la actualidad no presentan riesgo de cristalización de ácido úrico. Únicamente se observan unos pocos cristales en el pocillo con mayor adición de HCl y de ácido úrico a la vez. Con la ingesta de teobromina incluso estos cristales desaparecen.

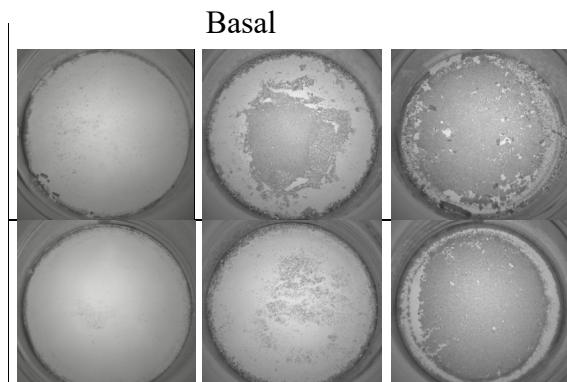
Paciente 10
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	68
IMC	27,7 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	1 (2015)

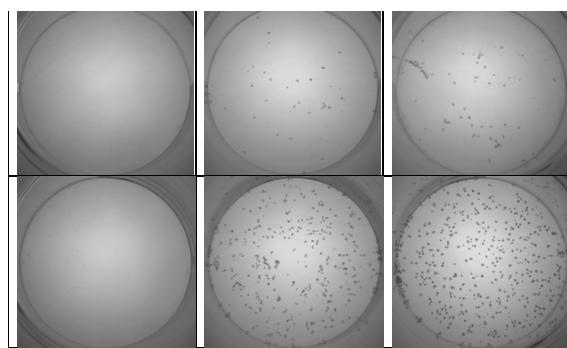
Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	7,5	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	1.300	1.600	No disponible
Creatinina (mg/dL)	114,7	109,9	No disponible
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	869,7	1.190,4	No disponible
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	700,7	942,4	No disponible
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	29,7	32,6	No disponible
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	582	946	No disponible
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	172,9	190,4	No disponible
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	59	64,5	No disponible
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	5,3	5,3	No disponible
Creatinina (mg/L)	1.576	923	-
Ácido úrico (mg/L)	783	534	-
Teobromina (mg/L)	7,75	22,69	-
RCAU	6	4	-

Paciente 10
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



Tratamiento sin Teobromina



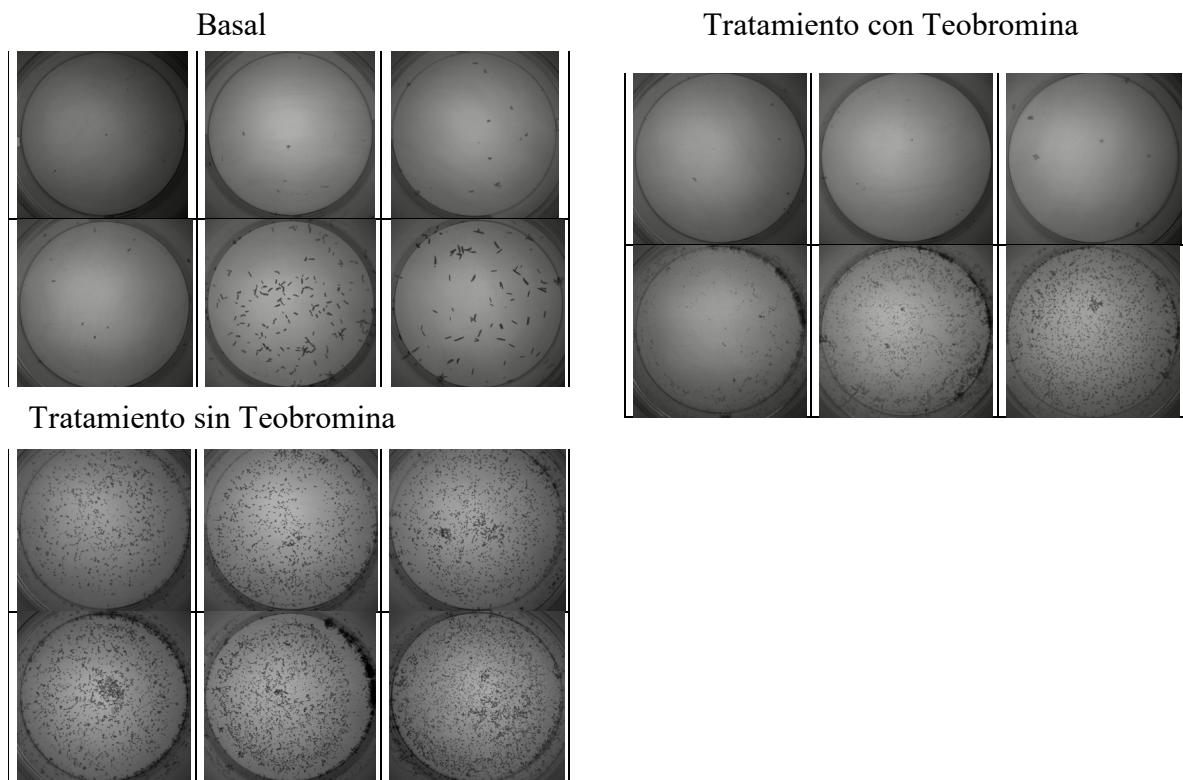
Paciente 11
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	64
IMC	34 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	3 (2015, 2016, 2017)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	8,9	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	2.000	1.700	2.000
Creatinina (mg/dL)	67,1	81	86,9
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	1.360	907,8	792
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	1.000	997,9	1.012
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	50,3	66	30,6
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	782	796	1.300
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	64	91,8	136
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	163,2	136	137
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	4,8	5,0	4,9
Creatinina (mg/L)	581	615	1.155
Ácido úrico (mg/L)	398	600	625
Teobromina (mg/L)	6,78	4,09	15,70
RCAU	6	6	6

Paciente 11
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



Este paciente tuvo tres episodios en un periodo de tres años. Sus orinas presentan en todos los casos elevado riesgo litógeno ($\text{pH} < 5,5$, ácido úrico $> 500 \text{ mg/L}$), lo que se corresponde con su elevada actividad litógena. En el tratamiento con citrato se pone de manifiesto esta elevada tendencia del ácido úrico a cristalizar la orina de este paciente. Curiosamente en la orina basal se observa una menor cristalización de ácido úrico y en la orina correspondiente a la ingesta de teobromina también se observa una cristalización inferior de cristales de ácido úrico.

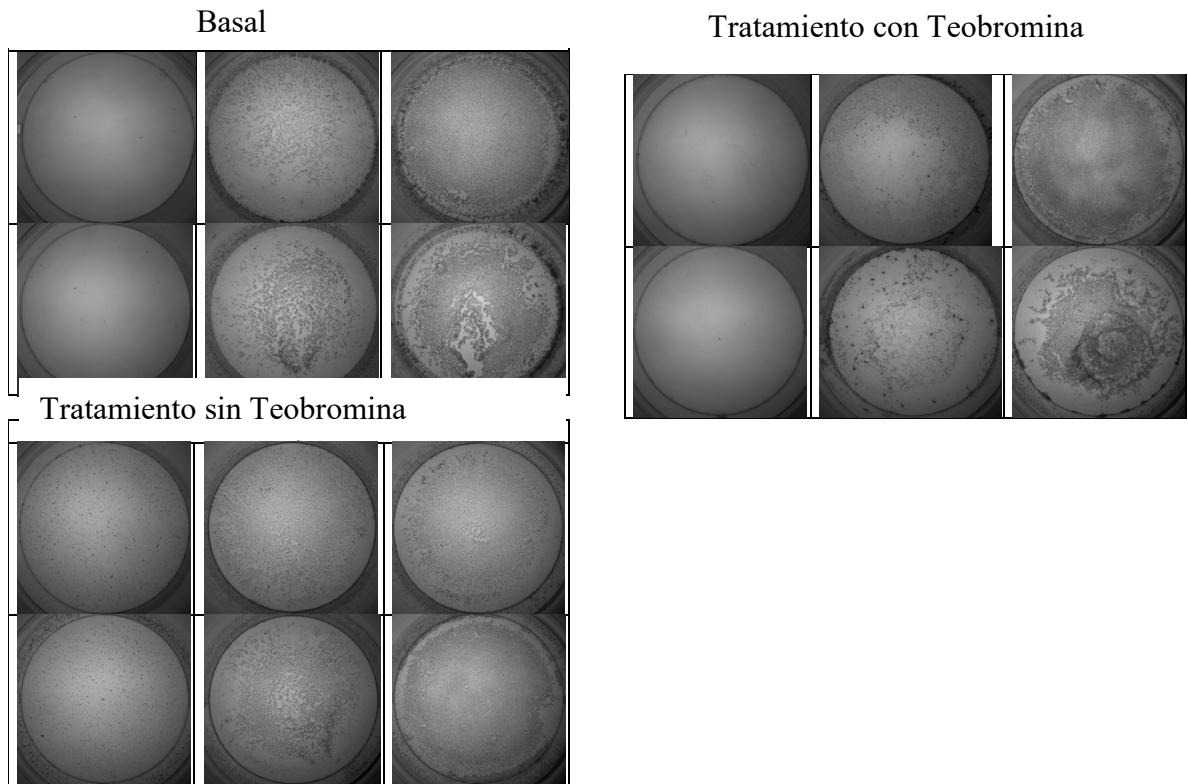
Paciente 12
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	64
IMC	30,4 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	6 (2013, 2014 x2, 2016, 2017 y 2020)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	8,5	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	1.750	1.400	1.300
Creatinina (mg/dL)	75,9	98,9	110,5
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	567	586,6	640,9
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	402,5	331,8	703,3
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	29,2	24,3	34,5
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	1.705	956	1.084
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	78,8	40,6	26
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	-	27,7	-
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	6,1	6,0	5,9
Creatinina (mg/L)	1.472	1.378	1.872
Ácido úrico (mg/L)	668	483	960
Teobromina (mg/L)	0,53	1,07	35,57
RCAU	5	6	6

Paciente 12
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



Paciente con 5 recidivas, la última en el 2020. Los valores de pH urinario no corresponden a situaciones de riesgo litógeno úrico. La concentración de ácido úrico en orina presenta en un caso valores de riesgo litógeno. Resulta interesante observar como en ausencia de tratamiento con teobromina, a pesar de que la orina no presenta un riesgo litógeno elevado, se observa una cristalización masiva en todos los pocillos. Con la administración de teobromina desaparece la formación de cristales en el pocillo en el que no se adiciona ni HCl ni ácido úrico y también en el pocillo al que solo se adiciona ácido úrico.

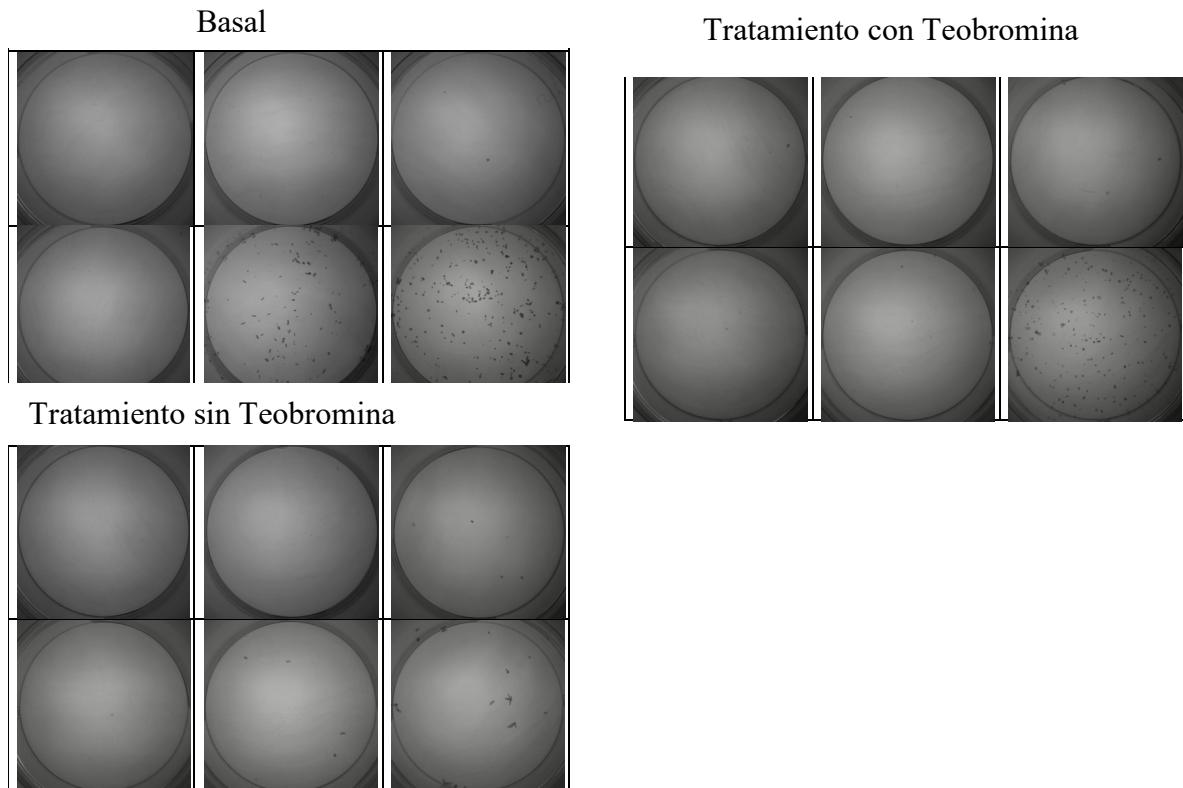
Paciente 13
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	72
IMC	27 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico + OCM
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	5 (2007, 2010, 2012, 2014, 2015)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	5,3	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	1.060	1.170	1.300
Creatinina (mg/dL)	137,8	143,3	134,4
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	744,1	77,8	764,4
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	568,2	657,5	659,1
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	25,7	27,8	29,7
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	550	758	705
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	84,8	105,3	98,8
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	57,9	84,5	77,2
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	5,8	5,8	5,7
Creatinina (mg/L)	1.483	1.804	1.688
Ácido úrico (mg/L)	609	774	774
Teobromina (mg/L)	3,23	2,31	19,34
RCAU	3	3	2

Paciente 13
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



Paciente con 4 recidivas, la última en 2015. Mientras los valores de pH urinario no corresponden a situaciones de riesgo litógeno, las concentraciones de ácido úrico si son de riesgo. El estudio de cristalización muestra claramente que no se trata de un paciente de elevado riesgo de litiasis úrica, aunque en los dos pocillos donde se añadió HCl y ácido úrico se detecta la formación de cristales. Sin embargo, con la administración de teobromina sólo se observa la formación de cristales en el pocillo al que se añaden las máximas concentraciones de HCl y ácido úrico, lo que demuestra la capacidad de la teobromina para inhibir la cristalización del ácido úrico.

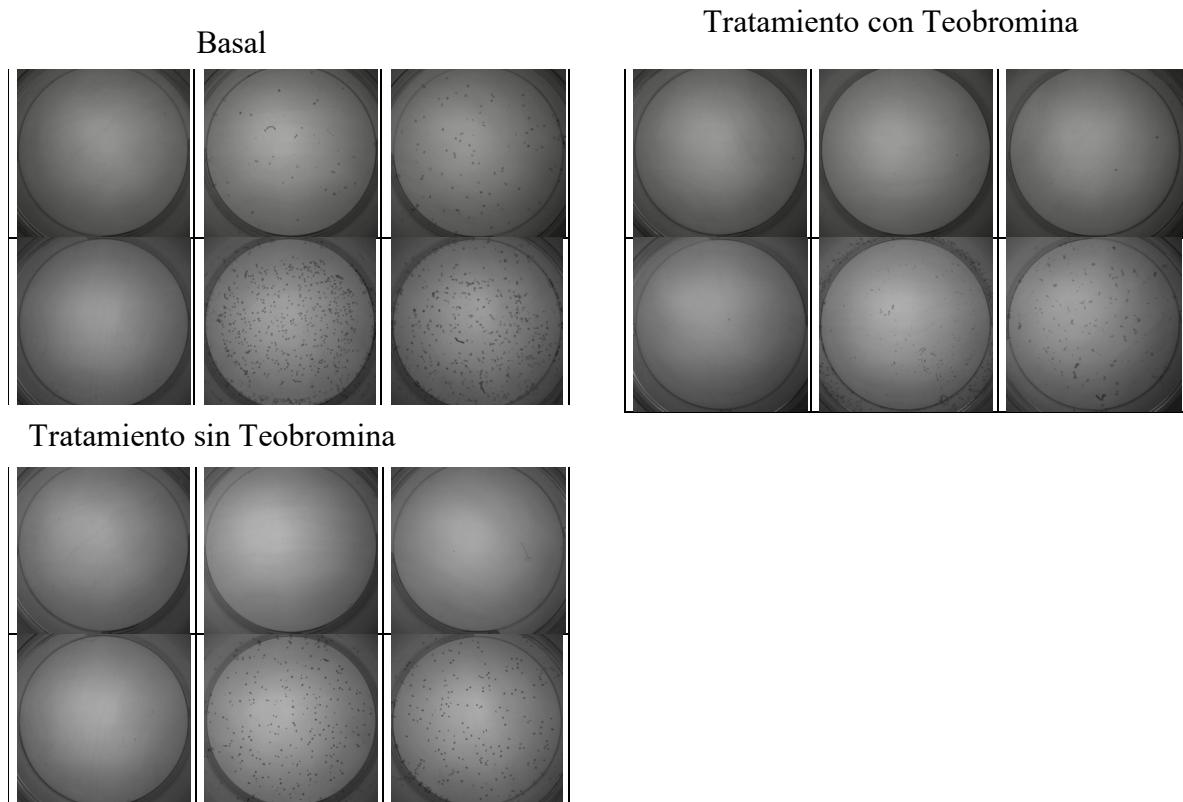
Paciente 14
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	55
IMC	30,8 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico + OCM
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	2 (2012 y 2015)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	7,3	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	1.810	2.100	1.650
Creatinina (mg/dL)	105,6	77,8	105,9
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	1.265,2	1.018,5	958,7
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	742,1	968,1	739,2
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	43,4	40,6	29,5
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	407	500	403
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	211,8	300,3	199,7
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	78,4	82,1	79
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	5,7	5,1	6,0
Creatinina (mg/L)	1.098	650	985
Ácido úrico (mg/L)	524	247	452
Teobromina (mg/L)	3,95	5,07	5,91
RCAU	4	2	2

Paciente 14
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



El paciente presenta dos episodios, el último en el 2015. Sólo presenta pH de riesgo litógeno en un caso y las concentraciones de ácido úrico en orina, aunque elevados, en ningún caso superan los de riesgo litógeno (< 500 mg/L). En los estudios de cristalización se observa una importante cristalización al añadir al pocillo HCl y ácido úrico. Esta importante cristalización en estos pocillos se conserva en el tratamiento con solo citrato, pero con el tratamiento con teobromina, únicamente se observa cristalización en el pocillo al que se añaden concentraciones máximas de HCl y ácido úrico.

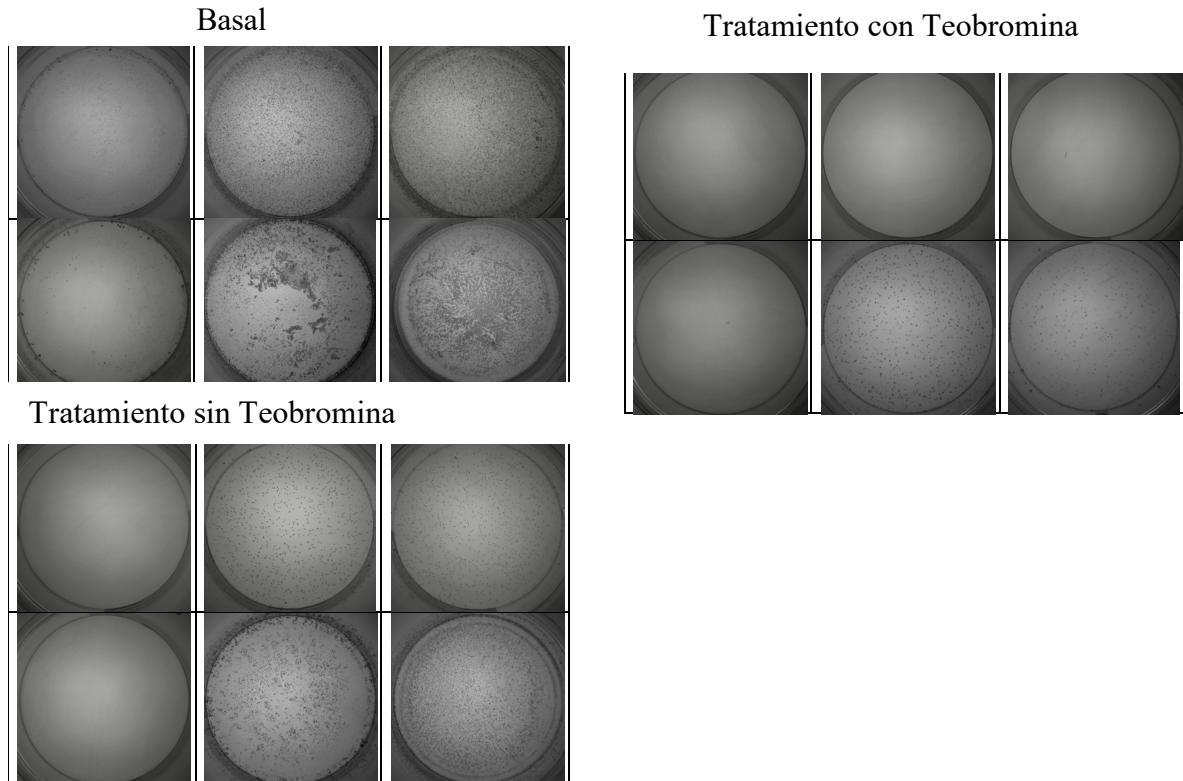
Paciente 15
Características demográficas

Sexo	Femenino
Edad	57
IMC	39,5 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico dihidrato y anhidro
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	1 (2015)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	7,3		
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	900	1.550	1.700
Creatinina (mg/dL)	76,6	72,3	64,4
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	416,7	790,5	851,7
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	271,8	356,5	584,8
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	23	45,1	25,6
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	296	625	1090
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	108	122,5	168,3
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	38,2	64,2	73,6
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	5,3	5,6	5,3
Creatinina (mg/L)	608	377	427
Ácido úrico (mg/L)	394	233	240
Teobromina (mg/L)	0,49	0,57	14,19
RCAU	6	4	2

Paciente 15
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



Paciente con un único episodio en 2015. Las concentraciones de ácido úrico en orina son normales y dos de los valores de pH urinario medidos, son de riesgo. En el estudio de cristalización de la orina basal se observa cristalización en todos los pocillos y en el tratamiento con solo citrato también se observa una notable cristalización en seis pocillos. Con el tratamiento con teobromina la cristalización se reduce notablemente y sólo afectó a los dos últimos pocillos, lo que demuestra la eficacia de este inhibidor de la cristalización.

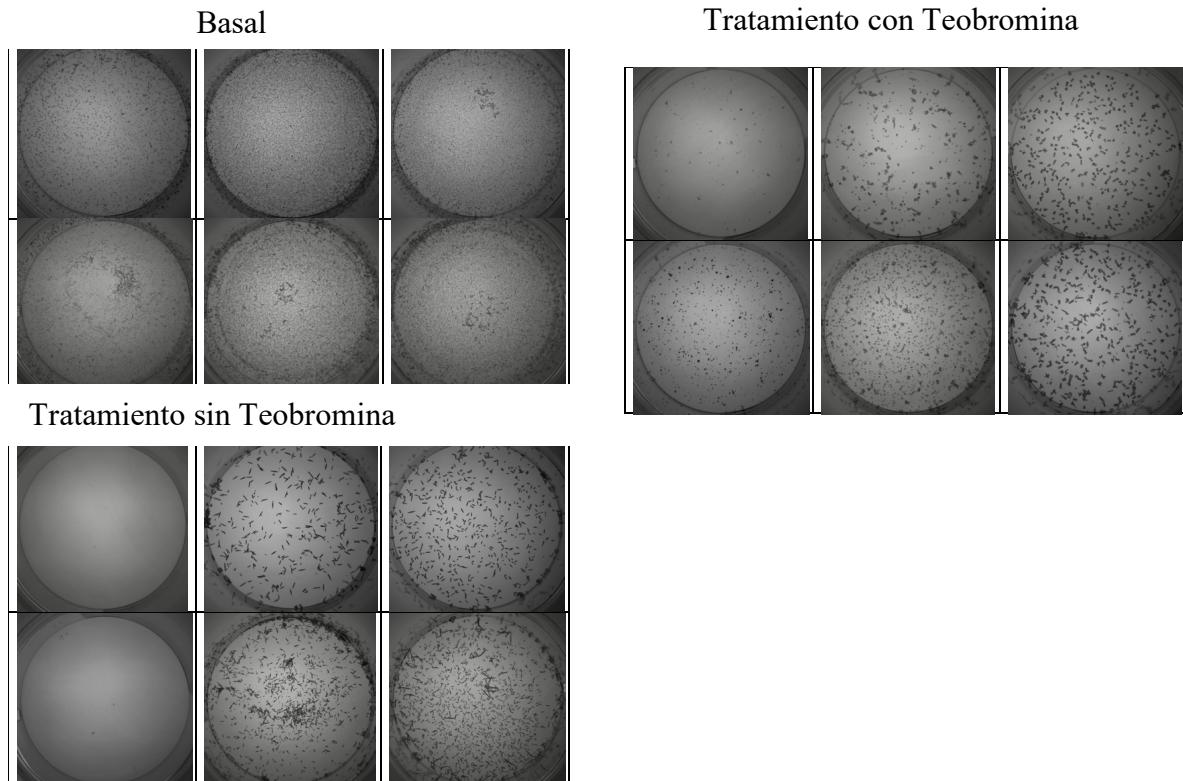
Paciente 16
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	38
IMC	31,8 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico + OCM
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	3 (2012, 2017 y 2018)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	6,9	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	1.300	900	1.300
Creatinina (mg/dL)	163,5	201,3	171,9
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	936	812,7	1292,2
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	873,6	715,5	820,3
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	19,4	15,6	32,1
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	384	238	628
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	201,5	128,7	197,6
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	88	62,1	126,1
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	4,6	6,0	5,1
Creatinina (mg/L)	1.127	1.364	1.792
Ácido úrico (mg/L)	663	905	888
Teobromina (mg/L)	10,32	3,05	29,80
RCAU	6	4	6

Paciente 16
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



Presenta dos recidivas, la última en 2018. Los valores de pH urinario en dos casos correspondieron a elevado riesgo y en el otro caso fue pH 6,0. Las concentraciones de ácido úrico, en todas las situaciones fueron de riesgo litógeno (> 500 mg/L). En los estudios de cristalización se observó una cristalización masiva en todos los pocillos en el caso de la orina basal. Sin embargo no se observaron diferencias muy importante entre los estudios de cristalización de la orina correspondiente al consumo de citrato o de citrato+ teobromina. Sin embargo, en ambos casos se detectó un nivel de cristalización inferior al de la orina basal.

