

## Eficacia y seguridad de la tableta cubana de citrato de potasio en la litiasis urinaria

### Efficacy and Safety of the Cuban Potassium Citrate Tablet in Urinary Lithiasis

Raymed Antonio Bacallao Méndez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7043-0597>

José Antonio Álvarez Ramírez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2778-0241>

Nery Georgina Campaña Cobas<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5772-1381>

Inés Magdalena Roig Duarte<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2396-1045>

Magaly Julieta Smith González<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4386-9526>

Martha Zoe Lemus Rodríguez<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0580-8848>

<sup>1</sup>Instituto de Nefrología Dr. Abelardo Buch López. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. La Habana, Cuba.

<sup>3</sup>Empresa Laboratorio Farmacéutico Oriente. Santiago de Cuba, Cuba.

\* Autor para la correspondencia: [raymed@infomed.sld.cu](mailto:raymed@infomed.sld.cu)

#### RESUMEN

**Introducción:** La urolitiasis es un notorio problema de salud global, y su tratamiento con alcalinizantes urinarios es una prioridad.

**Objetivo:** Demostrar la eficacia y seguridad del citrato de potasio-1080 cubano de liberación inmediata, para el tratamiento de la urolitiasis.

**Métodos:** Se realizó un ensayo clínico fase IIIa/IIIb aleatorizado, monocéntrico, abierto, controlado y de no inferioridad (número de Registro 00000333) en el Instituto de Nefrología de La Habana, Cuba, entre mayo de 2021 y noviembre de 2022. Fueron incluidos 150 pacientes urolitiásicos en dos grupos de 75 cada uno, el grupo experimental fue tratado con citrato de potasio nacional de liberación inmediata y el control con citrato de potasio de liberación prolongada, ambos a dosis de 30 mEq/día por 15 días. Las variables de respuesta fueron las modificaciones de la citraturia y del pH urinario. Se registraron los eventos adversos.

**Resultados:** Las variables demográficas, antropométricas y las indicaciones del tratamiento no difirieron entre los grupos. A los 15 días la citraturia se incrementó en 85 mg/día y el pH urinario en 0,31 con el tratamiento experimental, sin diferencias respecto al otro grupo. Los eventos adversos fueron algo más comunes con la tableta nacional (26 vs.18) y las náuseas fue el más común (34,1 %).

**Conclusiones:** Las tabletas cubanas de citrato de potasio a la dosis de 30 mEq/día determinan un aumento en la citraturia y en el pH urinario semejante al producido con igual dosis de citrato de potasio de liberación prolongada. Priman los eventos adversos gastrointestinales que son algo más frecuentes con la tableta cubana.

**Palabras clave:** urolitiasis; citrato de potasio; Cuba; pH; hipocitraturia.

## ABSTRACT

**Introduction:** Urolithiasis is a notorious global health problem, and its treatment with urinary alkalizers is a priority.

**Objective:** To demonstrate the efficacy and safety of immediate release Cuban potassium citrate-1080 for the treatment of urolithiasis.

**Methods:** A randomized, monocentric, open, controlled, non-inferiority phase IIIa/IIIb clinical trial (Registration number 00000333) was carried out at the Havana Institute of Nephrology, Cuba, from May 2021 to November 2022. One hundred fifty urolithiasis patients were included in two groups of 75 each. The experimental group was treated with national immediate-release potassium citrate and the control with prolonged-release potassium citrate, both at doses of 30 mEq/day for 15 days. The response variables were changes in citraturia and urinary pH. Adverse events were recorded.

**Results:** Demographic and anthropometric variables and treatment indications did not differ between the groups. After 15 days, citraturia increased by 85 mg/day and urinary pH by 0.31 with the experimental treatment, with no differences compared to the other group. Adverse events were somewhat more common with the national tablet (26 vs. 18) and nausea was the most common (34.1%).

**Conclusions:** Cuban potassium citrate tablets at a dose of 30 mEq/day determine an increase in citraturia and urinary pH similar to that produced with the same dose of prolonged release potassium citrate. Gastrointestinal adverse events prevail, which are somewhat more frequent with the Cuban tablet.

