



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Comparación de los niveles de sobresaturación
urinaria entre pacientes asmáticos y pacientes no
asmáticos**

Alumno:

Jaime Enjuanes Llovet

Tutor:

Ernesto Cortes Castell

Curso: 2018-2019

Índice

1.	Resumen	3
2.	Abstract.....	4
3.	Introducción.....	5
4.	Hipótesis de trabajo.....	6
5.	Objetivo principal.....	6
6.	Objetivos secundarios.....	6
7.	Estado actual del arte	7
7.1.	El concepto de sobresaturación urinaria	8
7.2.	Factores promotores e inhibidores de la litiasis	10
7.3.	Estimación de la sobresaturación urinaria.....	14
7.4.	Características de la muestra de orina óptima para el estudio	15
7.5.	Otras variables con influencia en la valoración del riesgo litógeno.....	16
8.	Material y métodos.....	18
8.1.	Diseño del estudio.....	18
8.2.	Población a estudio	18
8.3.	Muestra	18
8.4.	Cálculo del tamaño muestral	19
8.5.	Procedimiento de recogida.....	20
8.6.	Variables a estudio	20
9.	Plan de trabajo.....	22
10.	Análisis de datos	24
11.	Dificultades y limitaciones	26
12.	Aspectos éticos	27
13.	Utilidad práctica de los resultados.....	27
14.	Costes.....	28
15.	Bibliografía	29
16.	Anexos.....	35

1. Resumen

Introducción: el asma, la enfermedad crónica más frecuente de la infancia, se ha asociado recientemente con un aumento en la incidencia de litiasis urinaria de quienes la padecen. El vínculo entre ambas entidades es desconocido, especulándose con la posibilidad de un trastorno epitelial que favorezca la retención de cálculos o con una composición urinaria más litógena, de causa desconocida.

Objetivo: comparar la sobresaturación y la composición urinaria de niños asmáticos con la de niños sanos.

Material y métodos: se obtendrán 100 muestras de toda la orina producida a lo largo de 12 horas, incluyendo período nocturno, de niños de entre 5 y 14 años, de los cuales 50 serán asmáticos y 50, sanos. Las muestras serán analizadas para determinar la concentración de distintas moléculas para, posteriormente, estimar la sobresaturación urinaria de varias sales mediante el uso del programa informático "JESS Urine Expert". Se estimará también la excreción de distintos parámetros bioquímicos que habitualmente se utilizan en el estudio de pacientes litiásicos. Se compararán todos estos parámetros entre ambos grupos.

Utilidad de los resultados: contribuirán a establecer la causa del aumento de riesgo litógeno en pacientes asmáticos. Producirán valores de normalidad de distintos parámetros urinarios a utilizar en investigaciones futuras.

Palabras clave (DeCS): asma, nefrolitiasis, pediatría, niño.

2. Abstract

Introduction: Asthma, the most common chronic disease of childhood, has recently been associated with an increase in the incidence of lithiasis among sufferers. The link between the two is unknown, speculating on the possibility of an epithelial disorder that favours stone retention or with a more lithogenic urinary composition of unknown cause.

Objective: to compare the oversaturation and urinary composition of asthmatic children with that of healthy children.

Material and methods: 100 samples of all urine produced over 12 hours, including night time, will be obtained from children between 5 and 14 years of age, of which 50 will be asthmatic and 50, healthy. The samples will be analyzed to determine the excretion of different molecules and then estimate the urinary over-saturation of various salts using the software "JESS Urine Expert". The excretion of different biochemical parameters that are usually used in the study of lithium patients will also be estimated. All these parameters will be compared between both groups.

Usefulness of the results: they will help to establish the cause of the increased lithogenic risk in asthmatic patients. They will produce normal values of different urinary parameters to be used in future investigations.

Keywords (MeSH): asthma, nephrolithiasis, pediatrics, child.

3. Introducción

La nefrolitiasis es una entidad infrecuente en la edad pediátrica, afectando aproximadamente sólo al 2,5% de la población infantil. No obstante, en la actualidad su incidencia está aumentando rápidamente, y son numerosos los artículos que describen incrementos en su aparición a lo largo de los últimos años¹. Actualmente se estima un aumento de su incidencia de entre el 4 y el 10% anual^{2,3}, habiendo pasado de afectar a 13 de cada 100.000 niños/año en la década de los 80 a 60 por cada 100.000 niños/año en 2008³, y de suponer una de cada 7500 hospitalizaciones pediátricas en la década de los 50 del siglo pasado a una de cada 685 a mitad de la década anterior⁴.

Este incremento en la prevalencia es, sin duda, multifactorial, con un importante componente atribuible a cambios del estilo de vida y en la dieta⁵. Sin embargo, no podemos olvidarnos de otros factores que, aunque probablemente revestirán de menor importancia, es posible que contribuyan de alguna manera a este aumento.

Uno de ellos podría ser el incremento en la prevalencia de algunas enfermedades crónicas, de forma secundaria a mejoras en su diagnóstico y tratamiento⁶. El asma, la enfermedad crónica más frecuente de la infancia y cuya prevalencia está aumentando a lo largo de las últimas décadas⁷, ha sido recientemente asociada a la litiasis a raíz de la publicación de un artículo en el que se describe una incidencia de litiasis cuatro veces superior en niños asmáticos que en niños no asmáticos y, a su vez, de una prevalencia cuatro veces superior de asma en niños litiásicos que en niños no litiásicos⁸. Aunque dicho trabajo no se encuentra exento de problemas metodológicos relevantes, se ha sugerido una posible relación entre ambas entidades.

Para tratar de esclarecer el vínculo, los autores tomaron una cohorte de niños litiásicos en la que buscaron diferencias en los parámetros bioquímicos de su orina en función de si tenían asma o no. Finalmente, no se encontraron diferencias entre ambos grupos, por lo que se sugería que la tendencia a la litiasis se debería probablemente a algún tipo de trastorno inflamatorio o epitelial de base que las favorecería.

Resulta llamativo, sin embargo, que los autores del trabajo emplearan como grupo de control a un grupo de pacientes enfermos (litiásicos) de los que, en efecto, podemos presuponer que tienen parámetros urinarios distintos a los que tendrían pacientes sanos (no litiásicos). Por lo tanto, si comparásemos la orina de niños asmáticos con la de niños no asmáticos sería posible que encontrásemos diferencias en su composición bioquímica, ya que parece ser que hay un mayor porcentaje de niños litiásicos entre los primeros y que, por ende, muchos presentarán orinas bioquímicamente alteradas.

El diseño de este estudio está pensado para para intentar encontrar diferencias relevantes desde el punto de vista clínico en los parámetros litógenos de la orina de asmáticos, empleando para ello un presupuesto lo más reducido posible.

4. Hipótesis de trabajo: la composición bioquímica de la orina de los niños asmáticos es distinta a la de niños no asmáticos en lo referente a parámetros de riesgo litógeno.

5. Objetivo principal: determinar si los valores de sobresaturación urinaria de distintas sales implicadas en la litogénesis de los pacientes asmáticos son superiores a la de los pacientes no asmáticos.

6. Objetivos secundarios:

1. Determinar valores de referencia para los parámetros urinarios analizados, normalizados si lo precisan según peso, talla o superficie corporal, empleando para ello los datos del grupo de pacientes no asmáticos.
2. Con respecto a la excreción de factores bioquímicos que intervienen en la litogénesis urinaria, determinar si los niveles de excreción de los factores promotores o inhibidores son superiores o inferiores respectivamente en niños asmáticos que en niños sanos.
3. Buscar relaciones entre los distintos parámetros analizados, con particular interés en las relaciones de aquellos que infieren características de la dieta y en la situación de control del asma al momento de la recogida de orina.

7. Estado actual del arte:

Para formar litiasis, los pacientes litiásicos cumplen tres condiciones imprescindibles:

1. **Tienen una orina sobresaturada** para una o más sales, cuya precipitación formará la litiasis. Se considera un **requisito indispensable**^{9,10} de gran importancia clínica y en el que se basará este estudio, tal y como se comentará a lo largo de este apartado.
2. **Presencia en la orina de sustancias que permitan la nucleación heterogénea:** componentes que actúan como catalizador, así como de sustrato sobre el que se forman los primeros núcleos de agregados de sales que, posteriormente, constituirán las litiasis. Estos elementos suelen ser materias orgánicas tales como detritus epiteliales, bacterias, leucocitos... Sólo excepcionalmente los valores de sobresaturación urinaria serán tan elevados como para permitir la aparición de núcleos sin la intervención de estas estructuras.
3. **Alteraciones a nivel anatómico-histológico** que permitan la adhesión y el posterior crecimiento de las litiasis en el tracto urinario sin ser expulsadas antes de alcanzar un tamaño significativo.

A nivel de la práctica clínica habitual estudiamos a los pacientes intentando detectar alteraciones modificables que predispongan a la aparición de litiasis, a fin de introducir cambios que disminuyan el riesgo de recidiva de su enfermedad.

En el momento actual no disponemos de herramientas que nos permitan modificar de forma efectiva los dos últimos puntos mencionados anteriormente, ya que para ello requeriríamos herramientas que modifiquen la histología de las vías urinarias o que alteren la superficie celular, que no existen hoy.

Por ello, trabajamos principalmente investigando aquellos elementos que afectan la sobresaturación urinaria. Es decir, estudiamos las distintas moléculas que intervienen en la formación de las sales cuya precipitación conduce a la formación de litiasis urinarias. En el estudio de la precipitación de una sal es donde tiene, precisamente, una importancia fundamental el concepto de la sobresaturación, por lo que resulta interesante en este punto comentarlo brevemente.

7.1. El concepto de sobresaturación urinaria:

La orina es una disolución formada por un disolvente (agua) y una gran cantidad de solutos disueltos. Si a una disolución le añadimos incesantemente soluto, llega un momento a partir del cual observaremos la aparición de un precipitado sólido. Llamamos **disolución saturada** a aquella disolución en la que podríamos producir la aparición de un precipitado con la adición de una sola molécula de soluto más. En cambio, denominamos **disolución insaturada** a aquella disolución con una concentración de soluto inferior a dicho umbral y que, por lo tanto, admitiría la adición de más moléculas sin formar precipitado.