Paciente 17
Características demográficas

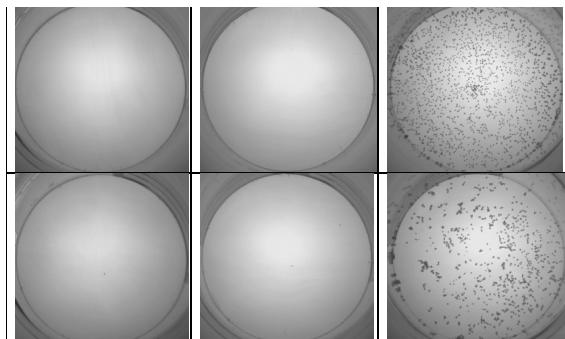
Sexo	Masculino
Edad	73
IMC	32 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico + OCM
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	3 (2001, 2006, 2015)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

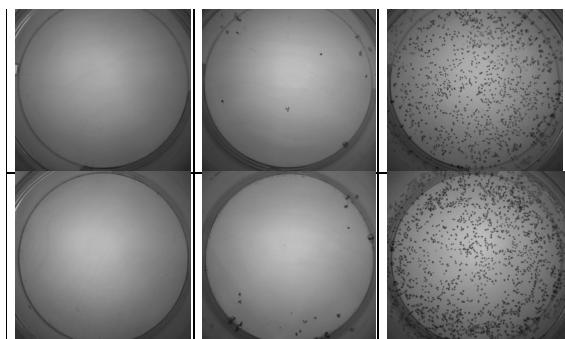
	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	7,1	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	800	1.250	No disponible
Creatinina (mg/dL)	162,8	107,5	No disponible
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	768	783,8	No disponible
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	486,4	553,8	No disponible
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	28,6	30,8	No disponible
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	870	851	No disponible
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	91,2	140	No disponible
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	64,2	92,6	No disponible
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	6,8	6,8	No disponible
Creatinina (mg/L)	1.247	1.022	-
Ácido úrico (mg/L)	883	576	-
Teobromina (mg/L)	15,19	5,73	-
RCAU	2	4	-

Paciente 17
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)

Basal



Tratamiento sin Teobromina



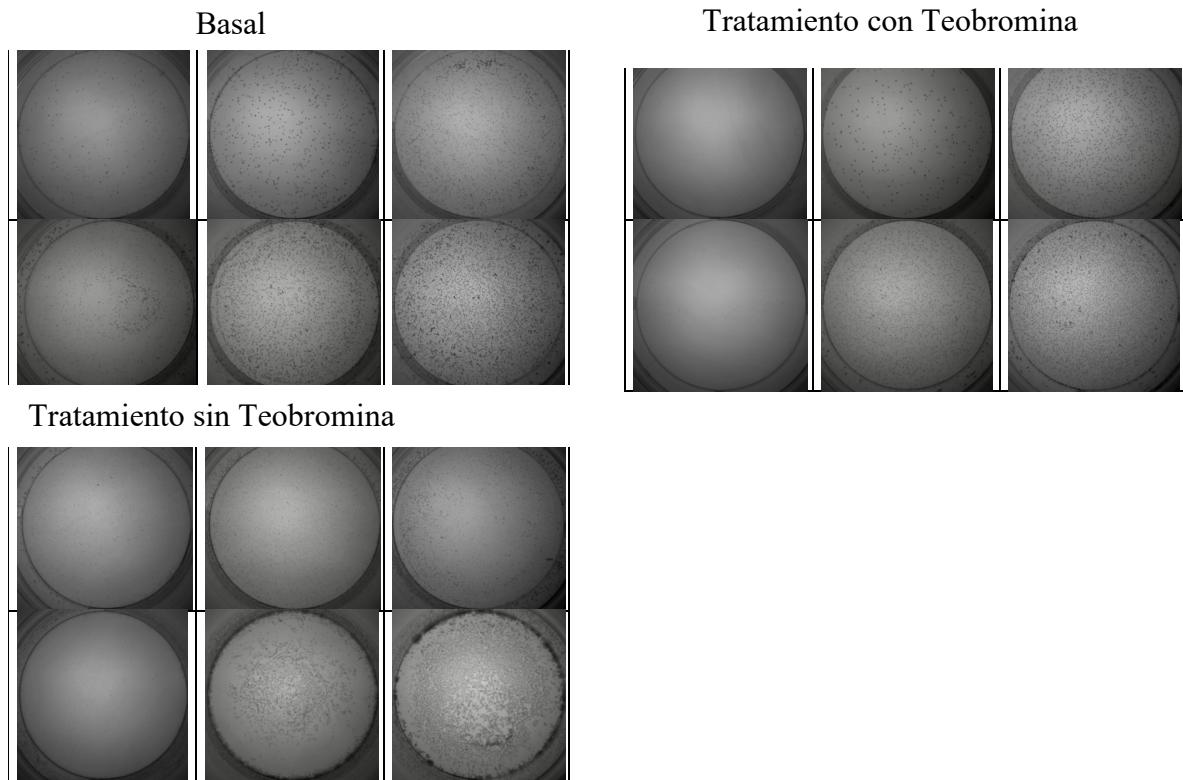
Paciente 18
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	69
IMC	29,4 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	3 (No precisa fechas)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	7,6	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	1.500	1.400	1.510
Creatinina (mg/dL)	109,9	109,9	110,4
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	853,5	856,8	810,9
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	663	645,4	539,1
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	21,5	39,4	45,8
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	1644	1386	1262
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	175,5	162,4	214,4
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	129,6	113,4	123,1
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	5,0	5,6	5,4
Creatinina (mg/L)	1.563	1.475	1.437
Ácido úrico (mg/L)	369	474	348
Teobromina (mg/L)	3,03	3,74	20,62
RCAU	6	6	4

Paciente 18
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



Paciente con 2 recidivas. Presentó dos orinas con pH de riesgo litógeno y las concentraciones urinarias de úrico en ningún caso fueron de riesgo litógeno. En los estudios de cristalización se observó la formación de cristales de ácido úrico en todos los pocillos, tanto en la orina basal, como en la que corresponde al tratamiento con citrato. En la orina después de administrar teobromina no se observaron cristales ni en el pocillo sin adiciones (pocillo 1) ni en el pocillo en el que sólo se añade ácido úrico (pocillo 4).

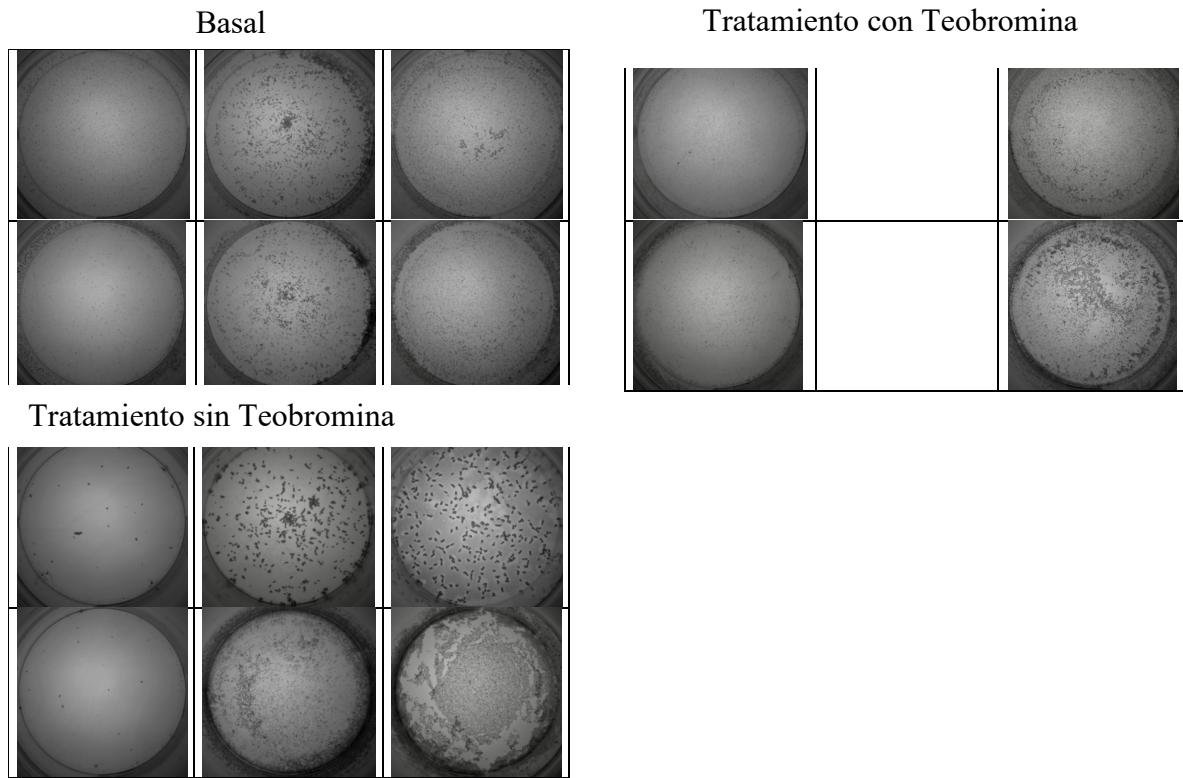
Paciente 19
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	41
IMC	25,5 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico + OCM
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	2 (2017 y 2018)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	5,7	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	1.320	700	950
Creatinina (mg/dL)	158,3	267,4	223
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	1.362,2	1.085	1.411,7
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	844,8	614,6	760
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	30,4	14,5	26,9
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	598	628	384
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	229,7	126	153,9
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	170	118,6	138,1
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	5,2	5,4	5,1
Creatinina (mg/L)	1.217	2.600	2.032
Ácido úrico (mg/L)	430	1169	632
Teobromina (mg/L)	9,19	12,55	19,15
RCAU	6	6	6

Paciente 19
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



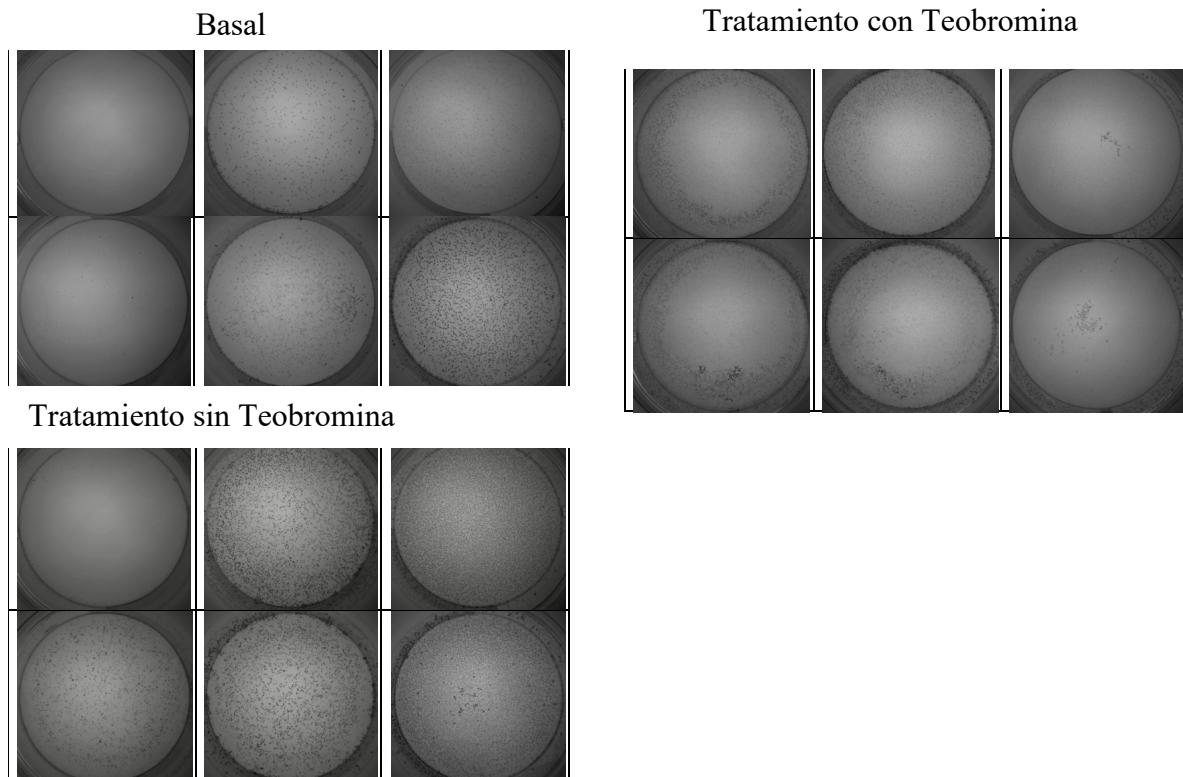
Paciente 20
Características demográficas

Sexo	Femenino
Edad	55
IMC	32,6 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	4 (2006, 2015, 2016, 2018)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	4,0	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	1.410	1.600	1.800
Creatinina (mg/dL)	51,8	55	57,5
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	485,8	819,2	504
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	498,4	596,8	703,8
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	19,7	18,3	22
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	233	566	72
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	-	33,6	-
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	54,7	105,8	73,3
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	6,0	5,2	5,4
Creatinina (mg/L)	464	1.010	578
Ácido úrico (mg/L)	434	775	553
Teobromina (mg/L)	24,07	15,94	15,06
RCAU	4	5	6

Paciente 20
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



Paciente con 3 recidivas, la última en 2018. Este paciente presentó dos valores de pH que corresponden a orinas de riesgo de litiasis úrica, y una de las concentraciones urinarias de ácido úrico correspondió a valores de riesgo. Aunque los procesos de cristalización no fueron regulares en ningún caso, se produjo la formación de cristales de ácido úrico en todos los casos, y aunque parece que en menor extensión en la orina después de consumir teobromina, es quizás uno de los pocos ejemplos donde no se detecta un comportamiento inhibidor de la teobromina, que sea claro. Es importante observar como en este paciente la concentración de teobromina en la orina basal ya es muy considerable, incluso superior a la que se alcanza después de su administración.

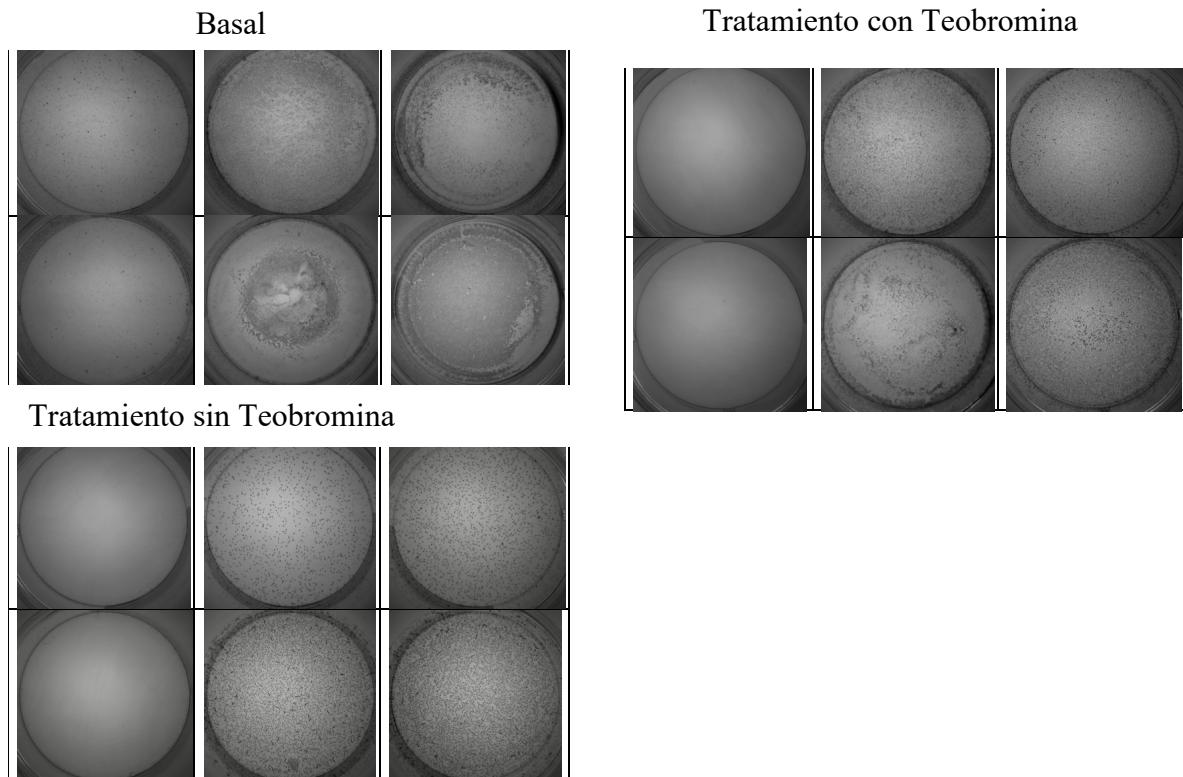
Paciente 21
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	60
IMC	No disponible
Composición de la litiasis	Ácido úrico
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	5 (2013, 2015, 2017, 2018 y 2020)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	5,0	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	1.600	1.600	1.350
Creatinina (mg/dL)	105,5	101,7	155,9
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	1.208	779,2	1.162,4
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	707,2	912	978,8
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	41	43,9	28,7
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	550	621	636
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	92,8	94,4	95,9
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	105,9	113,6	119,5
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	5,6	5,7	5,6
Creatinina (mg/L)	1.049	724	1.437
Ácido úrico (mg/L)	628	239	824
Teobromina (mg/L)	10,68	11,83	10,91
RCAU	6	4	4

Paciente 21
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



Paciente con 4 recidivas, la última en 2020. Ninguno de los valores de pH urinario fue de riesgo litógeno de litiasis úrica. Dos de las concentraciones de urato urinario correspondieron a valores de riesgo de litiasis úrica. En la orina basal se observó la formación de cristales de urato monohidratado en todos los pocillos. Con la administración de citrato se observaron también cristales de urato en todos los pocillos, aunque en menor cantidad. Con la administración de teobromina, tanto en el pocillo sin adiciones como en el que solo se añadía urato no se observó la presencia de cristales.

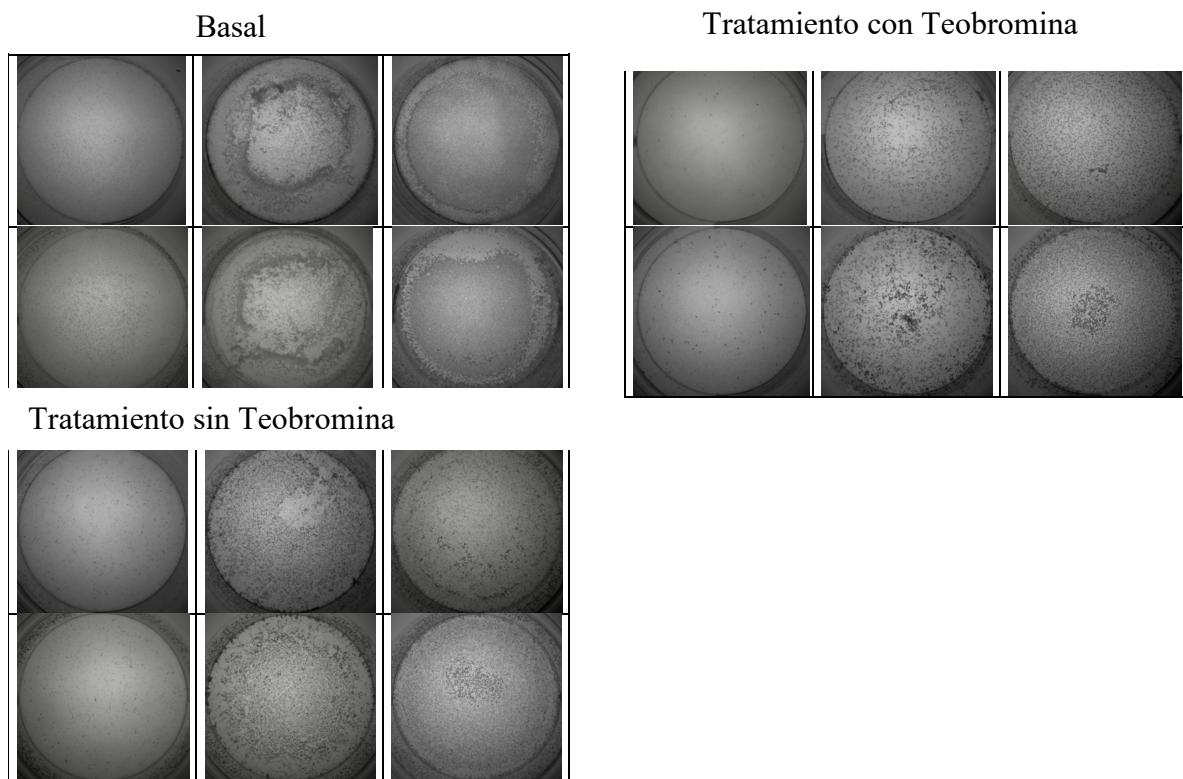
Paciente 22
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	55
IMC	32,4 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico dihidrato y anhidro
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	4 (2015, 2016, 2017, 2018)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	5,5		
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	1.450	1.150	1.400
Creatinina (mg/dL)	163,7	160,9	157,9
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	1.828,5	1.577,9	1.534,4
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	852,6	509,3	723,8
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	24,5	10,7	20
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	432	747	563
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	375,5	459,3	336
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	153,3	138	151,5
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	5,3	5,0	5,1
Creatinina (mg/L)	1.428	1.261	1.277
Ácido úrico (mg/L)	750	718	814
Teobromina (mg/L)	29,42	77,78	100,21
RCAU	6	6	6

Paciente 22
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



Paciente con 3 recidivas, la última en 2018. Todos los valores de pH urinario correspondieron a valores de riesgo litógeno para litiasis úrica. Todos los valores de concentración urinaria de ácido úrico correspondieron a valores de riego litógeno. Igual que en el caso del paciente nº 20, se trata de uno de los pocos pacientes donde no se puede apreciar una acción inhibidora clara que pueda asignarse al consumo de teobromina. También, igual que en el paciente nº 20, las excreciones de teobromina fueron muy altas en los tres casos.

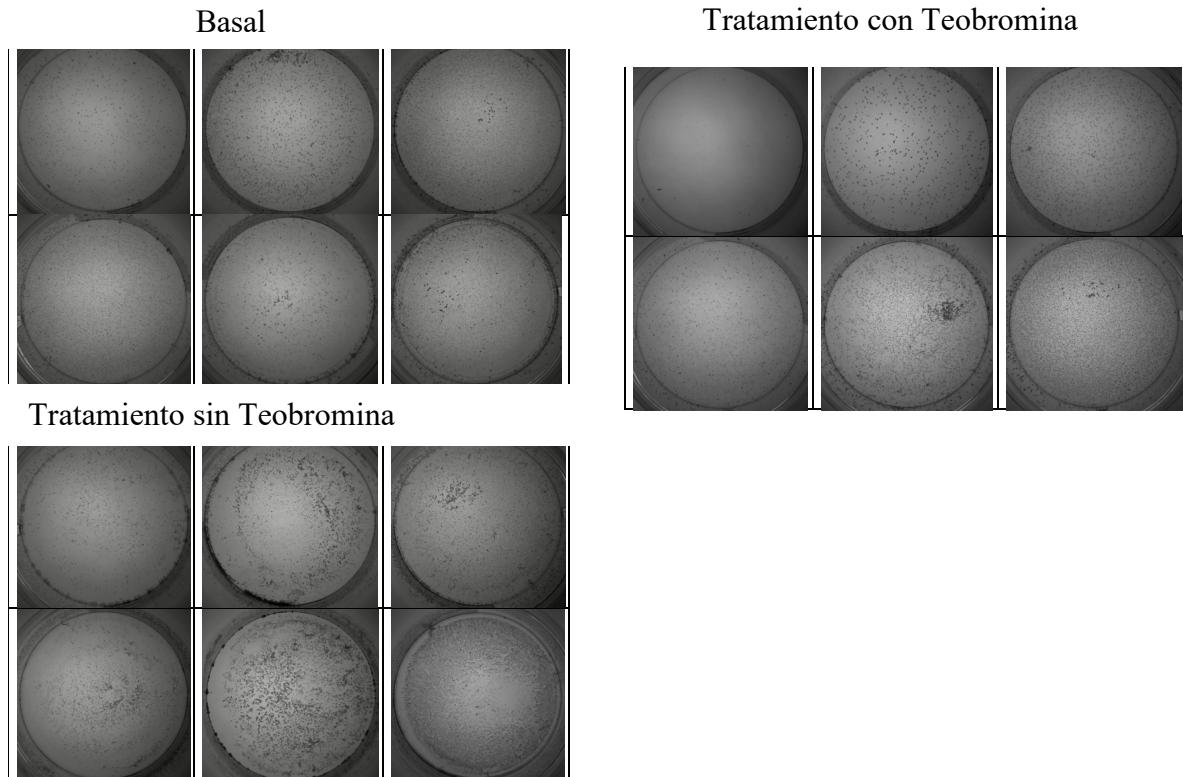
Paciente 23
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	72
IMC	34 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	4 (2012, 2013, 2016, 2017)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	7,0	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	2.000	1.500	1.755
Creatinina (mg/dL)	101,1	130,7	82,9
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	1.232	985,5	738,9
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	650	570	538,8
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	41,5	35,6	31,2
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	616	513	458
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	334	295,5	196,6
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	164,8	163,5	120,4
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	5,0	4,8	4,9
Creatinina (mg/L)	725	807	1.175
Ácido úrico (mg/L)	392	464	446
Teobromina (mg/L)	1,92	1,18	15,89
RCAU	6	6	5

Paciente 23
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



Paciente con 3 recidivas, la última en 2017. Sus valores de pH urinario corresponden a situaciones de elevado riesgo de litiasis úrica, ya que son iguales o inferiores a 5.0, sin embargo ninguna de las concentraciones de ácido úrico urinario son de riesgo litógeno. En los estudios de cristalización, tanto en la orina basal, como en la orina después de administrar citrato se observó la formación de cristales de ácido úrico en todos los pocillos. Sin embargo cuando se administró la teobromina junto con el citrato, no se observó la formación de cristales en el primer pocillo, al que no se añade ni HCl ni ácido úrico, demostrando así los efectos inhibidores de la teobromina.

