

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
13 de junio de 2013 (13.06.2013)

W IPO | PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2013/083867 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 31/122 (2006.01) A61P 13/04 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2012/070855

(22) Fecha de presentación internacional:
10 de diciembre de 2012 (10.12.2012)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P201 131 992
9 de diciembre de 2011 (09.12.2011) ES

(71) Solicitantes: **SERVICIO ANDALUZ DE SALUD** [ES/ES]; Avda. de la Constitución, 18, E-41071 Sevilla (ES). **UNIVERSIDAD DE SEVILLA** [—/ES]; Pabellón de Brasil, Pº de las Delicias, s/n, E-41013 Sevilla (ES). **UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA** [ES/ES]; Avenida Medina Azahara, 5, E-14071 Córdoba (ES).

(72) Inventores: **PADILLO RUIZ, Francisco Javier**; Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Campus Hospital Universitario Virgen del Rocío, Avda. Manuel Siurot, s/n, E-41013 Sevilla (ES). **CARRASCO VALIENTE, Julia**; Servicio Andaluz de Salud, Avda. de la Constitución, 18, E-41071 Sevilla (ES). **REQUENA TAPIA, María José**; Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Hospital Universitario Reina Sofía, Avda. Menéndez Pidal s/n, Edificio Consultas Externas, Nivel- 1, E-14004 Córdoba (ES).

(74) Mandatario: **ILLESCAS TABOADA, Manuel**; C/ Recoletos, 13 5º Izda, E-28001 Madrid (ES).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

- con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))
- antes de la expiración del plazo para modificar las reivindicaciones y para ser republicada si se reciben modificaciones (Regla 48.2(h))

(54) Title: PREVENTION AND TREATMENT OF RENAL LESIONS ASSOCIATED WITH KIDNEY STONES IN THE URINARY TRACT

(54) Título : PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS LESIONES RENALES ASOCIADAS A LA LITIASIS RENAL DE LA VÍA URINARIA

(57) Abstract: The invention relates to the use of coenzyme Q-10 and the compositions thereof in the production of a drug for the prevention and treatment of renal lesions associated with stones in the urinary tract.

(57) Resumen: Uso de la Coenzima Q-10 y de sus composiciones en la elaboración de un medicamento para la prevención y el tratamiento de las lesiones renales asociadas a la litiasis de la vía urinaria.



WO 2013/083867 A1

Prevención y tratamiento de las lesiones renales asociadas a la litiasis renal de la vía urinaria.

La presente invención se encuentra dentro del campo de la Medicina y la Farmacia, y se refiere al uso de la Coenzima Q10 y a las composiciones farmacéuticas que comprenden Coenzima Q10 en la elaboración de un medicamento para la prevención y el tratamiento de las lesiones renales asociadas a la litiasis de la vía urinaria, y que administrado previamente a la litotricia extracorpórea, preconditiona y reduce las lesiones asociadas a la aplicación de ondas de choque.

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

La litiasis, una de las afecciones más comunes de la sociedad moderna y de la que se conocen descripciones desde la antigüedad, ha sufrido algunas modificaciones con la occidentalización de la cultura mundial. El sitio de formación de los cálculos se desplazó de las vías urinarias inferiores a las superiores y la enfermedad ha dejado de afectar solamente a los varones para comprometer a ambos sexos con una frecuencia creciente. La enfermedad litiásica es una patología importante en frecuencia, constituyendo tras las infecciones urinarias y la patología prostética, la tercera afección más frecuente en las vías urinarias.

La incidencia de litiasis renal se ha incrementado en la mayoría de los países, sobre todo en los más industrializados, probablemente debido al exceso de proteínas en la dieta, mientras que la litiasis vesical sigue siendo más frecuente en los países pobres y en vías de desarrollo.

La prevalencia de la litiasis renal durante toda la vida oscila entre el 1 y el 15%, con variaciones acordes con la edad, el sexo, la etnia y la localización geográfica. En España, según el Registro del Grupo de urolitiasis de la Asociación Española de Urología la prevalencia es del 4,6%. Los cálculos en las vías urinarias superiores se presentan con mayor frecuencia en los varones con una relación de 3:1, excepto en el caso de la litiasis infectiva, que es más frecuente en la mujer, y los cálculos de cistina, en los que no aparecen diferencias por sexo. Estas cifras de frecuencia explican el porqué del enorme gasto en recursos sanitarios.

La enfermedad litiasica se manifiesta sobre todo a partir de la tercera o cuarta década de la vida. La distribución de la enfermedad litiasica en ambos sexos varía en función de la etnia. En los individuos blancos la incidencia de cálculos en las vías urinarias superiores es mayor que en los asiáticos, los hispanos y los afroamericanos. La prevalencia de la litiasis revela variabilidad geográfica y la prevalencia más alta se observa en el sudeste. La prevalencia y el riesgo de litiasis se correlacionan de forma directa con el peso y el índice de masa corporal.

Clasificación de la litiasis

10

El componente más frecuente de los cálculos urinarios es el calcio, que es un constituyente principal en casi el 75% de ellos, siendo predominantes los de oxalato cálcico. Los cálculos de ácido úrico y de estruvita (fosfato amónico magnésico) se desarrollan en un 10% de los pacientes, mientras que los de cistina son raros (Tabla 1).

15

Nombre común	Aspecto	Consistencia	Frecuencia
Oxalatos cálcicos Monohidrato Dihidrato	Gris-pardo rugoso Amarillo	Dura Blanda	30% a 70%
Fosfatos cálcicos Fosfato dihidrato	Marrón, radial	Dura	6% a 20%
Litiasis infectivas Fosfato amónico magnésico	Blanco-gris rugoso	Frágil/Blanda	6% a 20%
Ácido úrico	Amarillo liso, ámbar	Dura	6% a 17%
Litiasis cistínica	Color miel	Muy dura	1% a 3%

Mecanismos fisiopatogénicos de lesión renal asociados a litiasis

Los cálculos renales se asocian con un mayor riesgo de enfermedad renal crónica, sin embargo, los mecanismos por los que se desarrolla no están bien definidos.

El proceso físico de formación de cálculos es una compleja cascada de sucesos que se desarrollan a medida que el filtrado glomerular atraviesa la nefrona. Al principio del trayecto, la orina se sobresatura de sales formadoras de cálculos, como iones disueltos o moléculas que precipitan en la solución y constituyen cristales o núcleos. Una vez formados los cristales pueden desplazarse con la orina o quedar retenidos en

25

el riñón en sitios de anclaje que promueven su crecimiento y agregación, para luego formarse los cálculos.

En la orina, a pesar de que los productos de la concentración de los componentes formadores de cálculos, como el oxalato de calcio, superan el producto de la solubilidad, la cristalización no se produce en forma necesaria debido a la presencia de inhibidores y otras moléculas que permiten mantener concentraciones más altas de oxalato de calcio en la solución antes de la precipitación o la cristalización. En este estado de saturación, la orina se considera *metaestable* con respecto a la sal. A medida que las concentraciones de la sal aumentan, se alcanza el punto en el que no se puede mantener la sal en solución y se forman cristales.

La teoría del crecimiento fijo de las partículas presupone un sitio de anclaje donde se unen los cristales, lo que prolonga el tiempo durante el cual quedan expuestos a la orina sobresaturada y se facilita su crecimiento y su agregación. Sin embargo, la presencia de moléculas que aumentan la sobresaturación necesaria para desencadenar la nucleación de los cristales o reducir la velocidad de su crecimiento o de su agregación inhibe la formación de cálculos en forma sistemática. El citrato, el magnesio y el pirofosfato son responsables en forma conjunta de alrededor del 20% de la actividad inhibidora de la orina completa, siendo el citrato el factor más importante de los tres²; actúa como inhibidor de la formación de cálculos de oxalato de calcio y fosfato de calcio a través de varias acciones. En primer lugar, el citrato forma complejos con el calcio y reduce la disponibilidad del calcio iónico para que interactúe con oxalato o fosfato. En segundo lugar, esta sustancia inhibe directamente la precipitación espontánea del oxalato de calcio y previene la aglomeración de los cristales de oxalato de calcio. Por último, el citrato inhibe la nucleación heterogénea de oxalato de calcio estimulada por urato monosódico.

Existen trabajos que demuestran que el depósito de cristales causa atrofia tubular, fibrosis intersticial e infiltrado inflamatorio. Khan y col. encontraron una elevación de marcadores de daño celular cuando administraron cargas de oxalato a animales de experimentación. El mecanismo exacto por el que se produce la lesión celular inducida por el oxalato es desconocido pero algunos estudios experimentales sugieren que los radicales libres jugarían un papel importante, asociados a citoquinas proinflamatorias de fase aguda (IL-1, IL-6 y TNF- α) que, mediando de forma sinérgica en la lesión renal,

generan daño a nivel microvascular y lesiones morfológicas añadidas con alteración de la permeabilidad y la hemodinamia glomerular. Los radicales libres generan daño celular al peroxidar los lípidos de la membrana, alterando la capacidad de transporte celular y la producción de energía.

5

Pacifici *et al.*, 1990 (*J Clin Endocrinol Metab* 71(1): 138-45) demostraron que los monocitos sanguíneos aislados de pacientes con hipercalcemia idiopática producen una mayor cantidad de citocinas, tales como la interleucina-1 α (IL-1 α), el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos o el factor de necrosis tumoral α (TNF- α). Estas citocinas tienen la capacidad de incrementar la actividad osteoclástica, con la consecuencia de reducción de la densidad mineral ósea. Actualmente se desconoce la causa que estimula la producción de citocinas por parte de las células monocitarias en pacientes con hipercalcemia idiopática. Weisinger postuló una teoría que aúna los diferentes hallazgos previamente descritos. Mediadores inflamatorios como IL-1 y TNF reducen el transporte epitelial de sodio a través de un incremento de la síntesis de PGE2 y de una reducción de la expresión y la función del canal epitelial de sodio y/o de la bomba de Na/K-ATPasa de la membrana basolateral.

En el trabajo de Toblli, se encontró un aumento en la lipoperoxidación lipídica junto a una reducción del glutatión en las ratas con depósitos de cristales de oxalato cálcico. Cuando se les administró un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), mostraron una reducción del estrés oxidativo así como una elevación en las concentraciones de enzimas antioxidantes, tanto de glutatión como de superóxido dismutasa.

La renina cataliza la producción de angiotensina I (Ang I), la cual es convertida en angiotensina II (Ang II) por la acción de la ECA. Es conocido que el depósito de cristales ocasiona una activación del sistema simpático y del sistema renina-angiotensina, lo que se refleja en elevación de las concentraciones plasmáticas de catecolaminas y Ang II. Las catecolaminas son pro-oxidantes per se, y estimulan la producción de ROS. La Ang II puede generar liberación de anión superóxido mediante la estimulación de una oxidasa de membrana dependiente de NADH/NADPH, presente en las membranas de las células de músculo liso vascular y el endotelio, así como en los neutrófilos circulantes aumentando la expresión de diversos factores de transcripción tales como el TGF β en los fibroblastos, lo que se traduciría en un efecto profibrogénico y el factor de transcripción más importante en la inflamación: el

NF-Kappa B, que regula una gran cantidad de genes relacionados con la inflamación, el crecimiento celular y la apoptosis. Por lo tanto la Ang II además de su papel como péptido vasoactivo jugaría un papel importante como citoquina con propiedades proinflamatorias.

5

No se dispone de un tratamiento médico eficaz para la mayoría de las litiasis, por lo que, generalmente, la enfermedad establecida debe resolverse mediante la movilización y exteriorización de las mismas. El desarrollo de técnicas mínimamente invasivas para la resolución de la enfermedad litiásica ha facilitado su tratamiento, ofreciendo una elevada eficacia con una reducción significativa de la morbilidad asociada a la cirugía clásica. La litotricia extracorpórea por ondas de choque (LEOC) ha supuesto una revolución urológica y médica de primer orden en el manejo de la mayoría de los cálculos urinarios. Su alta tasa de resolución, escasa morbilidad y la accesibilidad a todo el tracto urinario la han convertido en la técnica más utilizada en nuestro país y en el resto del mundo, para el tratamiento no invasivo de la litiasis urinaria. Actualmente, la LEOC es eficaz en el tratamiento de más del 90% de los cálculos urinarios.

La LEOC ha posibilitado la fragmentación de los cálculos del tramo urinario mediante energía generada y aplicada externamente al cuerpo humano; los fragmentos son eliminados posteriormente de forma espontánea a través de la vía urinaria.

Hay tres tipos principales de generadores de ondas de choque; electrohidráulicos (por emisión de chispas), electromagnéticos y piezoeléctricos

25

Actualmente, la LEOC es el tratamiento de elección en el 88% de los cálculos urinarios mayores de 5mm. De forma general se acepta que las litiasis con un tamaño superior a 20mm no son buenas candidatas para litotricia, aunque se debe valorar cada caso de manera individualizada.

30

Las contraindicaciones absolutas y relativas de la litotricia se han reducido con la mayor experiencia y con los nuevos equipos. En la actualidad se consideran contraindicaciones absolutas *los trastornos de la coagulación no controlables, la obstrucción completa distal al cálculo que se va a tratar, el riñón no recuperable y la gestación.*

35

Sin embargo, a pesar de un procedimiento no invasivo, cuando se tratan litiasis alojadas en las cavidades renales, entre el 63% y el 85% de los pacientes tratados muestran algún tipo de daño renal dentro de las primeras 24h.

La acción de las ondas sobre el riñón no está exenta de riesgos y provoca daños en el parénquima. Los mecanismos por los cuales induce daño renal no están bien definidos. Se han propuesto los efectos de la cavitación, la disminución transitoria de la perfusión y la formación de radicales libres.

La litotricia extracorpórea por ondas de choque induce diversas lesiones agudas en los tejidos. Entre los cambios observados se pueden mencionar hematuria, contusiones y hematomas. Las regiones hemorrágicas se caracterizan por rotura de vasos pequeños como venas de pared delgada, capilares glomerulares y peritubulares. Además, estos hallazgos se correlacionan con la vasoconstricción observada tanto en los riñones tratados como en los no tratados. Se puede evidenciar una lesión endotelial extensa en estas venas reflejada en la pérdida de células endoteliales, la adhesión inmediata de numerosas células polimorfonucleares y plaquetas activadas en la superficie luminal de estos vasos y la aparición de vasculitis; el compromiso de la nefrona y los vasos siempre se detecta en primer lugar en la papila renal y luego en la corteza. Las nefronas cercanas a áreas con hemorragia significativa revelan evidencias de lesión directa producida por las ondas de choque y cambios secundarios que parecen estar relacionados con la isquemia. Tales observaciones indican que tanto la microvasculatura como las nefronas son susceptibles a la lesión por las ondas de choque; no obstante, la lesión primaria parece ser el daño vascular.