Bajo determinadas condiciones podemos observar que la disolución admite una concentración de soluto por encima del umbral en el que se considera que está saturada sin producir un precipitado, pudiendo aparecer este en caso de variar las condiciones fisicoquímicas del medio o en caso de esperar el tiempo suficiente para ello, que se denomina tiempo de inducción y cuyo valor puede variar de segundos a años. A tales disoluciones las llamamos **disoluciones sobresaturadas**, siendo la orina un ejemplo de ellas.

Variables como la presión, la temperatura, el pH o la presencia de otros solutos en la disolución influyen en la capacidad de sobresaturación para un compuesto determinado. A nivel biológico las variables fisicoquímicas se simplifican, ya que algunas no suelen sufrir alteraciones, como es el caso de la temperatura o la presión.

Resulta por ello interesante conocer las sales que habitualmente precipitan para formar las litiasis, ya que para su estudio y prevención determinaremos e intentaremos modificar a los elementos que tienen influencia en su sobresaturación. Aunque las prevalencias exactas de cada compuesto varían en función de la serie consultada, los más habituales en un país occidental serían los siguientes¹¹:

1. Oxalato cálcico (45 a 65%)
2. Fosfato cálcico (14 a 30%)
3. Estruvita (13%)
4. Cistina (5%)
5. Ácido Úrico (4%)
6. Formado por varios de los anteriores en proporciones elevadas (mixto) (4%).

Es importante destacar, no obstante, que lo habitual es que en el análisis detallado de una litiasis encontremos en realidad dos o incluso tres moléculas distintas¹², tal y como se expondrá a continuación, junto con una breve descripción de dichos compuestos.

Oxalato cálcico: se trata del compuesto más frecuente en todas las series pediátricas¹³, encontrándose como componente mayoritario en entre el 50 y el 70% de las litiasis, aunque se encuentra algo de oxalato cálcico en virtualmente todas las producidas por niños¹². En ellas, el oxalato cálcico se puede encontrar en forma de dihidrato o de monohidrato, siendo ésta última la forma más estable y la que se encuentra más frecuentemente¹⁴.

Todas las orinas, incluso las de los pacientes que nunca formarán cálculos, se encuentran habitualmente sobresaturadas para el oxalato cálcico¹⁵. Sin embargo, la nucleación espontánea sin intervención de segundas moléculas se ha descrito para valores de sobresaturación que muy raramente se llegan a alcanzar *in vivo*¹⁶. Por ello resulta particularmente importante para este compuesto la interacción con sustancias biológicas y con las sales de fosfato cálcico y de urato, que tienen una mayor capacidad de nucleación espontánea, como se comentará en su apartado.

Fosfato cálcico: el segundo compuesto en frecuencia, encontrándose algo de fosfato cálcico en más de la mitad de las litiasis¹² debido a que el núcleo inicial de una gran cantidad de ellas es de este compuesto. La explicación se encuentra en su mayor propensión a la nucleación espontánea cuando las circunstancias son favorables permitiendo posteriormente el crecimiento epitaxial del oxalato cálcico, término que se refiere al crecimiento de un núcleo mediante el depósito de láminas concéntricas de cristales distintos que tengan una estructura cristalina similar entre sí¹⁷. Dentro de las litiasis de fosfato cálcico existen varios compuestos diferentes, siendo la brushita y la hidroxiapatita los más importantes al ser los más estables y los que habitualmente se encuentran *in vivo* en las litiasis.

Ácido úrico: la litiasis úrica es infrecuente en pediatría, siendo la molécula detectada como componente mayoritario en menos del 3% de las litiasis analizadas^{18,19}. Sin embargo, en el 50% de los núcleos de litiasis pediátricas se detectan pequeñas cantidades de ácido úrico, no llegando a suponer habitualmente más del 10% del peso total de la piedra¹². Además, se detecta hiperuricosuria hasta en el 25% de los pacientes formadores de litiasis cálcicas^{20,21}. Estos hallazgos indican que probablemente el ácido úrico juega un importante rol en la formación de litiasis cálcicas, siendo varios los mecanismos de acción propuestos, como por ejemplo la inactivación de los inhibidores de las sales cálcicas o una mayor capacidad de precipitación de los uratos en medios ácidos, que permitirían posteriormente el crecimiento epitaxial del oxalato cálcico sobre ellos²².

Cistina: la cistina es un aminoácido que aparece en la orina únicamente en pacientes con deterioro del túbulo proximal. Para este estudio la litiasis de cistina carece de interés, ya que se excluirá a los pacientes con Enfermedad Renal Crónica y tubulopatías.

Estruvita (fosfato amonio magnésico): se producen habitualmente en presencia de bacterias capaces de catalizar la urea a amonio, por lo que se detectan casi exclusivamente en pacientes con malformaciones nefrourológicas o historial de infecciones urinarias de repetición¹². También carecen de interés para el estudio, ya que se excluirá a pacientes con uropatías importantes.

7.2. Factores promotores e inhibidores de la litiasis:

Las distintas sustancias que juegan algún papel en la formación de litiasis pueden clasificarse en dos grupos: los factores promotores y los factores inhibidores¹⁴.

Factores inhibidores: moléculas que disminuyen la sobresaturación, reduciendo la capacidad de crecimiento o la capacidad de agregación cristalina, o inhibiendo la nucleación heterogénea, disminuyendo la probabilidad de aparición de nuevos núcleos y su capacidad de crecimiento.

Factores promotores: actúan aumentando la sobresaturación, aumentando la probabilidad de aparición de nuevos núcleos y su crecimiento.

El potencial litógeno de un individuo en particular se entiende por consiguiente como una compleja interacción entre factores promotores e inhibidores, con predominancia de los primeros en el caso de los pacientes litiásicos. En el siguiente cuadro se resumen los factores promotores e inhibidores conocidos actualmente¹⁴:

Factores promotores	Factores inhibidores	
<ul style="list-style-type: none"> • Calcio • Oxalato • Urato • Fosfatos • Cistina • Determinados pH • Volumen urinario bajo 	Inorgánicos	<ul style="list-style-type: none"> • Citrato • Magnesio • Pirofosfato • Volumen urinario elevado • Determinados pH • Sodio / potasio / cloro
	Orgánicos	<ul style="list-style-type: none"> • Fitato • Proteína de Tamm-Horsfall • Fragmento 1 de la protrombina urinaria • Inhibidor de la proteasa • Glicosaminoglicanos • Uropontina • Litostatina • Calgranulina

Figura 1 – Tabla resumen de factores inhibidores y promotores de la litiasis.

Los inhibidores orgánicos (sombreados en gris) no tienen interés en la práctica clínica habitual por no disponer de herramientas que permitan modificar su excreción y concentración, tal y como se ha comentado previamente.

En cuanto a los demás, el método tradicional para su estudio ha sido su cuantificación en una muestra de orina minutada, determinando su excreción total a lo largo de un período de tiempo que habitualmente suele ser de 24h, aunque en este estudio se utilizará un período menor, tal y como se comentará más adelante. El objetivo principal es encontrar pacientes con excreciones anormalmente elevadas de factores promotores o anormalmente disminuidas de factores inhibidores, basándonos para su definición en términos estadísticos²³, comparándolos con los valores de referencia de un grupo de población considerada sana (no litiásica y habitualmente sin antecedentes familiares de litiasis).

La mayoría de pacientes litiásicos presentan una o más de estas alteraciones, detectándose alguna de ellas en entre el 50 y el 85% de los pacientes litiásicos^{20, 21, 24}. Dada su alta prevalencia, no es infrecuente que algunos niños puedan presentar más de una, reportando algunos trabajos que uno de cada tres pacientes litiásicos presentaría una combinación de dos o más alteraciones metabólicas²⁴.

A continuación, se presentan unas tablas en las que se incluye una breve descripción de los distintos factores bioquímicos litógenos que se estudian habitualmente, su mecanismo de acción y en la que se mencionan también los factores externos que modifican sus valores, a fin de explicar posibles factores modificadores que intervendrán en el estudio y algunos de los mecanismos que se empleará para controlarlos.

Sustancia	Efecto y mecanismo	Factores que lo modifican
Volumen urinario ^{25_28}	Mide el agua, el disolvente de la orina. Su aumento disminuye la concentración de los solutos y, por lo tanto, la sobresaturación.	<ul style="list-style-type: none"> • Aumenta con el aumento de ingesta de agua libre o contenida en alimentos^{29,30}. • Disminuye en ambientes secos y calurosos³¹.
pH	<ul style="list-style-type: none"> • pH ácidos favorecen la litiasis de ácido úrico e inhiben las de fosfato cálcico. • pH alcalinos inhiben la litiasis de ácido úrico y favorecen las de fosfato cálcico 	<ul style="list-style-type: none"> • Acidifican la orina las proteínas³² y las bebidas ácidas (refrescos de cola)³³. El consumo de proteínas puede estimarse a través de la cuantificación de la urea urinaria^{34,35}. • Alcalinizan la orina las frutas y las verduras³⁶. El consumo de frutas y verduras puede estimarse a través de la cuantificación del potasio y el magnesio urinarios³⁶.
Calciuria ^{18,20,21,37}	El calcio actúa como reactivo en la ecuación de formación del oxalato y el fosfato cálcico, por lo que su incremento aumenta directamente la sobresaturación de dichas sales.	<ul style="list-style-type: none"> • Consumo de sodio^{36,37}: disminuye la reabsorción tubular de calcio, aumentando la calciuria. El consumo de sodio puede cuantificarse midiendo la natriuria³⁸. • Consumo de vitamina D o calcio³⁹ aumentan la absorción intestinal de dicho ión, produciendo hipercalciuria compensatoria. • El exceso de proteínas y la sobrecarga ácida que produce se tampona parcialmente reabsorbiendo hueso, con hipercalciuria secundaria⁴⁰. • El aumento de consumo de potasio (contenido en frutas y verduras) disminuye la calciuria⁴¹, a través de un mecanismo desconocido. • El consumo de frutas y verduras disminuye la calciuria, al suponer una fuente de potasio y al suponer un aporte alcalino^{42,36}. La fibra dietética disminuye además la absorción de calcio intestinal⁴³.
Citraturia ^{18,20,21,44}	Quela el calcio, disminuyendo la cantidad disponible para reaccionar, por lo que su aumento disminuye la sobresaturación ⁴⁵ . También inhibe la capacidad de crecimiento, agregación y adhesión al urotelio a través de varios mecanismos ^{46_49} .	El citrato es un álcali que se reabsorbe para compensar situaciones de acidosis. Por consiguiente, tiene correlación con el pH urinario ⁴⁴ . El consumo de alimentos acidificantes (proteínas) disminuye la citraturia ⁴⁴ y el consumo de alimentos alcalinizantes (frutas y verduras) la aumenta ⁴² .