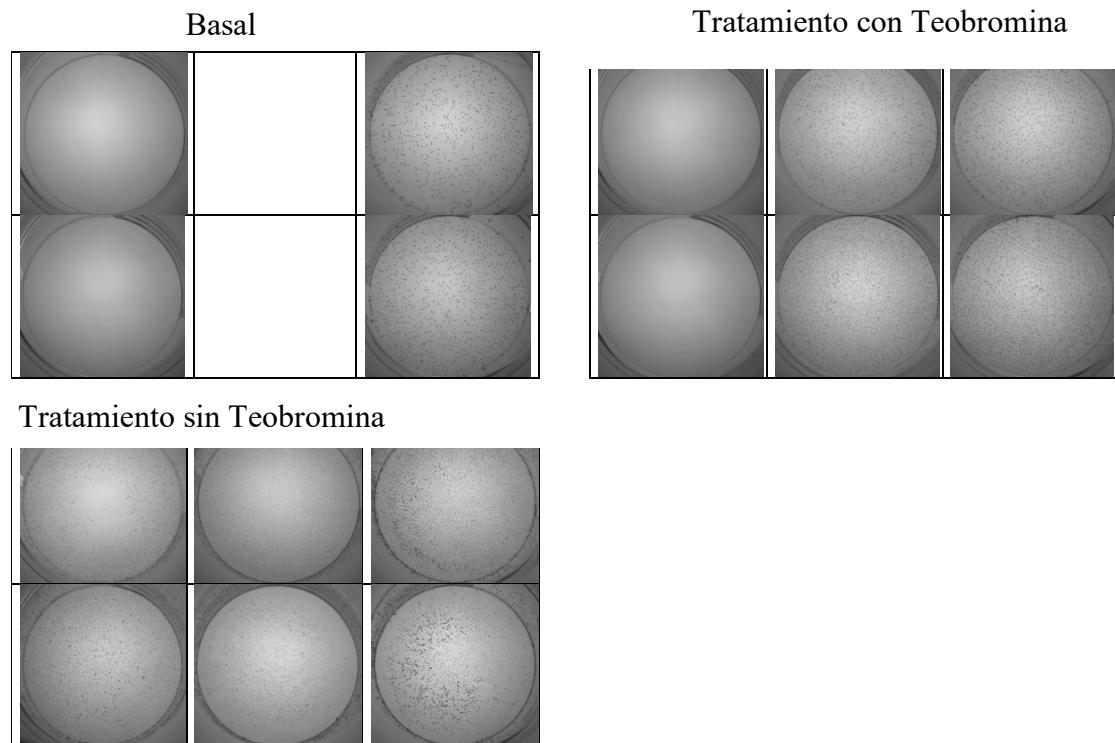
Paciente 24
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	55
IMC	24,2 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	8 (2007, 2009, 2012, 2013, 2016, 2017, 2018, 2019)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	7,1	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	1.350	1.100	1.050
Creatinina (mg/dL)	118,2	136,7	126
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	872,1	885,5	803,3
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	787,1	614,9	590,1
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	38,3	26	18,7
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	273	198	352
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	70,2	62,7	56,7
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	79,8	87,1	71,8
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	6,5	6,1	5,4
Creatinina (mg/L)	1.135	1.058	1.180
Ácido úrico (mg/L)	401	429	480
Teobromina (mg/L)	0,48	0,45	7,99
RCAU	-	6	4

Paciente 24
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



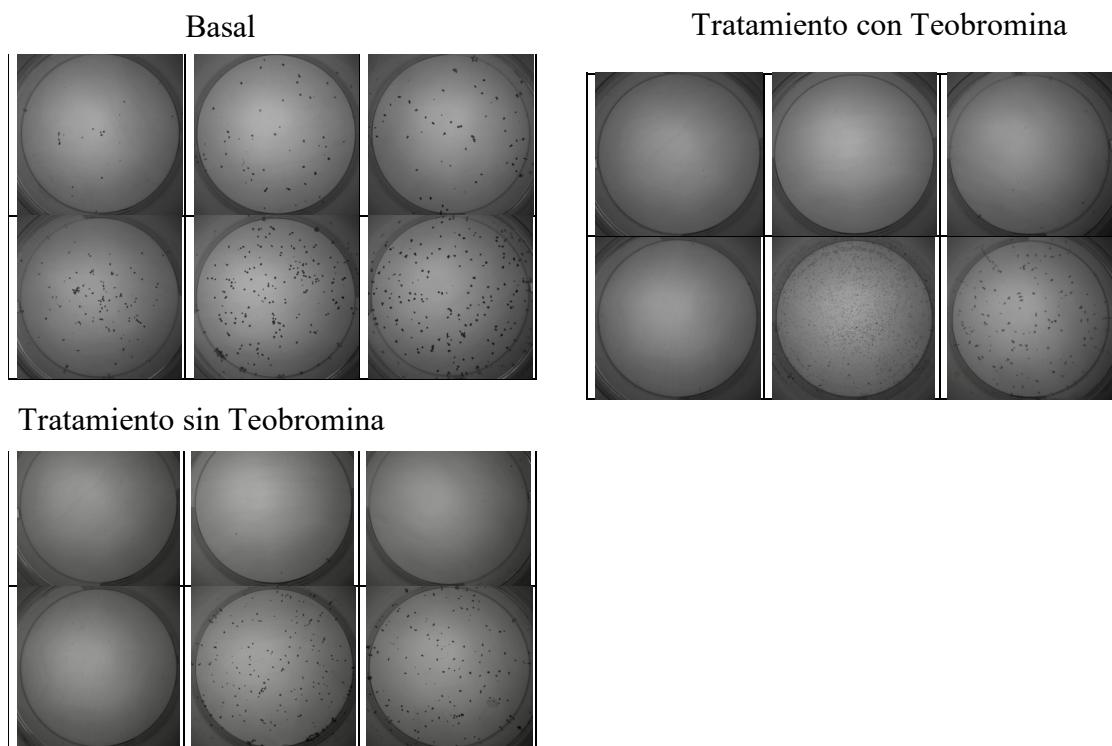
Paciente 25
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	66
IMC	38,1 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	3 (2006, 2007, 2016)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	7,0	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	1.250	1.800	1.740
Creatinina (mg/dL)	123	97,4	107,6
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	667,5	885,6	762,1
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	562,5	653,4	612,5
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	41,4	88,1	36,9
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	900	1503	1476
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	35	-	43,5
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	123,5	187,9	131,2
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	5,0	5,9	5,8
Creatinina (mg/L)	1.371	950	1.037
Ácido úrico (mg/L)	635	317	489
Teobromina (mg/L)	0,25	1,01	17,34
RCAU	6	2	2

Paciente 25
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



Paciente con 2 recidivas, la última en 2016. Presenta únicamente un pH con riesgo litógeno de ácido úrico y presenta una concentración de ácido úrico en orina con riesgo litógeno. En este caso tanto en la orina después del tratamiento con citrato, como con citrato+ teobromina se observa un patrón de cristalización análogo, aunque en ambos casos es muy inferior al que se obtuvo con orina basal.

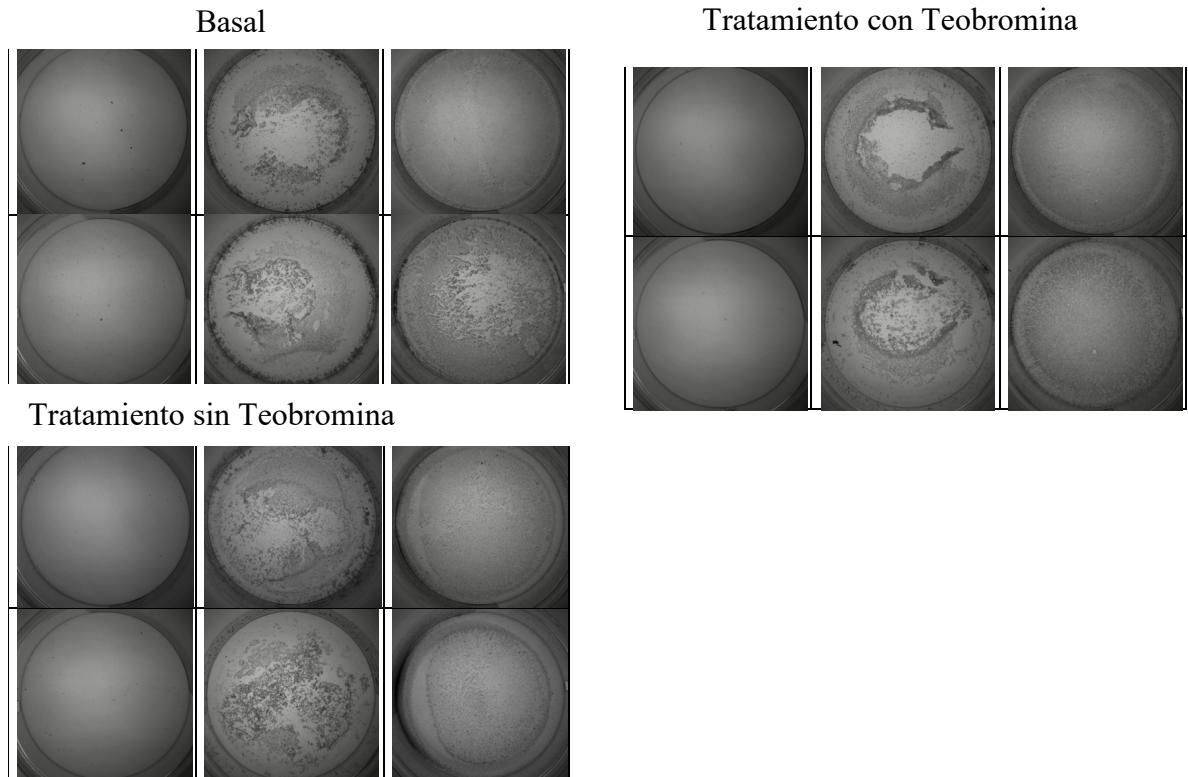
Paciente 26
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	73
IMC	29 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	2 (2016 y 2018)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	7,4	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	1.550	1.500	1.000
Creatinina (mg/dL)	90,9	79,1	132,6
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	669,6	559,5	532
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	396,8	370,5	460
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	32,8	22,7	20,2
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	245	266	198
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	100,8	87	56
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	51	32,4	28,3
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	5,3	5,2	5,7
Creatinina (mg/L)	838	704	765
Ácido úrico (mg/L)	309	308	350
Teobromina (mg/L)	8,08	6,72	27,16
RCAU	4	4	4

Paciente 26
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



Paciente con dos recidivas, la última en 2018. El valor de pH urinario corresponde a riesgo de litiasis úrica en dos muestras, mientras que la concentración de ácido úrico en ninguna de las orinas presenta valores de riesgo litógeno. Es uno de los pocos casos en los que no se observan diferencias significativas de cristalización entre la orina basal y las orinas después del tratamiento con citrato o con citrato+ teobromina.

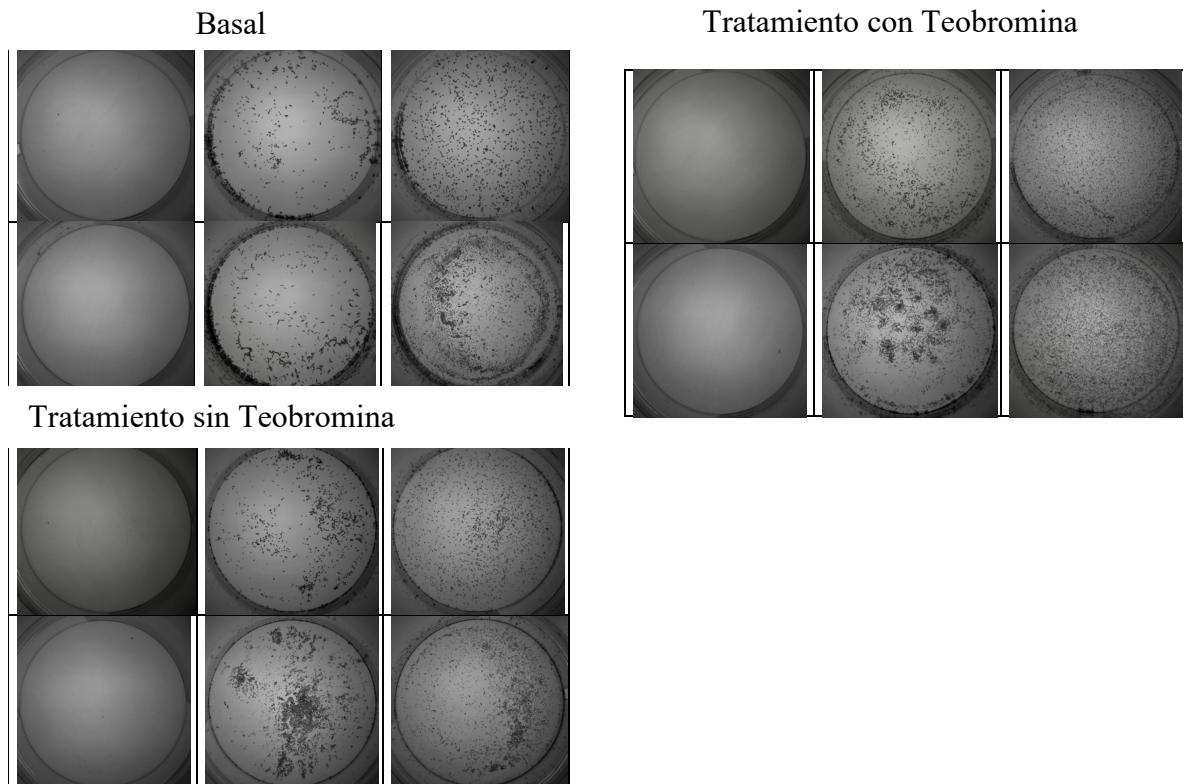
Paciente 27
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	73
IMC	26,6 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	4 (2014, 2016, 2017, 2018)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	6,1	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	1.800	1.850	1.960
Creatinina (mg/dL)	64,8	70,6	62,9
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	612	699,3	552,7
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	549	716	733
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	28,1	28,7	35,4
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	619	677	849
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	95,4	131,4	129,4
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	36,5	56,4	57,6
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	6,2	5,3	6,1
Creatinina (mg/L)	737	818	762
Ácido úrico (mg/L)	485	514	499
Teobromina (mg/L)	0,03	1,02	3,60
RCAU	4	4	4

Paciente 27
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



Paciente con 3 recidivas, la última en 2018. Presentó una orina con pH de riesgo litógeno y una de las concentraciones de úrico urinario corresponde con riesgo litógeno. Se trata de una situación donde no se aprecian diferencias significativas en la cristalización del ácido úrico entre la orina basal y las orinas después de administrar citrato o citrato + teobromina. En todos los casos se observan excreciones muy bajas de teobromina.

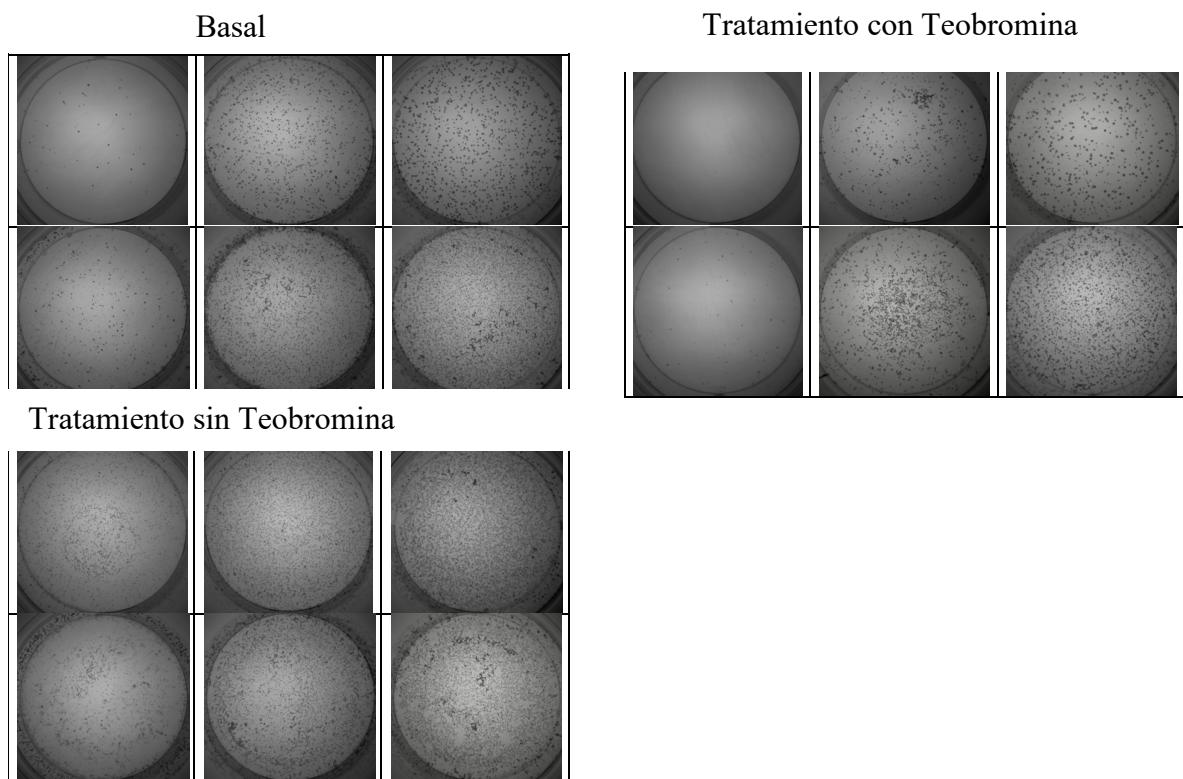
Paciente 28
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	54
IMC	30 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico dihidrato y anhidro
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	4 (2014, 2015, 2016, 2017)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	8,5	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	1.050	1.250	1.050
Creatinina (mg/dL)	179,9	150,6	176,3
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	994,4	1.147,5	1.072,1
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	607,9	568,8	571,2
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	30,5	39,6	34,9
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	797	1013	729
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	102,9	141,3	95,6
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	109,3	110,3	100,9
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	5,4	5,0	5,1
Creatinina (mg/L)	1.697	1.426	1.725
Ácido úrico (mg/L)	591	589	763
Teobromina (mg/L)	17,38	12,71	25,77
RCAU	6	6	5

Paciente 28
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



Paciente con 3 recidivas en años consecutivos, desde el 2014 hasta el 2017. Este paciente presenta los tres valores de pH urinario con riesgo de litiasis úrica y las concentraciones de ácido úrico en orina también corresponden a situaciones de riesgo litógeno. En este caso tanto en la orina basal como en la orina que resulta de la administración de citrato, se observa una cristalización masiva de ácido úrico. Sin embargo. En la orina correspondiente a la administración de citrato+ teobromina no se observa cristalización de úrico ni en el primer pocillo (sin adición de HCl ni ácido úrico) ni en el pocillo al que sólo se añade ácido úrico, demostrando la eficacia de la teobromina como inhibidor.

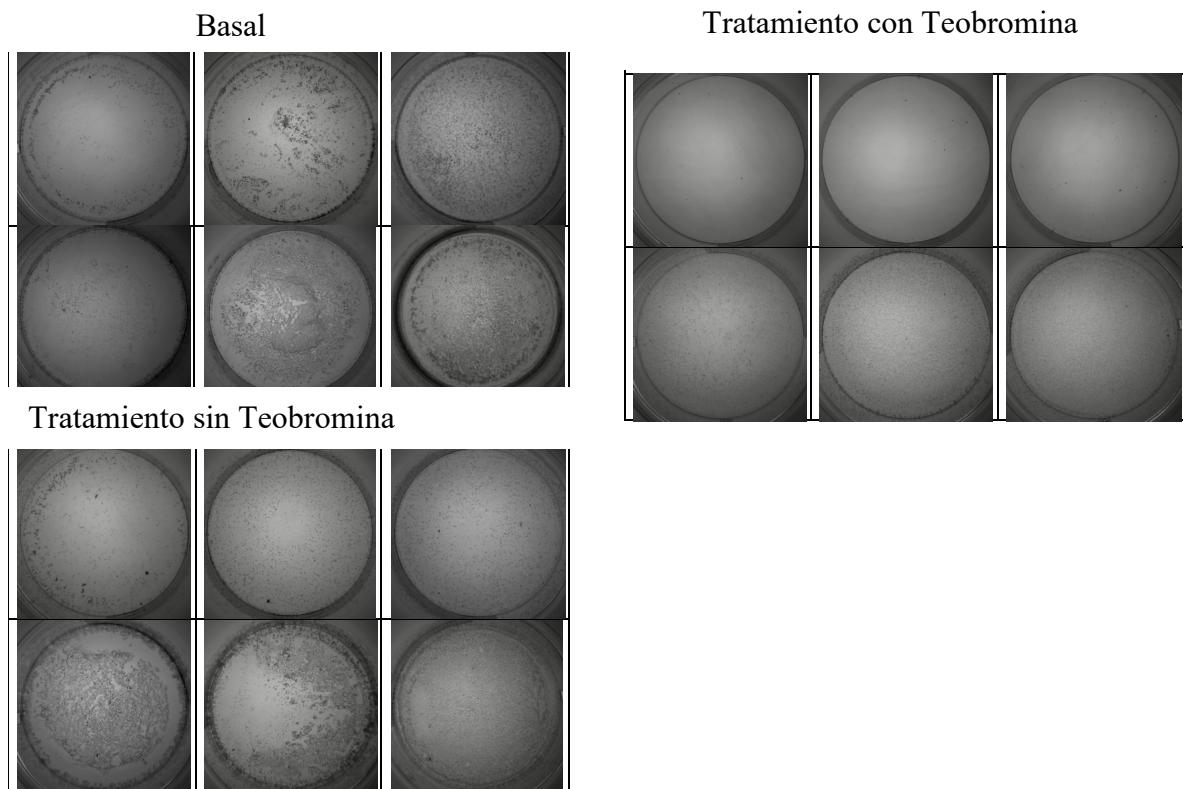
Paciente 29
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	67
IMC	21,5 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	2 (2014 y 2016)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	6,9	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	600	1.300	1.990
Creatinina (mg/dL)	133,2	83,9	92,1
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	469,6	530,4	959,2
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	244,8	208	515,4
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	10,3	45,1	74,1
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	253	263	306
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	40,8	44,2	103,5
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	47,4	62,3	105,3
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	4,9	4,5	4,6
Creatinina (mg/L)	1.034	880	528
Ácido úrico (mg/L)	393	285	44
Teobromina (mg/L)	0,26	0,05	6,50
RCAU	6	6	3

Paciente 29
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



Paciente con una recidiva el año 2016. Todas las orinas de este paciente corresponden a valores de pH urinario en situación de riesgo litógeno, sin embargo ninguna de las concentraciones de ácido úrico urinario son de riesgo litógeno. En los estudios de cristalización se observó que tanto en la orina basal como en la orina con tratamiento con citrato, la formación de cristales de ácido úrico fue masiva en todos los pocillos, mientras que con el tratamiento con citrato+ teobromina, no se observó la formación de cristales de ácido úrico ni en el primer pocillo (sin adiciones de HCl ni ácido úrico), ni en el segundo pocillo (con adición de HCl) demostrando la eficacia de la teobromina para inhibir la cristalización del ácido úrico.

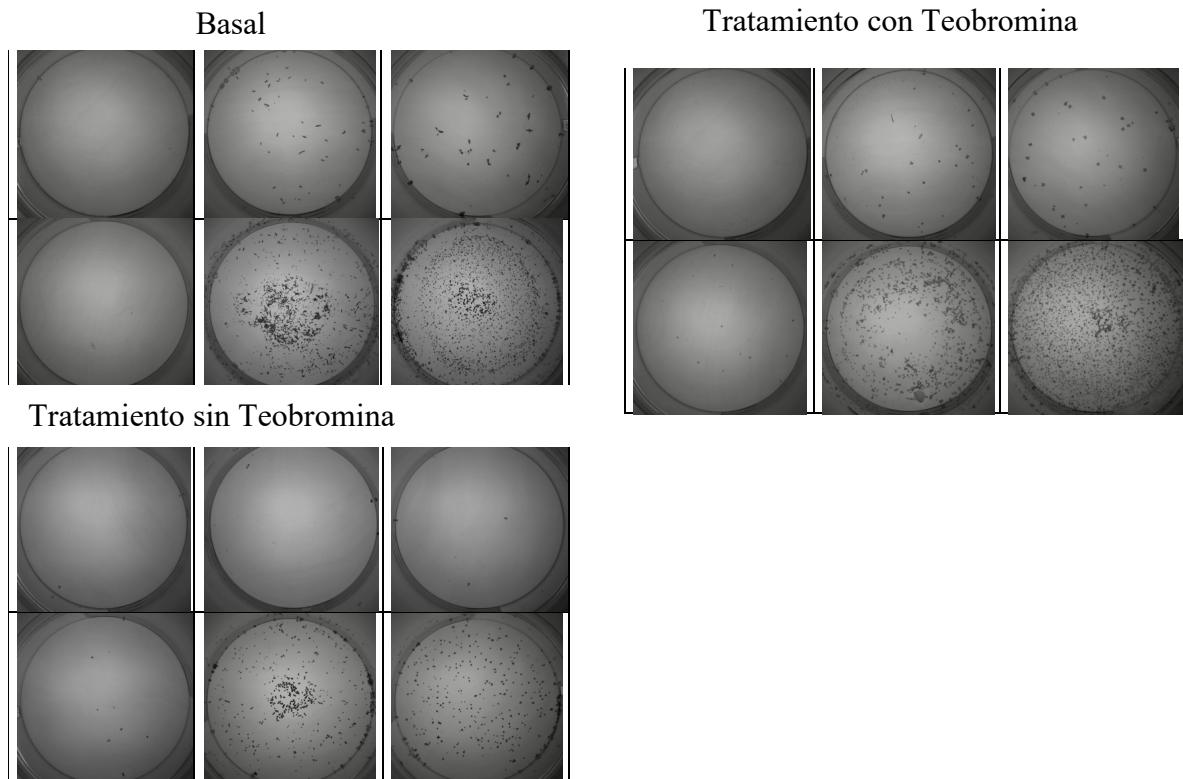
Paciente 30
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	58
IMC	29,8 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	2 (2015 y 2016)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	5,4	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	1.050	1.260	1.400
Creatinina (mg/dL)	159,3	126,8	164,2
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	971,3	1.100	1.612,8
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	656,3	621,2	863,8
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	22,8	18,4	25,9
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	937	694	794
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	164,9	250,8	257,6
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	99,3	104	109,6
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	5,5	4,8	5,2
Creatinina (mg/L)	961	787	941
Ácido úrico (mg/L)	507	356	459
Teobromina (mg/L)	0,85	0,55	25,09
RCAU	5	5	5

Paciente 30
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



Paciente con dos episodios los años 2015 y 2016. Los valores de pH urinario de este paciente corresponden a riesgo de litiasis úrica y las concentraciones de ácido úrico en orina corresponden a riesgo litógeno en una muestra. En este caso no se observan grandes diferencias entre la cristalización en la orina basal con la cristalización en la orina con tratamiento de citrato+ teobromina, sin embargo se observa una cristalización inferior en la orina tratada sólo con citrato.

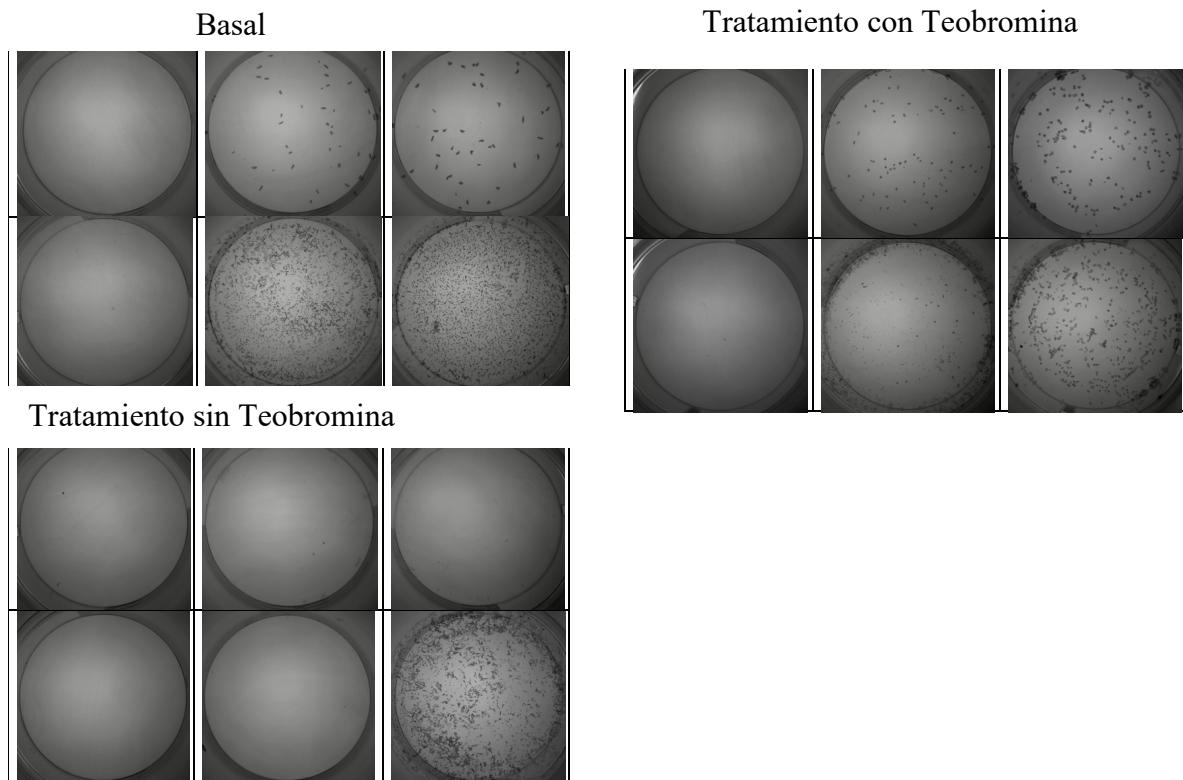
Paciente 31
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	40
IMC	28,7 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico + OCM
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	2 (2016 y 2018)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	7,6	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	1.900	1.760	870
Creatinina (mg/dL)	78,2	110,5	167,1
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	684	1.094,7	696,9
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	609,9	844,8	482
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	26,6	43,8	18,1
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	272	588	360
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	134,9	160,2	117,5
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	94,2	137,3	101,5
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	6,2	6,4	6,2
Creatinina (mg/L)	878	964	1.501
Ácido úrico (mg/L)	494	644	899
Teobromina (mg/L)	4,47	2,40	13,31
RCAU	4	1	4

Paciente 31
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



Paciente con dos episodios los años 2016 y 2018. Ninguno de los valores de pH urinario de este paciente resultó de riesgo litógeno, mientras que dos de las orinas son de riesgo litógeno por elevada concentración de ácido úrico. En este caso donde se observa una menor cristalización de ácido úrico es en la orina con el tratamiento con citrato, mientras que en la orina basal y en la orina con tratamiento de citrato+ teobromina, los procesos de cristalización fueron análogos.