La LEOC promueve un deterioro transitorio de la tasa de filtración glomerular y del flujo plasmático renal. El aumento de presión origina inicialmente un aumento del flujo sanguíneo renal y de la presión ureteral debido a una vasodilatación preglomerular. Esta vasodilatación inicial es transitoria. A medida que la presión intraluminal tubular aumenta, la cual es debida a la constricción arteriolar aferente, se produce una reducción de la presión de filtración neta; produciéndose una disminución del índice de filtración glomerular. La lesión vascular podría potenciar la lesión isquémica del parénquima renal. Los tejidos sujetos a un periodo de isquemia sufren daño morfológico y funcional, que aumenta durante la fase de reperfusión. Se considera que un mecanismo que justificaría la afectación tanto del riñón que recibe las ondas de choque como del contralateral, estribaría en que se genera un mecanismo de

isquemia-reperfusión, que se asociaría a la liberación de radicales libres de oxígeno en el órgano tratado, que determina un fenómeno de vasoconstricción en el contralateral. Los dos sistemas hormonales implicados en el proceso de vasoconstricción renal son el Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona y los eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos).

La formación de radicales libres se considera un mecanismo importante para explicar la lesión inducida por las ondas de choque. La disminución transitoria de la perfusión renal torna a valores normales en un tiempo definido y los radicales libres son producidos durante dicho tiempo. Estos, inician la peroxidación de lípidos de las membranas celulares y oxidación de los grupos sulfhidrilos de las proteínas de membrana que causan alteración en la permeabilidad de la membrana celular y trastornos en la bomba iónica. El proceso de peroxidación lipídica es una conversión oxidativa de ácidos grasos poliinsaturados en productos como peróxidos de lípidos

Las lesiones se han descrito histopatológicamente como alteraciones tubulares, vasculares e intersticiales localizadas en el plano de la onda de presión. Entre las alteraciones observadas en la microvasculatura, se ha observado dilatación de las venas con evidencia de lesión endotelial y formación de trombos, que generan cierto grado de disfunción renal que suele ser reversible.

Los índices de resistencia arterial se elevan en el riñón tratado, y se producen alteraciones en el filtrado glomerular, medido mediante radionúclidos.

Diversos estudios experimentales y clínicos han puesto de manifiesto el incremento de enzimas urinarias y séricas tras el tratamiento con LEOC. Se ha informado de una disminución significativa del aclaramiento de creatinina unas horas después de la litotricia. Además, se han observado modificaciones en la tasa de filtración glomerular.

Estrés oxidativo y marcadores de fase aguda en litiasis renal y litotricia. Administración de antioxidantes

El estrés oxidativo describe un estado de daño causado por las especies reactivas de oxígeno (EROs) como ya se citó anteriormente. Estas, son compuestos altamente reactivos formados durante el metabolismo normal del oxígeno en los procesos de

oxidoreducción, que aparecen en células y tejidos cuando se provoca una disrupción en el equilibrio que existe entre sustancias prooxidantes y antioxidantes a favor de las primeras. Una de las consecuencias de dicho desequilibrio se manifiesta en la formación de lipoperoxidos (LPO) en las membranas celulares con la consiguiente disfunción de las mismas. El glomérulo es considerablemente más sensible a la injuria oxidativa que otros segmentos de la nefrona, tales como el túbulo proximal.

Dada la alta reactividad de las ERO, los seres vivos han desarrollado diversos mecanismos eficientes que permiten la estabilización, eliminación y protección contra sus efectos dañinos. Entre estos mecanismos destacan enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa (SOD), la cual requiere para su actividad biocatalítica de ciertos elementos minerales que actúan como cofactores. Resultados experimentales sustentan la hipótesis de una relación directa entre los niveles de minerales y la actividad de las enzimas antioxidantes.

El sodio juega un papel en la estimulación de las enzimas antioxidantes. De modelos experimentales se deduce que la depleción de los niveles de sodio en sí, puede ser un factor clave en la promoción de daño oxidativo renal.

Varios estímulos, incluyendo los RLO, han sido identificados como promotores de la respuesta inflamatoria que ocurre en las células mesangiales. El factor nuclear kappaB (NF - kB) es claramente uno de los más importantes reguladores de la expresión de genes pro - inflamatorios. Es un factor de transcripción redox-sensible, inhibido in vitro, y probablemente también in vivo por sustancias antioxidantes. Además, también ha sido demostrado que los RLO pueden estimular esta activación en las células mesangiales. Un ejemplo de la producción de citoquinas en las células glomerulares inducida por RLO, está dada por el estímulo del TGF- b, el cual puede mediar el incremento de permeabilidad de la barrera glomerular a la albúmina. Además, se ha documentado que el radical superóxido participa en la apoptosis de las células glomerulares inducida por el factor de necrosis tumoral - a (TNF - a).

El TGF - b es la citoquina que esta mayormente involucrada en el proceso de expansión y fibrosis del espacio túbulointersticial, mientras que el TNF - a es secretado por las células del túbulo renal, y ayuda en el reclutamiento de células inflamatorias del intersticio renal.

El depósito de cristales causa daño celular jugando los radicales libres asociados a citoquinas proinflamatorias un papel importante. Al igual que en las lesiones por litotricia, donde inicialmente se atribuyó el daño renal al efecto directo que causaban las ondas de choque por el efecto de la cavitación, más recientemente, se han involucrado a los radicales libres como participantes en dicho daño renal debido a un mecanismo indirecto, con un incremento en la peroxidación lipídica y un descenso de la capacidad antioxidante celular.

Para reforzar la hipótesis de que la situación de desbalance oxidativo es un factor fundamental en la génesis de la disfunción renal en la patología litiasica así como en la administración de ondas de choque, diversos autores han estudiado, no sólo el estatus oxidativo, sino también su respuesta a diferentes sustancias antioxidantes.

Los antagonistas del calcio han demostrado su papel en la limitación de la isquemia inducida por diversas alteraciones en órganos diana como el corazón o riñón mediante la reducción de presión arterial, fundamentalmente a través de la vasodilatación y la reducción de resistencias periféricas al aumentar el flujo para el mantenimiento de la fisiología celular. Diversos trabajos experimentales demuestran su papel protector en la disfunción tubular inducida por las ondas de choque. El mecanismo exacto no es bien conocido, pero algunos autores hacen referencia a su papel regulador en la distribución de la sangre durante la isquemia transitoria inducida por la LEOC. Además de su efecto vasodilatador, la prevención de la entrada de calcio en las células dañadas puede ser otro mecanismo para mitigar la lesión renal. En el estudio de Masón, demuestra el papel del amlodipino en la estimulación de la liberación del óxido nítrico (NO).

El citrato es un potente inhibidor conocido de la formación de cálculos renales y ha sido usado en una variedad de estudios como antioxidante". Delvecchio et al. demuestran el papel del alopurinol como scavenger. También evalúan el papel del citrato y la vitamina E en la reducción de radicales libres inducidos por las ondas de choque.

El alopurinol protegería a las células tubulares mediante la inhibición de la xantina oxidasa limitando así la producción de radicales libres.

La vitamina E ha demostrado ser un eficaz antioxidante reduciendo de forma significativa el aumento de radicales libres inducido por las ondas de choque. Khaleel y cois. observaron que la administración de 2 capsulas cuya composición era vitamina A, B y C así como algunos minerales tales como el zinc, cobre, magnesio y

5 cobre 2 horas antes y a las 2 y 8 horas tras la sesión de litotricia consiguió una reducción de los niveles de MDA frente al grupo que no recibió tratamiento antioxidante. Otros agentes como la melatonina, el manitol, el verapamilo o la acetilcisteína han mostrado su efecto protector en el daño renal mediado por el estrés oxidativo generado tras la administración de ondas de choque.

10

Dado que el daño oxidativo y la depleción de defensas anti-oxidantes podrían potenciar la lesión renal, tanto a nivel glomerular como tubular generado durante la administración de litotricia extracorpórea, la administración de antioxidantes ha demostrado tener un papel en la reducción de RLO, con lo que se reduciría la

15 probabilidad de lesión renal. Sin embargo, la mayoría de estudios han evaluado sólo la acción de estos fármacos sobre los niveles de RLO y *scavengers* pero no sobre la función renal

20

Sin embargo, los fármacos empleados hasta el momento sólo tenían como mecanismo de acción el efecto antioxidante. Hasta la fecha, no se ha estudiado ningún fármaco con propiedades farmacológicas frente a los dos mecanismos de acción fundamentales de la lesión renal en la litiasis urinaria y en la administración de ondas de choque: estrés oxidativo y mecanismo de lesión vascular.

25

En resumen, en el estado de la técnica anterior, los enfermos con litiasis de la vía urinaria presentan cálculos en su mayoría de casos de oxalato de calcio, siendo el oxalato el elemento matriz de los núcleos. La presencia de cálculos genera lesiones renales, asociadas a mecanismos de acción en el que participan mediadores finales como los radicales libres de oxígeno, citoquinas proinflamatorias y mecanismos

30 vasculares. Se considera que en la génesis de estos mecanismos lesionales, el oxalato juega un papel esencial.

35

Además, la aplicación de litotricia incrementa la expresión de estos mecanismos con lo que se agravan las lesiones renales.

Se han utilizado fármacos antioxidantes y de otro tipo para mitigar los efectos secundarios, si bien al tratarse de mecanismos más complejos, que el simple desbalance oxidativo, los resultados no han sido determinantes en la mejora de la función renal. Hasta el momento, no existe un tratamiento eficaz para prevenir las
5 lesiones renales y reducir el riesgo que supone la aplicación de la litotricia.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Los inventores han demostrado que la administración de la coenzima Q-10 (CoQ10 o
10 ubiquinona), preferiblemente en concentraciones superiores a 100 mg/día durante 14 días, más preferiblemente en concentraciones superiores a 150 mg/día durante 10 días, y aún más preferiblemente en concentraciones de aproximadamente 200 mg/día durante una semana, reduce los niveles de oxalato en orina, propiedad no conocida hasta el momento en esta ubiquinona. Los inventores han demostrado así mismo, que
15 esta reducción se acompaña de un descenso en la actividad de la respuesta inflamatoria aguda, antioxidante y de los mediadores vasoactivos, que son los mediadores finales de la lesión renal. La consecuencia final, es que la administración de Coenzima Q10, reduce el daño glomerular y tubular asociado a la litiasis urinaria, generando un precondicionamiento antes de la aplicación de litotricia extracorpórea,
20 que se traduce en una reducción del daño asociado a la aplicación de las ondas de choque.

Por tanto, un primer aspecto de la invención se refiere al uso de la Coenzima Q-10 en la elaboración de un medicamento para la prevención o el tratamiento de las lesiones
25 renales asociadas a la litiasis de la vía urinaria. Alternativamente, también se refiere a Coenzima Q-10, o cualquiera de sus sales, profármacos, derivados o análogos, o cualquiera de sus combinaciones, para su uso en la prevención o el tratamiento de las lesiones renales asociadas a la litiasis de la vía urinaria. En una realización preferida, el tratamiento de las lesiones renales asociadas a la litiasis de la vía urinaria tiene
30 lugar tras la aplicación de litotricia extracorpórea.

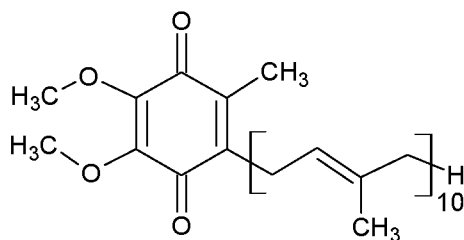
La coenzima Q-10 (CoQ10 o ubiquinona) es una quinona de origen natural presente en la mayoría de los organismos aerobios, desde las bacterias a los mamíferos. Se identificó por primera vez en 1940 y fue aislada por primera vez en las mitocondrias
35 cardíacas de animales bovinos en la Universidad de Wisconsin en 1957. Las

investigaciones realizadas en las décadas de los años 60 y 70 demostraron que la CoQ10 actúa como antioxidante e interpreta un papel fundamental en la fosforilación oxidativa mitocondrial.

- 5 La forma presente en las plantas se conoce como plastoquinona. Los animales y los seres humanos presentan diferentes formulaciones moleculares que oscilan de la coenzima Q-6 a la coenzima Q-10. Las diferencias en las designaciones numeradas se refieren al número de unidades de isopreno en la cadena molecular. Las coenzimas 6 a 10 se encuentran en los animales, mientras que en los seres humanos solamente se encuentra la coenzima Q-10

Desde el punto de vista químico, la CoQ10 (2,3-dimetoxi-5-metilbenzoquinona) se clasifica como un anillo de quinona liposoluble unido a 10 unidades laterales de isopreno, lo que estructuralmente le hace parecerse a la vitamina K. En los seres humanos la CoQ10 se encuentra en concentraciones relativamente superiores en células con requisitos energéticos elevados como en el corazón, riñón, hígado, músculo y páncreas. Se ha calculado que el contenido total de CoQ10 en el organismo es de 0,5-1,5g. Las concentraciones normales en sangre son de 0,7-1,0 µg/ml

- 20 Tal y como se entiende en esta memoria, coenzima Q-10 es un compuesto de nombre IUPAC 2,3-dimetoxi-5-metilbenzoquinona, número CAS No. 303-98-0, y fórmula (I):



Fórmula (I):

- 25 o cualquiera de sus sales, profármacos, derivados o análogos, o cualquiera de sus combinaciones

Tal como aquí se utiliza, el término "derivado" incluye tanto a compuestos farmacéuticamente aceptables, es decir, derivados del compuesto de fórmula (I) que pueden ser utilizados en la elaboración de un medicamento, como derivados

farmacéuticamente no aceptables, ya que éstos pueden ser útiles en la preparación de derivados farmacéuticamente aceptables.