Uricosuria ^{18,20,21,50,51}	El ácido úrico actúa como reactivo en la ecuación de formación de los uratos, su aumento incrementa su sobresaturación	La uricosuria aumenta básicamente al incrementar el consumo de proteínas de origen animal, que pueden incrementar sus niveles hasta un 90% ⁵²⁻⁵⁴ .
Oxaluria ^{18,20,21,24}	El oxalato actúa como reactivo en la ecuación del oxalato cálcico, por lo que aumenta su sobresaturación.	<ul style="list-style-type: none"> • 85-90% de fabricación endógena, independiente de la dieta⁵⁵. • 10-15% de la dieta, dependiente de muchos factores (alimento, tipo de cocción, dieta acompañante...)⁵⁶. • Se consideran alimentos hiperoxalúricos: el chocolate, el té, el zumo de naranja, las bebidas de cola las espinacas y los frutos secos⁵⁶⁻⁵⁹
Fosfaturia ^{60,61}	El fosfato actúa como reactivo en la ecuación del fosfato cálcico, por lo que su incremento aumenta su sobresaturación.	Alimentos ricos en fósforo, a destacar en nuestro medio el queso, los frutos secos, el marisco y las legumbres ⁶² .
Natriuria	El sodio, junto con el cloro, aumenta la fuerza iónica de la disolución ⁶³ , concepto químico que refleja la dificultad que tienen dos moléculas en una disolución para encontrarse e interactuar de forma efectiva. Un aumento de sodio y cloro disminuyen por consiguiente la sobresaturación.	La natriuria se correlaciona de forma directa con el consumo de sodio ³⁸ . Sin embargo, el consumo de sodio interviene en la excreción de otras moléculas litógenas, como por ejemplo incrementando la calciuria ⁴⁰ , por lo que el efecto neto global de un aumento del consumo de sodio favorece la aparición de litiasis.
Magnesiuria ^{64,24}	Similitud fisicoquímica con el calcio, formando complejos solubles con el oxalato y con los fosfatos, evitando que estén disponibles para interactuar con el calcio.	La magnesiuria aumenta con el consumo de frutas y verduras, siendo un buen marcador de ello ⁴² .
Figura 2 – Tabla resumen de características de los principales factores promotores e inhibidores de la litiasis urinaria		

7.3. Estimación de la sobresaturación urinaria:

Desde los años 70 existen varios programas informáticos ideados para estimar la sobresaturación de los distintos compuestos presentes en las urolitiasis⁶⁵. De todos ellos, JESS es el que ha demostrado correlacionarse mejor con los valores de sobresaturación que se observan experimentalmente⁶⁶. Por este motivo, para este trabajo se empleará el “JESS Urine Expert”, un programa especialmente ideado para el análisis de la sobresaturación urinaria.

Varios estudios han explorado la utilidad de la estimación de la sobresaturación en niños mediante el uso de estos programas, siendo varios los trabajos que encuentran una menor sobresaturación en pacientes no formadores que en los formadores^{67,60}. Incluso, algunos estudios han encontrado valores más elevados de sobresaturación en pacientes con litiasis de repetición que aquellos con episodios únicos²⁷, aunque estos hallazgos no siempre han podido ser confirmados^{68,69}.

El uso de estos programas permite identificar a pacientes con riesgo litógeno que no podríamos detectar de otra manera, tal y como se ha descrito en los dos trabajos que han comparado la utilidad de la estimación de la sobresaturación con el estudio metabólico habitual en niños^{70,71}. En ellos se ha descrito que entre un 10 y un 28% de los pacientes con antecedentes de litiasis presentarían valores de sobresaturación elevada a pesar de tener un estudio metabólico habitual normal, mientras que un porcentaje parecido tendrían valores de sobresaturación urinaria normal con un estudio metabólico habitual alterado. Por lo tanto, puede considerarse que la estimación de la sobresaturación tendría un papel complementario (que no excluyente) al estudio habitual en la valoración del paciente litiásico.

A pesar de ello, no se ha podido determinar un valor de sobresaturación urinaria que consiga diferenciar de forma consistente a los pacientes formadores de litiasis de los no formadores, y por ello su utilidad en la valoración clínica del paciente es limitada y su uso nunca se ha llegado a generalizar, salvo para el seguimiento de la eficacia del tratamiento médico de la prevención de recurrencias.

Conviene decir sin embargo que resulta una herramienta muy interesante en la comparación de grupos de pacientes, ya que sí que es de esperar que aquellos grupos con mayor riesgo e incidencia de litiasis tengan valores de sobresaturación sensiblemente superiores a los del otro.

7.4. Características de la muestra de orina óptima para el estudio:

En el momento actual, el “Gold Standard” en el estudio de los solutos urinarios es la recogida de orina de 24 horas, método consistente en recoger toda la orina emitida a lo largo de un día natural y cuantificar la excreción de solutos presentes en la muestra, de forma total o normalizada según parámetros somatométricos.

Una alternativa a la orina de 24h la constituye la orina de 12h, mediante la cual cuantificamos los solutos de toda la orina emitida a lo largo de un período de 12h, incluyendo en ellas la noche. Con respecto a la orina de 24h, la orina de 12h tiene las siguientes ventajas e inconvenientes:

Ventajas:

1. El período nocturno se considera el más litógeno del día, habiéndose descrito una mayor sensibilidad de la orina de 12h con respecto a la de 24h en identificar pacientes litógenos⁷². Ello se atribuye en primer lugar a la menor ingesta de agua, que produce orinas más concentradas⁷³ y, en segundo lugar, al aumento de la producción de ácidos endógenos debido al catabolismo secundario al ayuno, con aumento de la calciuria y disminución de la citraturia⁷².
2. Aunque no hay estudios que exploren este dato específicamente, es probable que la orina de 12h presente una menor influencia de la dieta debido al ayuno nocturno. Es probable por ello que refleje mejor las características “genéticas” del individuo y que se encuentre de esta manera menos influenciada por el principal factor externo que modifica el riesgo litógeno, que es la alimentación. Para el presente trabajo se considera una potencial ventaja ya que el objetivo es encontrar una relación entre el asma y la litiasis independiente de cualquier vínculo que ambas puedan compartir en un determinado estilo de vida.
3. A pesar del punto anterior, es de destacar que, al menos en adultos, se ha demostrado una aceptable correlación de la orina de 12 y de 24h⁷⁴.
4. Mayor facilidad y fiabilidad en su recogida, con una probable menor tasa de recogidas incorrectas, particularmente en niños.
5. Puede ser recogida en cualquier día de la semana. La orina de 24h habitualmente sólo puede ser recogida adecuadamente en días festivos, días “especiales” de actividad y dieta distinta que pueden hacer que la orina sea diferente a lo habitual.
6. Menor tiempo de espera hasta el análisis, lo cual disminuye el sesgo debido a la alteración de las propiedades de la orina.

Inconveniente:

Existen muy pocos estudios dedicados a establecer los valores de referencia de solutos en orina de 12h en la edad pediátrica, ya que muchos de los solutos tienen variación circadiana y, por tanto, no se puede considerar que la excreción normal sea simplemente la mitad de la de 24h⁷².

Por ello, la principal limitación de este método de recogida es la menor cantidad de estudios previos que la valoren. No obstante, para el propósito de esta tesis se ha considerado como el método de recogida óptimo, ya que se dispondrá de un grupo control de pacientes sanos que actuará como referencia.

7.5. Otras variables con influencia en la valoración del riesgo litógeno:

En este apartado se analizarán las distintas variables epidemiológicas que pueden influir de alguna manera en el riesgo litógeno o en los niveles de los distintos factores promotores o inhibidores de la litiasis, a fin de controlar el potencial efecto confusor de los mismos.

Sexo: En adultos está bien reconocida la mayor incidencia de litiasis en los hombres con respecto a las mujeres, con una ratio que varía desde 1,15:1 hasta 2,5:1⁷⁵. En cambio, en la edad pediátrica dicha asociación no está tan clara, describiéndose igualdad entre sexo o una cierta predominancia de varones, con una ratio niño/niña como mucho de 1,2:1⁵¹. Conviene también decir que no se han detectado diferencias en función del sexo para ninguno de los parámetros bioquímicos que se analizarán, remitiéndose a la bibliografía referenciada previamente al exponer cada uno de ellos.

Antecedentes familiares: En el riesgo de padecer litiasis existe un franco componente familiar. Así, entre el 50% y el 80% de los niños litiásicos refiere tener antecedentes familiares de la misma enfermedad²⁰, la mayoría de ellos en parientes de primer grado²⁴.

No existen muchos estudios dedicados a valorar el componente hereditario de las distintas alteraciones metabólicas descritas, pero se ha descrito asociación familiar en la calciuria, la citraturia y, quizá, la fosfaturia, pero no en el resto de parámetros^{25,76,77}. Conviene destacar que estos estudios realizan análisis estadísticos específicos para estudiar la influencia de la dieta en estos hallazgos, descartando que la asociación se deba en realidad a unos hábitos alimenticios compartidos entre padres e hijos.