**Keywords:** urolithiasis; potassium citrate; Cuba; pH; hypocitraturia.

Recibido: 25/11/2023

Aceptado: 07/08/2024

## Introducción

La urolitiasis se ha convertido en un notorio problema de salud a escala planetaria, pues su prevalencia se estima que sobrepasa el 6 % de la población adulta, a lo que se suma una elevada tasa de recurrencias.<sup>(1)</sup> En Cuba la prevalencia estimada se encuentra en torno al 5 %.<sup>(2)</sup> Los gastos secundarios a su diagnóstico y el tratamiento en Estados Unidos en el año 2015 sobrepasaron los 2 000 millones de dólares.<sup>(3)</sup> Muchos factores parecen condicionar su elevada prevalencia y tasas de recurrencias, como el incremento del sobrepeso, la obesidad, el sedentarismo, la diabetes *mellitus*, y el calentamiento global, entre otros.<sup>(4,5)</sup>

En la mayoría de los estudios internacionales y nacionales se identifican a las litiasis de oxalato de calcio como las más prevalentes, y entre los factores metabólicos la hipercalcemia y la hipercalciuria.<sup>(6,7)</sup> En estos casos, así como en los pacientes afectados de litiasis de ácido úrico y de cistina, resulta recomendable el tratamiento con citrato de potasio para su prevención secundaria.<sup>(4)</sup> La administración oral de citrato de potasio produce una carga alcalina que aumenta el pH urinario e incrementa la excreción urinaria de citrato, lo que

disminuye la litogénesis.<sup>(8)</sup> En la farmacopea internacional están disponibles las formulaciones de citrato de potasio, tanto de liberación inmediata como prolongada.<sup>(8,9)</sup>

En Cuba no se disponía de tabletas de citrato de potasio de producción nacional y se utilizaba una formulación de liberación prolongada (tableta de 10 mEq) de origen español, con nombre comercial Acalca<sup>®</sup>.<sup>(10)</sup> Con la intención de ampliar la utilización del citrato de potasio y cesar su costosa importación se desarrolló una tableta de 10 mEq (citrato de potasio-1080) de liberación inmediata por la industria nacional en la Empresa Laboratorio Farmacéutico Oriente (ELFO).

Esta investigación tuvo el objetivo de demostrar la eficacia y seguridad del citrato de potasio-1080 de liberación inmediata de producción nacional, para el tratamiento de la litiasis urinaria.

## Métodos

Se realizó un ensayo Clínico fase IIIa/IIIb aleatorizado, monocéntrico, abierto, controlado y de no inferioridad (número de Registro Público de Ensayos Clínicos 00000333), <https://rpcec.sld.cu/ensayos/RPCEC00000333-Sp/revisions/4835/compare>, desarrollado en el Instituto de Nefrología Dr. Abelardo Buch López (INEF). La Habana, Cuba. En el período comprendido entre mayo de 2021 y noviembre de 2022. Los pacientes provenían de las consultas de urolitiasis del centro. El tamaño de la muestra fue calculado mediante la ecuación siguiente:

$$N = \left( \frac{z_{1-\alpha}\sigma_0 + z_{1-\beta}\sigma}{d} \right)^2 \quad d = \pi - \pi_0, \quad \sigma = \sqrt{\pi(1-\pi)}, \quad \sigma_0 = \sqrt{\pi_0(1-\pi_0)}$$

$\alpha$  = Nivel de significación del test (error de tipo I)

$\beta$  = error de tipo II (1 -  $\beta$  = potencia)

d = diferencia mínima a detectar: d = 0,12;  $\sigma = \sqrt{\pi(1-\pi)}$ ;  $\sigma_0 = \sqrt{\pi_0(1-\pi_0)}$

Para los valores  $\alpha = 0,05$ ,  $\beta = 0,2$ ,  $\pi_0 = 0,20$ ,  $\pi = 0,12$ , se obtiene N = 135 con un porcentaje de pérdidas cercano al 15 %, el tamaño muestral definitivo fue de 150 pacientes.

Los criterios de inclusión fueron: urolitiasis demostrada, ya fuera por expulsión espontánea, remoción quirúrgica o estudios imagenológicos; y trastorno metabólico urinario incluido en una o varias de las alteraciones subsiguientes: hipercalciuria, hiperuricosuria, hiperoxaluria, hipocitraturia o cistinuria. Los valores de corte utilizados para la definición de las alteraciones son los aceptados internacionalmente.<sup>(11)</sup>

En cuanto a los criterios de exclusión fueron: pacientes con litiasis de estruvita, infección urinaria, antecedentes de hiperpotasemia o con riesgo de ella (tasa de filtrado glomerular menor que 25 ml/min x 1,73 m<sup>2</sup>SC), alcalosis metabólica (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> en plasma mayor que 33 mEq/l), antecedentes de gastritis o úlcera péptica activa, retardo de vaciamiento gástrico, compresión esofágica, u obstrucción o estrechez intestinal, pacientes que utilizaban

medicamentos anticolinérgicos, o con alguna condición psíquica o física que le impidiera recoger orina de 24 h, embarazadas y puérperas en período de lactancia, y los tratados con diuréticos ahorradores de potasio.

Se utilizaron las variables: edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), estado nutricional por categorías de IMC, enfermedades concomitantes, trastornos metabólicos, citraturia, pH urinario y eventos adversos (EA). Las variables de evaluación del efecto fueron la modificación de la citraturia y la variación del pH urinario.