Asimismo, dentro del alcance de esta invención se encuentran los profármacos de los compuestos de fórmula (I). El término "profármaco" tal como aquí se utiliza incluye a cualquier compuesto derivado de un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, ésteres, incluyendo ésteres de ácidos carboxílicos, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, etc., carbamatos, amidas, etc., que, cuando se administra a un individuo es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, dicho compuesto de fórmula (I) en dicho individuo. Ventajosamente, dicho derivado es un compuesto que aumenta la biodisponibilidad del compuesto de fórmula (I) cuando se administra a un individuo o que potencia la liberación del compuesto de fórmula (I) en un compartimento biológico. La naturaleza de dicho derivado no es crítica siempre y cuando pueda ser administrado a un individuo y proporcione el compuesto de fórmula (I) en un compartimento biológico de un individuo. La preparación de dicho profármaco puede llevarse a cabo mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

La Coenzima Q-10, o sus sales, profármacos, derivados o análogos, pueden administrarse en una forma substancialmente pura a un mamífero, y preferiblemente un humano, o puede administrarse como parte de una composición más compleja. Cuando se administra formando parte de una composición, la cantidad de Coenzima Q-10, o sus sales, profármacos, derivados o análogos, es tal que alcanza el efecto deseado, siendo por tanto una cantidad efectiva. Ejemplos de mezclas que pueden contener estos compuestos son, pero sin limitarse, extractos desecados de plantas, polvo de cacao, comida deshidratada, etc. Una persona que necesite Coenzima Q-10, o sus sales, profármacos, derivados o análogos, puede consumirlos, por tanto, como un compuesto farmacéutico, o como parte de una composición que contiene alguno de estos compuestos, o sus combinaciones, por ejemplo como un suplemento dietético, o como una matriz alimentaria en el que alguno de estos compuestos o sus mezclas se añaden en una cantidad efectiva. Ejemplos de matrices alimentarias son, pero sin limitarse: leche, yogurt, queso, leche fermentada, leche de soja, cereales precocinados, galletas, pan, bollos, mantequilla, margarina, salchichas, aceites de freír, aceites vegetales, aceite de oliva, aceite de palma, aceite de soja, aceite de

girasol, condimentos, zumos de frutas, siropes, helados, productos congelado, gomas de mascar, y alimentos intermedios.

Por tanto, otro aspecto de la invención se refiere al uso de una composición que
5 comprende Coenzima Q-10 en la elaboración de un medicamento para la prevención y el tratamiento de las lesiones renales asociadas a la litiasis de la vía urinaria. Alternativamente, también se refiere a una composición que comprende Coenzima Q-10, o cualquiera de sus sales, profármacos, derivados o análogos, o cualquiera de sus combinaciones, para su uso en la prevención o el tratamiento de las lesiones renales
10 asociadas a la litiasis de la vía urinaria.

En una realización preferida, la composición de la invención es una composición alimentaria. Más preferiblemente, la composición alimentaria incluye un suplemento nutricional. Aún más preferiblemente, además comprende vehículos adecuados, como
15 diluyentes, adyuvantes, excipientes o vehículos en los que se administra la Coenzima Q-10, o cualquiera de sus sales, profármacos, derivados o análogos, o combinaciones de los mismos.

En otra realización preferida, la composición de la invención es una composición
20 farmacéutica. En otra realización preferida, la composición farmacéutica comprende, además, un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización preferida, además comprende otro principio activo.

En otra realización más preferida de la invención, la Coenzima Q-10 se administra en
25 concentraciones superiores a 100 mg/día durante 14 días, más preferiblemente en concentraciones superiores a 150 mg/día durante 10 días, y aún más preferiblemente en concentraciones de aproximadamente 200 mg/día durante una semana.

El término "medicamento", tal y como se usa en esta memoria, hace referencia a
30 cualquier sustancia usada para prevención, diagnóstico, alivio, tratamiento o curación de enfermedades en el hombre y los animales. En el contexto de la presente invención, la enfermedad son lesiones renales asociadas a la litiasis de la vía urinaria.

Como se emplea aquí, el término "principio activo", "sustancia activa", "sustancia
35 farmacéuticamente activa", "ingrediente activo" ó "ingrediente farmacéuticamente

activo" significa cualquier componente que potencialmente proporcione una actividad farmacológica u otro efecto diferente en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento, o prevención de una enfermedad, o que afecta a la estructura o función del cuerpo del hombre u otros animales. El término incluye aquellos componentes que promueven un cambio químico en la elaboración del fármaco y están presentes en el mismo de una forma modificada prevista que proporciona la actividad específica o el efecto.

Las composiciones de la presente invención pueden formularse para su administración a un animal, y más preferiblemente a un mamífero, incluyendo al hombre, en una variedad de formas conocidas en el estado de la técnica. Así, pueden estar, sin limitarse, en disolución acuosa estéril o en fluidos biológicos, tal como suero. Las disoluciones acuosas pueden estar tamponadas o no tamponadas y tienen componentes activos o inactivos adicionales. Los componentes adicionales incluyen sales para modular la fuerza iónica, conservantes incluyendo, pero sin limitarse a, agentes antimicrobianos, antioxidantes, quelantes, y similares, y nutrientes incluyendo glucosa, dextrosa, vitaminas y minerales. Alternativamente, las composiciones pueden prepararse para su administración en forma sólida. Las composiciones pueden combinarse con varios vehículos o excipientes inertes, incluyendo pero sin limitarse a; aglutinantes tales como celulosa microcristalina, goma tragacanto, o gelatina; excipientes tales como almidón o lactosa; agentes dispersantes tales como ácido algínico o almidón de maíz; lubricantes tales como estearato de magnesio, deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina; o agentes aromatizantes tales como menta o salicilato de metilo.

Tales composiciones y/o sus formulaciones pueden administrarse a un animal, incluyendo un mamífero y, por tanto, al hombre, en una variedad de formas, incluyendo, pero sin limitarse a, intraperitoneal, intravenoso, intramuscular, subcutáneo, intracecal, intraventricular, oral, enteral, parenteral, intranasal o dérmico. Preferiblemente, la vía de administración es oral.

La dosificación para obtener una cantidad terapéuticamente efectiva depende de una variedad de factores, como por ejemplo, la edad, peso, sexo, tolerancia,... del mamífero. En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de Coenzima Q-10, o de sus sales, profármacos, derivados o análogos, o de sus combinaciones, que produzcan el efecto deseado y, en general, vendrá determinada, entre otras causas, por las características

propias de dichos profármacos, derivados o análogos y el efecto terapéutico a conseguir. Los "adyuvantes" y "vehículos farmacéuticamente aceptables" que pueden ser utilizados en dichas composiciones son los vehículos conocidos por los técnicos en la materia.

5

El término "excipiente" hace referencia a una sustancia que ayuda a la absorción, distribución o acción de cualquiera de los principios activos de la presente invención, estabiliza dicha sustancia activa o ayuda a la preparación del medicamento en el sentido de darle consistencia o aportar sabores que lo hagan más agradable. Así
10 pues, los excipientes podrían tener la función de mantener los ingredientes unidos como por ejemplo almidones, azúcares o celulosas, función de endulzar, función de colorante, función de protección del medicamento como por ejemplo para aislarlo del aire y/o la humedad, función de relleno de una pastilla, cápsula o cualquier otra forma de presentación como por ejemplo el fosfato de calcio dibásico, función desintegradora
15 para facilitar la disolución de los componentes y su absorción en el intestino, sin excluir otro tipo de excipientes no mencionados en este párrafo.

El término excipiente "farmacéuticamente aceptable" hace referencia a que el excipiente esté permitido y evaluado de modo que no cause daño a los organismos a
20 los que se administra.

Además, el excipiente debe ser farmacéuticamente adecuado, es decir, un excipiente que permita la actividad del principio activo o de los principios activos, es decir, que sea compatible con el principio activo, en este caso, el principio activo es cualquiera de
25 los compuestos de la presente invención.

Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sustancias, o combinación de sustancias, conocidas en el sector farmacéutico, utilizadas en la elaboración de formas farmacéuticas de administración e incluye, pero sin limitarse,
30 sólidos, líquidos, disolventes o tensioactivos.

El vehículo, al igual que el excipiente, es una sustancia que se emplea en el medicamento para diluir cualquiera de los compuestos de la presente invención hasta un volumen o peso determinado. El vehículo farmacéuticamente aceptable es una
35 sustancia inerte o de acción análoga a cualquiera de las células de la presente

invención. La función del vehículo es facilitar la incorporación de otros compuestos, permitir una mejor dosificación y administración o dar consistencia y forma a la composición farmacéutica. Cuando la forma de presentación es líquida, el vehículo farmacéuticamente aceptable es el diluyente.

5

En otra realización preferida de la invención, donde las lesiones renales asociadas a la litiasis de la vía urinaria se seleccionan de la lista que comprende:

- Reducción del aclaramiento de creatinina
- Reducción del filtrado glomerular (MDRD o Cockcroft-Gault)
- 10 - Incremento del cociente albúmina/creatinina, expresión de microalbuminuria
- Incremento del cociente proteínas/creatinina, expresión de proteinuria
- Incremento de β_2 microglobulina como expresión de lesión glomerular.
- Incremento de la Fracción de excreción de sodio como expresión de la afectación tubular, si bien traduce afectación glomerular,
- 15 o cualquiera de sus combinaciones.

En una realización aún mucho más preferida, la lesión renal asociada a la litiasis de la vía urinaria es la reducción del aclaramiento de creatinina, del filtrado glomerular (MDRD o Cockcroft-Gault) o el incremento de los cocientes albúmina/creatinina y

20 proteína/creatinina, expresión de microalbuminuria y proteinuria, respectivamente.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición, de ahora en adelante composición de la invención, que comprende más de 90 mg de Coenzima Q-10. Más preferiblemente, comprende más de 150 mg, aún más preferiblemente,

25 aproximadamente 200 mg Coenzima Q-10. En una realización aún mucho más preferida, la Coenzima Q-10 se encuentra en una concentración entre 90 y 390 mg, en la composición de la invención.

Más preferiblemente, la composición es una composición farmacéutica. Aún más

30 preferiblemente, la composición además comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable. Aún más preferiblemente, la composición además comprende otro principio activo.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus

35 variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o

pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

5

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Fig. 1. Efecto de la Coenzima Q10 en el oxalato urinario.

10 **Fig. 2. Efecto de la Coenzima Q10 en el filtrado glomerular (MDRD).**

Fig. 3. Efecto de la Coenzima Q10 en la B2microglobulina.

15 **Fig. 4. Efecto de la Coenzima Q10 en el Índice de Resistencia Vascular Renal.**

Fig. 5. Efecto de la Coenzima Q10 en la Renina.

Fig. 6. Efecto de la Coenzima Q10 en la Aldosterona.

20

Fig. 7. Efecto de la Coenzima Q10 en la IL-1.

Fig. 8. Efecto de la Coenzima Q10 en la IL-6.

EJEMPLOS

25

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores.

Materiales y métodos

30

Pacientes y Controles

Se ha llevado cabo un estudio prospectivo, randomizado, doble ciego en pacientes con litiasis renal tratados mediante la aplicación de litotricia extracorpórea en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

1-1. GRUPOS DE ESTUDIO:

Se incluyeron pacientes diagnosticados de litiasis renal distribuidos de forma aleatoria en dos grupos:

- Grupo Control (GC): pacientes a los que se les administró un placebo.
- Grupo Coenzima Q-10 (CoQ10): pacientes a los que se administró Coenzima Q10.

En los dos grupos, la administración fue vía oral y en los mismos tiempos en relación a la aplicación de la litotricia.

Se han evaluado parámetros de función renal, hormonales vasoactivos, de fase aguda así como de estrés oxidativo.

1-2. GRUPO DE CONTROLES SANOS:

Se ha incorporado de igual forma un grupo control de individuos sanos, similares en edad y género al grupo estudio (GS).

Este trabajo de investigación fue aprobado por la Subcomisión de Investigación y el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

Criterios de inclusión

- Pacientes adultos con litiasis de vías urinarias candidatos a la aplicación de litotricia.
- Litiasis situadas en pelvis renal y/o cálices.

Criterios de exclusión

Se han excluido todas aquellas situaciones patológicas que pudieran modificar la función renal o los parámetros de estrés oxidativo. De esta forma los criterios de exclusión propuestos han sido:

1. Cardiopatías:

- Insuficiencia cardiaca congestiva.
 - Arritmias: taquicardias auriculares, supraventriculares y ventriculares.
 - Existencia o necesidad de marcapasos.
 - Cardiopatías congénitas.
 - 5 • Valvulopatías: estenosis aórtica y mitral.
 - Cardiopatía isquémica aguda o cualquier tipo de manifestación previa.
 - Miocardiopatía hipertrófica.
2. Pacientes en tratamiento con bloqueadores del calcio (*ya que los anti-HTA pueden interferir en las determinaciones de marcadores y en los índices de resistencia*
- 10 *vasculares. Por otro lado, la HTA per se aumenta el daño renal relacionado con la LEOC).*
3. Nefropatías:
- Insuficiencia renal aguda o crónica con diagnóstico previo a la litotricia.
 - Glomerulonefritis y Síndrome nefrótico.
- 15 4. Alteraciones del equilibrio hidrosalino: Hiperaldosteronismo primario y síndrome de secreción inadecuada de ADH.
5. Insuficiencia respiratoria aguda o crónica.
6. Hepatopatías: Cirrosis, hepatitis aguda o crónica.
7. Hipertiroidismo o hipotiroidismo.
- 20 8. Asimismo se han excluido aquellos pacientes en los que las ecuaciones para la estimación de la función renal no están validadas:
- Desnutrición
 - Patología muscular
 - Hepatopatía grave
- 25 • Pacientes con extremidades amputadas
- Dietas especiales: vegetarianas, ricas en creatina
 - Fármacos que bloquean la secreción de creatinina (cimetidina, trimetoprim). Complicaciones de la litotricia que determinen la necesidad de una intervención posterior en el periodo de estudio.
- 30 9. No suspensión de la toma de antiagregantes 3 días previos a sesión de LEOC.
10. Trastornos de coagulación no controlables.

11. Obstrucción completa distal al cálculo que se va a tratar.
12. Riñón no recuperable.
13. Alergia a los componentes de las medicaciones.
14. Incapacidad para comprender o mal ajuste psicosocial.
- 5 15. Negativa por parte del enfermo a participar en el estudio, mediante la revocación del consentimiento informado.