Raza: la raza se ha asociado a algunas diferencias en la composición urinaria, de las cuales la más clara y bien documentada es la existencia de una menor calciuria en la raza negra que en la raza blanca⁷⁸, población en la que también se ha descrito una menor citraturia, potasuria y fosfaturia⁷⁹. En general, se acepta que la etnia es un factor determinante en la composición de la litiasis que presentará un paciente, hecho vinculado en gran parte a las diferencias en la alimentación aunque también a diferencias a nivel genético⁸⁰. Es relevante mencionar que la población a estudio en este trabajo se compone principalmente de pacientes caucásicos e hispanos, de los que se han descrito características bioquímicas urinarias similares⁸¹.

Edad y somatometría: el efecto de la edad sobre la excreción de los solutos que se van a analizar es lógico: a mayor tamaño corporal, mayores serán sus niveles cuando nos referimos a ellos en términos absolutos. Por ello, se suele contemplar algún tipo de ajuste, expresándose la excreción en función del peso o de la superficie corporal, que para este trabajo se calculará siguiendo la fórmula de Mosteller⁸² por ser la más extendida.

Obesidad: el aumento de la obesidad también ha sido señalado como uno de los factores que posiblemente aumenten la prevalencia de litiasis, hecho demostrado en estudios en pacientes adultos. Esta asociación no se ha comprobado con la misma fuerza en la edad pediátrica, ya que aunque algunos estudios encuentran asociación entre un índice de masa corporal elevado y la urolitiasis^{37,83}, la mayoría de trabajos, incluidos aquellos diseñados para estudiar específicamente este punto, la desmienten^{27, 84, 85}.

8. Material y métodos

8.1. **Diseño del estudio:** estudio descriptivo observacional transversal.

8.2. **Población a estudio:** pacientes de 5 a 14 años del Área VIII del Servicio Murciano de Salud (Área del Mar Menor).

8.3. **Muestra:**

- Grupo de pacientes enfermos: pacientes asmáticos, considerados como tal en base a las directrices establecidas por la Global Initiative for Asthma (GINA) ⁸⁶, que acuden a Consultas Externas de Neumología del Hospital de los Arcos del Mar Menor para control de su enfermedad. Según esta guía se considerará asmático aquel paciente que cumpla los siguientes requisitos:
 - Hallazgo en al menos una ocasión durante el proceso diagnóstico de FEV1 bajo, con ratio FEV1/FVC disminuido. El valor normal en niños es de más de 0.9.
 - Que se haya documentado que la variación en la función pulmonar del paciente es superior a la de la población sana:
 - FEV1 aumenta más del 12% o más del 12% del valor predicho tras inhalar un broncodilatador (respuesta broncodilatadora positiva).
 - Variabilidad diurna media del PEF >13%.
 - FEV1 aumenta más del 12% o más del 12% del valor predicho tras 4 semanas de tratamiento antiinflamatorio.
- Grupo de pacientes no asmáticos: pacientes no asmáticos que reciban atención médica en el Área de Salud VIII del Sistema Murciano de Salud.

Criterios de inclusión:

1. Edad comprendida entre 5 y 13 años al momento del reclutamiento.
2. Raza caucásica o latina.

Criterios de exclusión:

1. Existencia de otras enfermedades, ya sea pasadas o activas, que puedan alterar los parámetros urinarios analizados, a criterio del Investigador Principal del estudio (se valorará individualmente cada caso).
3. Antecedentes familiares de enfermedad litiásica.
4. Ausencia de continencia urinaria nocturna.
5. Hermano participante en el estudio.

8.4. Cálculo del tamaño muestral:

Para el cálculo del tamaño muestral del estudio resulta complicado establecer qué se entendería como una diferencia “clínicamente relevante”. En efecto, aunque cualquier diferencia resultaría de interés desde el punto de vista académico y de la investigación del asma, para que una diferencia sea relevante desde el punto de vista asistencial se requiere que tenga la suficiente entidad como para considerar que realmente puede dar lugar a un aumento en la prevalencia de litiasis a largo plazo, siendo este dintel difícil de delimitar.

Asimismo, existen pocos artículos que establezcan los valores de referencia para estos parámetros en orina de 12h y, de hecho, las distintas sobresaturaciones (objetivo principal del estudio) no han sido nunca estudiadas en este formato, ni en niños ni en adultos. Se dispone, por lo tanto, de muy poca bibliografía que permita estimar la varianza de las variables que pretendemos medir.

Por todo ello, para el cálculo del tamaño muestral se ha considerado de forma arbitraria que el número de pacientes óptimo será aquel que permita encontrar una diferencia de al menos un 50% del valor de la desviación estándar de cada variable. Se ha tomado esta referencia tras comprobar que las orinas de los pacientes litiasicos tienen valores de los parámetros a estudio varias veces superior a este dintel.

Además, este trabajo se ha ideado desde el punto de vista de un estudio piloto, con la intención de establecer si existen diferencias en la composición urinaria empleando para ello un presupuesto y una muestra de pacientes reducida. Es por este motivo que la hipótesis de partida considera que la sobresaturación urinaria de los pacientes asmáticos será “superior”, y no “diferente”, a fin de utilizar un contraste de hipótesis con un error unilateral establecido en el 95%. La potencia será del 80% según el estándar habitual.

En definitiva, para el cálculo del tamaño muestral se ha utilizado la siguiente fórmula:

$$n_c = n_e = \frac{2 * S^2}{D^2} * (Z_\alpha + Z_\beta)^2$$

donde $D = S * 0,5$, por lo que la S del numerador y denominador se simplificarían, y donde a Z_α se asigna un valor de 1,65 y a Z_β de 0,84.

Con los parámetros anteriormente descritos, el tamaño muestral debería ser de 100 pacientes (50 pacientes asmáticos y 50 pacientes sanos). Se ha descrito que entre un 10%⁸⁷ y un 20%⁸⁸ de las muestras de 24h están mal recogidas y no son utilizables, por lo que prevén unas pérdidas de un 20%, aunque la orina de 12h tiene una recolección más sencilla y es posible que el porcentaje sea menor. Por ello, será necesario obtener las

muestras de 60 pacientes asmáticos y 60 pacientes sanos. De la misma manera, se estima arbitrariamente que un 30% de los pacientes reclutados no aportarán finalmente la muestra, por lo que **se deberá reclutar a 78 pacientes sanos y 78 pacientes asmáticos.**

8.5. Procedimiento de recogida:

Se solicitará a los pacientes incluidos que aporten una muestra de orina de 12h para su análisis. El procedimiento de recolección será el siguiente:

1. Se solicitará que el paciente no ingiera determinados alimentos litógenos (lácteos como la leche, yogur, natillas, queso o helados, bebidas distintas al agua como zumos o refrescos azucarados, espinacas ni chocolate) durante el día previo a la recogida de la muestra.
2. El paciente orinará a las 19:00-20:00h el día que proceda a su recolección, tirando esta primera orina.
3. A partir de entonces y hasta las 7:00-8:00h del día siguiente el paciente orinará siempre en el bote, incluyendo en este una última micción que efectuará a las 12h de la primera.
4. Durante todo el procedimiento y siempre que sea posible mantendrá la orina en el refrigerador, a 4-6°C.
5. Entregará la orina en la Secretaría de Consultas Externas de Pediatría el mismo día que termine su recolección.

8.6. Variables a estudio:

Para considerar válida una muestra de orina esta deberá contener entre 7.5 y 12.5 miligramos de creatinina por kilo de peso (datos de C. Sáez pendientes de publicar).

En todos los pacientes se registrará:

- Variables demográficas: NHC, fecha de nacimiento y fecha de recolección.
 - o Variable cualitativa dicotómica: sexo.
 - o Variables cuantitativas: peso, talla y edad en años al momento de la recolección. Con estas tres variables se calculará el Índice de Masa Corporal (IMC) y la Superficie Corporal (SC). Todas las variables se anotarán con dos decimales. Se obtendrán también los percentiles de talla e IMC en función de sexo y edad, utilizando las tablas de la OMS de 2007.
- Variables analíticas en orina de 12h: se recogerá volumen urinario, creatinina, sodio, potasio, cloro, magnesio, calcio, fósforo, oxalato, citrato, urea y pH

urinario. Con ello se calculará además la excreción total de solutos en 12h. Todas ellas son variables cuantitativas continuas.

- Mediante los datos anteriores se calculará la sobresaturación urinaria de distintas sales, utilizando para ello el programa JESS Urine Expert. Se recopilarán los valores de ratio de sobresaturación de oxalato de calcio, oxalato de calcio monohidrato, oxalato de calcio dihidrato, brushita, hidroxiapatita, octacalcio fosfato, octacalcio fosfato hidratado, ácido úrico, ácido úrico dihidrato y fosfato de calcio. Todas ellas son variables cuantitativas continuas.
- En los pacientes sanos se registrará el motivo por el cual se está siguiendo en Consultas Externas, en forma de variable cualitativa nominal.
- En los pacientes asmáticos se registrará, además: escalón terapéutico (ver tabla a continuación), fármacos empleados, comorbilidades y si la enfermedad está controlada o no, considerándose como no controlada cuando haya sido preciso aumentar la medicación de mantenimiento en la visita en la cual se ha aportado la muestra orina. El escalón terapéutico será cualitativa ordinal mientras que el resto serán cualitativas nominales, exceptuando el grado de control de la enfermedad, que será cualitativa dicotómica.