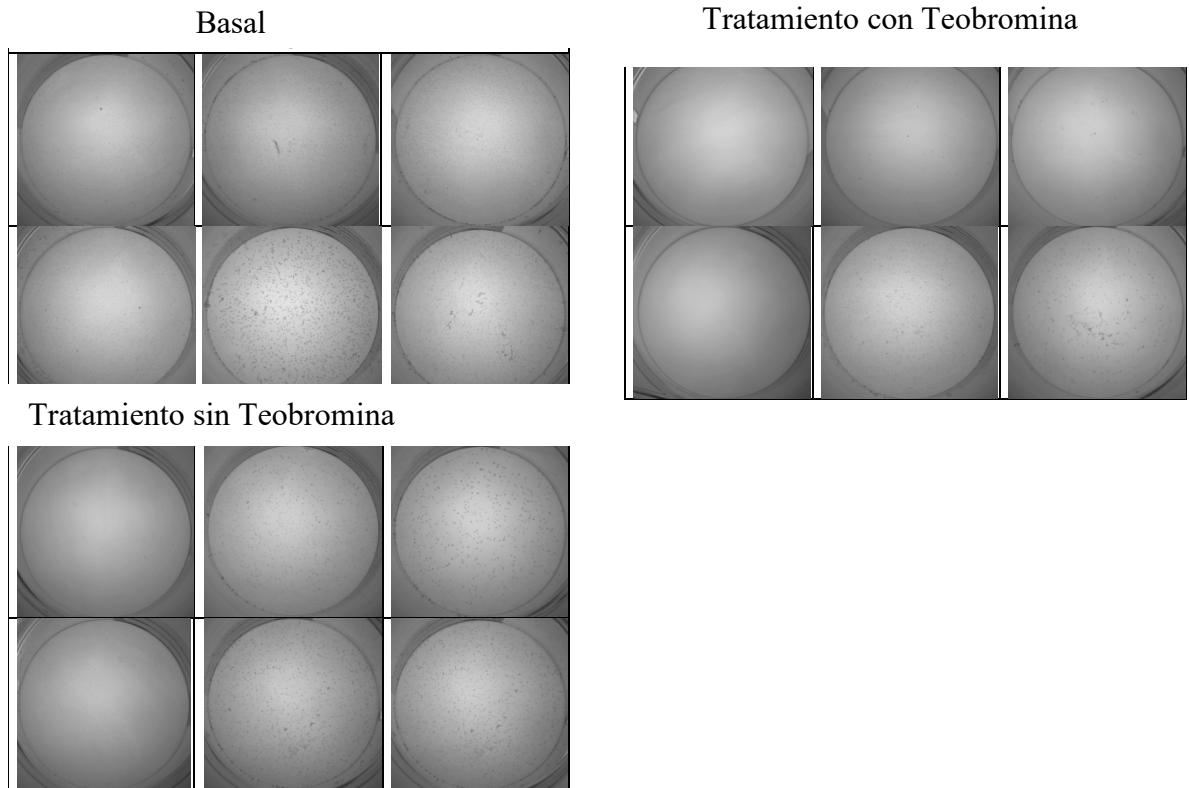
Paciente 32
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	63
IMC	29,8 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico dihidrato y anhidro
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	1 (2018)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	7,4	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	2.000	2.000	2.000
Creatinina (mg/dL)	77,3	68,8	75,2
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	506	738	874
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	782	828	852
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	32,4	31,5	33,6
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	508	994	936
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	-	-	-
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	39	43,6	70
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	5,1	5,6	5,8
Creatinina (mg/L)	900	1.012	940
Ácido úrico (mg/L)	398	600	455
Teobromina (mg/L)	1,12	3,23	7,35
RCAU	6	6	4

Paciente 32
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



Paciente con un solo episodio litiásico, en el año 2018. Presenta sólo un valor de pH urinario con riesgo litógeno (orina basal) y sólo una de las concentraciones de ácido úrico corresponden con riesgo litógeno. Se observan pocas diferencias entre la orina basal, la orina correspondiente al tratamiento con citrato y la orina correspondiente al tratamiento con citrato+ teobromina, aunque con una menor tendencia a cristalizar en la orina del paciente tratado con citrato+ teobromina.

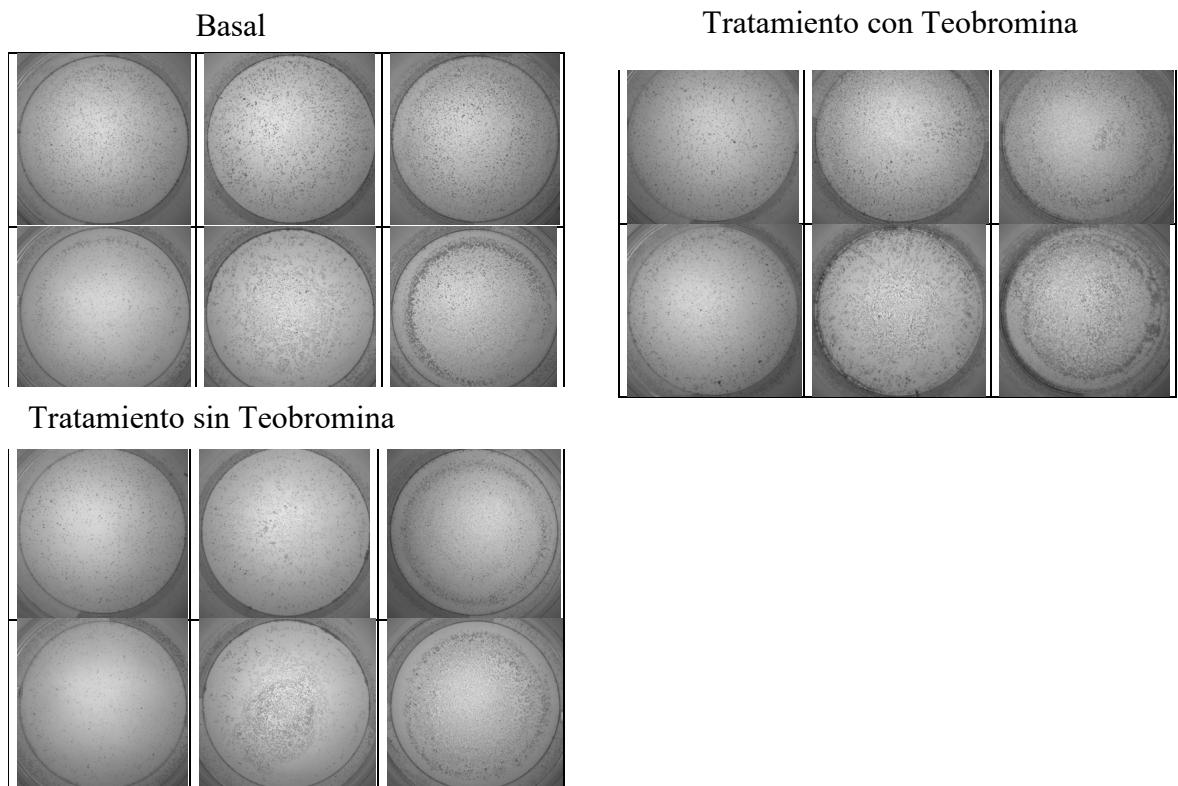
Paciente 33
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	38
IMC	35,9 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	2 (2017 y 2019)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	7,4	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	2.100	2.200	1.700
Creatinina (mg/dL)	129,6	134	155
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	2.001,3	1.845,8	1.742,5
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	764,4	987,8	654,5
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	40,8	46,5	39,5
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	748	816	806
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	420	376,2	266,9
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	176,2	181,7	150,6
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	5,2	5,5	5,6
Creatinina (mg/L)	1.010	1.126	1.336
Ácido úrico (mg/L)	570	351	609
Teobromina (mg/L)	3,45	1,64	10,00
RCAU	6	6	6

Paciente 33
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



Paciente con dos episodios. Presenta un solo valor de pH urinario con riesgo litógeno urinario. Dos de las concentraciones de ácido úrico urinario corresponden a riesgo litógeno. En este caso se observan pocas variaciones en la capacidad de cristalización de las tres orinas, y de hecho el incremento de concentración de teobromina en la orina después de su ingesta, es bastante moderado.

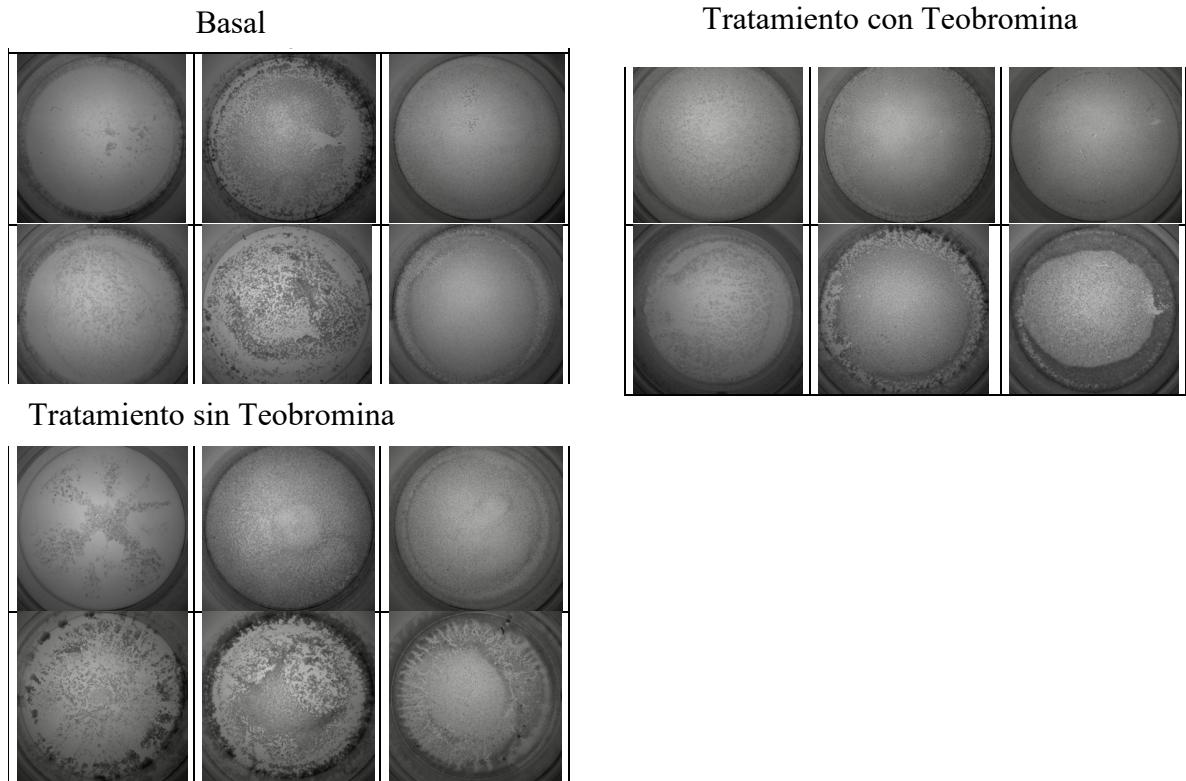
Paciente 34
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	62
IMC	26,7 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	5 (2009, 2014, 2016, 2017, 2018)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	7,7	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	1.725	850	1.600
Creatinina (mg/dL)	62,1	131	82,3
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	765,9	477,9	863,2
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	372,6	456	379,2
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	31,5	24	35,2
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	79	136	133
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	60,4	39,9	97,6
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	62,6	64,9	77,4
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	5,2	5,1	5,3
Creatinina (mg/L)	897	1493	1.123
Ácido úrico (mg/L)	399	538	160
Teobromina (mg/L)	0,98	0,37	19,93
RCAU	6	6	6

Paciente 34
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



Paciente con 4 recidivas, la última en el año 2018. Todos los valores de pH urinario fueron de riesgo litógeno, mientras que sólo una concentración de ácido úrico urinario correspondió a riesgo litógeno. Se observaron cristalizaciones masivas en todos los pocillos, aunque puede apreciarse una cierta disminución en el número de cristales en la orina que correspondió a la ingesta de citrato + teobromina.

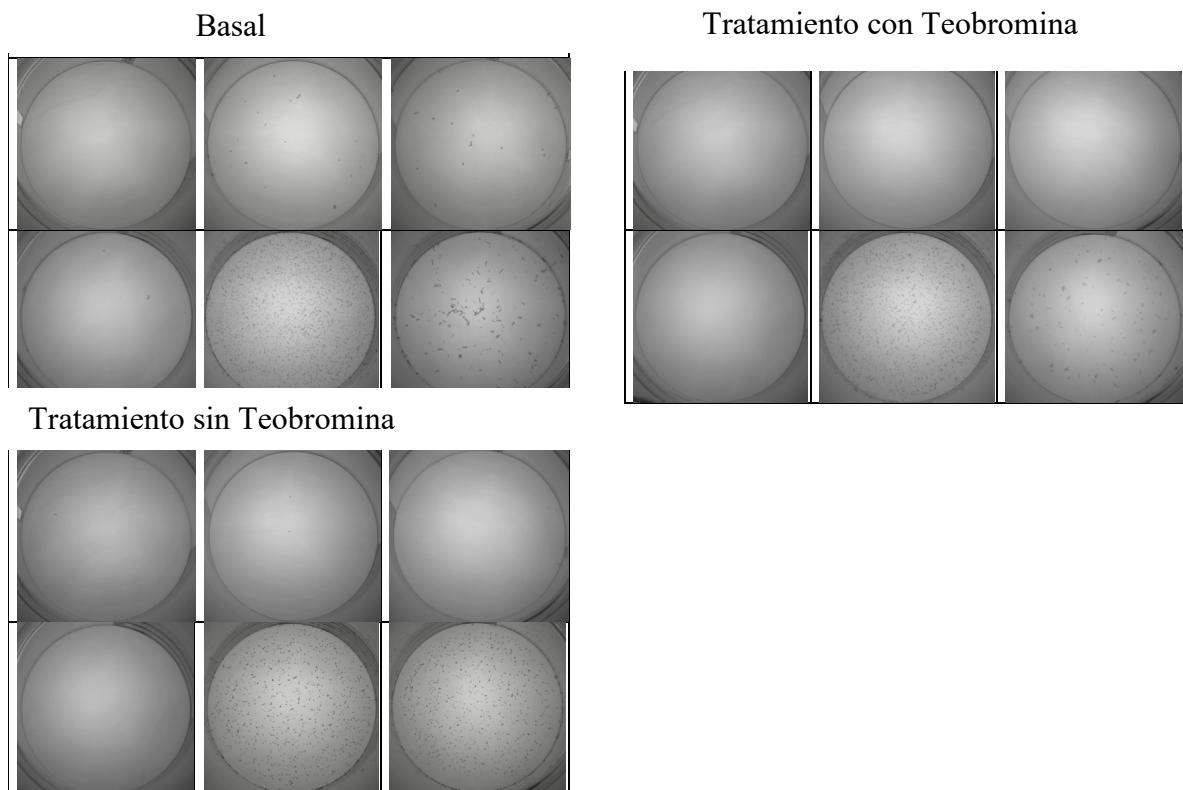
Paciente 35
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	65
IMC	26 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	3 (1998, 2002, 2005)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	7,5	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	1.850	1.900	1.750
Creatinina (mg/dL)	63	75	64,5
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	566,1	714,4	637
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	412,6	490,2	516,3
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	32,7	34,5	30,7
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	80	504	198
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	127,7	108,3	122,5
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	62,2	81,9	68,4
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	5,4	5,7	5,4
Creatinina (mg/L)	1.108	386	955
Ácido úrico (mg/L)	278	57	275
Teobromina (mg/L)	2,77	0,78	14,58
RCAU	5	3	3

Paciente 35
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



Paciente con 2 recidivas, la última en el año 2005. Presenta dos valores de pH urinario con riesgo litógeno y ninguna de las concentraciones de ácido úrico corresponde a situación de riesgo. Aunque el consumo de citrato+ teobromina muestra una cristalización urinaria similar al consumo de sólo citrato, en presencia de teobromina se forma un número inferior de cristales en algunos pocillos.

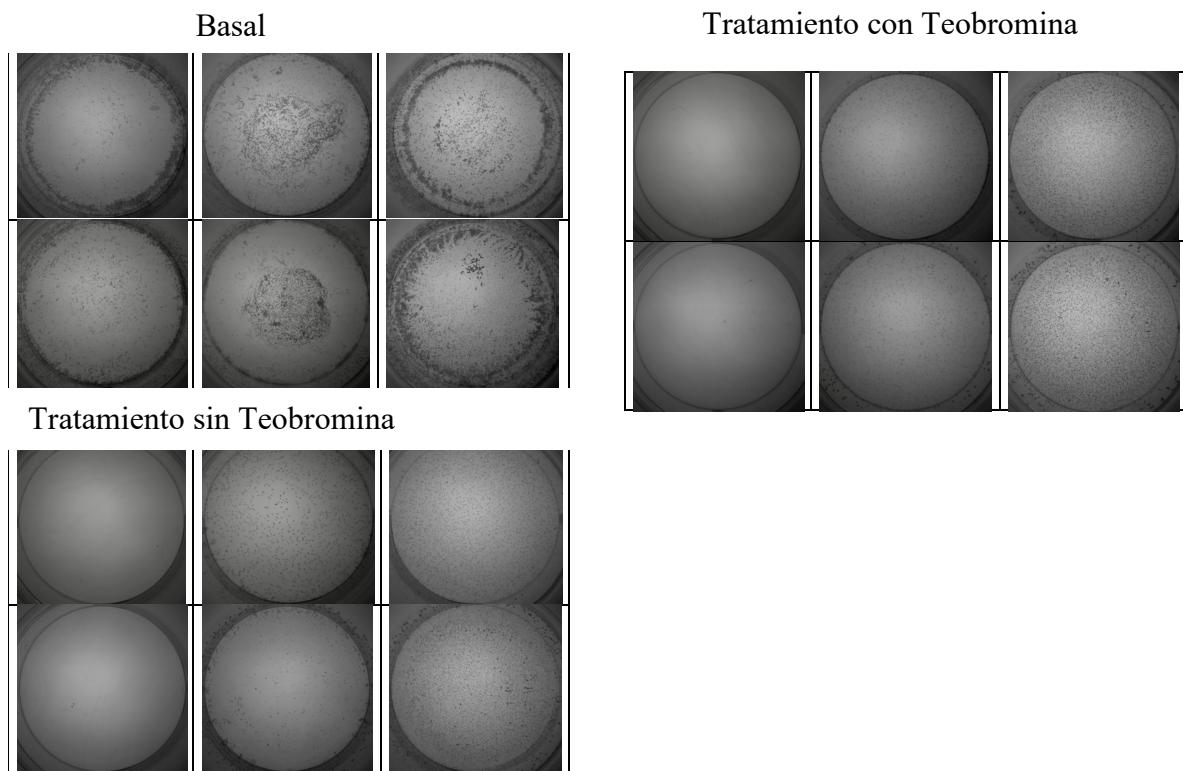
Paciente 36
Características demográficas

Sexo	Femenino
Edad	52
IMC	23,9 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	8 (2015, 2016 x2, 2017, 2018 x2, 2019, 2020)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	3,9	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	650	1.600	1.150
Creatinina (mg/dL)	115,2	66,1	73,6
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	531,7	539,2	443,9
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	221	628,8	510,6
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	12,8	36,9	30,9
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	599	870	1037
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	148,9	241,6	169
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	39,7	73	49,9
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	5,4	6,1	6,1
Creatinina (mg/L)	1.146	1.279	1.304
Ácido úrico (mg/L)	577	338	502
Teobromina (mg/L)	1,80	1,04	0,47
RCAU	6	4	4

Paciente 36
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



Paciente con 7 recidivas, la última en 2020. Únicamente presentó un valor de pH urinario con riesgo litógeno y dos concentraciones de ácido úrico urinario correspondientes a riesgo litógeno. Las muestras de orina correspondientes al tratamiento con citrato y con citrato+ teobromina presentan patrones de cristalización análogos y en ambos casos con una cantidad de cristales de ácido úrico inferior a la de la orina basal. Este resultado no es extraño si se considera que concentración de teobromina es muy baja y similar en las muestras que corresponden tanto al tratamiento con citrato como al tratamiento con citrato+ teobromina.

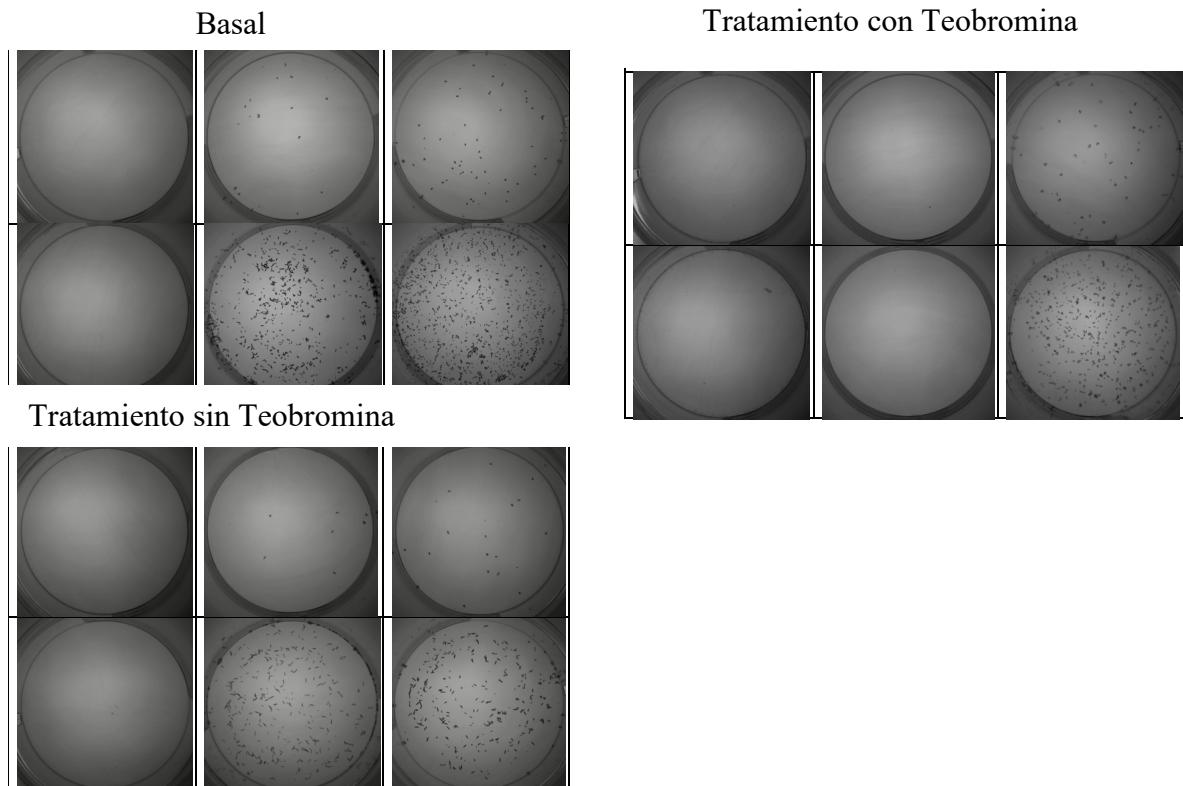
Paciente 37
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	68
IMC	27,7 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	4 (2003, 2004, 2012, 2015)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	7,0	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	1.800	2.100	1.600
Creatinina (mg/dL)	64	43,7	66,2
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	613,8	606,9	596,8
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	525,6	449,4	460,8
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	26,2	24	17,7
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	362	355	429
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	99	81,9	86,4
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	39,4	45,8	42,4
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	6,0	6,2	6,0
Creatinina (mg/L)	608	817	1.057
Ácido úrico (mg/L)	334	370	499
Teobromina (mg/L)	0,82	1,19	11,84
RCAU	4	4	2

Paciente 37
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



Paciente con 3 recidivas, la última en el año 2015. Ninguna de las tres muestras presentó un valor de pH urinario que correspondiera a riesgo litógeno urinario de ácido úrico. Las concentraciones de ácido úrico urinario tampoco correspondían a valores de riesgo litógeno, excepto en un caso que presentó un valor próximo al de riesgo (499 mg/L). La capacidad de cristalizar el ácido úrico se vio claramente disminuida con el consumo de teobromina y de hecho la excreción de esta sustancia se observó notablemente incrementada en este caso.