Pacientes evaluados

Se evaluaron todos los pacientes sometidos a litotricia en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba. El periodo de inclusión ha sido de 18 meses, desde abril de 10 2009 hasta septiembre de 2010. De un total de 112 pacientes evaluados, fueron excluidos 12 por presentar alguno de los criterios de exclusión anteriormente expuestos, quedando el grupo de estudio formado por 100 enfermos.

También se reclutaron 25 controles sanos, igualados en edad y género al grupo de estudio.

15 **2. Método**

2-1. Diseño del estudio

Se ha llevado a cabo un estudio prospectivo, randomizado, doble ciego. El estudio ha constado de las siguientes fases:

Fase I.- Evaluación inicial de la indicación de litotricia en el paciente:

- 20 Los pacientes con litiasis a nivel del tracto urinario son derivados a la unidad de litotricia para valorar si dichas litiasis son subsidiarias a tratamiento mediante ondas de choque de acuerdo a las características de las mismas y del propio paciente.

Fase II.- Establecimiento de la inclusión en el estudio:

- 25 Una vez que se ha establecido la indicación de litotricia, se han evaluado los criterios de inclusión/exclusión. Los pacientes candidatos a participar en el estudio fueron avisados telefónicamente una semana antes de la sesión de litotricia para concertar una cita donde se les explicó las características del estudio. Los pacientes que

rechazaron participar en el estudio fueron sometidos al tratamiento de acuerdo al protocolo habitual.

Fase III.- Evaluación basal:

Una vez que el paciente acepta a colaborar en el estudio y firma del consentimiento informado se les realizó una eco-doppler renal tanto del riñón que iba a ser sometido a litotricia como del contralateral midiéndose índices de resistencia vascular. En el riñón enfermo, entendiéndose éste como el candidato a someterse a ondas de choque, se midió índices de resistencia a nivel de la zona de impacto donde se encontraba alejada la litiasis y a distancia. Todo ello se realizó en consultas externas de Urología (3ª planta del Hospital Reina Sofía). A continuación el enfermo se dirigió al Hospital Provincial donde se hicieron las tomas de sangre y orina. Las muestras fueron centrifugadas y alicuotadas. Se le entregó al paciente el protocolo de las siguientes citas e instrucciones de la toma de la medicación.

Fase IV.- Inicio de intervención farmacológica:

El mismo día de la evaluación basal se inició la administración doble ciego de la medicación (200mg CoQ10 diarios o el placebo), según la randomización realizada por el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba. La administración de la medicación/placebo se continuó durante 7 días después de la litotricia.

Fase V.- Determinaciones pre-litotricia:

El día en que los pacientes fueron citados para la sesión de litotricia, se llevó a cabo la toma de muestras de sangre y orina en las 2 horas previas a dicha sesión.

Fase VI.- Sesión de litotricia extracorpórea:

- Se ha utilizado un litotriptor Dornier Compact Delta de fuente electromagnética.
- Todos los pacientes han escalado intensidad hasta alcanzar al menos 52 mJ
- Se ha establecido un número mínimo de ondas (al menos 2000, debido a que los daños tisulares se producen entre 1000 y 2500)
- Se ha canalizado una vía venosa periférica administrando suero glucosalino 500ml iv

- Como analgesia se ha administrado petidina a dosis de 1 ampolla iv

Fase VII.- Determinaciones en fase precoz:

- Se llevó a cabo la toma de muestras de sangre y orina. Una hora después de la sesión de litotricia se ha llevado a cabo la toma de muestras de sangre y orina. Los enfermos
- 5 fueron citados nuevamente a las 24 horas posteriores a la sesión de litotricia, primeramente en el Hospital Reina Sofía (3ª planta Consultas de Urología) para la realización de eco-doppler y posteriormente en el Hospital Provincial para nueva toma de sangre y orina.

Fase VIII.- Determinaciones en fase tardía:

- 10 A los siete días tras la sesión de litotricia, los pacientes fueron citados nuevamente para realización primeramente de eco-doppler en las consultas de urología del Hospital Reina Sofía y a continuación se dirigieron al Hospital Provincial para la toma de muestras de sangre y orina y finalización del estudio.

2-2. Mantenimiento básico de los enfermos

- 15 Todos los pacientes se mantuvieron en idénticas condiciones de tratamiento. Durante el periodo transcurrido desde su ingreso en el área de Pruebas Funcionales de Urología hasta la toma de sangre y orina, los enfermos se mantuvieron sin fluidoterapia endovenosa para no alterar las determinaciones bioquímicas realizadas. Como analgésico, cuando fue necesario, se empleó un fármaco no inhibidor de las
- 20 prostaglandinas, el Metamizol.

2-3. Parámetros analizados

2-3-1. VARIABLES DE EFICACIA

1. Determinación del filtrado glomerular:

- MDRD abreviada:

- 25 $FG \text{ (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 186 \times [\text{Creatinina plasmática (mg/dl)}]^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,212 \text{ si raza negra})$

2. Fracción de excreción de sodio (mEq/l)
3. Índice de Resistencias vasculares renales: mediante eco-doppler que se llevara a cabo tanto en la zona tratada como en la zona donde se ha recibido el impacto.
- 5 4. Marcadores bioquímicos de daño renal:
 - B₂ microglobulina (microg/min).
 - Albúmina (g/l) en orina
5. Marcadores de estrés oxidativo
 - "Lipoperóxidos (MDA-4 HA) (nmol/g)
- 10
 - Glutation reducido (GSH) ($\mu\text{mol/g}$)
 - Superóxido dismutasa
 - Glutation peroxidasa
 - Zn
 - Cu
- 15 6. Marcadores hormonales vasoactivos
 - Renina (pg/ml)
 - Aldosterona (ng/dl)
 - ECA
 - Metanefrinas (nmol/ml)
- 20
 - PGE2 orina(ng/dia)
7. Marcadores inflamatorios de fase aguda
 - TNF-alfa.
 - IL-1 beta
 - IL-6
- 25 8. Composición de la orina
 - Oxalato en orina (mg/L)
 - Citrato en orina

- Cistina en orina

2-3-2. VARIABLES DESCRIPTIVAS

1. Variables demográficas

- Edad (años).
- Sexo (H /M).

2. Localización de la litiasis

- Renal

Calicial: Superior, Medio, Inferior

Piélico

- Coraliforme
- UNILATERAL / BILATERAL
- MULTIPLE / UNICO

Tamaño (diámetro mayor)

Potencia onda administrada

- 15 Frecuencia onda administrada

Número de ondas

2-3-3. VARIABLES DE SEGURIDAD

Acontecimientos adversos relacionados con la litotricia:

- 20 • Reacciones alérgicas a la medicación intravenosa, pudiendo producir shock anafiláctico, aparición de náuseas y vómitos pudiendo precisar ingreso hospitalario
- Macro-hematuria transitoria
- Hematoma renal o perirrenal, pudiendo precisar tratamiento médico y/o quirúrgico

- Dolor marcado, enrojecimiento o hematoma en la zona por donde penetran las ondas de choque
- Cólico nefrítico como consecuencia de la obstrucción de la vía urinaria por fragmentos del cálculo pudiendo requerir maniobras instrumentales complementarias
- Infección urinaria, sepsis
- Hipertensión arterial
- Alteración función renal

Acontecimientos adversos relacionados con la administración de Co-Q10:

- Si bien son ocasionales, en el ANEXO II se presenta una descripción de los efectos adversos e interacciones medicamentosas con la utilización de coenzima Q10. Los más relevantes son:
 - Alergias: picor en la piel
 - Nauseas, vómitos
 - Diarrea
 - Molestias gástricas, acidez
 - Pérdida del apetito
 - Insomnio
 - Cefalea, mareo
- Incremento de sensibilidad a la luz en los ojos
- Fatiga o síntomas similares a los experimentados con la gripe.

2-4. Obtención de las muestras sanguíneas

La toma de muestras de sangre se realizó tras 8 horas de ayuno salvo la realizada en la fase postlitotricia que se realizó pasada una hora del tratamiento. La extracción se realizó con el paciente en decúbito supino. La cantidad de la muestra de sangre venosa fue de 15 a 20 ml. La sangre se distribuyó en alícuotas de diferentes tubos de ensayo, según se precisase plasma, plasma con aprotinina o suero. La hematimetría se realizó mediante un analizador ABX PENTRA DF 120 (HORIBAABX DIAGNOSTICS). Las determinaciones bioquímicas para espectrofotometría molecular (glucosa, urea, creatinina, iones, transaminasas en sangre y urea, creatinina, iones, proteínas, microalbuminuria, metanefrinas en orina) mediante el analizador ARCHITECT I2000SR (ABBOTT DIAGNOSTICS), ARCHITECT I2000SR (ABBOTT

DIAGNOSTICS) para β_2 microglobulina y para el zinc y cobre el analizador AA SPECTOMETER UNICAM M SERIES (THERMO ELECTROM CORPORATION).

Todas las determinaciones fueron realizadas en los laboratorios del Departamento de Bioquímica y el laboratorio del Departamento Experimental del Hospital Reina Sofía de
5 Córdoba según se detalla a continuación:

Determinaciones en orina

Cada muestra de orina se centrifugó a 2000 r.p.m. durante cinco minutos y se almacenó a -20° C hasta la realización de las técnicas analíticas correspondientes. Dichas muestras correspondieron a la totalidad de la orina de la primera micción de la
10 mañana, medida en mililitros, lo que representaba un periodo de excreción urinaria de 6-8 horas. Para ello se empleó un analizador Super Autiaer Analyzer, SA-4220. Daiichi Koyatu. Código LTS. Kioto, Japón.

Determinaciones de parámetros de estrés oxidativo

La actividad específica de las enzimas se determinó en hematíes, los cuales se lisaron
15 mediante una dilución 1/9 en el buffer correspondiente dependiendo de la determinación enzimática, y después se centrifugaron a 3500 rpm durante 15 minutos y 4°C.

La sangre se introdujo en 2 tubos BD vacutainer k3E 5.4mg. Inmediatamente se agitó el tubo para que la sangre se homogenizara con el anticoagulante. Se centrifugó a
20 3500 rpm durante 5 minutos a 4°C. El plasma sobrenadante se alicuotó en tubos tipo Eppendorf de 1.5 ml, en cantidades de 750 μ l. Los tubos tipo Eppendorf se almacenaron a -70°C dentro de las primeras 4 horas a la espera de ser analizados.

1) El producto de la lipoperoxidación lipídica conocido como malondialdehído (MDA), fue determinado siguiendo una modificación del protocolo descrito por Lepage. La
25 identificación y cuantificación específica del MDA-TBA se llevó a cabo por Cromatografía Líquida de Alta Presión (HPLC) utilizando una columna C18 de 5 μ m, 4,6mm x 150mm (Waters). Como fase móvil se utilizó metanol:agua (50:50) en gradiente isocrático a través del kit comercial suministrado por Bioxytech S. A. (Oxis Internacional Inc., Portland, OR, USA): LPO-586

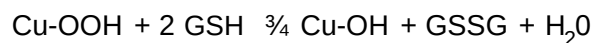
II) Glutación (GSH): La determinación del glutación total, entendido como la suma del glutación reducido (GSH) y el glutación oxidado (GSSG) se llevó a cabo con un ensayo enzimático acoplado a la glutación reductasa (Tietze, 1969). En resumen, tras la previa desproteinización de las muestras, los grupos sulfidrilo del GSH reaccionan con el DTNB (ácido 5,5'-ditiobis-2-nitrobenzoico o reactivo de Ellman), formándose el compuesto amarillo TNB (ácido 5-tio-2-nitrobenzoico), que tiene un máximo de absorbancia a 412 nm. El glutación oxidado (GSSG) es reducido por la GSH reductasa a 2GSH. En esta situación, la velocidad máxima de formación del TNB es directamente proporcional a la concentración de GSH total (reducido+oxidado). La determinación del GSSG, se llevó a cabo de igual forma a la descrita, previo bloqueo del GSH reducido con vinilpiridina. La concentración del GSH reducido se calculó de la diferencia entre el GSH total y el oxidado.

III) Glutación Peroxidasa (GSHPx): Esta enzima cataliza la reducción de peróxidos orgánicos y de peróxido de hidrógeno, usando GSH como donador de electrones. De forma que juega un papel importante en la protección de la célula frente al daño oxidativo evitando la peroxidación lipídica. Existen diversas isoformas de la enzima que varían según su localización celular. En la sangre se han identificado dos isoformas: una intracelular presente en los eritrocitos (GSHPxl) y otra extracelular presente en el plasma la isoforma (GSHPx3). Por lo que si la muestra de plasma no ha sufrido hemólisis, la actividad GSHPx analizada se corresponderá principalmente con la de la isoforma 3.

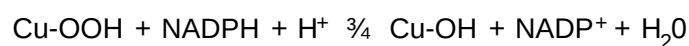
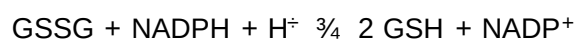
Se midió con un ensayo acoplado en el que el glutación oxidado (GSSG) formado por la GSHPx es reducido por un exceso de actividad glutación reductasa (GSSGrasa) que regenera el GSH, según la reacción:

25

GSHPx



GSSGrasa



La actividad GSHPx se determinó siguiendo espectrofotométricamente a 37°C la disminución de absorbancia a 340 nm ($\epsilon = 6,22 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) debida a la oxidación del NADPH⁺. La mezcla de reacción contenía 50 mM tampón fosfato potásico (pH 7), 0.5 mM EDTA, 1 mM GSH, 0.24 U/ml de glutatión reductasa de levadura, 0.15 mM NADPH, 2 mM hidropéroxido de eumeno (Cu-OOH) y muestra convenientemente diluida. Antes de la adición del NADPH y del hidropéroxido, la muestra se incubó durante 5 min a 37°C para activar la peroxidasa. La actividad oxidasa independiente de peróxido se determinó tras la adición del NADPH, restándose de la obtenida en presencia del peróxido para determinar la actividad peroxidasa neta. La reacción enzimática se midió durante 5 minutos a intervalos de 10 segundos, integrándose la pendiente observada entre 0.5 y 5 minutos.

IV) Superóxido Dismutasa (SOD): Esta enzima cataliza la reacción de dismutación del anión superóxido (O_2^-) en H_2O_2 y O_2 . Esta actividad se midió con el SOD Assay Kit-WST (SIGMA). El fundamento del kit es el uso de la sal de tetrazolium WST, que en presencia de O_2^- forma un compuesto que absorbe a 440nm. Dado que la absorbancia a 440nm es proporcional a la cantidad de O_2^- . La actividad SOD puede ser cuantificada como inhibición de la reacción de desarrollo de color a 440nm.