	Escalón 1	Escalón 2	Escalón 3	Escalón 4	Escalón 5
Opción preferida		ICS a dosis bajas	ICS dosis bajas + B2 agonistas de acción larga (LABA)	ICS dosis medias/altas + LABA	Añadir a lo anterior anti-IgE (omalizumab)
Opción alternativa	Corticoides inhalados (ICS) a dosis bajas	Antagonistas del receptor de los leucotrienos (ATRL)	ICS a dosis medias o ICS a dosis bajas + ATRL	ICS dosis medias/altas + ATRL	Añadir dosis bajas de corticoides orales.
En todos los pacientes se pueden asociar, además, fármacos para el control de comorbilidades (antihistamínicos en la rinoconjuntivitis alérgica, emolientes o corticoides tópicos en la dermatitis atópica...)					
Figura 3 – Escalones terapéuticos del asma propuestos por la GINA ⁸⁶					

La GINA define las dosis bajas, medias y elevadas de ICS de la siguiente manera:

- Budesónida: dosis baja, media y alta: pacientes 5-11 años: 100-200, >200-400 y >400 mcg. Pacientes >11 años: 200-400, 400-800 y >800 mcg.
- Fluticasona propionato: dosis baja, media y alta: pacientes 5-11 años: 100-200, >200-400 y >400 mcg. >11 años: 100-250, 250-500 y >500 mcg.

9. Plan de trabajo:

- Enero de 2019 a mayo de 2019: diseño y planificación del estudio.
- Junio de 2019 a diciembre de 2019: fase de reclutamiento.
- Enero de 2020 a marzo de 2020: fase de recolección de datos.
- Marzo de 2020 a junio de 2020: fase de análisis e interpretación de datos.
- Septiembre de 2020: fecha estimada de lectura de tesis doctoral.

- **Fase de reclutamiento:**

El investigador principal mantendrá una entrevista con cada paciente candidato a ser incluido en el estudio. Durante la misma se revisará el historial médico para asegurar su idoneidad. Asimismo, se explicará el objetivo del trabajo, la forma de recoger correctamente la muestra de orina y se resolverán las dudas que puedan surgir. En caso de que se acepte participar en el estudio, se entregará un bote para la recogida de orina, una copia del consentimiento informado (Anexo 2) que deberá devolver firmado al aportarla y una hoja informativa con las instrucciones por escrito (Anexo 1).

Una vez recogida la muestra de orina, el paciente la entregará en la Secretaría de Consultas Externas de Pediatría del Hospital Universitario de los Arcos del Mar Menor, donde las recogerá el Investigador Principal. Se procederá a cuantificar su volumen mediante pesado de la muestra y se determinará su pH mediante el pHmetro de la unidad. Posteriormente se entregará al Servicio de Laboratorio del Hospital Universitario de los Arcos junto con la petición de los distintos parámetros a analizar.

Se hará un seguimiento a los pacientes reclutados durante la evolución del estudio, con la posibilidad de que se contacte con ellos telefónicamente en aquellos casos en los que no aporten la orina en la siguiente revisión programada en las Consultas de Pediatría, a fin de solicitar su colaboración y recordarles el procedimiento de recogida adecuado.

- **Fase de recolección de datos:**

Una vez analizada la muestra de orina, los resultados serán introducidos por el investigador en una tabla de Excel. Los datos a introducir serán: sexo, si es paciente asmático o sano, peso y talla. Se introducirán además los distintos parámetros analizados: diuresis en mililitros, pH, el calcio, fósforo, oxalato, ácido úrico, citrato y magnesio en miligramos por decilitro y sodio, potasio y cloro en miliequivalentes por litro. En base a estos parámetros Excel calculará automáticamente el IMC y la superficie corporal, y percentilará peso, talla e IMC. También calculará la excreción de los distintos solutos en forma de miligramos o miliequivalentes (según proceda) por kilo de peso en 12h o de miligramos o miliequivalentes por metro cuadrado de superficie corporal en 12h.

En los pacientes asmáticos se revisará el informe correspondiente a la atención en Consultas Externas del día que se aportó la orina, y se registrará el escalón terapéutico, la presencia de comorbilidades, los fármacos utilizados (una columna independiente para cada fármaco posible) y la presencia de comorbilidades (una columna independiente para cada comorbilidad), así como si el asma se encontraba controlada o no en función de la necesidad de modificar el tratamiento, tal y como se ha explicado previamente.

A continuación, se introducirá en el programa JESS Urine Expert los valores de los distintos solutos, a fin de que calcule los valores de sobresaturación correspondientes, y se pasarán a la tabla de Excel.



10. Análisis de datos:

Para el análisis de datos se utilizará el programa SPSS de la empresa IBM, en su versión 26.0.

1. Análisis descriptivo general de la muestra, buscando diferencias generales que puedan alterar la comparación de los resultados (diferencias de sexo, edad, peso, talla o IMC).
2. Ajustar la excreción de los distintos solutos en orina de 12h según medida antropométrica. Inicialmente se valorará la creatinina, que se ajustará según peso y se evaluará la gráfica en busca de si la distribución sugiere un exceso de muestras con recogidas inferiores o superiores a las esperadas, que se intuirá en caso de que veamos un aumento de casos en los extremos de la curva. Se revisará especialmente el acúmulo de pacientes en el rango bajo, por si pudiese tratarse de pacientes con IMC elevados (la creatinuria depende principalmente de la masa muscular). En caso de que esta tendencia se aprecie, se procederá a ajustar según superficie corporal y se volverá a valorar la curva para ver si dicha alteración persiste o se corrige. Tras comparar los resultados de ambos gráficos se decidirá si se utiliza la corrección según peso o según superficie corporal.
3. Se utilizará la prueba de Shapiro-Wilk en todas las variables continuas para determinar si se puede asumir su normalidad.
4. Se establecerán los valores de normalidad poblacional, utilizando para ello las medias y desviaciones estándar de los parámetros en el grupo de pacientes sanos. Se establecerá también el dintel a partir del cual se considera anormal un valor (percentil 95 para aquellos casos en los que la anormalidad se encuentre en una excreción elevada y percentil 5 para aquellos casos en los que se encuentre en una excreción disminuida).
5. Se analizará la relación entre el volumen urinario y los distintos solutos litógenos, utilizando para ello la p de Pearson o la Rho de Spearman y el análisis de correlación lineal. En caso de encontrarse correlaciones que se juzguen como nulas o poco relevantes, se asumirá la independencia de estos solutos con respecto al volumen urinario. Se procederá entonces a calcular de nuevo todos los valores de sobresaturación con el programa JESS Urine Expert utilizando para cada paciente la misma excreción de solutos pero variando el volumen urinario, que se situará de forma arbitraria en 500 mililitros por metro cuadrado. Este procedimiento se llevará a cabo tras asumir que la excreción de solutos habría sido la misma con

independencia del agua ingerida o evaporada, y con la finalidad de eliminar diferencias en la sobresaturación atribuibles no sólo a la toma de líquidos, sino también al calor o humedad ambiental, que puede variar mucho dependiendo del mes del año en que se haya recogido la muestra (se realizará también un gráfico analizando la diuresis en función del mes del año).

6. Se analizarán posibles relaciones entre la excreción de distintos solutos utilizando p de Pearson o Rho de Spearman y correlación lineal, dado que todas las variables son continuas. Aunque se harán comparaciones entre todos ellos, se valorará con especial interés: natriuria y calciuria, potasuria y citraturia, pH y citraturia, pH y calciuria, urea y calciuria, urea y citraturia, urea y pH, potasio y pH, magnesio y pH, potasio + magnesio y pH, por ser las que infieren características de la dieta.
7. Se procederá a valorar diferencias en todos los parámetros litiásicos analizados entre el grupo de pacientes sanos y asmáticos. Puesto que todos los parámetros litiásicos son variables continuas, se utilizará en todos los casos la t de Student para muestras independientes, utilizando el valor según el test de Levene. En caso de que se detecten variables con distribuciones no normales, se utilizará la U de Mann-Whitney.
8. En aquellos casos en los que se detecten diferencias, se valorará si previamente se ha encontrado alguna relación con otra variable, con especial interés en aquellas que infieren características de la dieta. En caso de haber sido así, se utilizará regresión lineal múltiple para establecer si las diferencias pueden ser atribuibles a una interferencia de la dieta.
9. Mediante regresión lineal múltiple se intentará obtener ecuaciones que el valor de la sobresaturación que se obtendría con el programa JESS Urine Expert, a fin de que no sea imprescindible dicho programa para poder calcular tales parámetros.
10. Se dividirá el grupo de asmáticos en función de sus distintas variables intragrupo (control de la enfermedad, escalón de tratamiento, comorbilidades) y se analizarán las diferencias en los distintos valores entre ellos. En caso de variables que comparen tres o más grupos se utilizará ANOVA o, más probablemente, la prueba de Kruskal-Wallis dado el escaso número de que constarán los subgrupos. En caso de dos o más grupos se utilizará la t de Student para muestras independientes o, en caso de muestra pequeña o no poder asumir normalidad, la U de Mann-Whitney.
11. Se describirán y analizarán los resultados obtenidos.

11. Dificultades y limitaciones:

- **Dificultades:** la principal dificultad radicará en conseguir que los pacientes reclutados aporten la muestra. Aunque indolora, la orina de 12h no deja de ser un procedimiento molesto al precisar que se esté pendiente de ella durante un período relativamente largo de tiempo. Por ello, es posible que algunos pacientes finalmente no aporten la muestra o que la aporten mal recogida, con muestras incompletas.
- **Limitaciones del estudio:**
 - Varios apartados del estudio se basan en suposiciones que no han sido científicamente comprobadas hasta la fecha, como por ejemplo que la orina de 12h tiene una menor influencia de la dieta. En cualquier caso, sí que existen estudios que describen una buena correlación de la orina de 24 con la de 12h, por lo que utilizar esta última ofrecería resultados similares a utilizar la primera.
 - La orina estandarizada utiliza el supuesto de que la excreción de solutos no varía en función de la diuresis, cuando es posible que algunos de ellos, como la natriuria o la calciuria, guarden algún tipo de relación, aunque no se ha encontrado ningún artículo previo que haya detectado esta asociación.
 - La decisión de si una muestra de orina ha sido adecuadamente recogida se basará en que la creatinuria se encuentre entre unos valores determinados. Aunque estos valores son aceptados universalmente en la comunidad científica y se emplean de forma habitual, hay que decir que originalmente fueron determinados de forma arbitraria y que no se basaron en estudios que ofrecieran garantías absolutas de que la muestra había sido perfectamente recogida. Es por ello que, utilizando estos estándares, siempre corremos el riesgo de aceptar muestras mal recogidas o de rechazar muestras adecuadamente recolectadas.
 - El estudio será incapaz de detectar diferencias inferiores a las previstas, sin poder descartar que estas diferencias puedan tener algún tipo de relevancia clínica.