Se incluyeron 150 pacientes adultos urolitiásicos, los cuales fueron aleatorizados de forma equilibrada a dos grupos de tratamientos (75 en cada uno) mediante una lista de aleatorización centralizada en el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC). Los pacientes fueron tratados de manera ambulatoria con citrato de potasio-1080 (30 mEq/día) de producción nacional de liberación inmediata (experimental) un grupo, y el otro con Acalka® (30 mEq/día) de liberación prolongada (control) durante 15 días.

A todos los pacientes incluidos se les hizo una evaluación inicial y después a los 15 días, que consistió en la evaluación clínica general con anamnesis y el examen físico (con medición del peso y la talla) y en los exámenes en sangre (creatinina, bicarbonato, potasio, pH) y en la orina (creatinina, citraturia, pH), además de urocultivo en la evaluación inicial. Los EA fueron clasificados según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS).<sup>(12)</sup>

El pH urinario se mensuró con un peachímetro marca Crison GLP-21<sup>+</sup> (Barcelona, España), y la medición de la citraturia fue realizada manualmente por el método de Chambon y leído en un espectrofotómetro V580 del Centro de InmunoEnsayo, Cuba. Ambos equipos adecuadamente calibrados y certificados.

Todos los datos fueron procesados de forma automatizada con la ayuda del paquete estadístico R versión 2.2.1. Para las variables cualitativas se utilizó el análisis de distribución de frecuencias. En el caso de las cualitativas se calcularon: la media, la mediana, la desviación estándar (DE), el rango intercuartil (RIQ), el mínimo y el máximo. En la comparación de las características basales de los dos grupos de pacientes se empleó el *test* de homogeneidad. Para la comparación de los promedios se utilizó la prueba t de *Student* o el *test* no paramétrico de Wilcoxon-Mann-Whitney en dependencia del cumplimiento de la normalidad de los datos. Además, se calculó el intervalo de confianza al 95 % de confiabilidad para las diferencias de las variables de respuesta (citraturia y pH), iniciales y finales (15 días de tratamiento) y las diferencias (finales-iniciales). Para todas las pruebas de hipótesis realizadas se fijó un  $\alpha = 0,05$ .

En cuanto a las consideraciones éticas el protocolo de la investigación fue aprobado por el Consejo Científico y el Comité de Ética de la Investigación del INEF, así como por el Consejo Científico del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado de forma oral y escrita para participar en el ensayo. La investigación se desarrolló cumpliendo con los principios éticos recogidos en la Declaración de Helsinki,<sup>(13)</sup> para el desarrollo de investigaciones en los seres humanos.

## Resultados

De los 204 pacientes evaluados en el estudio se excluyeron 54, las causas fueron la infección urinaria en 17 mujeres, 10 pacientes no otorgaron su consentimiento, 23 no presentaron alteraciones metabólicas en la orina, dos pacientes embarazadas, un paciente con filtrado glomerular menor que 25 ml/min/1,73m<sup>2</sup>SC y uno con gastritis.

Las características de los 150 pacientes incluidos, se destaca el predominio de individuos en edades medias de la vida (quinta década) y del sexo masculino. Además, predominaron los sujetos con sobrepeso, que en conjunción con los obesos constituyeron el 70 % de los pacientes incluidos. Las enfermedades concomitantes más comunes fueron: la hipertensión arterial, la obesidad, y la hiperuricemia. No hubo diferencias significativas entre las características de los sujetos incluidos en ambos grupos de tratamiento (tabla 1).

**Tabla 1-** Características de los pacientes incluidos

Característica	Global n = 150	Acalka® n = 75	Cit-1080 n = 75	p-valor
<b>Edad</b>				0,24
Media (DE)	48,2 (15)	46,6 (14)	49,7 (15)	
Rango	19-74	19-70	19-74	
<b>Sexo n.º (%)</b>				0,44
Femenino	36 (24,0)	16 (21,3)	20 (26,7)	
Masculino	114 (76,0)	59 (78,7)	55 (73,3)	
<b>Peso - kg-</b>				0,81
Media (DE)	78,3 (17)	77,4 (15)	78,7 (19)	
Rango	40, 134	42, 114	40, 134	
<b>Talla - m</b>				0,75
Media (DE)	1,67 (0,09)	1,67 (0,09)	1,67 (0,09)	
Rango	1,44; 1,93	1,50; 1,93	1,44; 1,83	
<b>IMC - kg/m<sup>2</sup></b>				0,83
Media (DE)	27,7 (5,3)	27,6 (5,1)	27,8 (5,5)	
Rango	16,7; 47,7	17,4; 38,7	16,7; 47,7	
<b>Estado nutricional n.º (%)</b>				> 0,99
Insuficiencia ponderal	7 (4,67)	4 (5,33)	3 (4,00)	
Normopeso	38 (25,3)	19 (25,3)	19 (25,3)	
Sobrepeso	61 (40,7)	30 (40,0)	31 (41,3)	
Obeso	44 (29,3)	22 (29,3)	22 (29,3)	
<b>Enfermedades concomitantes n.º (%)</b>				
Hipertensión arterial	55 (36,7)	27 (36,0)	28 (37,3)	0,87
Obesidad	44 (29,3)	22 (29,3)	22 (29,3)	> 0,99
Hiperuricemia	31 (20,7)	12 (16,0)	19 (25,3)	0,16
Diabetes <i>mellitus</i>	13 (8,67)	6 (8,00)	7 (9,33)	0,77
Hipercolesterolemia	12 (8,00)	6 (8,00)	6 (8,00)	> 0,99
Enfermedad renal crónica	10 (6,67)	6 (8,00)	4 (5,33)	0,51