2-5. Análisis de datos. Estudio estadístico

Las variables del estudio, se analizaron en una doble vertiente:

- Por un lado, un estudio comparativo intragrupo, donde se evaluaron la evolución de los parámetros de eficacia clínicos y analíticos durante el seguimiento propuesto (condiciones de seguimiento 1 y 2) frente a su propia condición basal.

- Por otro lado, un estudio comparativo intergrupo, donde se compararon los resultados en las dos condiciones de intervención: grupo estudio (Coenzima Q10) frente al grupo control (placebo).

El análisis de los datos se llevó a cabo mediante el paquete estadístico SPSS (SPSS Inc) versión 18.0.0 para Windows (actualmente denominado PASW Statistic 18). Y consistirá fundamentalmente en la descripción de variables cuantitativas mediante valores medios y desviaciones estándar, y de las variables cualitativas mediante el cálculo de frecuencias y porcentajes; comparación de medias intergrupo mediante la

realización de pruebas T de Student para datos independientes, comparación de medias evolutivas mediante ANOVAs de medidas repetidas, y comparación de porcentajes mediante pruebas Chi cuadrado para tablas de contingencia. Se tomarán valores estadísticamente significativos aquellos cuyo nivel de seguridad sea superior al 5 95% ($p < 0.05$).

Tamaño muestral

Para la estimación del tamaño muestral se ha utilizado el programa CTM del pack C4-Study Desing (C4-SDP versión 1.1 de Glaxo-Wellcome©) y se ha tomado como 10 referencia un estudio randomizado en el que se evalúan los cambios de la albúmina en orina como parámetro de eficacia en la protección renal tras la aplicación de litotricia en cálculos renales (Khaleel A, et al, Urol Res 2008;36:51-60).

En base a las siguientes premisas:

- 15 - Riesgo alfa del 5%,
- Potencia del 90%,
- Contraste bilateral de hipótesis
- Valor medio de la albúmina urinaria en el grupo de referencia = 0,77 g/l,
- Valor medio de la albúmina urinaria en el grupo experimental = 1,64 g/l
- 20 - Desviación típica de ambos grupos = 1,20 g/l,
- Distribución de casos/controles de 1:1

sería necesario incluir 41 pacientes en cada grupo ($n=82$). Y asumiendo un porcentaje máximo de abandonos en el seguimiento del 15-20%, habría que añadir 8 pacientes más en cada grupo, por tanto, sería necesario reclutar un total de 98 pacientes (49 en 25 cada grupo).

2-6. Tratamiento informático

Todos los datos referentes al estudio se trataron en un ordenador PC compatible con microprocesador Intel® Core™ Dúo T2300 1.66GHz utilizando el siguiente software:

- 30 · Como sistema operativo: Windows XP versión 2003
- Como procesador de textos: Microsoft® Word 2007
- Como programa estadístico para tratamiento y análisis posterior de los datos: SPSS® 18.0 para Windows.

El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Reina Sofía de Córdoba, y de todos los participantes se obtuvo consentimiento tras la explicación verbal y escrita de los métodos empleados en el estudio.

5

RESULTADOS

1. Datos demográficos

Se estudiaron un total de 125 sujetos distribuidos de la siguiente forma: 100 enfermos diagnosticados de litiasis renal considerado como grupo de estudio (GE) y 25 sujetos sanos tomados como grupo control sano (GS). La edad media del grupo de estudio fue de $48,27 \pm 12,9$ años de los cuales 51 eran hombres y 49 mujeres. En el grupo control, la edad media fue de $42,65 \pm 12$ años de los que 11 eran hombres y 14 mujeres.

2. Descripción de las lesiones asociadas a la litiasis renal. Estudio descriptivo y comparativo entre grupo de estudio (GE) y grupo control sano (GS)

2.1. Características generales de la litiasis

La localización de la litiasis dentro del riñón fue en el 50% en cáliz inferior, 32% en superior y el 18% restante en el cáliz medio. En el 82% de los casos la afectación renal fue unilateral y en el 10% se trató de cálculos coraliformes. La litiasis fue única en el 75% de los enfermos y múltiple en el 25% restante.

El análisis de la composición de la orina mostró una disminución significativa en la excreción urinaria de citrato en el grupo de estudio ($p = 0,001$), no encontrándose diferencias en cuanto al oxalato (tabla 2)

Tabla 2. Resultados de la composición de la orina en el grupo de estudio (GE) y en el grupo control sano (GS).

VARIABLE	GE (n = 100)	GS (n = 25)	P
Citrato (mg/L)	$488,26 \pm 345$	834 ± 656	0,001
Oxalato (mg/L)	21 ± 11	$20,5 \pm 14$	0,57

30

Existió una correlación inversa entre el citrato y el tamaño de la litiasis ($r = -0,28$; $p = 0,007$)

2.2. Estado de los parámetros de lesión renal en la litiasis renal

Al analizar los resultados según la fórmula **MDRD**, no se han observado diferencias significativas entre el grupo de estudio y el grupo control sano. En ambos, las cifras de FG se han encontrado dentro de los rangos de normalidad (tabla 3). Sin embargo, diez enfermos (10%), han presentado valores de FG por debajo de 70 ml/min, mientras que en el grupo control sano, todos los evaluados presentaban valores por encima de 70 ml/min ($p = 0.07$).

Tabla 3. Resultados de los marcadores de función renal en el grupo de estudio (GE) y en el grupo control sano (GS).

VARIABLE	GE (n = 100)	GS (n = 25)	p
FG (MDRD ml/min)	93 ± 19	95 ± 14	0,092
Albumina/Creat (mg/g)	133 ± 260	4,3 ± 0,6	0,005
β_2 microglobulina (microgr/L)	1870 ± 1215	1287 ± 330	0,04
FENa (%)	0,81 ± 0,41	0,73 ± 0,27	0,04

A diferencia del MDRD, al analizar el cociente **albúmina/creatinina**, los niveles fueron mucho más altos en el grupo de estudio frente a los controles sanos, con diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,005$) (tabla 2). Los valores más elevados se encontraron en los pacientes con mayor tamaño del cálculo (230 ± 100 mg/g vs 100 ± 90 mg/g; $p = 0,02$).

La media de este cociente en el grupo de enfermos estudiados (133 ± 26 mg/g) se encuentra dentro del rango de microalbuminuria. Un dato relevante es que, a diferencia del grupo control sano donde no se encontró ningún paciente con valores compatibles con microalbuminuria, el 53% de los enfermos estudiados si los presentaron ($p < 0.001$).

Al evaluar tanto los niveles de **β_2 microglobulina** ($p = 0.04$) como la **fracción de excreción de sodio (FENa)** ($p = 0,04$), se encontraron niveles significativamente más elevados en el grupo de estudio con respecto al grupo control sano (tabla 3).

Existió una correlación directa entre los niveles de β_2 microglobulina con el tamaño de la litiasis ($r= 0.3$; $p= 0.03$)

- 5 De hecho, los niveles de β_2 microglobulina fueron significativamente mayores en los enfermos con cálculos de mayor tamaño que en el resto ($2874 \pm 2309 \mu\text{g/L}$ vs $1789 \pm 1045 \mu\text{g/L}$; $p= 0.02$).

10 Como cabría esperar, los niveles de citrato en orina ($p= 0.026$) se encontraron disminuidos de forma significativa en los pacientes con mayor daño renal expresado por la presencia de microalbuminuria (tabla 4)

Tabla 4. Resultados de los niveles de citrato y β_2 microglobulina en función de la existencia de daño renal expresado por la presencia de microalbuminuria

15

VARIABLE	NORMAL (n = 47)	MICROALBUMINURIA (n = 53)	p
Citrato (mg/L)	598,35 $\pm$ 490,9	422,63 $\pm$ 324,77	0,026
β_2 microglobulina (microgr/L)	1750,99 $\pm$ 518,44	1971,29 $\pm$ 1133,07	0,035

2.3. Estado de los marcadores hormonales vasoactivos en la litiasis renal

20 Los enfermos con litiasis urinaria presentaron en líneas generales cifras superiores en los marcadores hormonales vasoactivos, si bien, tan sólo la normetanefrina marcó una clara significación estadística ($p= 0,008$) (tabla 5). Al evaluar los índices de resistencia vascular mediante eco-doppler se objetivó en el grupo de estudio unos valores superiores de forma significativa con respecto al grupo control sano ($p= 0,01$).

25

Tabla 5. Resultados de los marcadores hormonales vasoactivos en el grupo de estudio (GE) y en el grupo control sano (GS).

VARIABLE	GS (n=25)	GE (n=100)	P
Renina (pg/ml)	16,6 ± 29,1	18,25 ± 38,2	0,66
Aldosterona (pg/ml)	167,25 ± 74	177,8 ± 115	0,21
ECA (U/L)	35,48 ± 17,46	33,66 ± 16,5	0,81
Metanefrina (nmol/ml)	417,7 ± 183	417 ± 301	0,53
3metoxitiramina (nmol/ml)	99,11 ± 52,06	111,52 ± 163,66	0,51
Normetanefrina (nmol/ml)	760,83 ± 377,67	942,99 ± 777,72	0,008
Índices Resistencia Vascular	0,57 ± 0,02	0,65 ± 0,1	0,01

- 5 Los pacientes con mayor tamaño del cálculo no presentaron diferencias significativas al evaluar los marcadores hormonales vasoactivos.

De forma global, en los enfermos con microalbuminuria se apreció un incremento de los parámetros hormonales vasoactivos asociados al eje renina-angiotensina, alcanzando diferencias significativas los valores de renina (p= 0,04), normetanefrina (p= 0,024), así como los índices de resistencia vascular (p= 0,05) (tabla 6)

Tabla 6. Resultados de los marcadores hormonales vasoactivos en función de la existencia de daño renal expresado por la presencia de microalbuminuria.

VARIABLE	NORMAL (n = 47)	MICROALBUMINURIA (n = 53)	P
Renina (pg/ml)	13,69 ± 14,35	20,99 ± 38,65	0,04
Aldosterona (pg/ml)	177,30 ± 109,41	185,76 ± 123,76	0,16
ECA (U/L)	32,96 ± 14,48	34,58 ± 18,36	0,08
3metoxitiramina (nmol/ml)	99,23 ± 90,70	120,56 ± 203,45	0,28
Normetanefrina (nmol/ml)	807,94 ± 784,20	1034,48 ± 768,23	0,024
Índices Resistencia Vascular	0,58 ± 0,08	0,64 ± 0,09	0,05

2.4. Estado de los marcadores de fase aguda en la litiasis renal

En los enfermos estudiados, no se apreció un incremento significativo en los marcadores de fase aguda con respecto al grupo control sano (tabla 7)

5 **Tabla 7.** Resultados de los marcadores de fase aguda en el grupo de estudio (GE) y en el grupo control sano (GS).

VARIABLE	GS (n=25)	GE (n=100)	p
TNF α (pg/ml)	10,6 $\pm$ 9,8	8,9 $\pm$ 11,4	0,78
IL-1 (pg/ml)	0,30 $\pm$ 0,14	0,31 $\pm$ 0,76	0,28
IL-6 (pg/ml)	4,2 $\pm$ 3,6	4,8 $\pm$ 5	0,71

Al igual que ocurrió con los marcadores de función renal, se observó una correlación directa entre los niveles de IL-6 en plasma y el tamaño del cálculo ($r= 0.25$; $p= 0.01$)

10

La asociación entre carga litíásica y activación de las citoquinas se apreció de forma más intensa en los enfermos con mayor tamaño del cálculo, en los que las cifras de TNF α ($p= 0,001$), IL-1 ($p= 0,004$), IL-6 ($p= 0,004$) y PGE2 ($p= 0,24$) fueron mayores (tabla 8).

15

Tabla 8. Resultados de los marcadores de fase aguda en pacientes con cálculos de mayor tamaño.

VARIABLE	LITIASIS >1,5 cm	LITIASIS < 1,5 cm	p
TNF α (pg/ml)	19 $\pm$ 12	8 $\pm$ 8	0.001
IL-1 (pg/ml)	1 $\pm$ 0,2	0,25 $\pm$ 0,24	0.004
IL-6 (pg/ml)	9 $\pm$ 8	4,4 $\pm$ 4	0.004
PGE2 (pg/ml)	1110,94 $\pm$ 890,25	1020,7 $\pm$ 559,16	0.24

Existió una correlación entre los niveles de PGE2 y oxalato ($r= 0,22$; $p= 0,008$)

20 Los pacientes en rango de microalbuminuria presentaron unos valores mayores de TNF α , IL-1, IL-6 y PGE2, si bien, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (tabla 9).

Tabla 9. Resultados de los marcadores de fase aguda en función de la existencia de daño renal expresado por la presencia de microalbuminuria.

VARIABLE	NORMAL (n = 47)	MICROALBUMINURIA (n = 53)	p
TNF α (pg/ml)	8,3 $\pm$ 9	8,51 $\pm$ 9,6	0,6
IL-1 (pg/ml)	0,2 $\pm$ 0,3	0,33 $\pm$ 0,8	0,18
IL-6 (pg/ml)	4,4 $\pm$ 4,48	5,8 $\pm$ 5,5	0,5
PGE2 (pg/ml)	990,23 $\pm$ 650,32	1120,4 $\pm$ 803,3	0,41

2.5. Estado de los marcadores de estrés oxidativo en la litiasis renal

- 5 Los enfermos con litiasis renal presentaron cifras significativamente elevadas de radicales libres en plasma, expresados como lipoperóxidos ($p= 0.03$), que se acompañaron de un descenso en la actividad de las enzimas antioxidantes tales como la SOD ($p= 0.03$) y la GPx ($p= 0.002$) así como del zinc ($p= 0,02$) (tabla 10)

10 **Tabla 10.** Resultados de los marcadores de estrés oxidativo en el grupo de estudio (GE) y en el grupo control sano (GS).