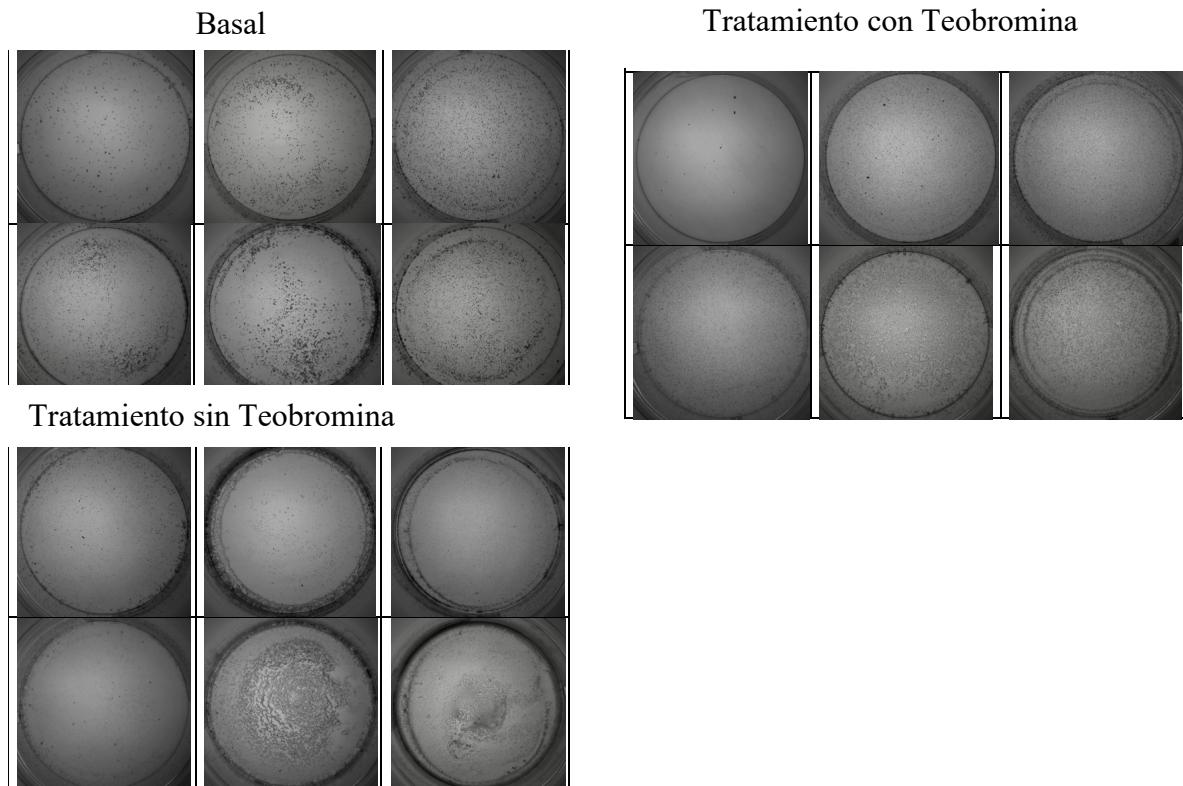
Paciente 38
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	75
IMC	24,2 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico + urato amónico
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	3 (2015, 2017 x2)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	6,1	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	1.360	1.200	1.600
Creatinina (mg/dL)	112,2	116,1	86,8
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	739,8	807,6	819,2
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	463,8	409,2	500,8
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	42,5	19,2	48
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	989	1066	813
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	123,8	122,4	84,8
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	93,6	83,9	57,8
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	5,2	5,3	5,4
Creatinina (mg/L)	993	1.063	730
Ácido úrico (mg/L)	419	375	403
Teobromina (mg/L)	0,77	0,00	9,93
RCAU	6	6	6

Paciente 38
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



Paciente con 2 recidivas en el año 2017. Las tres muestras urinarias exhibieron valores de pH correspondientes a riesgo de litiasis úrica. Ninguna de las concentraciones de úrico urinario correspondió a un valor de riesgo. Aunque se detectaron cristales en todos los pocillos, la cristalización de ácido úrico fue inferior en alguno de los pocillos de la orina que correspondía al tratamiento con citrato+ teobromina, lo que demuestra la eficacia de este inhibidor.

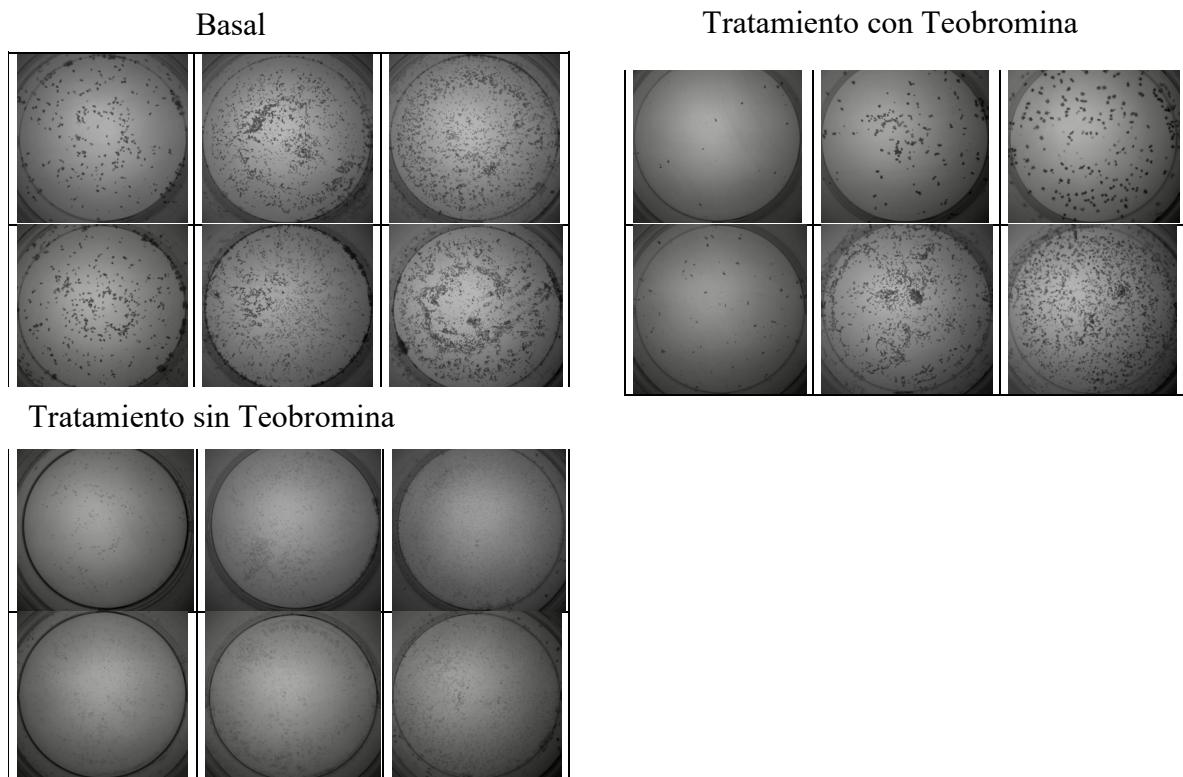
Paciente 39
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	63
IMC	25,4 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico dihidrato y anhidro
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	4 (2003, 2011, 2018, 2019)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	6,7	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	2.000	4.200	2.250
Creatinina (mg/dL)	79,2	40,2	101,7
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	946	907,2	2052
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	576	646,8	985,5
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	42,7	58,8	55,8
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	452	433	1325
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	92	-	139,5
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	93,4	87,4	187
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	5,5	5,4	5,1
Creatinina (mg/L)	1.478	1.201	1.386
Ácido úrico (mg/L)	786	577	594
Teobromina (mg/L)	0,52	1,71	21,80
RCAU	6	6	6

Paciente 39
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



Paciente con 3 recidivas, la última en el año 2019. Los valores de pH urinario correspondían a valores de riesgo de litiasis úrica y las concentraciones de ácido úrico urinario también. Curiosamente este es un caso donde, a pesar de incrementarse la excreción urinaria de teobromina después de su ingesta, no se observan efectos claros en los correspondientes procesos de cristalización en presencia y ausencia del consumo de teobromina. Si que tanto con citrato como con citrato+teobromina se observó una clara disminución de la cristalización de ácido úrico.

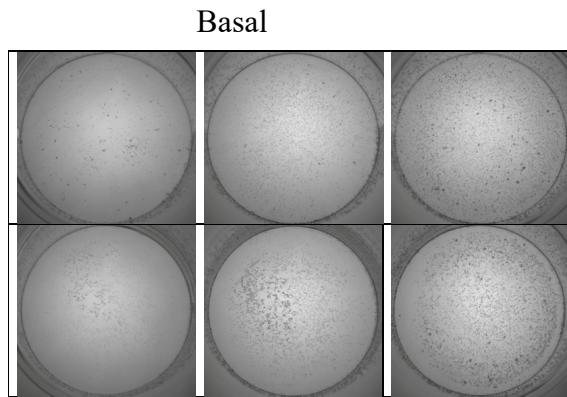
Paciente 40
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	64
IMC	No disponible
Composición de la litiasis	Ácido úrico + OCM
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	5 (2011 x2, 2012, 2014, 2019)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	5,7	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	1.150	No disponible	No disponible
Creatinina (mg/dL)	159,2	No disponible	No disponible
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	1.079,9	No disponible	No disponible
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	867,1	No disponible	No disponible
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	34,1	No disponible	No disponible
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	1409	No disponible	No disponible
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	176	No disponible	No disponible
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	88,3	No disponible	No disponible
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	4,8	-	-
Creatinina (mg/L)	1.352	-	-
Ácido úrico (mg/L)	471	-	-
Teobromina (mg/L)	3,05	-	-
RCAU	6	-	-

Paciente 40
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



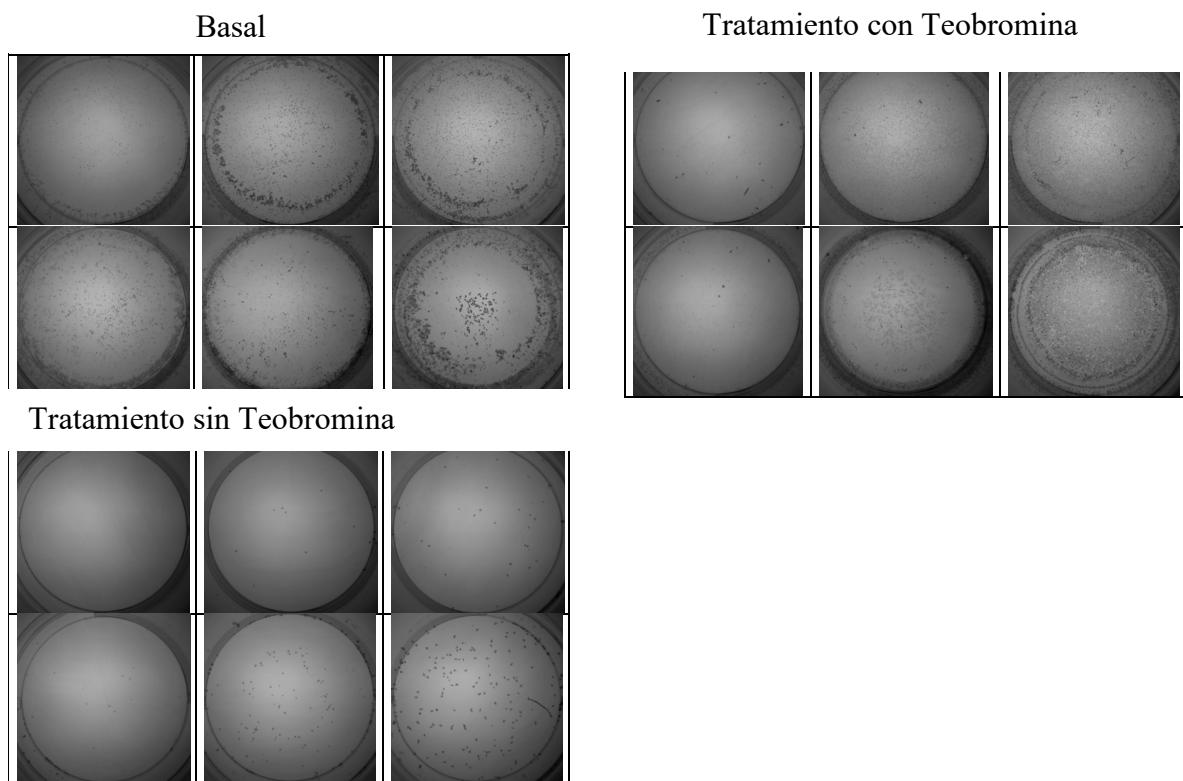
Paciente 41
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	70
IMC	33 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	2 (1998, 2017)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	6,1	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	810	1.700	1.660
Creatinina (mg/dL)	152,2	73	77,1
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	596,2	632,4	597,6
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	383,1	348,5	504,6
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	9	38,1	36,9
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	787	748	1813
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	179	241,4	184,3
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	63,4	93,5	86,5
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	5,0	5,1	5,3
Creatinina (mg/L)	1.338	1.404	1.386
Ácido úrico (mg/L)	377	357	474
Teobromina (mg/L)	1,20	0,23	17,63
RCAU	6	5	6

Paciente 41
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



Paciente con dos episodios, el último en 2017. Los valores del pH urinario de las tres muestras correspondieron a valores de riesgo litógeno. Ninguna de las concentraciones urinarias de ácido úrico fueron valores de riesgo litógeno. La muestra basal mostró una mayor cristalización comparada con las muestras resultantes de ingerir citrato o citrato+teobromina, sin embargo la muestra resultante del tratamiento con citrato+ teobromina parece presentar más cristales que la muestra resultante de sólo tomar citrato. La única explicación es que la muestra resultante de la ingesta de citrato+ teobromina presentó unos niveles de ácido úrico (474 mg/L) muy superiores a la de la muestra que solo consumió citrato (357 mg/L).

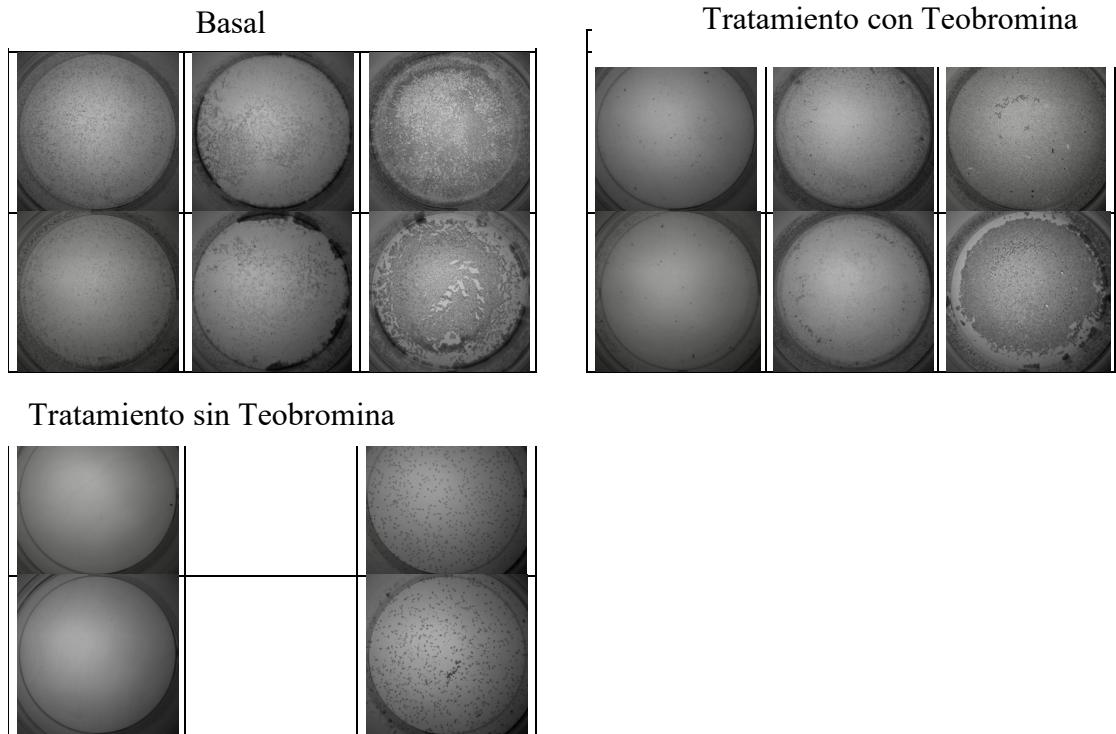
Paciente 42
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	58
IMC	No disponible
Composición de la litiasis	Ácido úrico
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	1 (2009)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	7,6	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	950	1.050	1.100
Creatinina (mg/dL)	111,9	113,6	94,6
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	657,4	656,3	563,2
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	735,3	664,7	787,6
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	8,6	30,3	29,6
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	925	612	1084
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	36,1	44,1	40,7
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	69,5	105,1	102,4
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	5,6	5,5	5,3
Creatinina (mg/L)	1.413	1.849	1.773
Ácido úrico (mg/L)	977	665	723
Teobromina (mg/L)	2,08	14,84	15,58
RCAU	6	-	6

Paciente 42
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



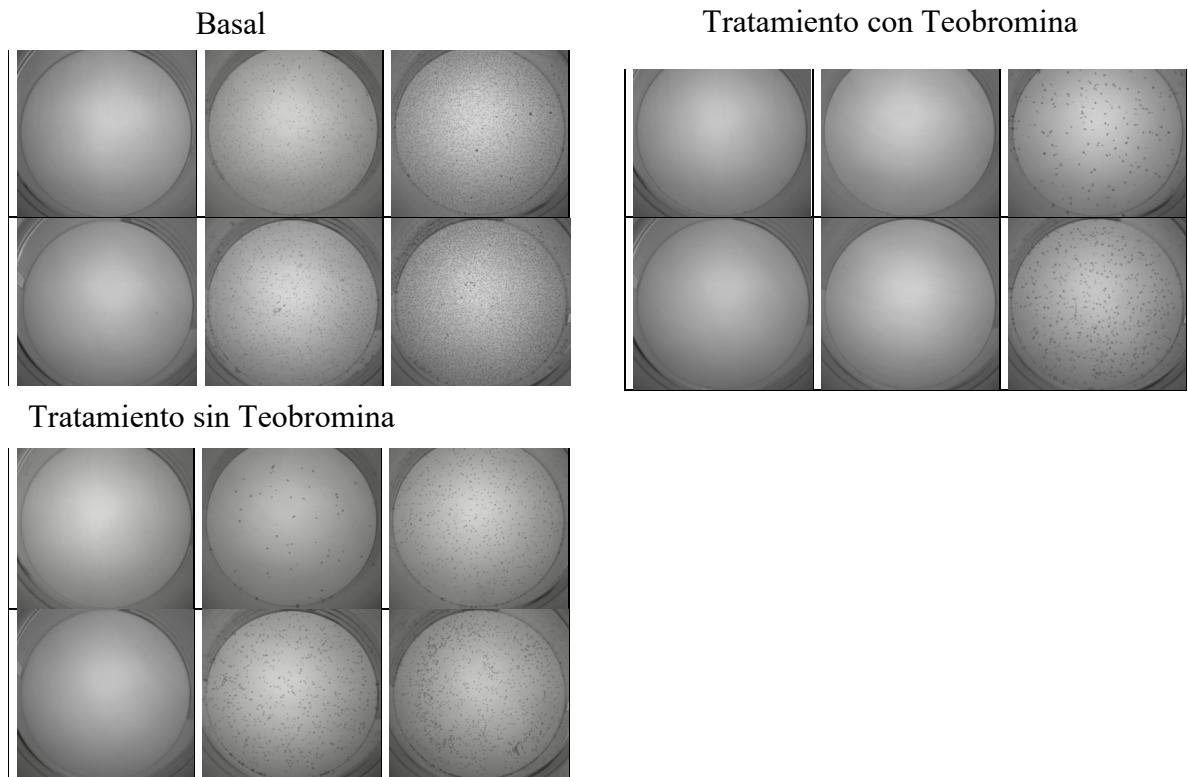
Paciente 43
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	66
IMC	24,8 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico dihidrato y anhidro
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	1 (2017)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	7,4	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	1.100	1.400	1.050
Creatinina (mg/dL)	137,7	121,1	140,3
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	789,8	789,8	824,3
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	554,4	492,8	517,7
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	35,9	32,4	37,1
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	531	297	585
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	94,6	102,2	97,7
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	85,6	76,9	109,4
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	6,0	5,5	6,3
Creatinina (mg/L)	1.426	1.230	1.103
Ácido úrico (mg/L)	562	388	524
Teobromina (mg/L)	2,24	3,35	15,09
RCAU	4	4	2

Paciente 43
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



Paciente con un solo episodio en el año 2017. Los valores de pH urinario no fueron de riesgo litógeno úrico, excepto en un caso que fue de 5,5 (límite). Las concentraciones de ácido úrico urinario en dos de los casos correspondieron a riesgo litógeno. Claramente la cristalización de ácido úrico fue inferior en la orina correspondiente al tratamiento con citrato+teobromina. En esta última muestra también se evidenció una concentración de teobromina claramente superior a las otras dos muestras, evidenciando así la capacidad de esta sustancia como inhibidor de la cristalización del ácido úrico.

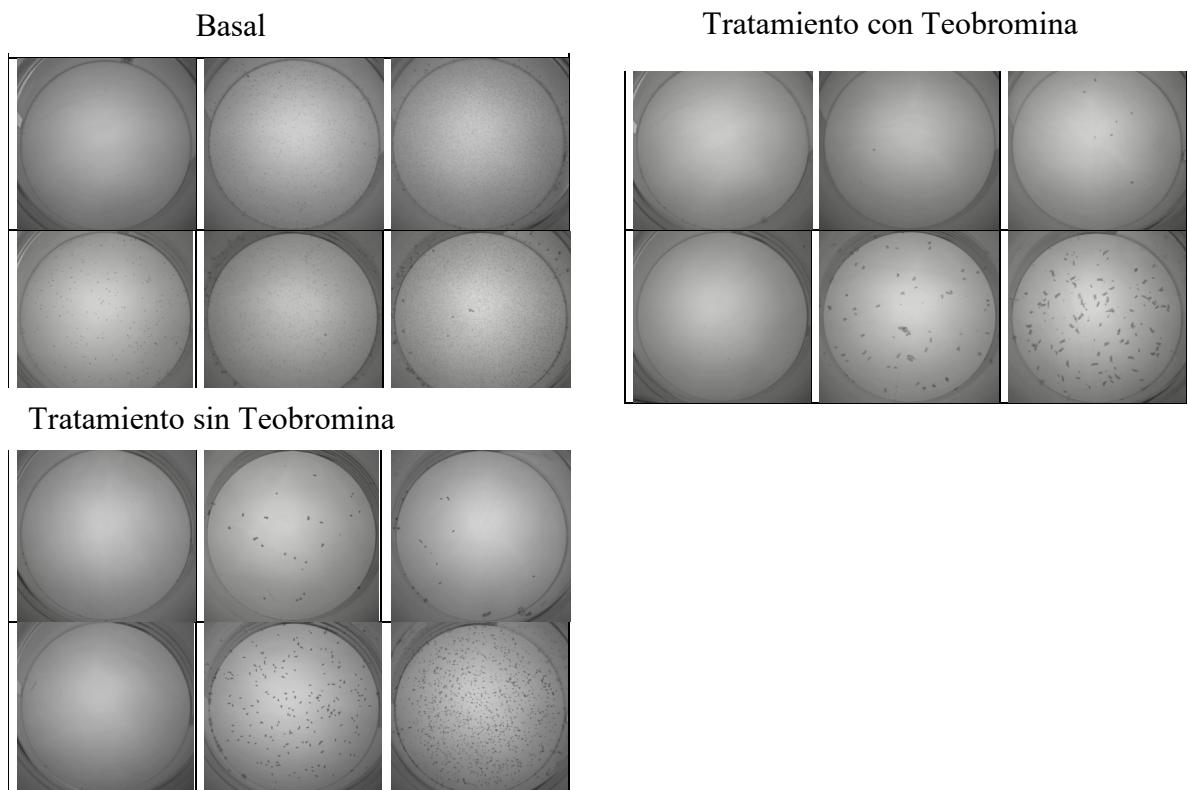
Paciente 44
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	69
IMC	30,3 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico + OCM
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	1 (2019)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	5,9	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	3.150	3.100	3.700
Creatinina (mg/dL)	46	51,2	34,7
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	894,6	982,7	506,9
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	655,2	809,1	525,4
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	29,7	36,8	53,5
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	447	791	540
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	217,4	220,1	114,7
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	75,6	116,3	-
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	5,4	5,5	5,2
Creatinina (mg/L)	1.481	522	621
Ácido úrico (mg/L)	502	139	189
Teobromina (mg/L)	0,73	0,32	7,62
RCAU	5	4	3

Paciente 44
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



Paciente con un solo episodio en el año 2019. Los tres valores de pH urinario correspondieron a valores de riesgo litógeno. Únicamente un valor de concentración de úrico correspondió a riesgo litógeno (orina basal). La cristalización del ácido úrico fue claramente inferior en la muestra de orina correspondiente al consumo de citrato+teobromina. La concentración de teobromina urinaria también fue superior en esta última muestra, lo que demuestra su capacidad como inhibidor.

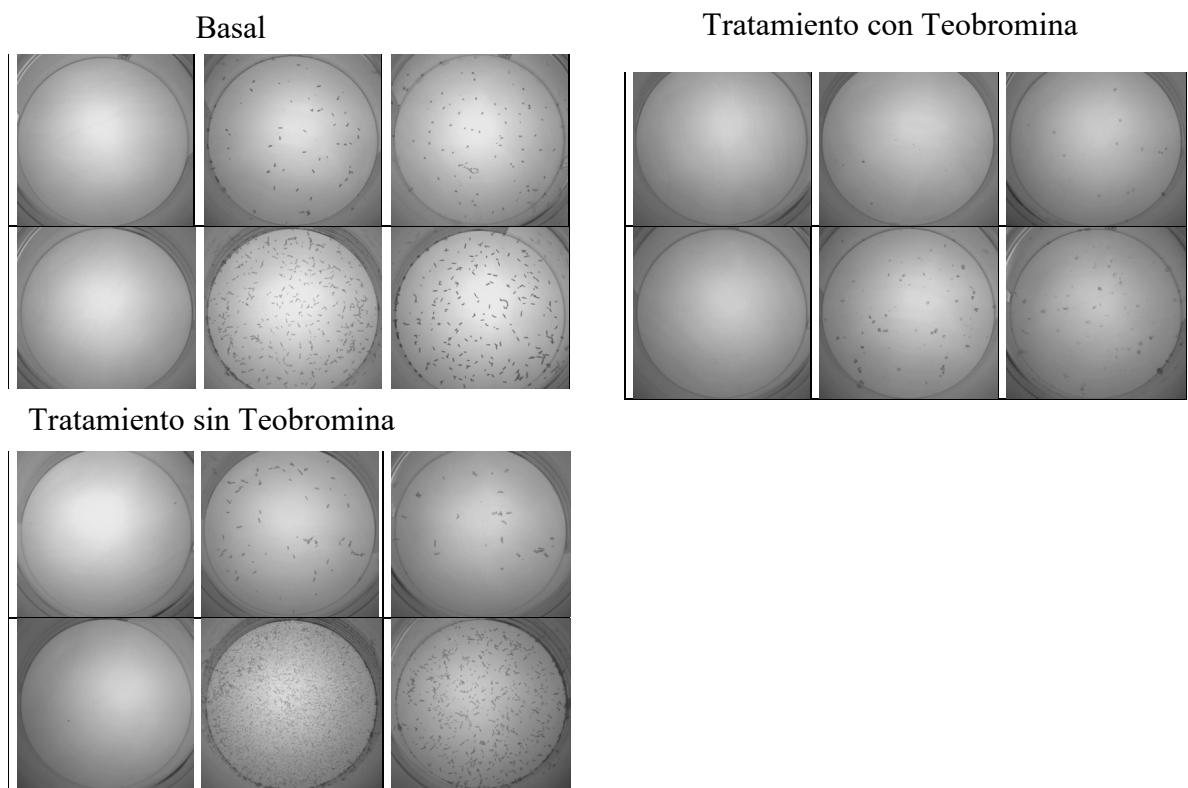
Paciente 45
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	49
IMC	32,7 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	2 (2010, 2012)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	6,5	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	2.000	2.100	1.600
Creatinina (mg/dL)	111,1	120,8	125,2
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	1.344	1.444,8	1.195,2
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	984	1.186,5	900,9
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	38,3	35,2	26,2
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	614	767	592
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	230	220,5	188,8
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	96,2	100,2	117
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	5,9	5,8	5,4
Creatinina (mg/L)	719	1.148	1.377
Ácido úrico (mg/L)	287	420	458
Teobromina (mg/L)	1,20	5,82	16,22
RCAU	4	4	3

Paciente 45
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



Este paciente presentó dos episodios, el último en el 2012. Únicamente un valor de pH urinario fue de riesgo litógeno de ácido úrico. Ninguna de las concentraciones urinarias de ácido úrico fue de riesgo, si bien las muestras tratadas con citrato y citrato+ teobromina excretaron cantidades superiores de ácido úrico. Los estudios de cristalización muestran claramente una menor formación de cristales de ácido úrico en los pocillos correspondientes a la muestra emitida después de ingerir citrato+ teobromina, muestra que a su vez presentó una concentración de teobromina sensible mayor a la de las otras dos muestras.