Cit-1080: Citrato de potasio 1080 de liberación inmediata, IMC: Índice de masa corporal, DE: Desviación estándar.

El trastorno metabólico más común en ambos grupos fue la hipercalciuria, que de forma global estuvo presente en el 68,7 % de los pacientes, seguida por la hiperuricosuria (22 %) y la hipocitraturia (21,3 %). Ningún sujeto presentó hiperoxaluria. No hubo diferencias significativas en la frecuencia de los trastornos metabólicos entre los pacientes de ambos grupos de tratamiento (tabla 1).

**Tabla 2-** Trastornos metabólicos por grupo de tratamiento

Trastornos	Global n = 150 n.º (%)	Acalca® n = 75 n.º (%)	Cit-1080 n = 75 n.º (%)	p-valor
Hipercalciuria	103 (68,7)	48 (64,0)	55 (73,3)	0,22
Hiperuricosuria	33 (22,0)	14 (18,7)	19 (25,3)	0,32
Hipocitraturia	32 (21,3)	16 (21,3)	16 (21,3)	0,99
Cistinuria	2 (1,33)	2 (2,67)	0 (0)	0,50
Hiperoxaluria	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Cit-1080: Citrato de potasio 1080 de liberación inmediata.

De los 150 pacientes incluidos, 10 no cumplieron el período de 15 días de tratamiento, 9 del grupo tratado con el medicamento experimental y 1 del control (Acalca®). Estas interrupciones obedecieron en 6 casos de abandono voluntario, 2 se debieron a enfermedades intercurrentes y 2 a eventos adversos; a los 15 días fueron evaluados 74 sujetos del grupo de Acalca® y 66 del experimental.

La media de excreción de citrato (citraturia) pretratamiento fue semejante en ambos grupos y ligeramente superior a los 500 mg/día (513 mg/día en el grupo Acalca® y 523 mg/día en el experimental) sin diferencia significativa entre los grupos. Con el tratamiento, a los 15 días, la citraturia media se incrementó a 603 mg/día en el grupo de Acalca® y a 609 mg/día en el experimental; con una diferencia de citraturia de 94 mg/día y 85 mg/día, respectivamente, y sin diferencias significativas entre los grupos.

De modo semejante, el pH medio inicial en el grupo control fue de 5,9 y de 5,73 en el experimental, y se incrementó con el tratamiento a valores de 6,06 en ambos grupos. La diferencia media de pH entre los 15 días de tratamiento y el inicial fue de 0,16 en el grupo control y de 0,31 en el experimental. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (tabla 3).

**Tabla 3-** Evaluación del efecto a los 15 días por grupo de tratamiento

Característica	Acalca® n = 74	Cit-1080 n = 66	Diferencia (95 % IC)	p-valor
<b>Citraturia inicial - mg/día</b>			- 9,4 (- 81 - 62)	0,79
Mediana (RIQ)	473 (349 - 595)	479 (358 - 620)		
Media (DE)	513 (197)	523 (239)		
Mín.-máx.	195 - 1,079	141-1,745		
<b>Citraturia a los 15 días mg/día-</b>			- 6,3 (- 78 - 66)	0,86