VARIABLE	GS n=25	GE n=100	p
LPO (nmol/g)	0,10 $\pm$ 0,1	0,23 $\pm$ 0,04	0,03
SOD (U/L)	7,9 $\pm$ 0,4	4,9 $\pm$ 2,9	0,03
GPx (U/L)	65 $\pm$ 39	42 $\pm$ 23	0,002
GSH (nmoles/ml)	3,93 $\pm$ 2,3	4,28 $\pm$ 2,54	0,2
Zn (mg/L)	0,94 $\pm$ 0,3	0,85 $\pm$ 0,18	0,02

- Ambas enzimas antioxidantes mostraron mayor actividad plasmática en los enfermos con cálculos de mayor tamaño (tabla 11), existiendo una correlación directa entre el tamaño del cálculo y la SOD ($r: 0.3$; $p= 0.003$)
- 15

Tabla 11. Resultados de los marcadores de estrés oxidativo en pacientes con mayor tamaño del cálculo..

VARIABLE	LITIASIS >1,5 cm	LITIASIS <1,5 cm	P
SOD (U/L)	8.1 $\pm$ 6	4.6 $\pm$ 2.4	0.001
GPx (U/L)	52 $\pm$ 37	41 $\pm$ 21	0.04

Los pacientes en rango de microalbuminuria presentaron de forma global unos valores incrementados de estrés oxidativo con un descenso en los marcadores de actividad de las defensas antioxidantes, alcanzando la significación estadística los LPO ($p = 0,001$) (tabla 12).

5

Tabla 12. Resultados de los marcadores de fase aguda en función de la existencia de daño renal expresado por la presencia de microalbuminuria.

VARIABLE	NORMAL (n = 47)	MICROALBUMINURIA (n = 53)	p
LPO (nmol/g)	$3,5 \pm 1,9$	$4,8 \pm 1,8$	0,001
SOD (U/L)	$5,15 \pm 4,3$	$4,9 \pm 2,2$	0,36
GPx (U/L)	$35 \pm 12,8$	$33 \pm 13,1$	0,48
GSH (nmoles/ml)	$4,7 \pm 1,7$	$4,4 \pm 2$	0,5
Zn (mg/L)	$0,88 \pm 1,8$	$0,84 \pm 1,6$	0,62

10 2.5. Evaluación de factores predictores de disfunción renal. Análisis multivariante

Se ha tomado como variable dependiente de disfunción renal el cociente albúmina/creatinina.

15 En el estudio multivariante, mediante el procedimiento de selección metódica, se han generado 12 modelos predictores de disfunción renal expresada por el cociente albúmina/creatinina. Las variables que se asociaron a un mayor daño renal fueron los índices de resistencia vascular, renina plasmática, SOD e IL-6 (*estadístico de Durbin-Watson* = 1,964) (tabla 13).

20

Tabla 13. Factores predictores de disfunción renal.

VARIABLE	COEFICIENTES NO ESTANDARIZADOS (IC 95%)		SIGNIFICACIÓN	ESTADÍSTICOS DE COLINEALIDAD	
	B	Error típico		Tolerancia	FIV
Constante	-0,190	0,134	0,166		
Índices Resistencia Vascular	0,358	0,210	0,098	0,791	1,264
Renina (pg/ml)	0,002	0,001	0,047	0,804	1,244
SOD (U/L)	-0,008	0,004	0,056	0,935	1,070
IL-6 (pg/ml)	0,016	0,004	0,0001	0,941	1,062

La fórmula predictora del coeficiente albúmina/creatinina sería:

c. Alb/Cr.: $-0,190 + 0,358 \times IRV + 0,002 \times Renina(pg/ml) - 0,008 \times SOD(U/L) + 0,016 \times IL-6 (pg/ml)$.

5 3. Descripción de las lesiones asociadas a la aplicación de litotricia

3.1. Evaluación de la composición de la orina tras la aplicación de litotricia

Al evaluar los niveles de citrato tras la administración de litotricia, se objetivó un descenso en sus niveles de forma progresiva, aunque no de forma significativa. De forma inversa, el oxalato sufrió un incremento a las 2 horas postLEOC retornando posteriormente a valores similares a los basales (tabla 14).

Tabla 14. *Evaluación de la composición de la orina en situación basal y postratamiento con LEOC.*

VARIABLE	PRELITO	2 HORAS POSTLITO	24 HORAS POSTLIT O	7 DIAS POSTLITO
Citrato (mg/L)	483,9 ± 322,9	471,79 ± 358	466 ± 266	417 ± 328
Oxalato (mg/L)	19,68 ± 10,77	20 ± 9,8	18,8 ± 10,8	18,8 ± 7,9

15

3.2. Estado de los marcadores de lesión renal tras la aplicación de litotricia

En los enfermos sometidos a litotricia a los que tan sólo se les administró placebo, el efecto de las ondas determinó un empeoramiento significativo del **FG (MDRD)** en el control realizado a las 24 horas, manteniéndose alterado a la semana, donde se encontraron unos valores inferiores a los basales. De forma llamativa, en el control inmediato postlitotricia de las 2 horas el FG se encontró incrementado (tabla 15).

20

Tabla 15. Evaluación de la función renal en situación basal y postratamiento con LEOC.

VARIABLE	PRELITO	2 HORAS POSTLITO	24 HORAS POSTLITO	7 DIAS POSTLITO
FG (MDRD ml/min)	92,14 ± 17,42	97,7 ± 20	88,6 ± 16 ⁽¹⁾	82,79 ± 20
Albúmina/Creat (mg/g)	120 ± 140	210 ± 240 ⁽²⁾	290 ± 220 ⁽³⁾	80 ± 100 ⁽⁴⁾
β₂microglobulina (microgr/L)	1720,76 ± 353,6	1721 ± 361	1669 ± 592	1918 ± 508
FENa (%)	0,71 ± 0,38	0,78 ± 0,39	0,68 ± 0,38	0,82 ± 0,42

⁽¹⁾ p= 0,01; ⁽²⁾ p= 0,02; ⁽³⁾ p= 0,01; ^w p= 0,001 comparado con valores

PRELITO.

5

Al evaluar el cociente **albúmina/creatinina**, se observa un incremento significativo de sus niveles tras la sesión de litotricia tanto a las 2 horas (p= 0,02) como a las 24 horas (p= 0,01) para luego descender significativamente a la semana postLEOC hasta valores en torno a los básales (p= 0,001) (tabla 15).

10

De forma general, los niveles de **β₂microglobulina** se encontraron incrementados tras la sesión de LEOC (tabla 15).

En el caso de la **FENa** no se encontraron modificaciones importantes tras la sesión de litotricia (tabla 15).

15

3.3. Estado de los marcadores hormonales vasoactivos tras la aplicación de litotricia

20 En los enfermos tratados con placebo, a las 2 horas tras la sesión de litotricia, se observó una elevación precoz e intensa de los niveles de renina y aldosterona, no siendo acompañados en ese momento de elevación de las metanefrinas. A las 24 horas y al séptimo día, los niveles de renina, así como los índices de resistencia vascular, se mantuvieron en cifras superiores a los básales (tabla 16).

25

Tabla 16. Evaluación de los marcadores hormonales vasoactivos en situación basal y postratamiento con LEOC

VARIABLE	PRELITO	2 HORAS POSTLITO	24 HORAS POSTLITO	7 DIAS POSTLITO
Renina (pg/ml)	15,37 ± 23,97	22 ± 33 ⁽¹⁾	17 ± 15	17,7 ± 21
Aldosterona (pg/ml)	189,96 ± 111,16	285 ± 183 ⁽¹⁾	160 ± 13	186 ± 121
Metanefrina (nmol/ml)	481,9 ± 387,91	369 ± 217 ⁽²⁾		
Normetanefrina (nmol/ml)	1019,7 ± 746,42	918 ± 567 ⁽³⁾		
IRV			0,64 ± 0,08 ⁽⁴⁾	0,65 ± 0,1 ⁽⁴⁾

⁽¹⁾ p= 0,001; ⁽²⁾ p= 0,04; ⁽³⁾ p= 0,07; ⁽⁴⁾ p= 0,04 comparado con valores PRELITO.

5

3.4. Estado de los marcadores de fase aguda tras la aplicación de litotricia

La litotricia determinó una elevación precoz de TNFα y de IL-1 a las 2 horas, sin que se modificasen en esta fase los niveles de IL-6. Mientras que los primeros inician un descenso progresivo ya a las 2 horas tras la aplicación de ondas de choque hasta casi normalizarse a la semana, la IL-6 muestra su pico más alto en este segundo control, manteniéndose en niveles superiores a los basales a la finalización del estudio (Tabla 17).

10

Tabla 17 Evaluación de los marcadores de fase aguda en situación basal vs postratamiento con LEOC en el grupo control (GC) y grupo coenzima Q10 (CoQ10).

VARIABLE	PRELITO	2 HORAS POSTLITO	24 HORAS POSTLITO	7 DIAS POSTLITO
TNF α (pg/ml)	9,67 $\pm$ 12,14	9,7 $\pm$ 9	8,45 $\pm$ 7,5	9,07 $\pm$ 9
IL-1 (pg/ml)	0,27 $\pm$ 0,31	0,42 $\pm$ 0,3 ⁽¹⁾	0,37 $\pm$ 0,2 ⁽¹⁾	0,25 $\pm$ 0,2
IL-6 (pg/ml)	5,54 $\pm$ 4,47	5,53 $\pm$ 4,7	11,57 $\pm$ 6 ⁽²⁾	7,69 $\pm$ 5,6 ⁽¹⁾
PGE2 (pg/ml)	1043 $\pm$ 661	2624 $\pm$ 2381 ⁽³⁾	839 $\pm$ 643	828 $\pm$ 723

⁽¹⁾ p= 0,02; ⁽²⁾ p= 0,001; ⁽³⁾ p= 0,0001 comparado con valores PRELITO.

5

Al igual que ocurrió con la IL1, la PGE2 se elevó de manera marcada (p= 0,0001) tras la sesión de ondas de choque para luego disminuir de forma progresiva a la semana de la sesión (tabla 17).

10 3.5. Estado de los marcadores de estrés oxidativo tras la aplicación de litotricia

Tras la aplicación de litotricia, los marcadores de estrés oxidativo no presentaron modificaciones significativas, destacando un discreto descenso de la actividad del glutatión (GSH) y del zinc de manera significativa en el control de las 2 horas postLEOC (Tabla 18).

15

Tabla 18. Evaluación de los marcadores de estrés oxidativo en situación basal vs postratamiento con LEOC.

VARIABLE	PRELITO	2 HORAS POSTLITO	24 HORAS POSTLITO	7 DIAS POSTLITO
LPO (nmol/g)	0,25 $\pm$ 0,1	0,25 $\pm$ 0,09	0,24 $\pm$ 0,08	0,23 $\pm$ 0,06
SOD (U/L)	4,72 $\pm$ 2,6	4,88 $\pm$ 3	4,37 $\pm$ 2,7	4,3 $\pm$ 1,94
GPx (U/L)	34,83 $\pm$ 11,6	34,6 $\pm$ 10,7	37,1 $\pm$ 14	34 $\pm$ 13
GSH (nmoles/ml)	5,4 $\pm$ 3,4	4,77 $\pm$ 2,4	4,41 $\pm$ 2,14	4,77 $\pm$ 2,57
Zn (mg/L)	0,82 $\pm$ 0,18	0,73 $\pm$ 0,19 ⁽¹⁾	0,80 $\pm$ 0,17	0,87 $\pm$ 0,21

⁽¹⁾ p= 0,007 comparado con valores PRELITO

4. Efecto de la administración de CoQ10 durante 1 semana en las alteraciones asociadas a la litiasis renal

No se han observado efectos adversos tras la administración de Coenzima Q10 a la dosis de 200 mg durante el periodo de estudio.

5

4.1. Evaluación basal de homogenicidad de grupos

En este apartado se incluyen y comparan los 100 enfermos diagnosticados de litiasis renal, distribuidos en GE (n= 50) a los que se les administró CoQ10 durante una semana y los que recibieron placebo durante una semana también, GC (n= 50).

10 Al analizar subgrupos al inicio del estudio en función del tratamiento asignado, ambos resultaron ser bastante homogéneos, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ellos (tabla 19).

Tabla 19. Características básicas de los individuos de cada grupo: CoQ10 y GC.

15

VARIABLE	CoQ10 n=50	GC n=50	P
COMPOSICIÓN DE LA ORINA			
Citrato (mg/24h)	508,68 ± 335	523,53 ± 512,26	0,85
Oxalato (mg/24h)	18,13 ± 9,8	23,62 ± 30,47	0,23
MARCADORES DE LESIÓN RENAL			
FG (MDRD ml/min)	98,42 ± 17,3	93,3 ± 17,58	0,55
Albumina/Creat (mg/g)	70 ± 80	90 ± 130	0,59
β₂microglobulina (microgr/L)	1904,67 ± 1120,47	1696,52 ± 418	0,23
FENa (%)	0,74 ± 0,34	0,80 ± 0,38	0,15
MARCADORES HORMONALES VASOACTIVOS			
Renina (pg/ml)	11,45 ± 7,9	11,36 ± 8,35	0,57
Aldosterona (pg/ml)	171 ,9 ± 101	192,42 ± 130,7	0,51
ECA (U/L)	37,85 ± 15	33,55 ± 15,99	0,46
Normetanefrina (nmol/ml)	945,51 ± 328	918,21 ± 544,15	0,21
Metanefrina (nmol/ml)	475,78 ± 329	423,86 ± 306,77	0,82
Índices Resistencia Vascular	0,62 ± 0,08	0,63 ± 0,1 1	0,23

MARCADORES DE FASE AGUDA			
TNF α (pg/ml)	7,95 $\pm$ 5,96	8,6 $\pm$ 11,96	0,77
IL-1 (pg/ml)	0,26 $\pm$ 0,12	0,27 $\pm$ 0,41	0,86
IL-6 (pg/ml)	4,28 $\pm$ 4,6	5,12 $\pm$ 5,57	0,42
PGE2 (pg/ml)	1165,3 $\pm$ 895,74	1048,97 $\pm$ 894,27	0,82
MARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO			
LPO (nmol/g)	0,22 $\pm$ 0,1	0,23 $\pm$ 0,1	0,77
SOD (U/L)	4,76 $\pm$ 3	5,28 $\pm$ 4,34	0,44
GPx (U/L)	34,94 $\pm$ 14	36,42 $\pm$ 14,7	0,68
GSH (nmoles/ml)	4,43 $\pm$ 1,8	4,82 $\pm$ 2,48	0,49
Zn (mg/L)	0,86 $\pm$ 0,19	0,83 $\pm$ 0,16	0,41

4.2. Efecto de la CoQ10 en la composición de la orina

La administración de Coenzima Q10 no modificó los niveles de citrato a la semana del tratamiento, pero en el caso del oxalato, consiguió reducirlos de forma significativa con respecto al grupo control (Tabla 20).