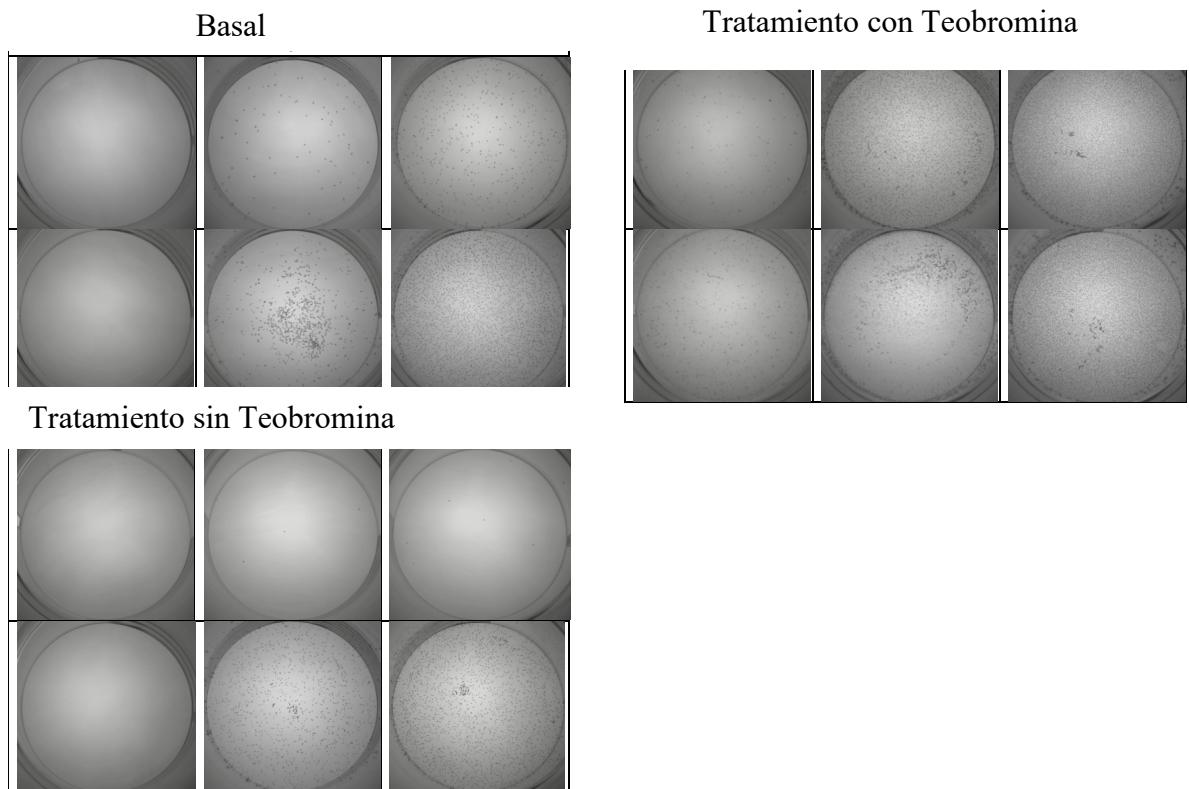
Paciente 46
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	72
IMC	35,3 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico dihidrato y anhidro
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	2 (2018, 2019)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	7,0	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	1.800	1.300	800
Creatinina (mg/dL)	75,3	102,9	179,5
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	538,2	598	676
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	550,8	676	667,2
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	36,1	28,7	16,3
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	383	359	318
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	93,6	123,5	93,6
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	57,4	78,3	58,4
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	5,8	6,3	5,3
Creatinina (mg/L)	840	494	1.414
Ácido úrico (mg/L)	278	226	961
Teobromina (mg/L)	2,59	1,61	33,21
RCAU	4	2	6

Paciente 46
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



Paciente con dos episodios, los años 2018 y 2019. Curiosamente sólo la muestra tratada con teobromina+ citrato presentó valores de pH urinario de riesgo litógeno, así como valores de concentración de ácido úrico urinario de riesgo litógeno. Precisamente esta fue uno de los pocos casos en los que no se apreciaron los efectos inhibidores de la teobromina, a pesar de que su excreción urinaria fue sensiblemente superior.

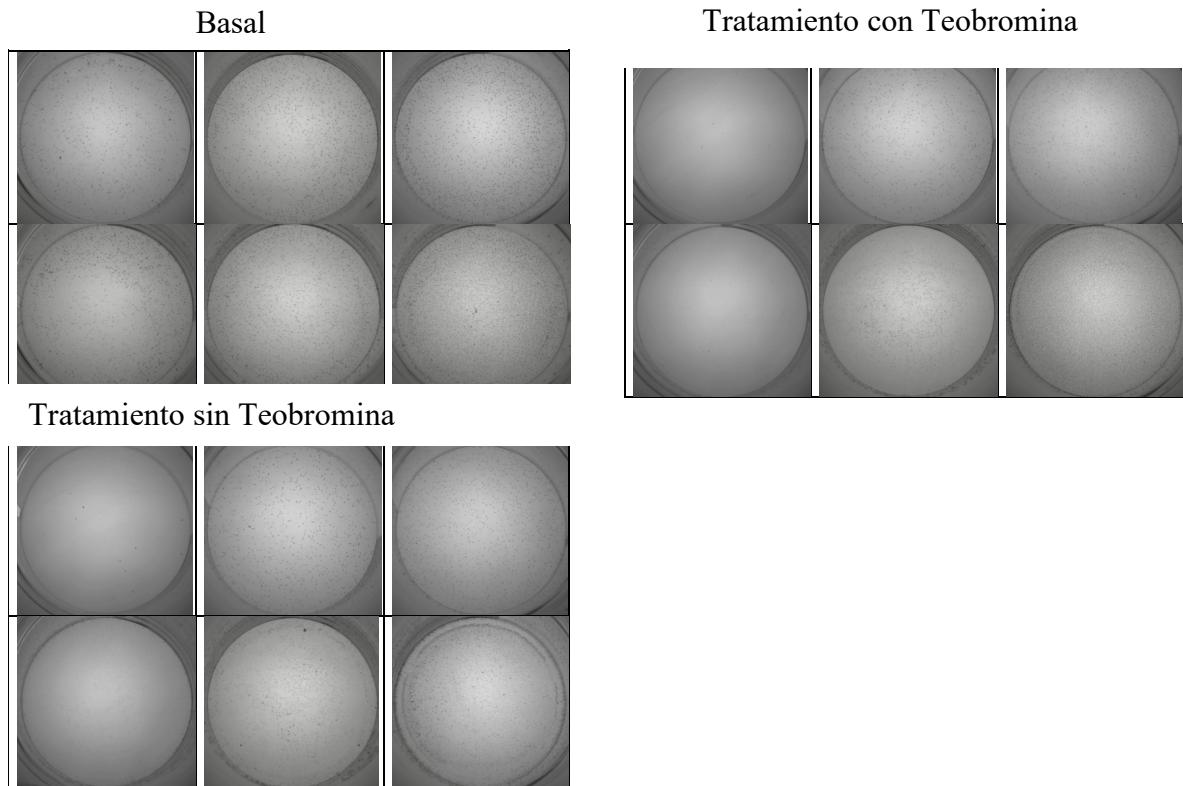
Paciente 47
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	62
IMC	32,1 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	5 (2012, 2014, 2016, 2019, 2020)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	5,6	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	1.100	1.950	1.850
Creatinina (mg/dL)	135,7	76	73,4
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	506	538,2	614,3
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	216,7	503,1	477,3
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	24,7	39,6	41,4
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	547	567	594
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	178,2	167,7	168,4
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	74,3	77,6	76,2
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	5,2	4,9	5,0
Creatinina (mg/L)	854	881	704
Ácido úrico (mg/L)	363	292	289
Teobromina (mg/L)	6,81	6,13	15,00
RCAU	6	5	4

Paciente 47
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



Paciente con 4 recidivas, la última en el año 2020. Los tres valores de pH urinario corresponden a valores de riesgo litógeno. Ninguna de las concentraciones de ácido úrico urinario fue de riesgo litógeno. Claramente en los pocillos que corresponden a la orina resultante del consumo de citrato+ teobromina se detecta una menor cristalización de ácido úrico. Además esta orina presenta una concentración de teobromina significativamente superior a la de las muestras basal y sólo con citrato, lo que demuestra sus efectos inhibidores sobre la cristalización del ácido úrico.

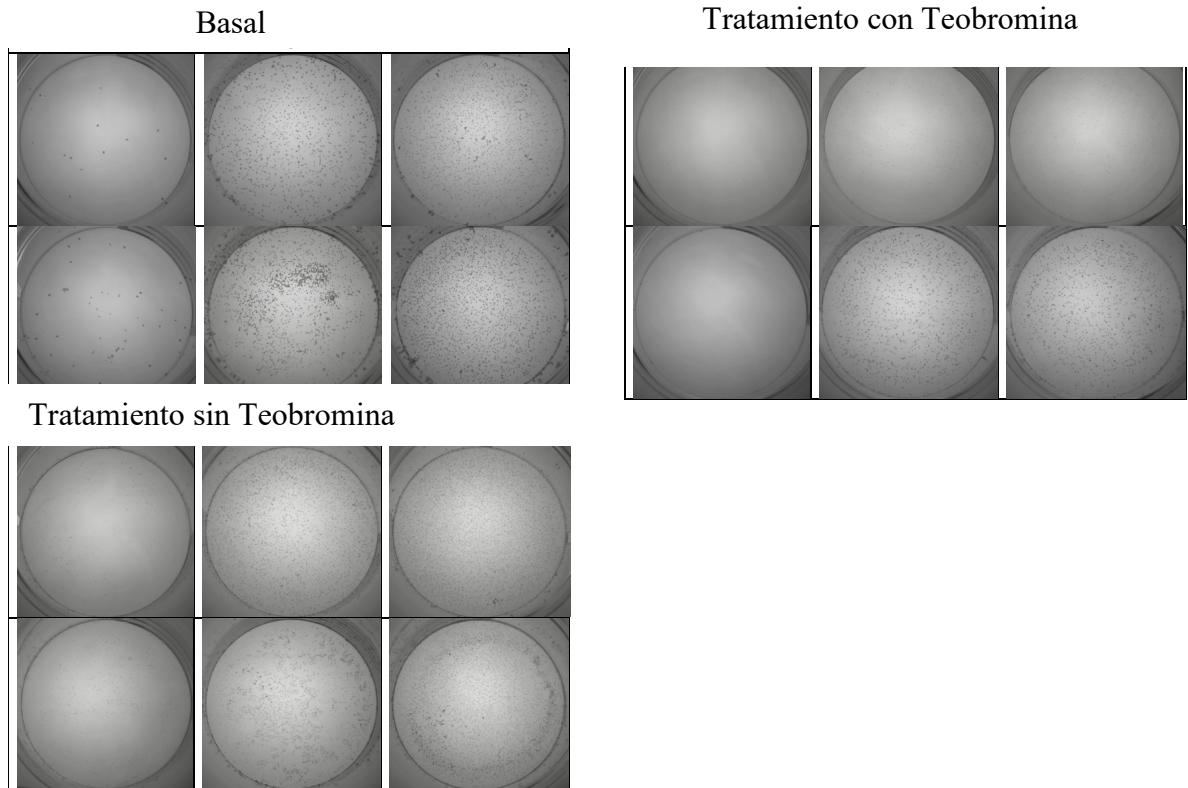
Paciente 48
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	53
IMC	25,4 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico anhidro
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	2 (2007, 2008)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	5,7	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	1.700	800	1.800
Creatinina (mg/dL)	39,3	50,2	37
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	253,3	303,2	723,6
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	295,8	252,8	441
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	29,1	9,6	19,5
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	24	45	124
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	51	49,6	37,8
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	47,1	44,2	65,5
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	5,3	4,8	5,6
Creatinina (mg/L)	1.066	598	198
Ácido úrico (mg/L)	666	289	44
Teobromina (mg/L)	0,68	1,35	2,76
RCAU	6	6	4

Paciente 48
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



Paciente con dos episodios en los años 2007 y 2008. Presenta dos valores de pH urinario de riesgo litógeno y sólo la concentración de ácido úrico basal corresponde a riesgo litógeno. Resulta curioso como solo un incremento discreto de la teobromina exhibe un importante efecto inhibidor de la cristalización del ácido úrico. Este efecto también puede atribuirse a que la muestra resultante del consumo de citrato+ teobromina presenta unas concentraciones de ácido úrico extremadamente bajas.

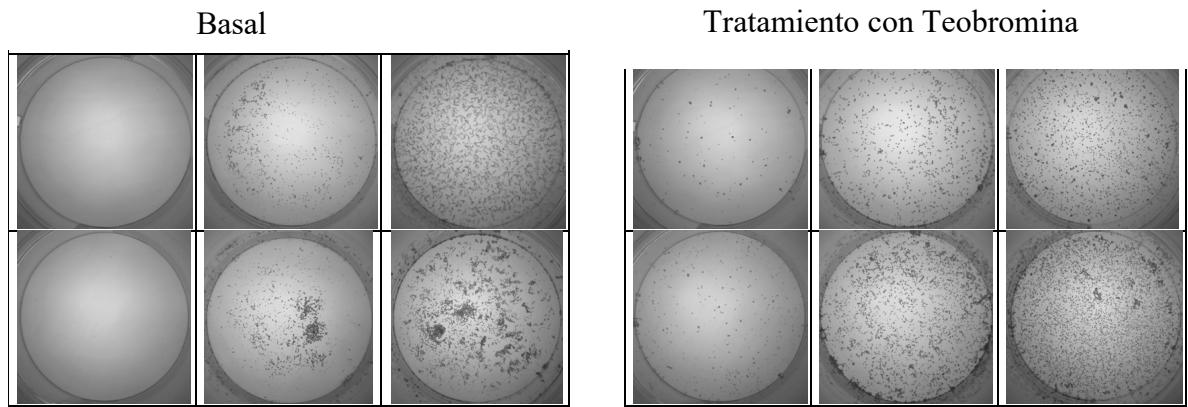
Paciente 49
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	64
IMC	27,3 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	4 (2015, 2016, 2017, 2019)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	6,6	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	1.400	No disponible	1.300
Creatinina (mg/dL)	137,2	No disponible	147,4
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	995,4	No disponible	754
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	394,8	No disponible	631,8
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	42,7	No disponible	27,1
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	630	No disponible	826
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	86,8	No disponible	71,5
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	110,2	No disponible	95,8
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	6,3	-	5,3
Creatinina (mg/L)	1.228	-	1.233
Ácido úrico (mg/L)	434	-	459
Teobromina (mg/L)	0,35	-	13,95
RCAU	4	-	6

Paciente 49
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



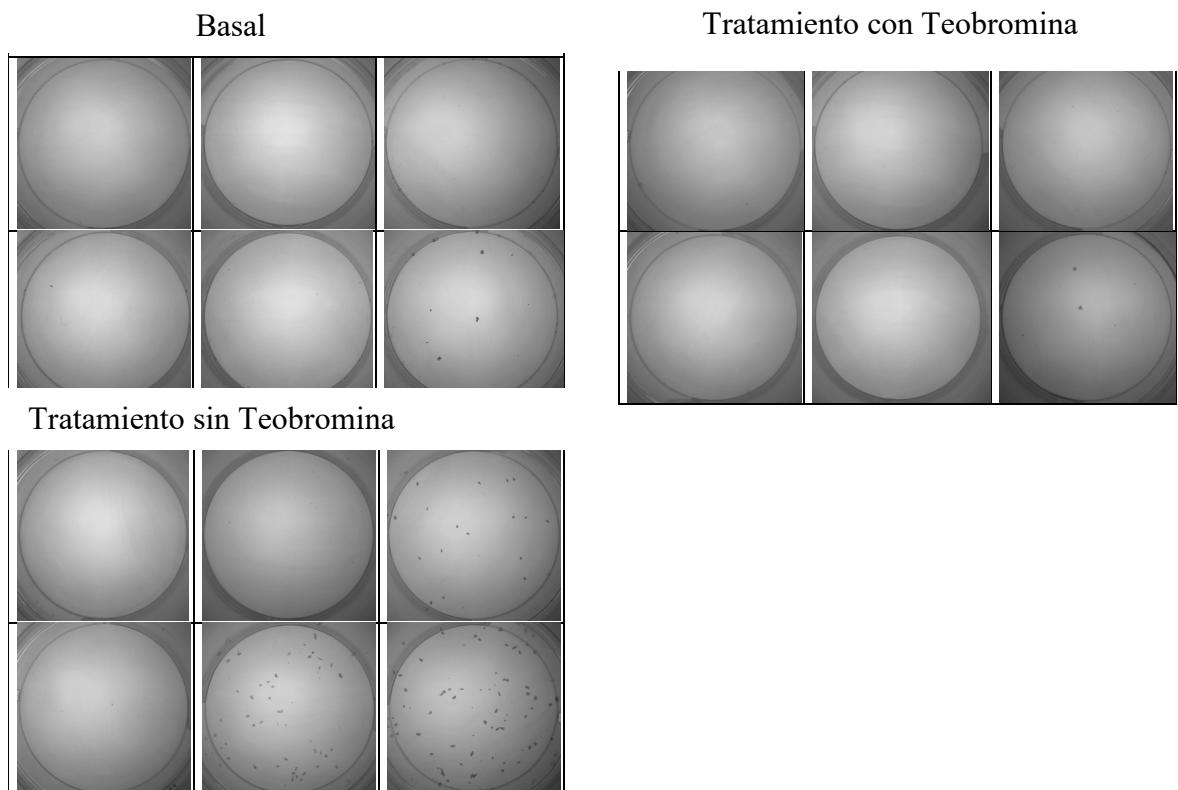
Paciente 50
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	71
IMC	29,8 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico dihidrato y anhidro
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	3 (2005, 2006, 2015)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	6,4	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	2.500	2.700	1.900
Creatinina (mg/dL)	66,1	56,4	80,3
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	1.655	1.231,2	1.077,3
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	980	815,4	775,2
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	26,8	27,2	38,5
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	1005	786	832
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	480	523,8	315,4
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	122	118,8	91,4
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	6,6	5,8	6,4
Creatinina (mg/L)	635	1.124	938
Ácido úrico (mg/L)	261	427	358
Teobromina (mg/L)	3,50	2,27	21,87
RCAU	1	3	1

Paciente 50
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



Paciente con 2 recidivas, la última 2015. Ninguno de los tres valores de pH urinario correspondía a riesgo de litiasis úrica. Las concentraciones de ácido úrico urinario tampoco eran de riesgo litógeno. Curiosamente si se comparan los resultados de la cristalización que resultan después de la ingesta de citrato con los obtenidos con el tratamiento con citrato+teobromina, puede observarse que la presencia de cantidades significativas de teobromina en la orina disminuyen notablemente la cristalización del ácido úrico.

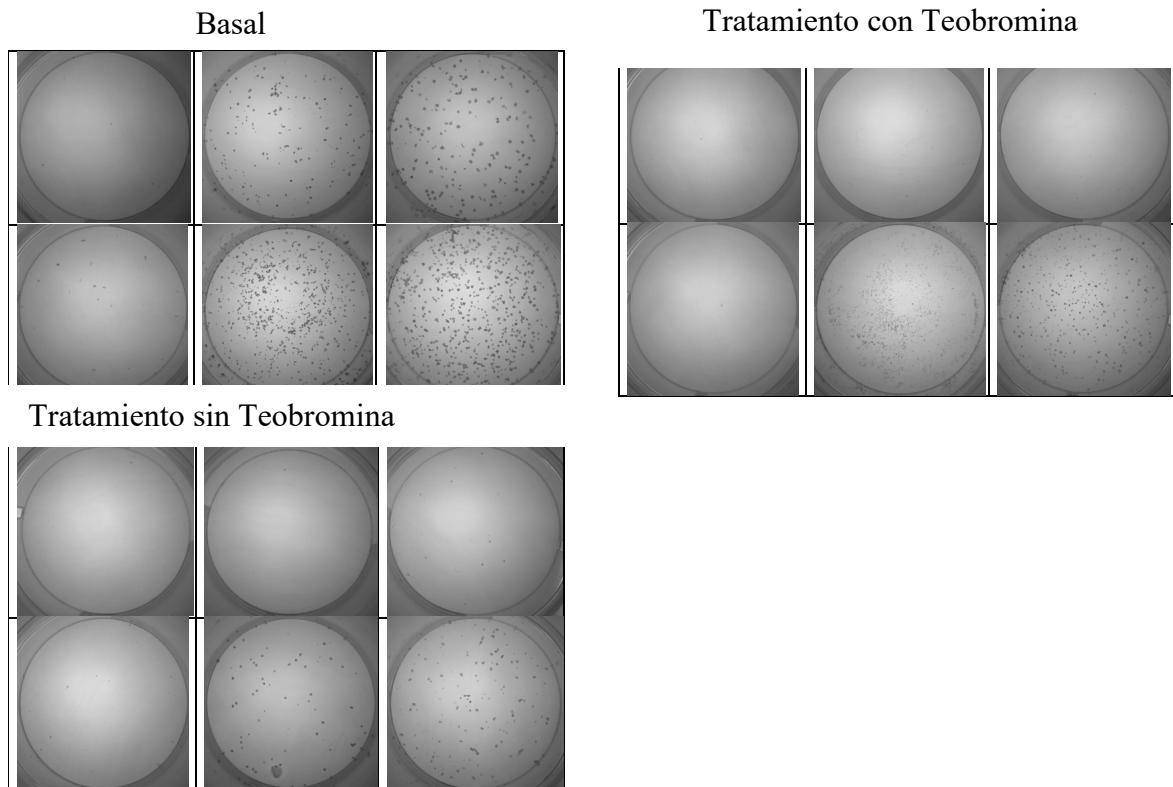
Paciente 51
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	50
IMC	24,2 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico + OCM
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	2 (2009, 2011)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	5,2	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	1.000	2.900	3.000
Creatinina (mg/dL)	170	50,9	35
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	926	762,7	483
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	615	440,8	360
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	46,4	32,9	22,5
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	891	719	576
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	174	261	141
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	134,3	100,3	66,3
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	5,3	4,9	4,9
Creatinina (mg/L)	1.738	1.425	1.002
Ácido úrico (mg/L)	660	308	148
Teobromina (mg/L)	23,82	9,11	14,90
RCAU	5	4	2

Paciente 51
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



Paciente con dos episodios, el último en 2011. Los tres valores de pH urinario correspondían a riesgo litógeno de ácido urico. Una de las concentraciones de ácido úrico urinario (muestra basal) también era de riesgo litógeno. La cristalización del ácido úrico fue globalmente inferior en los pocillos de la orina correspondiente al consumo de citrato+teobromina, a pesar de que la concentración de teobromina urinaria fue superior en la muestra basal. Este hecho puede explicarse porque en la muestra basal la concentración de ácido úrico fue sensiblemente mas elevada.

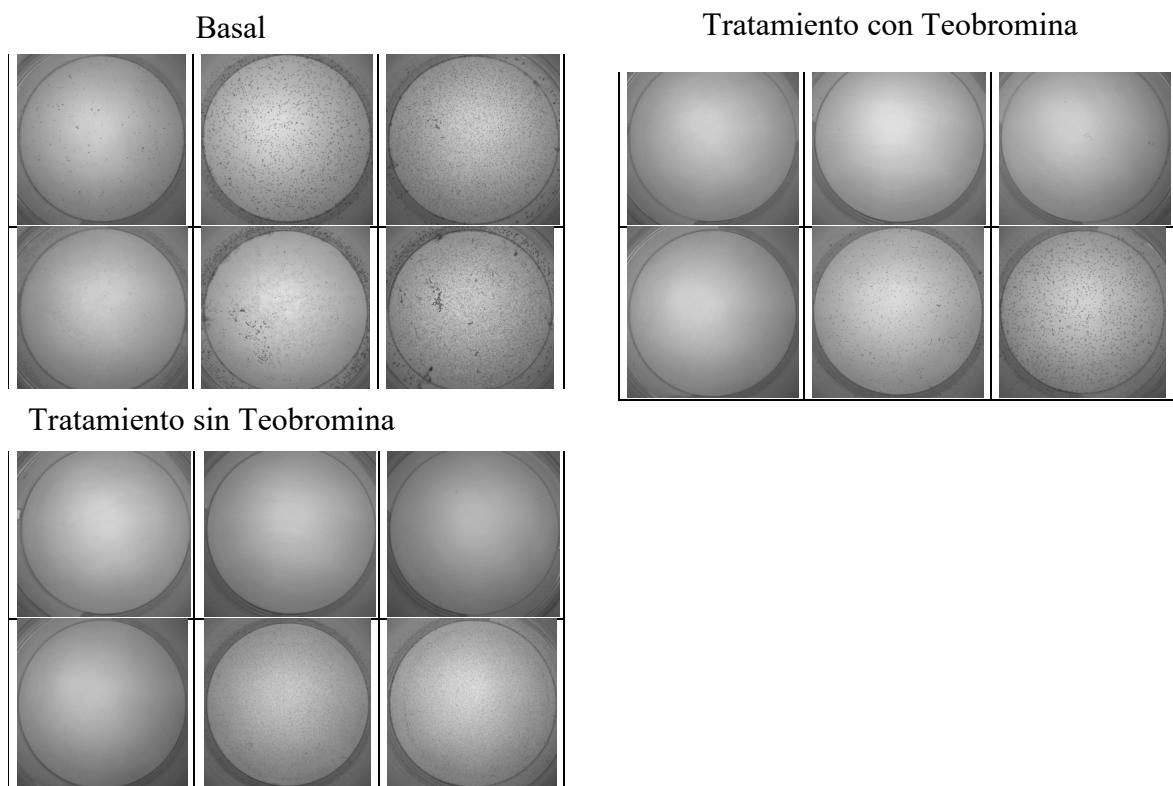
Paciente 52
Características demográficas

Sexo	Femenino
Edad	64
IMC	38,7 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico dihidrato y anhidro
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	2 (2017, 2018)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	5,8	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	1.300	1.300	1.200
Creatinina (mg/dL)	88,7	69,6	93,9
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	868,4	565,5	684
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	491,4	331,5	642
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	16,5	17,8	18,1
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	891	950	1346
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	234	127,4	144
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	61,4	58,4	58,4
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	4,9	5,0	5,1
Creatinina (mg/L)	980	270	415
Ácido úrico (mg/L)	583	111	191
Teobromina (mg/L)	2,98	2,03	21,16
RCAU	6	2	2

Paciente 52
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



Paciente con dos episodios, el ultimo en el 2018. Los tres valores de pH urinario correspondieron a riesgo litógeno urinario. Únicamente la concentración del ácido úrico de la orina basal presentó riesgo litógeno. Tanto el tratamiento con citrato como con citrato +teobromina dio lugar a una clara disminución de la cristalización del ácido úrico, a pesar de que entre estos dos tipos de muestras no se observaron diferencias importantes. Ahora bien, debe destacarse que la concentración de úrico en la muestra urinaria que resultó del tratamiento con citrato+ teobromina fue doble, cuando se compara con la muestra que correspondía al tratamiento sólo con citrato

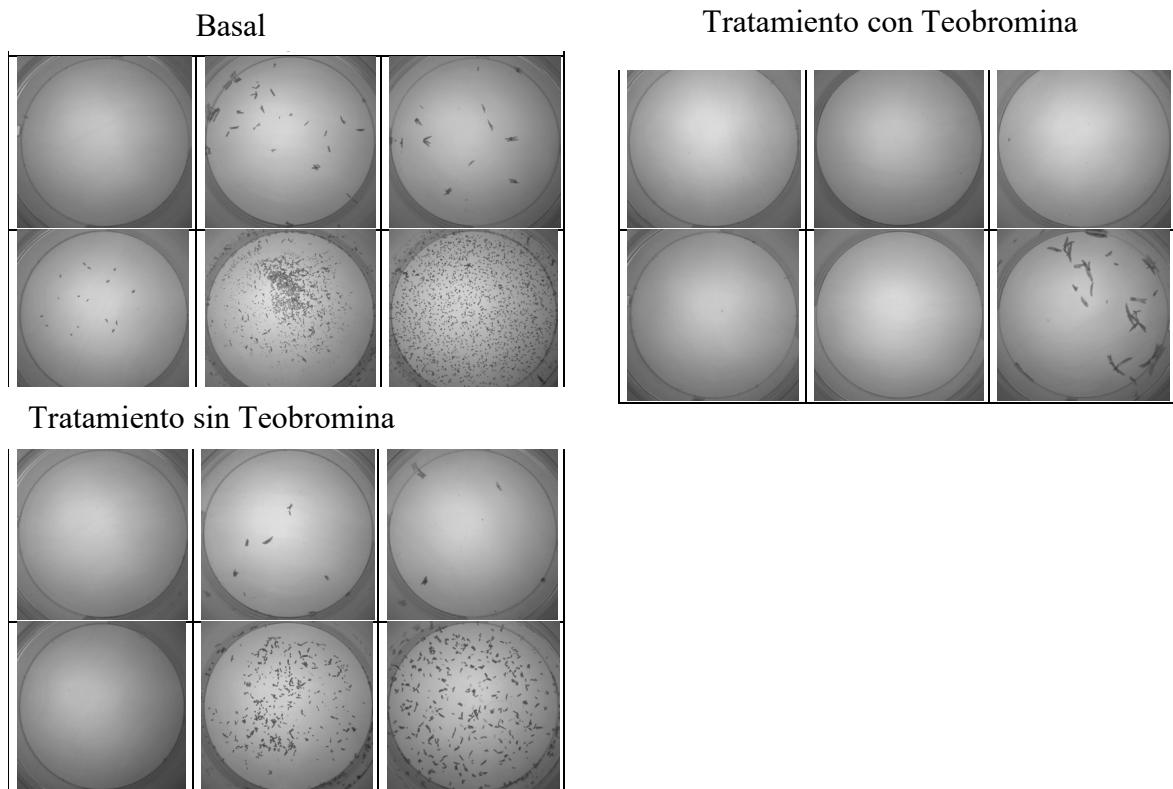
Paciente 53
Características demográficas

Sexo	Femenino
Edad	41
IMC	40,4 Kg/m ²
Composición de la litiasis	Ácido úrico + OCM
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	2 (2018, 2019)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	6,5	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	1.400	1.400	2.000
Creatinina (mg/dL)	70	154	47,3
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	648,2	551,7	536
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	484,4	762,3	640
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	32,5	12,6	28,6
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	206	684	486
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	189	233,1	114
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	87,5	104,5	43,8
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	5,2	5,3	6,6
Creatinina (mg/L)	1.586	1.391	719
Ácido úrico (mg/L)	644	726	594
Teobromina (mg/L)	4,42	9,68	25,77
RCAU	5	4	1

Paciente 53
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



Paciente con dos episodios, el última en el año 2019. Dos de las orinas de este paciente presentaban valores de pH urinario de riesgo litógeno. Los tres valores de concentración de ácido úrico urinario, corresponden a valores de riesgo litógeno. Los estudios de cristalización demuestran en este caso que la presencia de cantidades importantes de teobromina en la muestra de orina correspondiente al tratamiento con citrato+ teobromina, da lugar a un claro efecto inhibidor de la formación de cristales de ácido úrico en esta muestra.