Mediana (RIQ)	558 (450 - 750)	593 (431 - 770)		
Media (DE)	603 (198)	609 (230)		
Mín-Máx	250 - 1,065	209 - 1,268		
<b>Diferencia de citraturia (15 días-inicial) mg/día</b>			9,0 (- 59 - 77)	0,80
Mediana (RIQ)	84 (- 43 - 206)	65 (1 - 214)		
Media (DE)	94 (198)	85 (209)		
Mín.-máx	- 403 - 722	- 887 - 520		
<b>pH inicial</b>			0,17(- 0,08 - 0,42)	0,17
Mediana (RIQ)	5,57 (5,32 - 6,44)	5,63(5,13 - 6, 27)		
Media (DE)	5,90 (0,82)	5,73 (0,73)		
Mín.-máx.	4,82 - 7,74	4,69 - 7,96		
<b>pH 15 días</b>			0,01(- 0,29 - 0,30)	0,97
Mediana (RIQ)	5,83 (5,46 - 6,72)	5,99 (5,34 - 6,64)		
Media (DE)	6,06 (0,88)	6,06 (0,90)		
Mín-máx	4,64 - 7,89	4,39 - 8,00		
<b>Diferencia de pH (15 días-inicial)</b>			- 0,15(- 0,41 - 0,10)	0,24
Mediana (RIQ)	0,15 (- 0,21; 0,56)	0,18 (- 0,17, 0,64)		
Media (DE)	0,16 (0,75)	0,31 (0,77)		
Mín.-máx.	- 1,97; 2,31	- 1,22; 2,64		

Cit-1080: Citrato de potasio 1080 de liberación inmediata, RIQ: Rango intercuartil, IC: Intervalo de confianza, DE: Desviación estándar, Mín: mínimo, Máx: máximo.

Al evaluar los EA, se destaca el predominio de los digestivos, que constituyeron de forma global el 77,3 % de los EA; el EA más común fueron las náuseas (34,1 %). Se presentaron 18 EA en el grupo control y 26 en el experimental (tabla 4).

**Tabla 4-** Eventos adversos por grupo de tratamiento

Eventos adversos	Global n.º = 44 n.º (%)	Acalka® n.º = 18 n.º (%)	Cit-1080 n.º = 26 n.º (%)
Náuseas	15 (34,1)	6 (33,3)	9 (34,6)
Dolor abdominal	8 (18,2)	1 (5,56)	7 (26,9)
Cólico nefrítico	5(11,4)	3 (16,7)	2 (7,69)
Cefalea	3(6,82)	3 (16,7)	0 (0)
Epigastralgia	3(6,82)	3 (16,7)	0 (0)
Constipación	2 (4,55)	1 (5,56)	1 (3,85)
Diarreas	2 (4,55)	0 (0)	2 (7,69)
Acidez	2 (4,55)	0 (0)	2 (7,69)
COVID-19	1 (2,27)	0 (0)	1 (3,85)
Halitosis	1 (2,27)	0 (0)	1 (3,85)
Aumento de volumen de la cara	1 (2,27)	1 (5,56)	0 (0)
Vómitos	1 (2,27)	0 (0)	1 (3,85)

Cit-1080: Citrato de potasio 1080 de liberación inmediata.

En relación con la causalidad de los EA con el uso del fármaco, el grupo experimental tuvo 11 (44,0 %) de causalidad muy probable, 9 (36,0 %) probable, 3 (12,0 %) posible y solamente 2 (8,0 %) no relacionados con el fármaco. Mientras que el grupo Acalka<sup>®</sup> tuvo 14 (77,8 %) de causalidad probable, 3 (16,7 %) no relacionados y 1 (5,56 %) improbable.

En cuanto a la intensidad en el grupo experimental, los EA moderados fueron lo más frecuentes con 12 (46,2 %) y 4 eventos fueron severos (15,4 %). En el caso del grupo Acalka<sup>®</sup>, los EA leves fueron los más frecuentes con 12 (66,7 %), en tanto no hubo ningún EA severo en este grupo. Con respecto al resultado evolutivo de los EA en la mayoría de los eventos el paciente se recuperó en un breve tiempo, con 32 (72,7 %), 17 (65,4 %) en el grupo experimental y 15 (83,3 %) en Acalka<sup>®</sup>, mientras 7 eventos (15,9 %) fueron persistente, 2 (11,2 %) en el grupo Acalka<sup>®</sup> y 5 (19,2 %) en el grupo experimental.

## Discusión

La producción nacional siempre tuvo la pretensión de una tableta de citrato de potasio pero se tropezaba con la gran tendencia higroscópica de esta sal, lo que fue resuelto por ELFO con la colocación de una cubierta de resina celulósica; sin embargo, para la consecución de una tableta de liberación prolongada es preciso el desarrollo de una matriz de cera derivada de una palmera endémica del noreste de Brasil (*Copernicia prunífera* o palma carnuaba), la cual no se dispone; además, no se cuenta con el equipamiento analítico para su desarrollo. En consecuencia la tableta de liberación inmediata parecía una opción viable.