Tabla 20. Resultados de los niveles de citrato y oxalato en situación basal y a la semana de tratamiento en el grupo control (GC) frente al grupo CoQ10 (CoQ10).

VARIABLE	GRUPO	BASAL	1 SEMANA	p INTRAGRUPO Basal vs 1 Semana	p INTERGRUPO GC vs CoQ10
Citrato (mg/L)	GC	523,53 $\pm$ 512,26	483,89 $\pm$ 322,91	0,57	ns
	CoQ10	508,68 $\pm$ 335	448,65 $\pm$ 334	0,11	
Oxalato (mg/L)	GC	19,92 $\pm$ 12,5	19,51 $\pm$ 10,7	0,80	0,01(1)
	CoQ10	18,94 $\pm$ 8,97	14,90 $\pm$ 6,75	0,019	

⁽¹⁾Significación estadística de la comparación de niveles de oxalato basal vs seguimiento 1 entre el grupo al que se le administró placebo (GC) y el grupo al que se le administró CoQ10 (CoQ10).

4.3. Efecto de la CoQ10 sobre los parámetros de lesión renal en la litiasis renal

En los enfermos con litiasis renal a los que se les administró Coenzima Q10 se observó a la semana del tratamiento un incremento significativo en los valores del estado de **FG (MDRD)** a diferencia del grupo control donde no existieron diferencias significativas (Tabla 21).

El cociente **albúmina/creatinina**, también fue menor a la semana del tratamiento con CoQ10 con diferencias significativas ($p=0,01$) (tabla 21).

La tendencia observada hacia una protección renal observada al analizar el FG, se observó también al evaluar los niveles de **β_2 microglobulina** que se encontraron disminuidos a la semana del tratamiento con coenzima Q10, a diferencia del grupo control donde no se encontraron diferencias significativas (tabla 21).

A diferencia de los parámetros anteriores, al evaluar la **FENa**, la administración de Co10 no consiguió modificar sus valores tras la semana de tratamiento (tabla 21).

Tabla 21. Resultados de los marcadores de función renal en situación basal y a la semana de tratamiento en el grupo control (GC) frente al grupo CoQ10 (CoQ10).

VARIABLE	GRUPO	BASAL	1 SEMANA	p INTRAGRUPO Basal vs 1 Semana	p INTERGRUPO GC vs CoQ10
FG (MDRD ml/min)	GC CoQ10	94,3 $\pm$ 17,58 96,42 $\pm$ 17,3	92,14 $\pm$ 17,42 102,56 $\pm$ 17,7	0,65(1) 0,013(2)	0,005(3)
Albúmina/Creat (mg/g)	GC CoQ10	90 $\pm$ 130 80 $\pm$ 80	120 $\pm$ 220 50 $\pm$ 50	0,18(1) 0,02(2)	0,01(3)
β_2 microglobulina (microgr/L)	GC CoQ10	1701,66 $\pm$ 423 1768,32 $\pm$ 114	1720,76 $\pm$ 353,6 1480,9 $\pm$ 265	0,69(1) 0,02(2)	0,001(3)
FENa (%)	GC CoQ10	0,80 $\pm$ 0,38 0,75 $\pm$ 0,34	0,71 $\pm$ 0,38 0,66 $\pm$ 0,27	0,15 ⁽¹⁾ 0,15 ⁽²⁾	0,82

⁽¹⁾: Significación estadística de la comparación basal vs seguimiento 1 en el grupo al que se le administró placebo (GC).

⁽²⁾: Significación estadística de la comparación basal vs seguimiento 1 en el grupo al que se le administró CoQ10 (CoQ10).

⁽³⁾: Significación estadística de la comparación basal vs seguimiento 1 entre el grupo al que se le administró placebo (GC) y el grupo al que se le administró CoQ10 (CoQ10).

5

4.3. Efecto de la CoQ10 sobre los marcadores hormonales vasoactivos en la litiasis renal

En los enfermos con litiasis renal a los que se les administró CoQ10 se apreció una disminución en los niveles de los parámetros hormonales vasoactivos asociados al eje renina-angiotensina, alcanzando diferencias significativas los valores de la actividad de la ECA ($p=0,02$) y renina ($p=0,04$). De igual forma los niveles de normetanefrina ($p=0,04$) y metanefrina ($p=0,04$) se encontraron disminuidos de forma significativa a la semana del tratamiento con ubiquinona.

Al comparar ambos grupos, fueron los niveles de renina ($p=0,01$), aldosterona ($p=0,04$), normetanefrina ($p=0,01$) y metanefrina ($p=0,02$) los que alcanzaron diferencias significativas (tabla 22).

Tabla 22. Resultados de los marcadores hormonales vasoactivos en situación basal y a la semana de tratamiento en el grupo control (GC) frente al grupo CoQ10 (CoQ10).

VARIABLE	GRUPO	BASAL	1 SEMANA	P INTRAGRUP O Basal vs 1 Semana	P INTERGRUP O GC vs CoQ10
Renina (pg/ml)	GC	11,36 ± 8,35	15,37 ± 23,97	0,2(1)	0,01(3)
	CoQ10	11,45 ± 7,9	9,39 ± 5,5	0,04(2)	
Aldosterona (pg/ml)	GC	192,42 ± 130,7	189,96 ± 111,16	0,29(1)	0,04(3)
	CoQ10	181,9 ± 101	154,88 ± 90	0,09(2)	
ECA (U/L)	GC	33,55 ± 15,99	33,71 ± 13,92	0,86(1)	0,1(3)
	CoQ10	37,85 ± 15	32,15 ± 11	0,02(2)	
Metanefrina (nmol/ml)	GC	423,86 ± 306,77	481,9 ± 387,91	0,38(1)	0,02(3)
	CoQ10	475,78 ± 329	365,45 ± 181	0,04(2)	
Normetanefrina (nmol/ml)	GC	918,21 ± 544,15	1019,7 ± 746,42	0,45(1)	0,01(3)
	CoQ10	945,51 ± 328	739,93 ± 396	0,04(2)	

⁽¹⁾: Significación estadística de la comparación basal vs seguimiento 1 en el grupo al que se le administró placebo (GC).

⁽²⁾: Significación estadística de la comparación basal vs seguimiento 1 en el grupo al que se le administró CoQ10 (CoQ10).

5 ⁽³⁾: Significación estadística de la comparación basal vs seguimiento 1 entre el grupo al que se le administró placebo (GC) y el grupo al que se le administró CoQ10 (CoQ10).

4.3. Efecto de la CoQ10 sobre los marcadores de fase aguda en la litiasis renal

10 En nuestro estudio, al comparar el grupo al que se le administró CoQ10 frente al grupo al que se le administró placebo, se objetivó una reducción significativa de los valores tanto del TNFa (p= 0,03) como de la IL6 (p= 0,02) como de la PGE2 (p= 0,05) a la semana del tratamiento.

15 En el caso de la PGE2, el tratamiento con CoQ10, no sólo consiguió diferencias significativas al comparar intergrupo, sino que en el grupo en la que ésta se administró de forma previa, sus valores medios fueron inferiores a los basales (tabla 23).

Tabla 23. Resultados de los marcadores de lesión celular y fase aguda en situación basal y a la semana de tratamiento en el grupo control (GC) frente al grupo CoQ10 (CoQ10).

VARIABLE	GRUPO	BASAL	1 SEMANA	P INTRAGRUPO Basal vs 1 Semana	P INTERGRUPO GC vs CoQ10
TNFa (pg/mL)	GC	8,6 ± 11,96	9,67 ± 12,14	0,42(1)	0,03(3)
	CoQ10	7,95 ± 5,96	7,47 ± 8,8	0,8(2)	
IL-1 (pg/ml)	GC	0,27 ± 0,41	0,27 ± 0,31	0,93(1)	ns(3)
	CoQ10	0,26 ± 0,12	0,25 ± 0,12	0,9(2)	
IL-6 (pg/ml)	GC	5,12 ± 5,57	5,54 ± 4,47	0,29(1)	0,02(3)
	CoQ10	4,38 ± 4,6	3,75 ± 2,3	0,4(2)	
PgE2 (pg/mL)	GC	1048,97 ±	1043,18 ±	0,90(1)	0,05(3)
	CoQ10	894,27 1165,3 ± 895	661,8 826,68 ± 449	0,01(2)	

⁽¹⁾: Significación estadística de la comparación basal vs seguimiento 1 en el grupo al que se le administró placebo (GC).

⁽²⁾: Significación estadística de la comparación basal vs seguimiento 1 en el grupo al que se le administró CoQ10 (CoQ10).

5 ⁽³⁾: Significación estadística de la comparación basal vs seguimiento 1 entre el grupo al que se le administró placebo (GC) y el grupo al que se le administró CoQ10 (CoQ10).

10 4.3. Efecto de la CoQ10 sobre los marcadores de estrés oxidativo en la litiasis renal

A diferencia de lo observado en el resto de parámetros, la administración de CoQ10 durante una semana, no se asoció a modificaciones significativas en los valores de los parámetros de estrés oxidativo.

15 **Tabla 24.** Resultados de los marcadores de estrés oxidativo en situación basal y a la semana de tratamiento en el grupo control (GC) frente al grupo CoQ10 (CoQ10).

VARIABLE	GRUPO	BASAL	1 SEMANA	p INTRAGRUPO Basal vs 1 Semana	p INTERGRUPO GC vs CoQ10
LPO (nmol/g)	GC CoQ10	0,23 ± 0,1 0,22 ± 0,1	0,25 ± 0,1 0,23 ± 0,1	0,64 ⁽¹⁾ 0,33 ⁽²⁾	ns ⁽³⁾
SOD (U/L)	GC CoQ10	5,28 ± 4,34 4,76 ± 3	4,72 ± 2,6 4,14 ± 1,7	0,42 ⁽¹⁾ 0,1 ⁽²⁾	ns ⁽³⁾
GPx (U/L)	GC CoQ10	36,42 ± 14,7 34,94 ± 14	34,83 ± 11,6 36,5 ± 15	0,60 ⁽¹⁾ 0,42 ⁽²⁾	ns ⁽³⁾
GSH (nmoles/ml)	GC CoQ10	4,82 ± 2,48 4,43 ± 1,8	5,4 ± 3,4 5,39 ± 1,2	0,10 ⁽¹⁾ 0,24 ⁽²⁾	ns ⁽³⁾
Zn (mg/L)	GC CoQ10	0,83 ± 0,16 0,86 ± 0,19	0,82 ± 0,18 0,85 ± 0,25	0,34 ⁽¹⁾ 0,65 ⁽²⁾	ns ⁽³⁾

⁽¹⁾: Significación estadística de la comparación basal vs seguimiento 1 en el grupo al que se le administró placebo (GC).

20 ⁽²⁾: Significación estadística de la comparación basal vs seguimiento 1 en el grupo al que se le administró CoQ10 (CoQ10).

⁽³⁾: Significación estadística de la comparación basal vs seguimiento 1 entre el grupo al que se le administró placebo (GC) y el grupo al que se le administró CoQ10 (CoQ10).

En resumen, la administración de la Co10 durante 7 días consiguió reducir los niveles urinarios de oxalato de forma significativa.

Con respecto a los marcadores de función renal, la administración de ubiquinona consiguió una mejora significativa en dichos parámetros al incrementar el filtrado glomerular y reducir los niveles del cociente albúmina/creatinina y β_2 microglobulina tanto en la comparación intergrupo como intragrupo.

Igualmente, la administración de CoQ10 durante una semana consiguió una reducción significativa en los parámetros hormonales vasoactivos asociados al eje renina-angiotensina, tales como la ECA, renina, aldosterona, normetanefrina y metanefrina así como de los valores del TNF α , IL6 y PGE2.

5. Efecto de la administración de CoQ10 tras la aplicación de litotricia

No se han observado efectos adversos tras la administración de Coenzima Q10 a la dosis de 200 mg durante los 14 días en los que se llevó a cabo el estudio.

No existieron diferencias entre ambos grupos en la potencia o frecuencia de las ondas de choque administradas.

5.1. Efecto de la CoQ10 en la composición de la orina tras la aplicación de litotricia

Al evaluar los niveles de cistina, citrato y oxalato no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos tras la administración de CoQ10 en las diferentes determinaciones postLEOC.

Tabla 25. Evaluación de la composición de la orina en situación basal y postratamiento con LEOC en el grupo control (GC) y grupo coenzima Q10 (CoQ10).

VARIABLE	GRUPO	PRELITO	2 HORAS POSTLITO	24 HORAS POSTLITO	7 DIAS POSTLITO
Citrato (mg/L)	CoQ10	448,65 $\pm$ 334	448 $\pm$ 316	435 $\pm$ 289	426 $\pm$ 293
	GC	483,9 $\pm$ 322,9	471,79 $\pm$ 358	466 $\pm$ 266	417 $\pm$ 328
Oxalato (mg/L)	CoQ10	14,90 $\pm$ 6,75	21,4 $\pm$ 16,2	16,9 $\pm$ 11,8	18,1 $\pm$ 10,9
	GC	19,51 $\pm$ 10,7	20 $\pm$ 9,8	18,8 $\pm$ 10,8	18,8 $\pm$ 7,9

De forma anecdótica, tan sólo el valor del oxalato urinario se vió incrementado a las 2 horas de la sesión de litotricia en el grupo de enfermos tratados con Co10. Esta variación no se mantuvo a lo largo del seguimiento.

5 5.2. Efecto de la CoQ10 sobre los marcadores de lesión renal tras la aplicación de litotricia

En los enfermos a los que se les administró CoQ10, las curvas de **FG (MDRD)** y el cociente **albúmina/creatinina**, mostraron un comportamiento similar al observado en el grupo sin tratamiento, si bien, la repercusión fue significativamente menor, especialmente en el cociente albúmina/creatinina que mostró cifras dentro del rango inferior de microalbuminuria (tabla 26).

Tabla 26. Evaluación de la función renal en situación basal y postratamiento con LEOC en el grupo control (GC) y grupo coenzima Q10 (CoQ10).