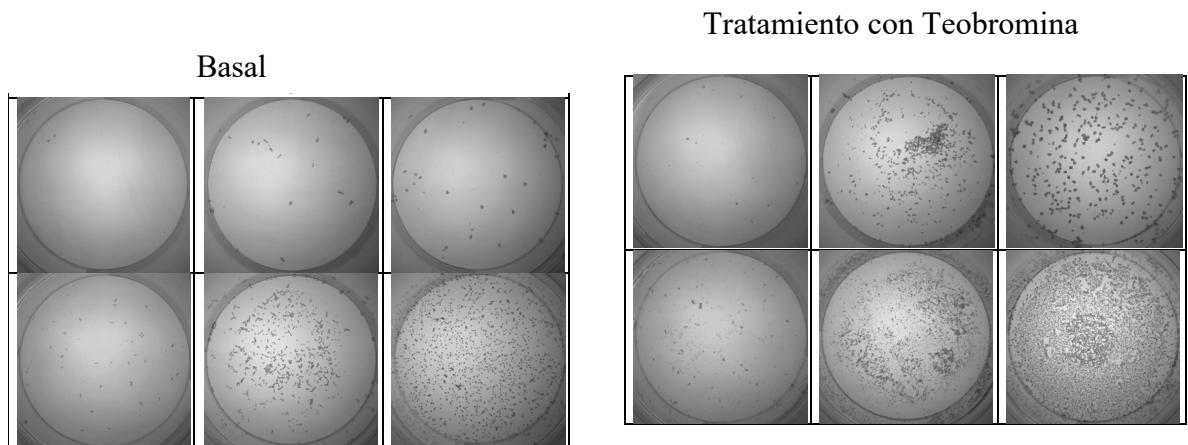
Paciente 54
Características demográficas

Sexo	Masculino
Edad	52
IMC	33,3 Kg/m2
Composición de la litiasis	Ácido úrico
Nº de episodios de cólico renal (año de ocurrencia)	1 (2019)

Parámetros de bioquímica sanguínea y urinaria

	Basal	Post tratamiento sin teobromina	Post tratamiento con teobromina
Sangre			
Ácido úrico (mg/dL)	7,9	-	-
Orina 24 horas			
Diuresis (ml/24h)	1.450	No disponible	1.500
Creatinina (mg/dL)	109,4	No disponible	121,4
Fósforo (mg/24h) (400-1.300 mg/24h)	1.294,9	No disponible	1.267,5
Ácido úrico (mg/24h) (250-750 mg/24h)	568,4	No disponible	1.093,5
Oxalato (mg/24h) (20-60 mg/24h)	30,7	No disponible	40,5
Citrato (mg/24h) (116-924 mg/24h)	373	No disponible	203
Calcio (mg/24h) (100-300 mg/24h)	142,1	No disponible	129
Magnesio (mg/24h) (72,9-121,5 mg/24h)	115,6	No disponible	94,6
Orina de 2 horas			
pH (5,5-6,2)	5,1	-	5,2
Creatinina (mg/L)	1.302	-	1.585
Ácido úrico (mg/L)	540	-	996
Teobromina (mg/L)	1,56	-	16,20
RCAU	6	-	6

Paciente 54
Test de Riesgo de Cristalización del ácido úrico (RCAU)



5.- CASO CLINICO

5.- CASO CLINICO

En nuestra experiencia, durante el reclutamiento del presente estudio una de las posibles candidatas era una mujer de 67 años, con HTA, obesidad (IMC: 32,46 kg/m²) y antecedente de neoplasia de recto, quien había presentado 2 episodios de cólico renal en 2016 resueltos con nefrolitectomía percutánea (composición de la litiasis: Ácido úrico + Oxalato cálcico monohidrato), quien no acepto participar en el estudio. Sin embargo durante su seguimiento habitual en consulta, visualizamos en una tomografía axial computada (TAC) de control (diciembre 2018) la presencia de una litiasis renal de 3 x 2,5 cm y 510 unidades Hounsfield (ver Figura 3), decidiendo quimiólisis oral.

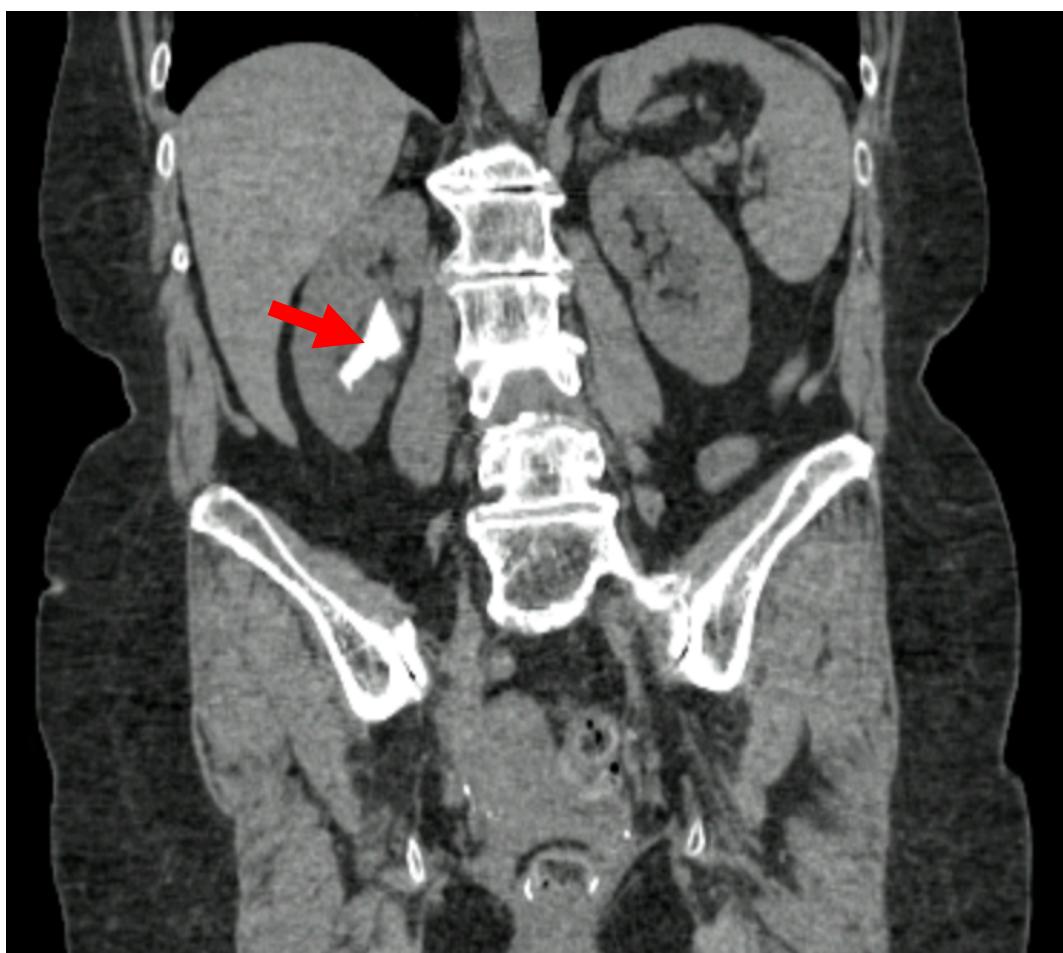


Figura 3a. TAC realizado en diciembre 2018: Corte coronal, con presencia de litiasis coraliforme de 3 x 2,5 cm y 510 unidades Hounsfield (flechas rojas).

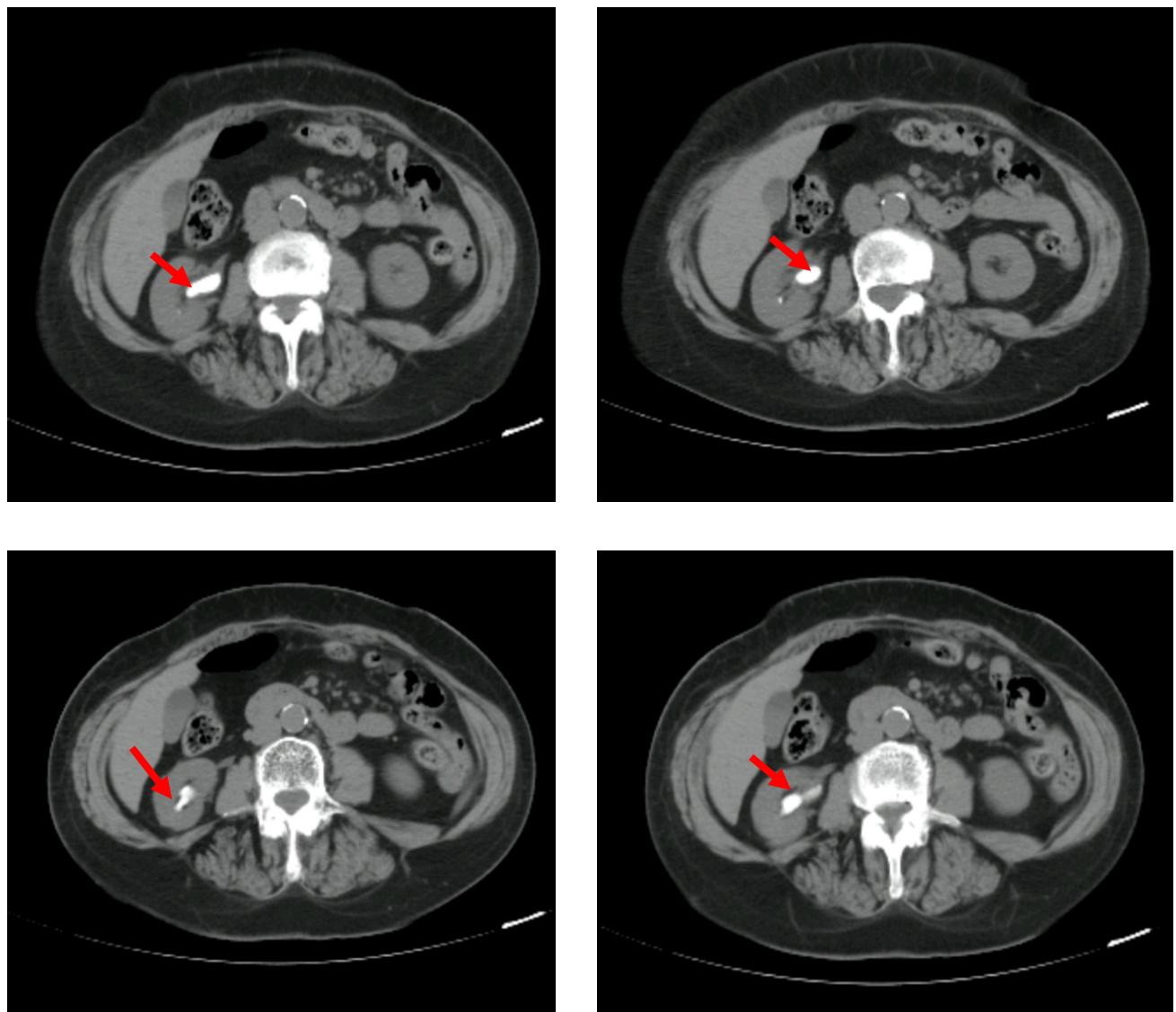


Figura 3b. TAC realizado en diciembre 2018: Cortes axiales, en los que se observa la litiasis coraliforme de 3 x 2,5 cm y 510 unidades Hounsfield (flechas rojas).

Se indica citrato potásico 20 mEq 3 veces al día y bicarbonato sódico 1 gr 3 veces al día durante 3 meses, posteriormente realizamos un TAC control confirmando la disolución completa de la litiasis (ver figura 4 y 5).

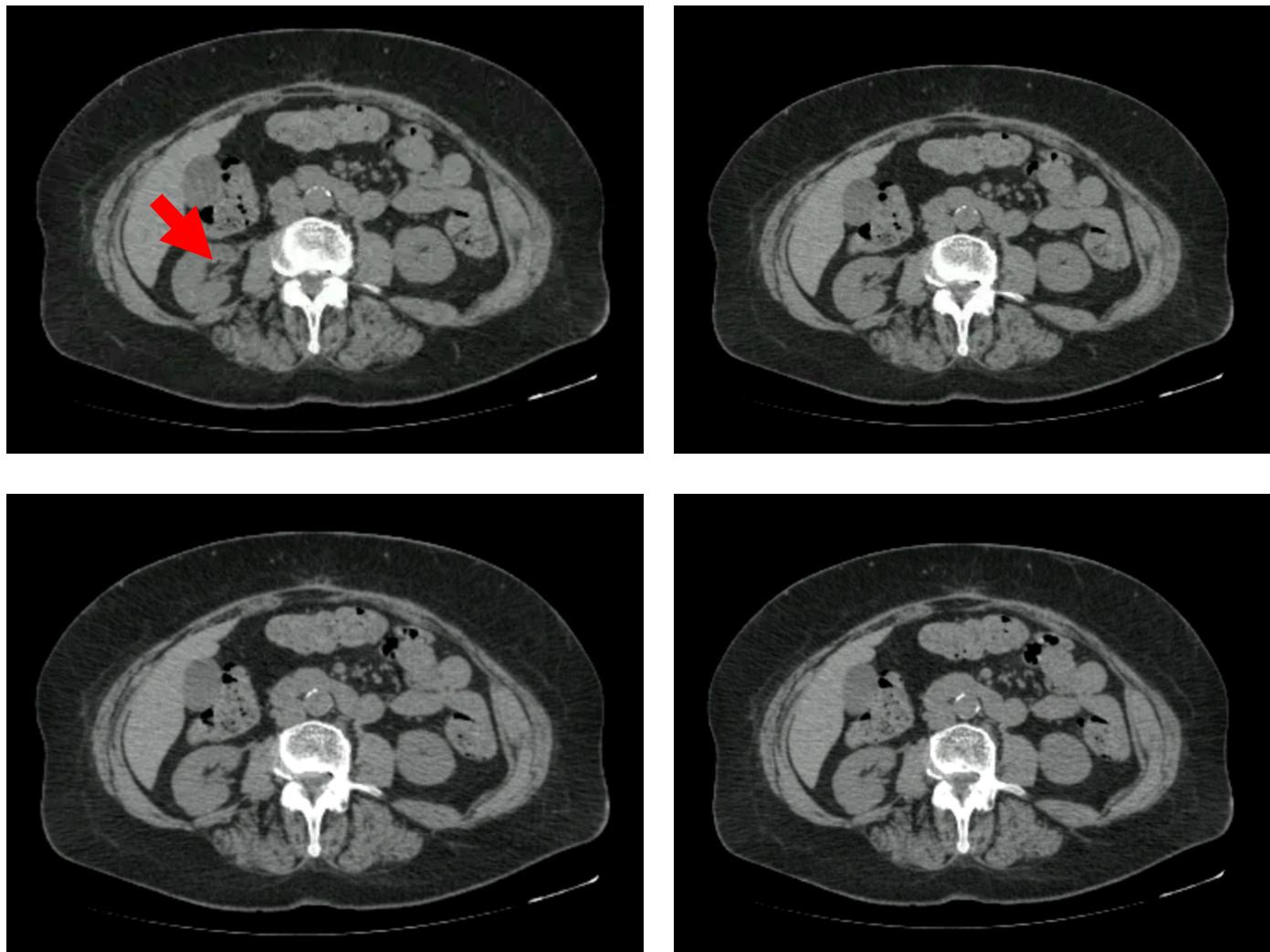


Figura 4. TAC realizado en marzo 2019 tras recibir quimiolisis: Se observa la desaparición completa de la litiasis observada en el TAC previo de diciembre 2018 (se marca con flecha roja la pelvis renal, donde anteriormente se encontraba la litiasis).

Sin embargo con esta pauta de tratamiento asumimos el riesgo de extra alcalinizar la orina con la posible consecuencia de inducir el desarrollo de litiasis de hidroxiapatita o brushita.

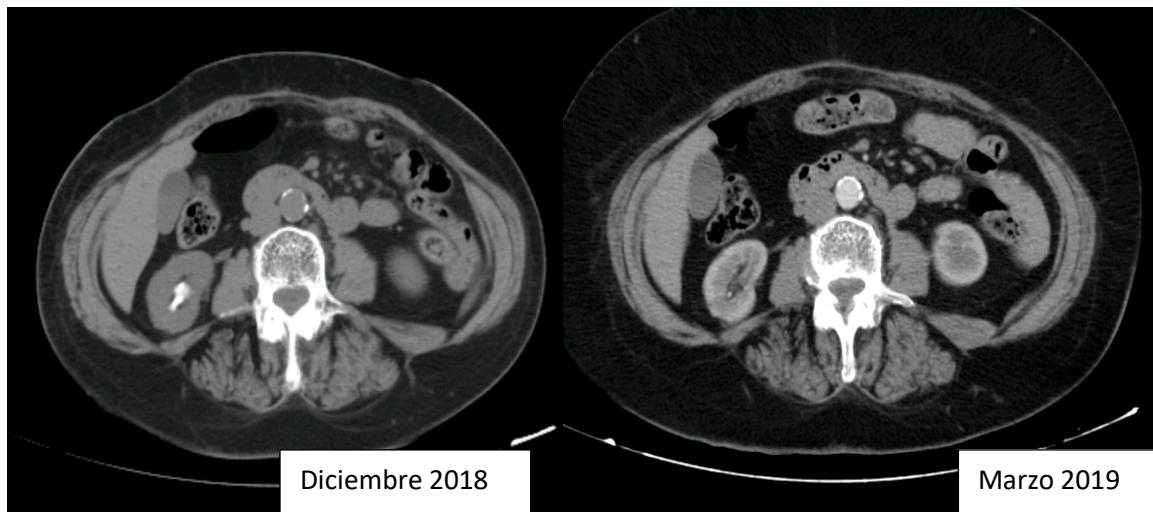


Figura 5. Comparativa de TAC de diciembre 2018 y marzo 2019

Así, de la misma manera por la que era fundamental el contar con la Teobromina como inhibidor de la cristalización de ácido úrico para ayudarnos a la prevención de la formación de estas litiasis, también es un objetivo primordial el poder contar en el futuro con tratamientos para quimiolisis que sean más seguros, con menos riesgo de extra alcalinizar la orina o causar hiperpotasemia que pueda descompensar patologías cardíacas o renales de base, a la vez que sean mejor tolerados por los pacientes, tanto gastrointestinalmente, como por tener posologías más cómodas que permitan un buen cumplimiento, para así poder comenzar a usar la quimiolisis como primera línea de tratamiento.

6.- DISCUSIÓN GLOBAL

6.- DISCUSIÓN GLOBAL

A pesar de que actualmente disponemos de múltiples opciones quirúrgicas de tratamiento, la alta tasa de recurrencia de la litiasis, de aproximadamente 50% en los 5-10 años posteriores al primer episodio, hacen que el impacto sobre la calidad de vida de los pacientes sea importante ^{11, 14, 22, 30, 40}, ya que deben ser sometidos de forma repetitivas a tratamientos que algunas veces pueden tener complicaciones graves como hematomas renales, sepsis, perforaciones de órganos vecinos y fistulas, entre otras.

Por ello, es importante mejorar las medidas usadas para la prevención del desarrollo de la litiasis, para lo cual es bien conocida la importancia de la dieta equilibrada, la ingesta abundante de líquidos y un estilo de vida sano ⁸.

Dado el origen multifactorial de la litiasis, muchas veces su prevención es complicada, por lo que es importante tener en cuenta que la composición urinaria es un factor clave²⁵, siendo la sobresaturación con productos insolubles (Ej.: ácido úrico, fosfato cálcico, oxalato cálcico) y la presencia o no de inhibidores de la cristalización los elementos más importantes a la hora de desarrollar nuevos tratamientos que nos ayuden a complementar las medidas dietéticas generales y los distintos tratamientos destinados al control de alteraciones como la hiperuricemia y la hipercalcemia ^{8, 22, 58}.

Uno de los factores de riesgo más importantes para la cristalización del ácido úrico con la consecuente formación de litiasis, es la existencia de pH urinario por debajo de 5.5, por esto una de las medidas más recomendadas tanto para la prevención como el tratamiento de las litiasis de ácido úrico son las relacionadas con la alcalinización de la orina, ya sea mediante cambios dietéticos o recomendando el consumo de basificantes urinarios como citrato potásico ^{22, 32, 38, 56, 76}. Sin embargo, uno de los problemas de la alcalinización urinaria, es que se debe realizar un estricto control del pH urinario, para evitar que alcance de forma mantenida valores por encima de 6.2, ya que esto podría inducir el desarrollo de litiasis de hidroxiapatita o brushita ^{13, 28, 38, 40, 52}.

Sin embargo, la variación del pH con sólo el uso de basificantes urinarios no es suficiente para la prevención y tratamiento de las litiasis de ácido úrico, por ello se han realizado estudios en búsqueda de una sustancia que permita la inhibición de la cristalización del ácido úrico como complemento del tratamiento. La teobromina es una xantina encontrada en grandes concentraciones en el cacao, que en el 2014, se logró evidenciar in vitro que podía inhibir la cristalización del ácido úrico, previniendo así la nucleación y el crecimiento de los mismos ^{60, 62}.

Como para muchos pacientes el mantener un control estricto del pH urinario es algo complicado, la opción de poder combinar un basificante urinario a menor dosis con un inhibidor de la cristalización del ácido úrico, complementaría el tratamiento para garantizar la prevención de las litiasis de ácido úrico evitando los riesgos de una basificación excesiva, como son la formación de otros tipos de litiasis (hidroxiapatita o brushita).

La edad media de nuestros pacientes fue de 62,5 años, similar a la observada en la muestra de pacientes del PREDIMED-Plus realizada por Prieto y col., y a la informada en el estudio PreLiRenA, donde la mayor prevalencia de litiasis se observó entre los 60 a 65 años, especialmente en varones ¹¹. El 90,7% de nuestros pacientes fueron de sexo masculino, sexo en el que suele ser más predominante la nefrolitiasis^{76, 77}; aunque en algunos estudios la incidencia por sexos se va igualando, como en el grupo estudiado por Prieto, en el que el 49,4% de los pacientes fueron mujeres²⁵. Scales y colaboradores también informaron el cambio en la prevalencia por sexo de la nefrolitiasis en USA, donde la relación hombre: mujer ha pasado de 1,7:1 a 1.3:1⁷⁸.

El 83,3% de nuestros pacientes presentan sobrepeso/obesidad con una mediana de IMC de 29,76 Kg/m², similar a lo observado por Prieto y col, quienes encontraron IMC de 33 +/- 3 Kg/m² ²⁵. Se asocian con mayor riesgo de formación de nefrolitiasis la presencia de IMC \geq 30 Kg/m²^{5, 77}; existiendo una excreción más alta de ácido úrico en la orina de los individuos con IMC elevado, lo que podría llevar a sobresaturación urinaria^{77, 79}.

Aunque sólo el 9,3% de nuestros pacientes eran del sexo femenino, cabe destacar que la mediana de IMC en este grupo fue de 38,67 Kg/m², lo que refleja lo comentado por varios autores, referente a que el incremento de la obesidad y el cambio del estilo de vida ha hecho que recientemente el riesgo de presentar cálculos renales se este equilibrando entre hombres y mujeres ^{1, 3, 11, 77}.

Cuando observamos la concentración de ácido úrico en sangre de nuestros pacientes, encontramos que la mayoría (72,2%) presentan valores normales.