El predominio del sexo masculino y de sujetos en la quinta década de la vida, se repite en múltiples reportes epidemiológicos de urolitiasis, tanto nacionales como internacionales; lo que, parece estar condicionado por factores hormonales e higiénico-dietéticos, aunque en los trabajos más recientes parece haber un incremento de la prevalencia en mujeres.<sup>(1,2,6,14)</sup>

Asimismo, el predominio de los pacientes con sobrepesos y obesos era lo esperado, debido al efecto que tiene la resistencia a la insulina en el pH urinario, de modo que, el pH urinario se torna más ácido en la medida que la resistencia a la insulina aumenta, como suele suceder en estos pacientes, por tanto, propicia las litiasis.<sup>(15)</sup> A esto se suma que en grandes cohortes de pacientes con la enfermedad litiásica recurrente, se ha encontrado que el incremento del IMC tiene una correlación positiva con el incremento en la excreción urinaria de calcio y de oxalato, y con una sobresaturación urinaria debido al ácido úrico.<sup>(15,17)</sup>

Las enfermedades concomitantes más comúnmente identificadas coinciden con aquellas enfermedades con elevada prevalencia en la población general adulta cubana, además de presentar una elevada frecuencia de presentación en las diferentes series de pacientes litiásicos, lo que parece condicionado por factores etiopatogénicos comunes, como el elevado consumo proteico-calórico, la pobre actividad física y la resistencia a la insulina.<sup>(18,19)</sup>

La frecuencia relativa de los trastornos metabólicos urinarios que constituyen las indicaciones de tratamiento con citrato de potasio, resulta semejante a la de estudios previos desarrollados en la población cubana litiásica adulta, con un predominio manifiesto de la hipercalciuria, y también se corresponde con múltiples investigaciones desarrolladas en otros países.<sup>(6,7,20)</sup>

Debe señalarse, que existen series como la de Ahmad y otros,<sup>(21)</sup> con predominio de la



hiperoxaluria, lo que parece, puede estar dado, por los hábitos dietéticos diferentes a la dieta occidental típica.

En la evaluación de la eficacia de las formulaciones de citrato de potasio resulta muy ilustrativo el trabajo de Harvey y otros,<sup>(22)</sup> quienes compararon las tabletas de citrato de potasio de liberación prolongada (Urocit-K) con una formulación líquida de citrato de potasio de liberación inmediata en 18 sujetos sanos durante tres fases consecutivas de tratamiento (placebo, fase de Urocit-K y fase líquida), donde administraron 60 mEq de ambas formulaciones. Cuando compararon las fases de citrato de potasio con la fase de placebo, el pH urinario y el citrato urinario resultaron significativamente más altos, y cuando se comparó las dos fases de citrato de potasio entre ellas no existieron diferencias de citraturia y pH urinario, lo cual coincide con esta investigación.

Otro estudio que resulta muy útil para evaluar la eficacia de las tabletas de citrato de potasio en la prevención de la urolitiasis es el desarrollado por Barceló y otros<sup>(23)</sup> en el cual participaron 57 pacientes, estos fueron divididos en dos grupos. Uno de ellos recibió citrato de potasio con una dosis de 30-60 mEq diarios y el otro recibió placebo. El tratamiento fue seguido por tres años, y se observó que la tasa de formación de urolitiasis se redujo significativamente en el grupo de citrato de potasio a expensas de un incremento en el pH urinario y la citraturia. En esta investigación a diferencia del presente ensayo clínico, se utilizaron menos pacientes, por un período de seguimiento mayor, y se excluyeron los que presentaban hipercalciuria e hiperuricosuria, y aquellos que utilizaron solo los hipocitráticos. La citraturia se incrementó de  $1,9 \pm 0,5$  mmol a  $3,36$  mmol y el pH urinario pasó de  $5,4 \pm 0,5$  a  $6,0 \pm 0,510$ ; por tanto concuerda con el presente estudio.

Por su parte, Pak y otros<sup>(24)</sup> reportaron en un estudio de seguimiento con tratamiento de tabletas de citrato de potasio a la dosis de 20 mEq tres veces al día por un período comprendido entre 1 y 4 años en 89 pacientes, la terapia con citrato causó un aumento sostenido del pH urinario y se mantuvo en niveles normales el citrato urinario. En relación con los EA reportó en 78 pacientes, que inicialmente tomaron una preparación líquida de citrato de potasio de liberación inmediata, el cual presentaron 40 EA (51,28 %), de ellos el 33,33 % fueron gastrointestinales. De modo semejante a los resultados de la presente investigación, los más frecuentes fueron las náuseas (11,5 %), las molestias gastrointestinales (10,3 %) y las diarreas (9 %).