12.Aspectos éticos:

Se contempla la posibilidad de que en algún momento se detecte algún paciente con unos parámetros urinarios que sugieran una patología subyacente. Los resultados de los análisis deberán ser examinados por un médico con experiencia en su interpretación y con la capacidad de detectar estas enfermedades. En caso de presentarse tal situación, se garantiza la posibilidad de un estudio diagnóstico y tratamiento al participante si procede.

Asimismo, el presente trabajo se ajusta a todos los principios éticos y legales vigentes en el Estado Español, incluyendo la obtención del Consentimiento Informado (Anexo 2). A tal fin, el diseño del estudio ha sido valorado y aprobado por un Comité de Ética de la Investigación (Anexo 3).

13.Utilidad práctica de los resultados:

El principal resultado del estudio será la posibilidad de establecer si existen diferencias en la orina de los pacientes asmáticos. Cualquier diferencia encontrada será tributaria de un estudio posterior más profundo para establecer su causa.

No obstante, es de destacar que este trabajo se considera el punto de partida para una línea de investigación futura. En caso de que se concluya que las orinas de los niños sanos y asmáticos no es distinta, ambas se mezclarán para mejorar la estimación de los parámetros de normalidad poblacionales.

En cualquier caso, del estudio se derivarán unos valores de normalidad para la excreción de solutos de 12h, así como los valores de normalidad de la sobresaturación urinaria para un gran número de sales. Este último punto de especial interés, al ser unos parámetros no estudiados ni publicados previamente. En el futuro se pretende utilizar estos datos en un estudio para determinar, entre otros, la influencia de la dieta en la orina de 12h, a fin de proponer este método o bien como un sustituto de la orina de 24h o bien como un complemento a ésta en el análisis habitual de los pacientes litiásicos.

Es de destacar especialmente el concepto de los valores de sobresaturación con volumen estandarizado, concepto cuya utilidad se pretende investigar e intentar demostrar en el futuro.

También se intentará establecer la relación existente entre distintos parámetros urinarios, con la finalidad de entender mejor las relaciones existentes entre ellos y de inferir posibles actuaciones que modifiquen el riesgo litógeno de los pacientes.

14. Costes:

Concepto	Coste por unidad	Cantidad	Total
Análisis de orina	21€	156	3276€
Bote de recogida	0.4€	156	62,4€
Licencia JESS Urine Expert	200€	1	200€
Congreso Nefrología 2020	1000€	1	1000€
Total			4538,4€

Figura 4 – Estadillo de estimación de costes

Hay que resaltar que, a excepción de los costes derivados del trabajo del personal de laboratorio, que ya se encuentran incluidos en el precio del análisis de orina, todo el trabajo lo va a efectuar el Investigador Principal, por lo que no será preciso contratar a terceras personas.



15. Bibliografía:

1. Sas DJ, Hulsey TC, Shatat IF, Orak JK. Increasing Incidence of Kidney Stones in Children Evaluated in the Emergency Department. *J Pediatr.* julio de 2010;157(1):132-7.
2. Dwyer ME, Krambeck AE, Bergstralh EJ, Milliner DS, Lieske JC, Rule AD. Temporal Trends in Incidence of Kidney Stones Among Children: A 25-Year Population Based Study. *J Urol.* julio de 2012;188(1):247-52.
3. Routh JC, Graham DA, Nelson CP. Epidemiological trends in pediatric urolithiasis at United States freestanding pediatric hospitals. *J Urol.* septiembre de 2010;184(3):1100-4.
4. Bush NC, Xu L, Brown BJ, Holzer MS, Gingrich A, Schuler B, et al. Hospitalizations for Pediatric Stone Disease in United States, 2002–2007. *J Urol.* marzo de 2010;183(3):1151-6.
5. Hernandez JD, Ellison JS, Lendvay TS. Current Trends, Evaluation, and Management of Pediatric Nephrolithiasis. *JAMA Pediatr.* 1 de octubre de 2015;169(10):964.
6. Makosiej R, Czkwianianc E, Niedworok M, Małecka-Panas E. [Risk of lithiasis and urolithiasis in children with unspecific inflammatory bowel disease]. *Pol Merkur Lekarski.* mayo de 2007;22(131):410-3.
7. Sears MR. Trends in the prevalence of asthma. *Chest.* 1 de febrero de 2014;145(2):219-25.
8. Kartha GK, Li I, Comhair S, Erzurum SC, Monga M. Co-occurrence of asthma and nephrolithiasis in children. *PLoS One.* 2017;12(1):1-8.
9. Blomen LJM, Bijvoet OLM. Physicochemical considerations in relation to urinary stone formation. *World J Urol.* agosto de 1983;1(3):119-25.
10. Coe FL, Evan AP, Worcester EM, Lingeman JE. Three pathways for human kidney stone formation. *Urol Res.* 22 de junio de 2010;38(3):147-60.
11. Epidemiology of and risk factors for nephrolithiasis in children [Internet]. [citado 4 de octubre de 2017]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-and-risk-factors-for-nephrolithiasis-in-children?source=search_result&search=piedras&selectedTitle=4~150
12. Kirejczyk JK, Porowski T, Filonowicz R, Kazberuk A, Stefanowicz M, Wasilewska A, et al. An association between kidney stone composition and urinary metabolic disturbances in children. *J Pediatr Urol.* febrero de 2014;10(1):130-5.
13. Curhan GC, Taylor EN. 24-H Uric Acid Excretion and the Risk of Kidney Stones. *Kidney Int.* 2008;73(4):489-96.
14. Basavaraj DR, Biyani CS, Browning AJ, Cartledge JJ. The Role of Urinary Kidney Stone Inhibitors and Promoters in the Pathogenesis of Calcium Containing Renal Stones {A figure is presented}. *EAU-EBU Update Series.* 2007.
15. Robertson WG, Peacock M, Nordin BE. Activity products in stone-forming and non-

- stone-forming urine. *Clin Sci.* junio de 1968;34(3):579-94.
16. Robertson WG. Kidney models of calcium oxalate stone formation. *Nephron Physiol.* 2004;98(2):p21-30.
 17. Lonsdale K. Epitaxy as a growth factor in urinary calculi and gallstones. *Nature.* 6 de enero de 1968;217(5123):56-8.
 18. Milliner DS, Murphy ME. Urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clin Proc.* marzo de 1993;68(3):241-8.
 19. Hoppe B, Hoppe B, Hesse A. Metabolic disorders and molecular background of urolithiasis in childhood. *Scanning Microsc.* 1999;13(3):267-80.
 20. Alpay H, Ozen A, Gokce I, Biyikli N. Clinical and metabolic features of urolithiasis and microlithiasis in children. *Pediatr Nephrol.* 15 de noviembre de 2009;24(11):2203-9.
 21. Peres LAB, Langer SS, Schmidt RC, Nacke RAB, Francescon PVM, Almeida RC De, et al. Nephrolithiasis in pediatric patients: metabolic and anatomical investigation. *J Bras Nefrol 'orgão Of Soc Bras e Latino-Americana Nefrol.* 2011;33(1):50-4.
 22. Coe FL. Hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int.* 1978;13:418-26.
 23. Butani L, Kalia A. Idiopathic hypercalciuria in children?how valid are the existing diagnostic criteria? *Pediatr Nephrol.* 1 de junio de 2004;19(6):577-82.
 24. Spivacow FR, Negri AL, Del Valle EE, Calviño I, Fradinger E, Zanchetta JR. Metabolic risk factors in children with kidney stone disease.
 25. Sáez-Torres C, Grases F, Rodrigo D, María García-Raja A, Gómez C, Frontera G. Risk factors for urinary stones in healthy schoolchildren with and without a family history of nephrolithiasis.
 26. Miller LA, Stapleton FB. Urinary volume in children with urolithiasis. *J Urol.* abril de 1989;141(4):918-20.
 27. Saitz TR, Mongoue-Tchokote S, Sharadin C, Giel DW, Corbett S, Kovacevic L, et al. 24 Hour urine metabolic differences between solitary and multiple stone formers: Results of the Collaboration on Urolithiasis in Pediatrics (CUP) working group. *J Pediatr Urol.* 20 de abril de 2017;
 28. DeFoor W, Minevich E, Jackson E, Reddy P, Clark C, Sheldon C, et al. Urinary Metabolic Evaluations in Solitary and Recurrent Stone Forming Children. *J Urol.* junio de 2008;179(6):2369-72.
 29. Brikowski TH, Lotan Y, Pearle MS. Climate-related increase in the prevalence of urolithiasis in the United States. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 15 de julio de 2008;105(28):9841-6.
 30. Pérez JAH, Palmes M de la PP, Ferrer JFL, Urdangarain OO, Nuñez AB. Renal colic at emergency departments. Epidemiologic, diagnostic and etiopathogenic study. *Arch Esp Urol.* abril de 2010;63(3):173-87.
 31. Soucie JM, Coates RJ, McClellan W, Austin H, Thun M. Relation between geographic