Al estudiar la orina de 24 horas vemos valores de excreción de ácido úrico por encima de los límites normales (250-750 mg/24h⁸⁰) en el 27,8% de los pacientes de forma basal, en 24,1% de los pacientes tras la ingesta del basificante solo y en el 20,4% de los pacientes tras la ingesta del basificante + teobromina, lo que les atribuiría a estos pacientes cierto riesgo litógeno para formación de litiasis de ácido úrico, ya que probablemente estaríamos en presencia de orinas sobresaturadas de un producto insoluble como comenta algunos autores ^{25, 30}.

Esta sobresaturación de la orina con ácido úrico viene acompañada en muchos de estos pacientes de la presencia de pH urinario bajo (<5,5), el cual esta presente en 57,4% de los pacientes en estado basal, en 44,4% tras el tratamiento con citrato y en 55,6% de los pacientes tras recibir citrato + teobromina.

Cuando analizamos individualmente cada paciente, encontramos pacientes que a pesar de tener antecedentes de litiasis de ácido úrico, no presentaban claro riesgo litógeno para desarrollo de las mismas, como son pH urinario inferior a 5,5 e hiperuricosuria³². Sin embargo resulta interesante observar como en estos pacientes se produce cristalización de ácido úrico, incluso en algunos de ellos, de forma masiva en todos los pocillos, lo que abre la incógnita de si estos pacientes presentan algún otro factor de riesgo como seria la presencia de cavidades de baja eficacia urodinámica en el riñón ³² o si quizás aún nos faltan por descubrir otros factores asociados a la formación de las litiasis de ácido úrico.

Al analizar la excreción de teobromina en la orina, vemos concentraciones urinarias < 10 mg/L en 85,2% de los pacientes de forma basal, 74% tras el tratamiento con basificante y en 22,2% de los pacientes tras la ingesta del basificante + teobromina; dichas concentraciones en general son muy bajas para lograr efectos inhibidores de la cristalización.

Sin embargo, cuando se analizan de forma individualizada cada caso, observamos como 7 de los 12 pacientes que presentaron excreciones < 10 mg/L de teobromina tras la ingesta del basificante + teobromina, demostraron un importante efecto inhibidor de la cristalización del ácido úrico, con solo un incremento discreto de la teobromina, en relación a la orina basal; este fue el caso de los pacientes 4, 5, 14, 29, 38, 44 y 48, lo que nos debe llevar a analizar qué factores hacen que discretos aumentos de teobromina, incluso sin llegar a concentraciones consideradas como eficaces (20 mg/L) logren el efecto deseado de inhibir la cristalización de ácido úrico.

Siguiendo con el estudio de la excreción de teobromina en orina vemos como de forma basal, sólo con su dieta habitual, 4 (7,4%) de los pacientes presentan niveles superiores a 20 mg/L, concentraciones que ya tienen efecto inhibidor de la cristalización de ácido úrico, por lo que al estudiar de forma individualizada a estos pacientes el efecto del tratamiento con basificante + teobromina fue muy leve o incluso no se logró demostrar su efectividad, como es el caso de los pacientes 20 y 22.

Continuando con el análisis individualizado de cada paciente, cuando medimos el riesgo de cristalización de ácido úrico de su orina de forma basal y tras cada una de las intervenciones nutricionales (basificante sólo vs basificante + teobromina) vemos como en la mayoría de los pacientes disminuye notablemente la formación de cristales de ácido úrico tras la ingesta de basificante + teobromina, lo que demuestra su capacidad inhibidora.

En el presente estudio, cuando se compara el tratamiento con citrato potásico vs citrato potásico + teobromina frente a la ausencia de tratamiento, se evidencia un incremento muy significativo de la eficacia en ambos casos. Cuando se comparan entre si las dos intervenciones nutricionales (tratamiento con basificante sólo vs

basificante + teobromina) se ve que la adición de teobromina aumenta la eficacia, aunque sin lograr significancia estadística ($p<0.06$), probablemente porque el uso “per se” del basificante es muy eficaz.

Con respecto al posible efecto no deseado de extra alcalinizar la orina, vemos que en nuestra muestra el 9,3% de los pacientes presentan pH urinario $> 6,2$ de forma basal, 5,6% tras el tratamiento con basificante y 7,4% tras el tratamiento con basificante + teobromina, lo que demuestra que existe bajo riesgo de elevar el pH de forma mantenida, con la consecuencia de inducir el desarrollo de litiasis de hidroxiapatita o brushita ^{38, 52}.

Aunque lo ideal sería mejorar las medidas usadas para la prevención del desarrollo de litiasis, educando a nuestros paciente para que sigan una dieta equilibrada con ingesta abundante de líquidos y mantengan un estilo de vida sana ⁸, además de contar con tratamientos como la combinación de un basificante con teobromina para intentar prevenir la cristalización del ácido úrico, también sería interesante poder realizar quimiolisis oral de forma rutinaria para evitar realizar cirugía, con sus posibles complicaciones; sin embargo esta no suele ser un tratamiento de primera línea, ya que no se dispone de ensayos clínicos que demuestren la eficacia de este tratamiento conocido y usado desde hace décadas ^{36, 47}.

Añadimos el apartado de caso clínico, en el que se demuestra el hecho de que la terapia basificante es efectiva en la litiasis úrica, incluso para disolver cálculos de gran tamaño, y consideramos que la adición de tebromina a dicha terapia podría mejorar considerablemente su efectividad sin necesidad de aumentar excesivamente el pH urinario, lo que evitaría problemas por precipitación de compuestos insolubles a pH superiores a 6.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que muchos pacientes no son buenos candidatos a quimiolisis oral, ya sea por patologías de base (cardiopatías, nefropatías con elevación de creatinina, etc), intolerancia gastrointestinal al tratamiento o mal cumplimiento de la pauta de quimiolisis, para la que se suelen indicar dosis de basificante 3 veces al día durante periodos de 3-6 meses, de ahí que en publicaciones como la de Elsawy y col. se excluyeran 77 pacientes por comorbilidades y 30 por incumplimiento del tratamiento ⁵⁰.

7.- CONCLUSIONES

7.- CONCLUSIONES

1. El protocolo que usamos para establecer el riesgo de cristalización del ácido úrico con 6 pocillos, permite valorar y tener la misma orina en diferentes condiciones de manera conjunta, evitando dispersión y aportando comodidad para lograr comparar y apreciar el efecto de la teobromina en la cristalización.
2. Gracias al protocolo de los 6 pocillos, logramos ver cristalización de ácido úrico, incluso en pacientes sin claro riesgo litógeno al momento de la evaluación clínica; lo que indicaría que dicho protocolo es un método promisorio para lograr predecir sólo con la orina de 2 horas el riesgo de cristalización del ácido úrico.
3. El riesgo de cristalización del ácido úrico de la orina en pacientes diagnosticados con litiasis úrica o de oxalato cálcico monohidrato/ácido úrico disminuye notablemente tras la ingesta de un complemento alimentario con extracto de cacao rico en teobromina y citrato cuando se compara con la ausencia de tratamiento.
4. Cuando se compara el tratamiento con citrato potásico vs citrato potásico + teobromina frente a la ausencia de tratamiento, se evidencia un incremento muy significativo de la eficacia en ambos casos. Cuando se comparan entre si las dos intervenciones nutricionales (tratamiento con basificante sólo vs basificante + teobromina) se ve que la adición de teobromina aumenta la eficacia, aunque sin alcanzar significancia estadística ($p<0.06$), probablemente porque el uso “per se” del basificante es muy eficaz.

5. Cuando analizamos individualmente cada paciente, encontramos pacientes que a pesar de tener antecedentes de litiasis de ácido úrico, no presentaban claro riesgo litógeno para desarrollo de las mismas, como son pH urinario inferior a 5.5 e hiperuricosuria; sin embargo resulta interesante el hecho de que en estos pacientes se observa cristalización, incluso en algunos de ellos de forma masiva en todos los pocillos. Este hallazgo abre la puerta a estudiar otros posibles factores de riesgo asociados a la formación de litiasis de ácido úrico, como serían la existencia de cavidades urinarias de baja eficacia urodinámica.
6. En algunos pacientes se observó una importante capacidad inhibidora de la cristalización del ácido úrico con discretos aumentos de teobromina en orina, incluso sin llegar a concentraciones consideradas como eficaces (20 mg/L).
7. Los pacientes no presentaron efectos adversos gastrointestinales ni elevaciones de pH $> 6,2$, evitando el consecuente riesgo de desarrollo de litiasis de hidroxiapatita o brushita.

8.- BIBLIOGRAFÍA

8.- BIBLIOGRAFIA

1. Valente, P.; Castro, H.; Pereira, I.; Vila, F.; Araújo, P. B.; Vivas, C.; Silva, A.; Oliveira, A.; Lindoro, J., Metabolic syndrome and the composition of urinary calculi: is there any relation? *Cent European J Urol* **2019**, 72 (3), 276-279.
2. Cho, S. T.; Jung, S. I.; Myung, S. C.; Kim, T. H., Correlation of metabolic syndrome with urinary stone composition. *Int J Urol* **2013**, 20 (2), 208-13.
3. Rendina, D.; De Filippo, G.; D'Elia, L.; Strazzullo, P., Metabolic syndrome and nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of the scientific evidence. *J Nephrol* **2014**, 27 (4), 371-6.
4. Taylor, E. N.; Stampfer, M. J.; Curhan, G. C., Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int* **2005**, 68 (3), 1230-5.
5. Taylor, E. N.; Stampfer, M. J.; Curhan, G. C., Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* **2005**, 293 (4), 455-62.
6. Ando, R.; Suzuki, S.; Nagaya, T.; Yamada, T.; Okada, A.; Yasui, T.; Tozawa, K.; Tokudome, S.; Kohri, K., Impact of insulin resistance, insulin and adiponectin on kidney stones in the Japanese population. *Int J Urol* **2011**, 18 (2), 131-8.
7. Sakhaee, K.; Maalouf, N. M., Metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis. *Semin Nephrol* **2008**, 28 (2), 174-80.
8. Turk, C.; Skolarikos A.; Neisius A.; Petrik A.; Seitz C.; Thomas K.; Donaldson, J. F.; Drake, T.; Gtivas, N.; Ruhayel, Y. EAU Guidelines on Urolithiasis 2019.
9. Costa-Bauzá, A.; Ramis, M.; Montesinos, V.; Grases, F.; Conte, A.; Pizá, P.; Pieras, E., Type of renal calculi: variation with age and sex. *World J Urol* **2007**, 25 (4), 415-21.

10. el-Reshaid, K.; Mughal, H.; Kapoor, M., Epidemiological profile, mineral metabolic pattern and crystallographic analysis of urolithiasis in Kuwait. *Eur J Epidemiol* **1997**, *13* (2), 229-34.
11. Arias Vega, M. R.; Pérula de Torres, L. A.; Carrasco Valiente, J.; Requena Tapia, M. J.; Jiménez García, C.; Silva Ayçaguer, L. C., [Prevalence of urolithiasis in the 40 to 65 year old Spanish population: The PreLiRenE study]. *Med Clin (Barc)* **2016**, *146* (12), 525-31.
12. Alapont Pérez, F. M.; Gálvez Calderón, J.; Varea Herrero, J.; Colome Borros, G.; Olaso Oltra, A.; Sánchez Bisono, J. R., [Epidemiology of urinary lithiasis]. *Actas Urol Esp* **2001**, *25* (5), 341-9.
13. Abou-Elela, A., Epidemiology, pathophysiology, and management of uric acid urolithiasis: A narrative review. *J Adv Res* **2017**, *8* (5), 513-527.
14. Pieras, E.; Ruiz, J.; Vicens, A.; Frontera, G.; Grases, F.; Pizá, P., [Multivariate analysis of predictive factors in the evolution of renal lithiasis]. *Actas Urol Esp* **2012**, *36* (6), 346-51.
15. Grases, F.; Rodriguez, A.; Costa-Bauza, A., Efficacy of Mixtures of Magnesium, Citrate and Phytate as Calcium Oxalate Crystallization Inhibitors in Urine. *J Urol* **2015**, *194* (3), 812-9.
16. Scales, C. D.; Smith, A. C.; Hanley, J. M.; Saigal, C. S.; Project, U. D. i. A., Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol* **2012**, *62* (1), 160-5.
17. Grases, F., Epidemiology of renal lithiasis and associated factors. *Med Clin (Barc)* **2017**, *149* (9), 397-398.
18. Goldfarb, D. S.; Fischer, M. E.; Keich, Y.; Goldberg, J., A twin study of genetic and dietary influences on nephrolithiasis: a report from the Vietnam Era Twin (VET) Registry. *Kidney Int* **2005**, *67* (3), 1053-61.
19. Ombra, M. N.; Forabosco, P.; Casula, S.; Angius, A.; Maestrale, G.; Petretto, E.; Casu, G.; Colussi, G.; Usai, E.; Melis, P.; Pirastu, M., Identification of a new candidate locus for uric acid nephrolithiasis. *Am J Hum Genet* **2001**, *68* (5), 1119-29.

20. Maalouf, N. M.; Cameron, M. A.; Moe, O. W.; Sakahee, K., Novel insights into the pathogenesis of uric acid nephrolithiasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* **2004**, *13* (2), 181-9.
21. Gianfrancesco, F.; Esposito, T.; Ombra, M. N.; Forabosco, P.; Maninchetta, G.; Fattorini, M.; Casula, S.; Vaccari, S.; Casu, G.; Cardia, F.; Deiana, I.; Melis, P.; Falchi, M.; Pirastu, M., Identification of a novel gene and a common variant associated with uric acid nephrolithiasis in a Sardinian genetic isolate. *Am J Hum Genet* **2003**, *72* (6), 1479-91.
22. Moe, O. W., Kidney stones: pathophysiology and medical management. *Lancet* **2006**, *367* (9507), 333-44.
23. Jeong, I. G.; Kang, T.; Bang, J. K.; Park, J.; Kim, W.; Hwang, S. S.; Kim, H. K.; Park, H. K., Association between metabolic syndrome and the presence of kidney stones in a screened population. *Am J Kidney Dis* **2011**, *58* (3), 383-8.
24. Tefekli, A.; Kurtoglu, H.; Tepeler, K.; Karadag, M. A.; Kandirali, E.; Sari, E.; Baykal, M.; Muslumanoglu, A. Y., Does the metabolic syndrome or its components affect the outcome of percutaneous nephrolithotomy? *J Endourol* **2008**, *22* (1), 35-40.
25. Prieto, R. M.; Rodriguez, A.; Sanchis, P.; Morey, M.; Fiol, M.; Grases, F.; Castañer, O.; Martínez-González, M. A.; Salas-Salvadó, J.; Romaguera, D., Association of Adherence to The Mediterranean Diet with Urinary Factors Favoring Renal Lithiasis: Cross-Sectional Study of Overweight Individuals with Metabolic Syndrome. *Nutrients* **2019**, *11* (8).
26. Antonelli, J. A.; Maalouf, N. M.; Pearle, M. S.; Lotan, Y., Use of the National Health and Nutrition Examination Survey to calculate the impact of obesity and diabetes on cost and prevalence of urolithiasis in 2030. *Eur Urol* **2014**, *66* (4), 724-9.
27. Gridley, C. M.; Sourial, M. W.; Lehman, A.; Knudsen, B. E., Medical dissolution therapy for the treatment of uric acid nephrolithiasis. *World J Urol* **2019**, *37* (11), 2509-2515.

28. Ngo, T. C.; Assimos, D. G., Uric Acid nephrolithiasis: recent progress and future directions. *Rev Urol* **2007**, *9* (1), 17-27.
29. Poletti, P. A.; Platon, A.; Rutschmann, O. T.; Schmidlin, F. R.; Iselin, C. E.; Becker, C. D., Low-dose versus standard-dose CT protocol in patients with clinically suspected renal colic. *AJR Am J Roentgenol* **2007**, *188* (4), 927-33.
30. Sohgaura, A.; Bigoniya, P. A., Review on Epidemiology and Etiology of Renal Stone. *Am. J. Drug Discov. Dev.* **2017**, *7*, 54-62.: 2017; Vol. 7, pp 54-62.
31. Ekeruo, W. O.; Tan, Y. H.; Young, M. D.; Dahm, P.; Maloney, M. E.; Mathias, B. J.; Albala, D. M.; Preminger, G. M., Metabolic risk factors and the impact of medical therapy on the management of nephrolithiasis in obese patients. *J Urol* **2004**, *172* (1), 159-63.
32. Grases F.; Costa-Bauza A.; Prieto R.M. *Cálculos renales. Tipos y prevención*. Edicions UIB. ed.; Universidad de les Illes Balears, 2013; p 1-61.
33. Niemann, T.; Kollmann, T.; Bongartz, G., Diagnostic performance of low-dose CT for the detection of urolithiasis: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* **2008**, *191* (2), 396-401.
34. Nakada, S. Y.; Hoff, D. G.; Attai, S.; Heisey, D.; Blankenbaker, D.; Pozniak, M., Determination of stone composition by noncontrast spiral computed tomography in the clinical setting. *Urology* **2000**, *55* (6), 816-9.
35. Broseta, E.; Budía, A.; Burgues, J. P.; Luján, S., *Urología práctica*. Barcelona. España, 2019.
36. Tsaturyan, A.; Bokova, E.; Bosshard, P.; Bonny, O.; Fuster, D. G.; Roth, B., Oral chemolysis is an effective, non-invasive therapy for urinary stones suspected of uric acid content. *Urolithiasis* **2020**, *48* (6), 501-507.
37. Hesse, A.; Kruse, R.; Geilenkeuser, W. J.; Schmidt, M., Quality control in urinary stone analysis: results of 44 ring trials (1980-2001). *Clin Chem Lab Med* **2005**, *43* (3), 298-303.

38. Grases, F.; Costa-Bauza, A.; Prieto, R. M., Renal lithiasis and nutrition. *Nutr J* **2006**, *5*, 23.
39. Siener, R.; Hesse, A., The effect of a vegetarian and different omnivorous diets on urinary risk factors for uric acid stone formation. *Eur J Nutr* **2003**, *42* (6), 332-7.
40. Singh, S. K.; Agarwal, M. M.; Sharma, S., Medical therapy for calculus disease. *BJU Int* **2011**, *107* (3), 356-68.
41. Ettinger, B.; Tang, A.; Citron, J. T.; Livermore, B.; Williams, T., Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. *N Engl J Med* **1986**, *315* (22), 1386-9.
42. Rodgers, A.; Trinchieri, A.; Ather, M. H.; Buchholz, N.; Office, U.-M. S., Vision for the future on urolithiasis: research, management, education and training-some personal views. *Urolithiasis* **2019**, *47* (5), 401-413.
43. Resim, S.; Ekerbicer, H. C.; Ciftci, A., Role of tamsulosin in treatment of patients with steinstrasse developing after extracorporeal shock wave lithotripsy. *Urology* **2005**, *66* (5), 945-8.
44. Burns, J. R.; Gauthier, J. F.; Finlayson, B., Dissolution kinetics of uric acid calculi. *J Urol* **1984**, *131* (4), 708-11.
45. Trinchieri, A.; Esposito, N.; Castelnuovo, C., Dissolution of radiolucent renal stones by oral alkalinization with potassium citrate/potassium bicarbonate. *Arch Ital Urol Androl* **2009**, *81* (3), 188-91.
46. Siener, R., Can the manipulation of urinary pH by beverages assist with the prevention of stone recurrence? *Urolithiasis* **2016**, *44* (1), 51-6.
47. Bernardo, N. O.; Smith, A. D., Chemolysis of urinary calculi. *Urol Clin North Am* **2000**, *27* (2), 355-65.

48. Moran, M. E.; Abrahams, H. M.; Burday, D. E.; Greene, T. D., Utility of oral dissolution therapy in the management of referred patients with secondarily treated uric acid stones. *Urology* **2002**, *59* (2), 206-10.
49. Elbaset, M. A.; Hashem, A.; Eraky, A.; Badawy, M. A.; El-Assmy, A.; Sheir, K. Z.; Shokeir, A. A., Optimal non-invasive treatment of 1-2.5 cm radiolucent renal stones: oral dissolution therapy, shock wave lithotripsy or combined treatment-a randomized controlled trial. *World J Urol* **2020**, *38* (1), 207-212.
50. Elsawy, A. A.; Elshal, A. M.; El-Nahas, A. R.; Elbaset, M. A.; Farag, H.; Shokeir, A. A., Can We Predict the Outcome of Oral Dissolution Therapy for Radiolucent Renal Calculi? A Prospective Study. *J Urol* **2019**, *201* (2), 350-357.
51. El-Gamal, O.; El-Bendary, M.; Ragab, M.; Rasheed, M., Role of combined use of potassium citrate and tamsulosin in the management of uric acid distal ureteral calculi. *Urol Res* **2012**, *40* (3), 219-24.
52. Grases, F.; Costa-Bauzá, A., Simplified methods for the evaluation of the risk of forming renal stones and the follow-up of stone-forming propensity during the preventive treatment of stone-formation. *Urolithiasis* **2016**, *44* (1), 77-82.
53. Rodriguez, A.; Saez-Torres, C.; Mir, C.; Casasayas, P.; Rodriguez, N.; Rodrigo, D.; Frontera, G.; Buades, J. M.; Gomez, C.; Costa-Bauza, A.; Grases, F., Effect of sample time on urinary lithogenic risk indexes in healthy and stone-forming adults and children. *BMC Urol* **2018**, *18* (1), 116.
54. Sorensen, M. D.; Hsi, R. S.; Chi, T.; Shara, N.; Wactawski-Wende, J.; Kahn, A. J.; Wang, H.; Hou, L.; Stoller, M. L.; Group, W. s. H. I. W., Dietary intake of fiber, fruit and vegetables decreases the risk of incident kidney stones in women: a Women's Health Initiative report. *J Urol* **2014**, *192* (6), 1694-9.
55. Bataille, P.; Achard, J. M.; Fournier, A.; Boudailliez, B.; Westeel, P. F.; el Esper, N.; Bergot, C.; Jans, I.; Lalau, J. D.; Petit, J., Diet, vitamin D and vertebral mineral density in hypercalciuric calcium stone formers. *Kidney Int* **1991**, *39* (6), 1193-205.

56. Grases, F., *Cálculos renales. Tipos y prevención*. Edicions UIB. ed.; Universidad de les Illes Balears, 2013; p 1-61.
57. (AEMPS), A. E. d. M. y. P. S. <http://www.aemps.gob.es/>.
58. Grases, F.; Genestar, C.; Conte, A., [Inhibitors of renal lithiasis: historical course, current status and future perspectives]. *Med Clin (Barc)* **1988**, *90* (2), 83-7.
59. Grases, F.; Gil, J. J.; Conte, A., Urolithiasis inhibitors and calculus nucleation. *Urol Res* **1989**, *17* (3), 163-6.
60. Grases, F.; Rodriguez, A.; Costa-Bauza, A., Theobromine inhibits uric acid crystallization. A potential application in the treatment of uric acid nephrolithiasis. *PLoS One* **2014**, *9* (10), e111184.
61. Khan, S. R.; Kok, D. J., Modulators of urinary stone formation. *Front Biosci* **2004**, *9*, 1450-82.
62. Chattaraj, K. G.; Paul, S., Inclusion of Theobromine Modifies Uric Acid Aggregation with Possible Changes in Melamine-Uric Acid Clusters Responsible for Kidney Stones. *J Phys Chem B* **2019**, *123* (49), 10483-10504.
63. Latosińska, J. N.; Latosińska, M.; Olejniczak, G. A.; Seliger, J.; Źagar, V., Topology of the interactions pattern in pharmaceutically relevant polymorphs of methylxanthines (caffeine, theobromine, and theophiline): combined experimental (^1H - ^{14}N nuclear quadrupole double resonance) and computational (DFT and Hirshfeld-based) study. *J Chem Inf Model* **2014**, *54* (9), 2570-84.
64. Mitchell, E. S.; Slettenaar, M.; vd Meer, N.; Transler, C.; Jans, L.; Quadt, F.; Berry, M., Differential contributions of theobromine and caffeine on mood, psychomotor performance and blood pressure. *Physiol Behav* **2011**, *104* (5), 816-22.
65. Baggott, M. J.; Childs, E.; Hart, A. B.; de Bruin, E.; Palmer, A. A.; Wilkinson, J. E.; de Wit, H., Psychopharmacology of theobromine in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* **2013**, *228* (1), 109-18.

66. Mumford, G. K.; Benowitz, N. L.; Evans, S. M.; Kaminski, B. J.; Preston, K. L.; Sannerud, C. A.; Silverman, K.; Griffiths, R. R., Absorption rate of methylxanthines following capsules, cola and chocolate. *Eur J Clin Pharmacol* **1996**, *51* (3-4), 319-25.
67. Costa-Bauza, A.; Grases, F.; Calvó, P.; Rodriguez, A.; Prieto, R. M., Effect of Consumption of Cocoa-Derived Products on Uric Acid Crystallization in Urine of Healthy Volunteers. *Nutrients* **2018**, *10* (10).
68. Tarka, S. M.; Arnaud, M. J.; Dvorchik, B. H.; Vesell, E. S., Theobromine kinetics and metabolic disposition. *Clin Pharmacol Ther* **1983**, *34* (4), 546-55.
69. van den Bogaard, B.; Draijer, R.; Westerhof, B. E.; van den Meiracker, A. H.; van Montfrans, G. A.; van den Born, B. J., Effects on peripheral and central blood pressure of cocoa with natural or high-dose theobromine: a randomized, double-blind crossover trial. *Hypertension* **2010**, *56* (5), 839-46.
70. Halfdanarson, T. R.; Jatoi, A., Chocolate as a cough suppressant: rationale and justification for an upcoming clinical trial. *Support Cancer Ther* **2007**, *4* (2), 119-22.
71. Khan, N.; Monagas, M.; Andres-Lacueva, C.; Casas, R.; Urpí-Sardà, M.; Lamuela-Raventós, R. M.; Estruch, R., Regular consumption of cocoa powder with milk increases HDL cholesterol and reduces oxidized LDL levels in subjects at high-risk of cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **2012**, *22* (12), 1046-53.
72. Neufingerl, N.; Zebregs, Y. E.; Schuring, E. A.; Trautwein, E. A., Effect of cocoa and theobromine consumption on serum HDL-cholesterol concentrations: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* **2013**, *97* (6), 1201-9.
73. Azam, S.; Hadi, N.; Khan, N. U.; Hadi, S. M., Antioxidant and prooxidant properties of caffeine, theobromine and xanthine. *Med Sci Monit* **2003**, *9* (9), BR325-30.
74. Birkett, D. J., Comparison of theophylline and theobromine metabolism in man. Dahlqvist, R., Ed. Drug Metabolism and Disposition November 1985, *13* (6) 725-728: 1985.

75. MS, C. A. S., High levels of methylxanthines in chocolate do not alter theobromine disposition. Jr, S. M. T., Ed. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* (1985) 37, 415–424, 1985.
76. Abou Chakra, M.; Dellis, A. E.; Papatsoris, A. G.; Moussa, M., Established and recent developments in the pharmacological management of urolithiasis: an overview of the current treatment armamentarium. *Expert Opin Pharmacother* **2020**, 21 (1), 85-96.
77. Trinchieri, A., Epidemiology of urolithiasis: an update. *Clin Cases Miner Bone Metab* **2008**, 5 (2), 101-6.
78. Scales, C. D.; Curtis, L. H.; Norris, R. D.; Springhart, W. P.; Sur, R. L.; Schulman, K. A.; Preminger, G. M., Changing gender prevalence of stone disease. *J Urol* **2007**, 177 (3), 979-82.
79. Taylor, E. N.; Curhan, G. C., Body size and 24-hour urine composition. *Am J Kidney Dis* **2006**, 48 (6), 905-15.
80. Perelló, J.; Sanchis, P.; Grases, F., Determination of uric acid in urine, saliva and calcium oxalate renal calculi by high-performance liquid chromatography/mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* **2005**, 824 (1-2), 175-80.