En una revisión sistemática en la base de datos Cochrane, se analizaron los resultados relacionados con la eficacia y los EA del citrato de potasio de siete investigaciones, que incluyeron 477 participantes. De los siete estudios solamente cuatro reportaron EA que incluyeron alteraciones gastrointestinales (epigastralgia, náuseas, diarreas y sensación de llenura). Uno de los estudios reveló un 11 % de dificultad para tragar las tabletas, en tanto, el 41,9 % de los pacientes con citrato y el 39,4 % del control tuvo síntomas gastrointestinales. En los estudios se usaron diferentes sales de citrato y dosis variables.<sup>(25)</sup>

La frecuencia identificada de EA gastrointestinales es importante aclarar la proscripción de uso en pacientes con antecedentes de síntomas gastrointestinales o enfermedades como gastritis y úlcera péptica.

Se concluye que las tabletas de citrato de potasio de producción nacional a la dosis de 30 mEq/día, determinan un aumento en la citraturia y en el pH urinario semejante al producido

con igual dosis de citrato de potasio de liberación prolongada en pacientes urolitiásicos. Los EA predominantes con ambas formulaciones son los digestivos, especialmente las náuseas, y son algo más comunes e intensos con la formulación nacional de liberación inmediata.

## Referencias bibliográficas

1. Abufaraj M, Al Karmi J, Yang L. Prevalence and trends of urolithiasis among adults. *Curr Opin Urol.* 2022 [acceso 23/11/2023];32(4):425-32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35703251/>
2. Bacallao Méndez RA, Obregón Rodríguez M, Mañalich Comas R, Gutiérrez García F, Fdragas Fernández AL, Almaguer López MM. Caracterización clínico-epidemiológica de la urolitiasis. *Rev. Cuban.* 2022 [acceso 23/11/2023];61(1):e2547. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232022000100006&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232022000100006&lng=es).
3. Canvasser NE, Alken P, Lipkin M, Nakada SY, Sodha HS, Tepeler A, *et al.* The economics of stone disease. *World J Urol.* 2017 [acceso 23/11/2023];35(9):1321-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28108799/>
4. Peerapen P, Thongboonkerd V. Kidney Stone Prevention. *Adv Nutr.* 2023 [acceso 23/11/2023];14(3):555-69. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36906146/>
5. Johnson RJ, Sánchez-Lozada LG, Newman LS, Lanaspa MA, Díaz HF, Lemery J, *et al.* Climate Change and the Kidney. *Ann NutrMetab.* 2019 [acceso 23/11/2023];74Suppl 3:38-44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31203298/>
6. Bacallao-Méndez RA, Álvarez-Ramírez JA, Gutiérrez-García F, Roig-Duarte IM, García-Común KN, García-Sotolongo L. Trastornos metabólicos renales en pacientes con urolitiasis cubanos adultos menores de 60 años. *Nefro Latinoam.* 2023 [acceso 23/11/2023];20:13-20. Disponible en: [https://www.nefrologialatinoamericana.com/files/nefro\\_23\\_20\\_1\\_013-020.pdf](https://www.nefrologialatinoamericana.com/files/nefro_23_20_1_013-020.pdf)
7. Vale L, Ribeiro AM, Costa D, Morgado A, Antunes-Lopes T, Dinis P, *et al.* Metabolic evaluation in urolithiasis — study of the prevalence of metabolic abnormalities in a tertiary centre. *Cent European J Urol.* 2020 [acceso 23/11/2023];73:55-61. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32395325/>
8. Stern KL, Canvasser N, Borofsky M, Gleason VM, Kamphuis G, Tayeb MM, *et al.* Alkalinizing Agents: A Review of Prescription, Over-the-Counter, and Medical Food Supplements. *J Endourol.* 2020 [acceso 23/11/2023];34(1):1-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31333065/>
9. British National Formulary. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. 2023 [acceso 24/03/2023]. Disponible en: [https://www.medicinescomplete.com/#/browse/bnf\[2\]](https://www.medicinescomplete.com/#/browse/bnf[2])
10. Calvo Barbado DM, Delgado Martínez I. Formulario Nacional de Medicamentos. 4ta. Ed. La Habana, Cuba: Editorial Ciencias Médicas; 2014 [acceso 23/11/2023]. Disponible en: <https://instituciones.sld.cu/hospmiguelenriquez/files/2018/01/Formulario-nacional-de-medicamentos.pdf>
11. Sakhaee K, Moe OW. Urolithiasis. En: Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Taal MW, Yu ASL, editors. *The kidney.* 10 ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2016:1322-