- variability in kidney stones prevalence and risk factors for stones. *Am J Epidemiol.* 1 de marzo de 1996;143(5):487-95.
32. Trinchieri A, Maletta A, Lizzano R, Marchesotti F. Potential renal acid load and the risk of renal stone formation in a case-control study. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67:155(10):1077.
 33. Taylor EN, Curhan GC. Fructose consumption and the risk of kidney stones. *Kidney Int.* enero de 2008;73(2):207-12.
 34. Bingham SA. Urine Nitrogen as a Biomarker for the Validation of Dietary Protein Intake. *J Nutr.* 2003;133(3):921S-924S.
 35. Konstantinides FN. Nitrogen Balance Studies in Clinical Nutrition. *Nutr Clin Pract.* octubre de 1992;7(5):231-8.
 36. Kovacević L, Kovacević S, Smoljanić Z, Peco-Antić A, Kostić N, Gajić M, et al. [Sodium excretion in children with lithogenic disorders]. *Srp Arh Celok Lek.* 126(9-10):321-6.
 37. Bergsland KJ, Coe FL, White MD, Erhard MJ, DeFoor WR, Mahan JD, et al. Urine risk factors in children with calcium kidney stones and their siblings. *Kidney Int.* junio de 2012;81(11):1140-8.
 38. Canada C. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Report of a joint technical meeting convened by WHO and the Government of. 2010;
 39. Ghazali S, Barratt TM. Urinary excretion of calcium and magnesium in children. *Arch Dis Child.* 1 de febrero de 1974;49(2):97-101.
 40. Kok DJ, Iestra JA, Doorenbos CJ, Papapoulos SE. The effects of dietary excesses in animal protein and in sodium on the composition and the crystallization kinetics of calcium oxalate monohydrate in urines of healthy men. *J Clin Endocrinol Metab.* octubre de 1990;71(4):861-7.
 41. Osorio A V, Alon US. The relationship between urinary calcium, sodium, and potassium excretion and the role of potassium in treating idiopathic hypercalciuria. *Pediatrics.* octubre de 1997;100(4):675-81.
 42. Meschi T, Maggiore U, Fiaccadori E, Schianchi T, Bosi S, Adorni G, et al. The effect of fruits and vegetables on urinary stone risk factors. *Kidney Int.* 2004;66:2402-10.
 43. Gleeson MJ, Thompson AS, Mehta S, Griffith DP. Effect of unprocessed wheat bran on calciuria and oxaluria in patients with urolithiasis. *Urology.* marzo de 1990;35(3):231-4.
 44. Kovacevic L, Wolfe-Christensen C, Edwards L, Sadaps M, Lakshmanan Y. From Hypercalciuria to Hypocitraturia—A Shifting Trend in Pediatric Urolithiasis? *J Urol.* octubre de 2012;188(4):1623-7.
 45. Zuckerman JM, Assimios DG. Hypocitraturia: Pathophysiology and Medical Management. *Rev Urol [Rev Urol.* 2009;134:11(33).
 46. Chow K, Dixon J, Gilpin S, Kavanagh JP, Rao PN. Citrate inhibits growth of residual fragments in an in vitro model of calcium oxalate renal stones. *Kidney Int.* mayo de

- 2004;65(5):1724-30.
47. KOK D. Excessive crystal agglomeration with low citrate excretion in recurrent stone-formers. *Lancet*. mayo de 1986;327(8489):1056-8.
 48. Berg C, Tiselius HG. The effects of citrate on hydroxyapatite induced calcium oxalate crystallization and on the formation of calcium phosphate crystals. *Urol Res*. 1989;17(3):167-72.
 49. Sheng X, Jung T, Wesson JA, Ward MD. From The Cover: Adhesion at calcium oxalate crystal surfaces and the effect of urinary constituents. *Proc Natl Acad Sci*. 11 de enero de 2005;102(2):267-72.
 50. Yang D, Tiselius H-G, Lan C, Chen D, Chen K, Ou L, et al. Metabolic disturbances in Chinese children with urolithiasis: a single center report. *Urolithiasis*. 10 de junio de 2017;45(3):285-90.
 51. Issler N, Dufek S, Kleta R, Bockenhauer D, Smeulders N, Van 't Hoff W. Epidemiology of paediatric renal stone disease: a 22-year single centre experience in the UK. *BMC Nephrol*. 2017;18.
 52. Fellstrom B, Danielson BG, Karlstrom B, Lithell H, Lj 'unghall S, Vessby DB, et al. The influence of a high dietary intake of purine-rich animal protein on urinary urate excretion and supersaturation in renal stone disease. *Clin Sci*. 1983;64.
 53. Robertson WG, Heyburn PJ, Peacock M, Hanes FA, Swaminathan R. The effect of high animal protein intake on the risk of calcium stone-formation in the urinary tract. *Clin Sci (Lond)*. septiembre de 1979;57(3):285-8.
 54. Coe FL, Moran E, Kavalich AG. The contribution of dietary purine over-consumption to hyperpuricosuria in calcium oxalate stone formers. *J Chronic Dis*. diciembre de 1976;29(12):793-800.
 55. Brzica H, Breljak D, Burckhardt BC, Burckhardt G, Sabolić I. Oxalate: From the Environment to Kidney Stones. *Arch Ind Hyg Toxicol*. 2013;64(4):609-30.
 56. Massey LK. Food Oxalate: Factors Affecting Measurement, Biological Variation, and Bioavailability. 2000;5000.
 57. Massey LK, Roman-Smith H, Sutton RA. Effect of dietary oxalate and calcium on urinary oxalate and risk of formation of calcium oxalate kidney stones. *J Am Diet Assoc*. agosto de 1993;93(8):901-6.
 58. Rodgers A. Effect of cola consumption on urinary biochemical and physicochemical risk factors associated with calcium oxalate urolithiasis. *Urol Res*. 1999;27(1):77-81.
 59. Odvina C V. Comparative value of orange juice versus lemonade in reducing stone-forming risk. *Clin J Am Soc Nephrol*. 11 de noviembre de 2006;1(6):1269-74.
 60. Ubetagoyena Arrieta M, Corera Casty MN, Saenz De Jubera JM, González Hospitaler MT, Trapote RA, Pérez-Yarza EG. Evaluación del perfil de riesgo litógeno en niños con litiasis renal.

61. Ha YS, Tchey DU, Kang HW, Kim YJ, Yun SJ, Lee SC, et al. Phosphaturia as a promising predictor of recurrent stone formation in patients with urolithiasis. *Korean J Urol.* 2010;
62. Barril-Cuadrado G, Puchulu MB, Sánchez-Tomero JA. Tablas de ratio fósforo/proteína de alimentos para población española. Utilidad en la enfermedad renal crónica. 2013;33(3):362-71.
63. Baumann JM, Affolter B. From crystalluria to kidney stones, some physicochemical aspects of calcium nephrolithiasis. 2014;
64. Lee ST, Cho H. Metabolic features and renal outcomes of urolithiasis in children. *Ren Fail.* 2 de julio de 2016;38(6):927-32.
65. Werness PG, Brown CM, Smith LH, Finlayson B. EQUIL2: a BASIC computer program for the calculation of urinary saturation. *J Urol.* diciembre de 1985;134(6):1242-4.
66. Pak CYC, Moe OW, Maalouf NM, Zerwekh JE, Poindexter JR. Comparison of Semi-Empirical with Computer-Derived Methods for Estimating Urinary Saturation of Brushite.
67. Defoor W, Asplin J, Jackson E, Jackson C, Reddy P, Sheldon C, et al. Urinary Metabolic Evaluations in Normal and Stone Forming Children.
68. DeFoor W, Minevich E, Jackson E, Reddy P, Clark C, Sheldon C, et al. Urinary metabolic evaluations in solitary and recurrent stone forming children. *J Urol.* junio de 2008;179(6):2369-72.
69. Sikora P, Zajackowska M, Hoppe B. Assessment of crystallization risk formulas in pediatric calcium stone-formers. *Pediatr Nephrol.* 2009;
70. Lande MB, Varade W, Erkan E, Niederbracht Y, Schwartz GJ. Role of urinary supersaturation in the evaluation of children with urolithiasis. *Pediatr Nephrol.* 17 de abril de 2005;20(4):491-4.
71. Battino BS, DeFOOR W, Coe F, Tackett L, Erhard M, Wacksman J, et al. Metabolic evaluation of children with urolithiasis: are adult references for supersaturation appropriate? *J Urol.* diciembre de 2002;168(6):2568-71.
72. Touitou Y, Auzéby A, Camus F, Djeridane Y. Twenty-four-hour profiles of urinary excretion of calcium, magnesium, phosphorus, urea, and creatinine in healthy prepubertal boys. *Clin Biochem.* 2010;
73. Robert M, Roux JO, Bourelly F, Boularan AM, Guiter J, Monnier L. Circadian variations in the risk of urinary calcium oxalate stone formation. *Br J Urol.* septiembre de 1994;74(3):294-7.
74. Hinck BD, Ganesan V, Tarplin S, Asplin J, Granja I, Calle J, et al. Endourology and Stones Can a Simplified 12-Hour Nighttime Urine Collection Predict Urinary Stone Risk?
75. Romero V, Akpinar H, Assimos DG. Kidney Stones: A Global Picture of Prevalence,