67. [acceso 23/11/2023]. Disponible en: <https://search.worldcat.org/es/title/brenner-rectors-the-kidney/oclc/801653535>
12. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000 [acceso 23/11/2023];356(9237):1255-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11072960/>
13. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for Medical Research Involving human Subjects. *JAMA*. 2013;310(20):1-95. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
14. Zhu C, Wang DQ, Zi H, Huang Q, Gu JM, Li LY, *et al*. Epidemiological trends of urinary tract infections, urolithiasis and benign prostatic hyperplasia in 203 countries and territories from 1990 to 2019. *Mil Med Res*. 2021 [acceso 23/11/2023];8(1):64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34879880/>
15. Valente P, Castro H, Pereira I, Vila F, Araújo PB, Vivas C, *et al*. Metabolic syndrome and the composition of urinary calculi: is there any relation? *Cent European J Urol*. 2019 [acceso 23/11/2023];72(3):276-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31720030/>
16. Choi C, Kim JK, Han K, Lee YG, Han JH. Effect of obesity and metabolic health on urolithiasis: A nationwide population-based study. *Investig Clin Urol*. 2022 [acceso 23/11/2023];63(1):63-70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34983124/>
17. Gadzhiev N, Prosyannikov M, Malkhasyan V, Akopyan G, Somani B, Sivkov A, *et al*. Urolithiasis prevalence in the Russian Federation: analysis of trends over a 15-year period. *World J Urol*. 2021 [acceso 23/11/2023];39(10):3939-44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34008087/>
18. Mungmunpuntipantip R, Wiwanitkit V. Obesity-related indices and urolithiasis. *Urolithiasis*. 2022 [acceso 23/11/2023];50(2):235. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34799760/>
19. Bonet-Gorbea M, Varona-Pérez P, Chang-La Rosa M, García-Rocha RG, Suárez-Medina R, Arcia-Montes de Oca N, *et al*. III Encuesta nacional de factores de riesgo y actividades preventivas de enfermedades no transmisibles. Cuba 2010-2011. 1ra ed. La Habana, Cuba: Editorial Ciencias Médicas; 2015. [acceso 23/11/2023]. Disponible en: [https://extranet.who.int/ncdccs/Data/CUB\\_C5\\_Encuesta\\_nacional\\_FR\\_2010-11.pdf](https://extranet.who.int/ncdccs/Data/CUB_C5_Encuesta_nacional_FR_2010-11.pdf)
20. Spivacow FR, Valle EE del, Lores E, Rey PG. Kidney stones: Composition, frequency and relation to metabolic diagnosis. *Medicina (B Aires)*. 2016 [acceso 23/11/2023];76(6):343-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27959841/>
21. Ahmad I, Pansota MS, Tariq M, Tabassum SA. Frequency of metabolic abnormalities in urinary stones patients. *Pak J Med Sci*. 2013 [acceso 23/11/2023];29(6):1363-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24550954/>
22. Harvey JA, Zobitz MM, Pak CY. Bioavailability of citrate from two different preparations of potassium citrate. *J Clin Pharmacol*. 1989 [acceso 23/11/2023];29(4):338-41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2723122/>
23. Barcelo P, Wuhl O, Servitge E, Rousaud A, Pak CY. Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol*. 1993 [acceso 23/11/2023];150(6):1761-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8230497/>

24. Pak CY, Fuller C, Sakhae K, Preminger GM, Britton F. Long-term treatment of calcium nephrolithiasis with potassium citrate. *J Urol*. 1985 [acceso 23/11/2023];134(1):11-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3892044/>
25. Phillips R, Hanchanale VS, Myatt A, Somani B, Nabi G, Biyani CS. Citrate salts for preventing and treating calcium containing kidney stones in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 [acceso 23/11/2023];2015(10):CD010057. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26439475/>

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### Contribuciones de los autores

*Conceptualización:* Raymed Antonio Bacallao Méndez, Martha Zoe Lemus Rodríguez.

*Curación de datos:* José Antonio Álvarez Ramírez, Inés Magdalena Roig Duarte.

*Análisis formal:* Raymed Antonio Bacallao Méndez, Nery Georgina Campaña Cobas.

*Adquisición de fondos:* José Antonio Álvarez Ramírez, Raymed Antonio Bacallao Méndez.

*Investigación:* Raymed Antonio Bacallao Méndez, Magaly Julieta Smith González, José Antonio Álvarez Ramírez, Inés Magdalena Roig Duarte.

*Metodología:* Raymed Antonio Bacallao Méndez, Nery Georgina Campaña Cobas.

*Administración del proyecto:* Raymed Antonio Bacallao Méndez.

*Recursos:* Raymed Antonio Bacallao Méndez, Inés Magdalena Roig Duarte, Martha Zoe Lemus Rodríguez.

*Software:* Nery Georgina Campaña Cobas.

*Supervisión:* Raymed Antonio Bacallao Méndez, Magaly Julieta Smith González.

*Validación:* José Antonio Álvarez Ramírez.

*Visualización:* Martha Zoe Lemus Rodríguez.

*Redacción – borrador original:* Raymed Antonio Bacallao Méndez.

*Redacción – revisión y edición:* Raymed Antonio Bacallao Méndez, Nery Georgina Campaña Cobas, José Antonio Álvarez Ramírez.