- Incidence, and Associated Risk Factors Kidney Stones: A Global Perspective. *Rev Urol* [Rev Urol. 2010;1212(23):86-96.
76. Bergsland KJ, Coe FL, White MD, Erhard MJ, Defoor WR, Mahan JD, et al. Urine risk factors in children with calcium kidney stones and their siblings HHS Public Access. *Kidney Int.* 2012;817(11):1140-8.
 77. Dissayabutra T, Kalponkul N, Rattanaphan J, Boonla C, Srisa-Art M, Ungjaroenwathana W, et al. Urinary stone risk factors in the descendants of patients with kidney stone disease.
 78. Bell NH, Yergey AL, Vieira NE, Oexmann MJ, Shary JR. Demonstration of a difference in urinary calcium, not calcium absorption, in black and white adolescents. *J Bone Miner Res.* 3 de diciembre de 2009;8(9):1111-5.
 79. Whalley NA, Moraes MF, Shar TG, Pretorius SS MA. Lithogenic risk factors in the urine of black and white subjects. *Br J Urol.* 1998;82(6):785-90.
 80. N.H.E. H, K.S. P, Y.L. C. Metabolic abnormalities in patients at risk of recurrent urolithiasis: A multi-ethnic asian perspective. *J Endourol.* 2010;24.
 81. R. S, S. C. Asian American kidney stone formers demonstrate unique metabolic risk factors: An analysis of 3 ethnic groups. *J Urol.* 2009;181:4:518-21.
 82. Mosteller RD. Simplified Calculation of Body-Surface Area. *N Engl J Med.* 22 de octubre de 1987;317(17):1098-1098.
 83. Eisner BH, Eisenberg ML, Stoller ML. Influence of Body Mass Index on Quantitative 24-Hour Urine Chemistry Studies in Children With Nephrolithiasis. *J Urol.* septiembre de 2009;182(3):1142-6.
 84. Kim SS, Luan X, Canning DA, Landis JR, Keren R. Association between body mass index and urolithiasis in children. *J Urol.* octubre de 2011;186(4 Suppl):1734-9.
 85. Roddy JT, Ghousheh AI, Christensen MA, Durkee CT. Metabolic evaluation of urolithiasis and obesity in a midwestern pediatric population. *J Urol.* 2014;
 86. Global Initiative For Asthma (GINA). Global Strategy For Asthma Management and Prevention. *Glob Initiat Asthma.* 2017;<http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strat>.
 87. Grimes CA, Baxter JR, Campbell KJ, Riddell LJ, Rigo M, Liem DG, et al. Cross-Sectional Study of 24-Hour Urinary Electrolyte Excretion and Associated Health Outcomes in a Convenience Sample of Australian Primary Schoolchildren: The Salt and Other Nutrients in Children (SONIC) Study Protocol. *JMIR Res Protoc.* 15 de enero de 2015;4(1):e7.
 88. Campino C, Hill C, Baudrand R, Martínez-Aguayo A, Aglony M, Carrasco CA, et al. Usefulness and Pitfalls in Sodium Intake Estimation: Comparison of Dietary Assessment and Urinary Excretion in Chilean Children and Adults. *Am J Hypertens.* octubre de 2016;29(10):1212-7.

16. Anexos



Instrucciones para la recogida de la muestra de orina:

La intención es recoger TODA la orina que el niño haga durante **un período de 12 horas** que incluya la noche. Para ello, le rogamos que siga las siguientes instrucciones:

1. A las 19:00h el niño tiene que hacer pipí **en el lavabo**, aunque no tenga ganas. Esta orina **se desecha**.
2. A partir de entonces el niño tiene que orinar **siempre** en el bote, guardándolo entre medias en el frigorífico, dentro de una bolsa de plástico.
3. A las 7:00h del día siguiente el niño tiene que orinar **por última vez** en el bote.
4. Llevar todo el bote a la U23 (mantenerlo refrigerado si lo lleváis en el turno de noche). **Llevar anotado el peso, la talla y el nombre del niño.**

Rogamos que en la merienda y la cena de ese día el niño no tome lácteos (leche, yogur, natillas, queso, helado), bebidas distintas al agua (zumo de frutas, coca-cola, fanta...), espinacas ni chocolate.

Estudio: Comparación de factores promotores e inhibidores de la litiasis urinaria entre niños asmáticos y no asmáticos.

Por favor, lea atentamente la siguiente hoja de información:

Se le propone la participación en un estudio de investigación que pretende analizar la composición de la orina para determinar los parámetros que contribuyen a que los niños asmáticos tengan mayor probabilidad de presentar piedras en el riñón.

El hecho de que acceda a colaborar en el estudio se considera un acto voluntario y desinteresado, y por este motivo no obtendrá ningún beneficio ni compensación por su participación.

Los parámetros que se determinarán en la analítica de orina que se le realizará no disponen de valores de referencia bien establecidos en niños, por lo que sus resultados no se le comunicarán. No obstante, podríamos ponernos en contacto con usted si en algún momento considerásemos que algún resultado indica la necesidad de realizar más pruebas, que nunca se realizarían como parte del presente estudio.

El nombre o iniciales de su hijo no aparecerá en ningún documento del estudio. Su hijo será identificado exclusivamente por un número. El tratamiento y la cesión de los datos de carácter personal se ajustará a lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal y Real Decreto 1720/2007. De acuerdo con esta ley, usted puede ejercer en cualquier momento su derecho de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al médico responsable de la investigación (Dr. Enjuanes Llovet).

El acceso a la información personal quedará restringido a investigadores y colaboradores del estudio, y si así lo requieren, al Comité Ético de Investigación Clínica que lo ha aprobado, siempre manteniendo la confidencialidad de los datos según la legislación vigente.

Los resultados serán presentados en publicaciones o comunicaciones en congresos científicos. En ningún caso se identificará a su hijo en estas publicaciones.

Este estudio ha sido aprobado por un Comité Ético de Investigación Clínica. Si tiene alguna duda relativa al estudio, por favor, consulte al Médico que le ha propuesto su participación.

Firma de padre/madre/tutor legal

Firma del Investigador

Fecha:

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Investigador principal: Jaume Enjuanes Llovet

Yo _____, con DNI _____ -_ como representante legal (padre/madre/tutor) de _____, he leído la hoja de información situada en el anverso de este documento, he sido informado/a y he podido resolver mis dudas sobre mi participación en el estudio, y comprendo toda la información.

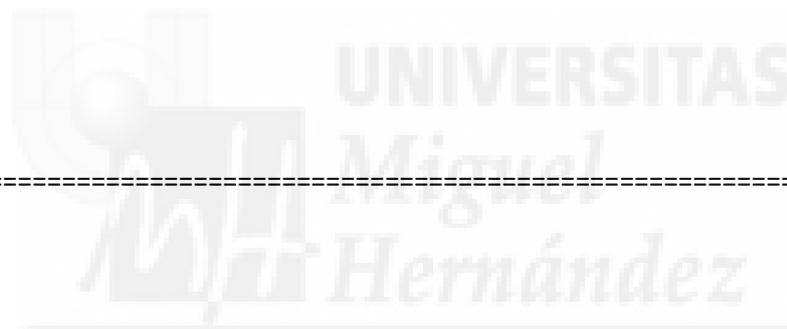
Manifiesto libremente mi conformidad a participar en el estudio, y me encuentro conforme con las condiciones que se me han propuesto. Y para que quede constancia, firmo este documento de consentimiento informado por las dos caras.

Firma de padre/madre/tutor legal

Firma del Investigador

Fecha:

=====



Yo _____, con DNI _____ -_ como representante legal (padre/madre/tutor) de _____, he leído la hoja de información situada en el anverso de este documento y, tras ser informado/a y haber podido resolver mis dudas, y comprendiendo toda la información, **RECHAZO** la participación en el estudio. Y para que quede constancia, firmo este documento por las dos caras.

Firma de padre/madre/tutor legal

Firma del Investigador

Fecha:

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D^a Laly Gómez Sannicolás, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Sta. M^a del Rosell, Áreas II y VIII de Salud del Servicio Murciano de Salud

CERTIFICA QUE,

1º En reunión celebrada del día 21/12/17, acta nº 11/17 ha evaluado la propuesta del Promotor/investigador referida al estudio:

Tipo de estudio:

Cod. Protocolo	Nº EudraCT
PERSEO	No aplica
Comparación de factores promotores e inhibidores de la litiasis urinaria entre niños asmáticos y no asmáticos.	
Versión Protocolo	Versión HIP
Vs 21/12/17	Vs 21/12/17
Promotor	Investigador

Evaluando los aspectos del estudio requeridos por la legislación vigente:

- La realización del estudio en el Área II de salud es pertinente.
- El estudio cumple con los requisitos reglamentarios correspondientes al tipo de estudio.
- El diseño del estudio es adecuado para obtener las conclusiones objetivo del mismo.
- Los criterios de selección y retirada de los sujetos están indicados y son adecuados.
- Requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación a los objetivos del estudio y justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad de los investigadores y los medios disponibles apropiados para llevar a cabo el estudio.
- El grupo control ha sido adecuadamente elegido y es correcto.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiera con el respeto a los postulados éticos.
- Cumplimiento de los preceptos éticos formulados en la orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones.

En base a lo expuesto este comité emite el siguiente dictamen:

INFORME FAVORABLE

Investigador y Centros:

- D. Jaime Enjuanes Llovet

Lo que firmo en Cartagena, 28 de noviembre de 2017.

Fdo.: D^a Laly Gómez Sannicolás

1º EN reunión celebrada del día 21/12/17, acta nº 11/17 se decidió emitir el informe correspondiente al proyecto de Investigación anteriormente referido.

2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en las legislaciones vigentes:

-RD 223/2004 (regulación de Ensayos Clínicos con medicamentos) - Orden SAS 3470/2009 (Directrices sobre estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano, para que la decisión del CEIC sea válida.

3º El CEIC "H. S. M. del Rosell", tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95)

4º La composición actual del CEIC que ha evaluado la propuesta fue la siguiente:

Presidente:	D. Javier Trujillo Santos	Médico Adjunto Servicio Medicina Interna/Infec.
Vicepresidente:	D. José Valverde Molina.	Jefe Sección, Sª Pediatría HULAMM Área VIII)
Secretaria:	Dª Laly Gómez Sannicolás,	Secretaria Unidad Investigación.
Vocales:	D. José M. Bueno Ortiz,	Médico Adjunto Centro de Salud de Fuente Álamo.
	D. Francisco Sánchez Rodríguez	Responsable Farmacia, adscrito a la GAP Área II.
	D. Blas García Rojo	Médico Adjunto Servicio Anestesiología y Reanimación.
	D. Federico Soria Arcos	Médico Adjunto Servicio Cardiología.
	D. José Manuel Allegue Gallego	Médico Adjunto Servicio Medicina intensiva

En el caso de que se evaluara algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