VARIABLE	GRUPO	PRELITO	2 HORAS POSTLITO	24 HORAS POSTLITO	7 DIAS POSTLITO
FG (MDRD ml/min)	CoQ10 GC	102,56 ± 17,7 92,14 ± 17,42	104,9 ± 16,8 97,7 ± 20	93,3 ± 18 ⁽¹⁾ 88,6 ± 16 ⁽¹⁾	93 ± 20 ⁽⁶⁾ 82,79 ± 20
Albúmina/Creat (mg/g)	CoQ10 GC	50 ± 50 120 ± 140	70 ± 60 ^{(2) (7)} 210 ± 240 ⁽³⁾	150 ± 150 ⁽⁶⁾ 290 ± 220 ⁽⁴⁾	50 ± 80 ⁽⁸⁾ 80 ± 100 ⁽⁵⁾
β ₂ microglobulina (microgr/L)	CoQ10 GC	1480,9 ± 265 1720,76 ± 353,6	1504 ± 569 ⁽⁶⁾ 1721 ± 361	1643 ± 666 1669 ± 592	1657 ± 419 1918 ± 508 ⁽⁹⁾
FENa (%)	CoQ10 GC	0,66 ± 0,27 0,71 ± 0,38	0,68 ± 0,25 0,78 ± 0,39	0,70 ± 0,49 0,68 ± 0,38	0,88 ± 0,46 ⁽²⁾ 0,82 ± 0,42

⁽¹⁾ p= 0,01; ⁽²⁾ p= 0,004; ⁽³⁾ p= 0,02; ⁽⁴⁾ p= 0,01; ⁽⁵⁾ p= 0,001 comparado con valores PRELITO.

⁽⁶⁾ p= 0,01; ⁽⁷⁾ p= 0,0001; ⁽⁸⁾ p= 0,04; ⁽⁹⁾ p= 0,008 comparado con el GC.

20 Al evaluar los niveles de **β₂microglobulina**, se encontraron de forma general valores incrementados en las 3 determinaciones postlitotricia en ambos grupos, si bien, dichos valores fueron superiores en el grupo al que se le administró placebo, con diferencias

significativas al comparar ambos grupos a las 2 horas ($p=0,01$) y a la semana de la sesión de ondas de choque ($p=0,008$) (tabla 26).

La **FENa** no mostró cambios significativos tras la administración de CoQ10 en los pacientes sometidos a litotricia (tabla 26).

5.3. Efecto de la CoQ10 sobre los marcadores hormonales vasoactivos tras la aplicación de litotricia

De forma similar a lo observado con la litotricia, en los enfermos a los que se administró CoQ10, la evolución de la renina, aldosterona, metanefrinas e índices de resistencia vascular fue similar a los controles, si bien, las cifras fueron significativamente menores en todas las condiciones de seguimiento, llegando a situarse los niveles de renina, aldosterona e IRV en cifras similares a las basales (tabla 27)

Tabla 27. Evaluación de los marcadores hormonales vasoactivos en situación basal y postratamiento con LEOC en el grupo control (GC) y grupo coenzima Q10 (CoQ10).

VARIABLE	GRUPO	PRELITO	2 HORAS POSTLITO	24 HORAS POSTLITO	7 DIAS POSTLITO
Renina (pg/ml)	CoQ10 GC	9,39 ± 5,5 15,37 ± 23,97	13,8 ± 10 ⁽¹⁾ (5) 22 ± 33 ⁽¹⁾	10,1 ± 5,6 ⁽⁵⁾ 17 ± 15	11,38 ± 9,2 ⁽⁵⁾ 17,7 ± 21
Aldosterona (pg/ml)	CoQ10 GC	154,88 ± 90 189,96 ± 111,16	272 ± 129 ⁽²⁾ 285 ± 183 ⁽¹⁾	132 ± 65 ⁽³⁾ (6) 160 ± 13	178 ± 74 186 ± 121
Metanefrina (nmol/ml)	CoQ10 GC	365,45 ± 181 481,9 ± 387,91	362 ± 183 369 ± 217 ⁽³⁾		
Normetanefrina (nmol/ml)	CoQ10 GC	739,93 ± 399 1019,7 ± 746,42	815 ± 422 918 ± 567 ⁽⁴⁾		
Índices Resistencia Vascular	CoQ10 GC			0,63 ± 0,09 ⁽³⁾ 0,64 ± 0,08 ⁽³⁾	0,61 ± 0,08 ⁽⁵⁾ 0,65 ± 0,1 ⁽³⁾

⁽¹⁾ $p=0,001$; ⁽²⁾ $p=0,0001$; ⁽³⁾ $p=0,04$; ⁽⁴⁾ $p=0,07$ comparado con valores PRELITO.

⁽⁵⁾ $p=0,03$; ⁽⁶⁾ $p=0,02$ comparado con el GC.

5.3. Efecto de la CoQ10 sobre los marcadores de fase aguda tras la aplicación de litotricia

Las reducciones en los niveles de citoquinas obtenidos tras la administración de administración de CoQ10 prelitotricia, se mantienen a lo largo del seguimiento postlitotricia, haciéndose incluso más significativas en los controles de las 24 horas y del séptimo día (Tabla 28) .

Tabla 28. Evaluación de los marcadores de fase aguda en situación basal vs postratamiento con LEOC en el grupo control (GC) y grupo coenzima Q10 (CoQ10).

VARIABLE	GRUPO	PRELITO	2 HORAS POSTLITO	24 HORAS POSTLITO	7 DIAS POSTLITO
TNF α (pg/ml)	CoQ10	7,47 $\pm$ 8,8	7 $\pm$ 6 ⁽⁴⁾	8,26 $\pm$ 8	6,8 $\pm$ 5,4 ⁽⁴⁾
	GC	9,67 $\pm$ 12,14	9,7 $\pm$ 9	8,45 $\pm$ 7,5	9,07 $\pm$ 9
IL-1 (pg/ml)	CoQ10	0,25 $\pm$ 0,12	0,27 $\pm$ 0,1 ⁽⁴⁾	0,3 $\pm$ 0,1	0,20 $\pm$ 0,2
	GC	0,27 $\pm$ 0,31	0,42 $\pm$ 0,3 ⁽¹⁾	0,37 $\pm$ 0,2 ⁽¹⁾	0,25 $\pm$ 0,2
IL-6 (pg/ml)	CoQ10	3,75 $\pm$ 2,3	3,7 $\pm$ 2,2 ⁽⁵⁾	7 $\pm$ 5 ⁽²⁾⁽⁶⁾	4,7 $\pm$ 4 ⁽⁷⁾
	GC	5,54 $\pm$ 4,47	5,53 $\pm$ 4,7	11,57 $\pm$ 6 ⁽²⁾	7,69 $\pm$ 5,6 ⁽¹⁾
PGE2 (pg/ml)	CoQ10	826 $\pm$ 449	2927 $\pm$	854 $\pm$ 640	737 $\pm$ 507
	GC	1043 $\pm$ 661	2119 ⁽³⁾	839 $\pm$ 643	828 $\pm$ 723
			2624 $\pm$ 2381 ⁽³⁾		

(1) p= 0,02; (2) p= 0,001; (3) p= 0,0001 comparado con valores PRELITO

(4) p= 0,03; (5) p= 0,01; (6) p= 0,006; (7) p= 0,009 comparado con el GC.

Respecto a los niveles de PGE2, se aprecia un aumento significativo en sus niveles en el control de las 2 horas postlitotricia, con valores mayores en el grupo tratado con CoQ10. En el resto de determinaciones, presentó unos valores mayores en el grupo placebo (tabla 28).

5.4. Efecto de la CoQ10 sobre los marcadores de estrés oxidativo tras la aplicación de litotricia

La administración de CoQ10, respecto a los controles favoreció un incremento significativo de la actividad de la SOD de forma precoz en el control de las 2 horas,

objetivándose un descenso significativo de los niveles de LPO en el control posterior de las 24 horas (Tabla 29).

Tabla 29. Evaluación de los marcadores de estrés oxidativo en situación basal vs postratamiento con LEOC en el grupo control (GC) y grupo coenzima Q10 (CoQ10).

VARIABLE	GRUPO	PRELITO	2 HORAS POSTLITO	24 HORAS POSTLITO	7 DIAS POSTLITO
LPO (nmol/g)	CoQ10	0,23 ± 0,1	0,27 ± 0,1	0,21 ±	0,23 ± 0,1
	GC	0,25 ± 0,1	0,25 ± 0,09	0,06 ⁽¹⁾⁽⁴⁾ 0,24 ± 0,08	0,23 ± 0,06
SOD (U/L)	CoQ10	4,14 ± 1,7	5,6 ± 4,8 ⁽²⁾	4,86 ± 2,9	4,6 ± 2,5
	GC	4,72 ± 2,6	4,88 ± 3	4,37 ± 2,7	4,3 ± 1,94
GPx (U/L)	CoQ10	36,5 ± 15	34,6 ± 7,7	35,09 ± 11	33 ± 15,8
	GC	34,83 ± 11,6	34,6 ± 10,7	37,1 ± 14	34 ± 13
GSH (nmoles/ml)	CoQ10	5,39 ± 1,2	4,97 ± 2	4,79 ± 2,04	5,07 ± 1,75
	GC	5,4 ± 3,4	4,77 ± 2,4	4,41 ± 2,14	4,77 ± 2,57
Zn (mg/L)	CoQ10	0,85 ± 0,25	0,75 ± 0,19 ⁽³⁾	0,85 ± 0,19	0,92 ± 0,26
	GC	0,82 ± 0,18	0,73 ± 0,19 ⁽¹⁾	0,80 ± 0,17	0,87 ± 0,21

⁽¹⁾ p= 0,007; ⁽²⁾ p= 0,05; ⁽³⁾ p= 0,001 comparado con valores PRELITO.

⁽⁴⁾ p= 0,03 comparado con el GC.

De forma global, también fueron mayores en el grupo CoQ10 los niveles de otra enzima antioxidante, la GSH, aunque en este caso las diferencias no fueron estadísticamente significativas (Tabla 29).

En el caso del zinc, la administración de CoQ10 consiguió igualmente, unos valores más altos frente al grupo tratado con placebo en todas las condiciones de seguimiento (tabla 29).

CONCLUSIONES

- 5 • Los enfermos con litiasis renal presentaron , un mayor Índice Albúmina/creatinina, en rango de microalbuminuria, acompañada de elevación en la B2microglobulina y FexNa.
- La litiasis renal asoció una elevación de marcadores de estrés oxidativo y marcadores de fase aguda. De igual forma se objetivó una elevación de los marcadores hormonales vasoactivos asociados al eje renina-angiotensina-aldosterona.
- 10 • La administración de ondas de choque a los enfermos con litiasis renal conllevó un empeoramiento significativo de los marcadores de función renal acompañado de elevación de marcadores vasoactivos, fase aguda y estrés oxidativo.
- 15 • La administración de CoQ10 a dosis de 200 mg durante una semana, redujo los niveles de oxalato urinario, que se asoció a una mejora significativa en los parámetros de función renal. Esta mejora se acompañó de una disminución de los índices de resistencia vascular acompañados de descenso en los marcadores de fase aguda, hormonales vasoactivos y de estrés oxidativo.
- 20 • Finalmente, la administración de CoQ10 redujo el daño asociado a la litotricia, tanto en los marcadores de función renal como en el resto de parámetros evaluados en el presente estudio.

REIVINDICACIONES

- 1.- Uso de la Coenzima Q-10 en la elaboración de un medicamento para la prevención y el tratamiento de las lesiones renales asociadas a la litiasis de la vía urinaria.
- 5
- 2.- Uso de una composición que comprende Coenzima Q-10 en la elaboración de un medicamento para la prevención y el tratamiento de las lesiones renales asociadas a la litiasis de la vía urinaria.
- 10
- 3.- El uso de la composición según la reivindicación anterior, donde la composición es una composición farmacéutica.
- 4.- El uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 2-3, que además comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15
- 5.- El uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 2-4, que además comprende otro principio activo.
- 6.- El uso de la Coenzima Q-10 según la reivindicación 1, o de la composición que comprende Coenzima Q-10 según cualquiera de las reivindicaciones 2-5, donde el
- 20
- tratamiento de las lesiones renales asociadas a la litiasis de la vía urinaria tiene lugar tras la aplicación de litotricia extracorpórea
- 7.- El uso de la Coenzima Q-10 según la reivindicación 1, o de la composición que comprende Coenzima Q-10 según cualquiera de las reivindicaciones 2-6,
- 25
- caracterizado porque la Coenzima Q-10 se administra en concentraciones superiores a 100 mg/día durante 14 días.
- 8.- El uso de la Coenzima Q-10 según la reivindicación 1, o de la composición que comprende Coenzima Q-10 según cualquiera de las reivindicaciones 2-6,
- 30
- caracterizado porque la Coenzima Q-10 se administra en concentraciones superiores a 150 mg/día durante 10 días.
- 9.- El uso de la Coenzima Q-10 según la reivindicación 1, o de la composición que comprende Coenzima Q-10 según cualquiera de las reivindicaciones 2-6,
- 35

caracterizado porque la Coenzima Q-10 se administra en concentraciones de aproximadamente 200 mg/día durante una semana.

10.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 2 a 9, donde las lesiones renales asociadas a la litiasis de la vía urinaria se seleccionan de la lista que consiste en: reducción del aclaramiento de creatinina, reducción del filtrado glomerular (MDRD o Cokroft-Gault), incremento del cociente proteína/creatinina, expresión de proteinuria, incremento del cociente albúmina/creatinina, expresión de microalbuminuria, incremento de β_2 microglobulina como expresión de lesión glomerular, incremento de la Fracción de excreción de sodio como expresión de la afectación tubular, si bien traduce afectación glomerular, o cualquiera de sus combinaciones.

11.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 2 a 10, donde la lesión renal asociada a la litiasis de la vía urinaria es reducción del aclaramiento de creatinina, reducción del filtrado glomerular (MDRD o Cokroft-Gault) o el incremento de los cocientes albúmina/creatinina y proteína/creatinina, expresión de microalbuminuria y proteinuria respectivamente,.

12.- Una composición que comprende más de 90 mg de Coenzima Q-10.

13.- La composición según la reivindicación anterior, que comprende más de 150 mg de Coenzima Q-10.

14.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones 12-13, que comprende aproximadamente 200 mg Coenzima Q-10

15.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones 12-14, donde la Coenzima Q-10 se encuentra en una concentración entre 90 y 390 mg

30

16.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 12 a 15, donde la composición es una composición farmacéutica.

17.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones 12-16, que además comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35

18.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones 12-17, que además comprende otro principio activo.

1/4

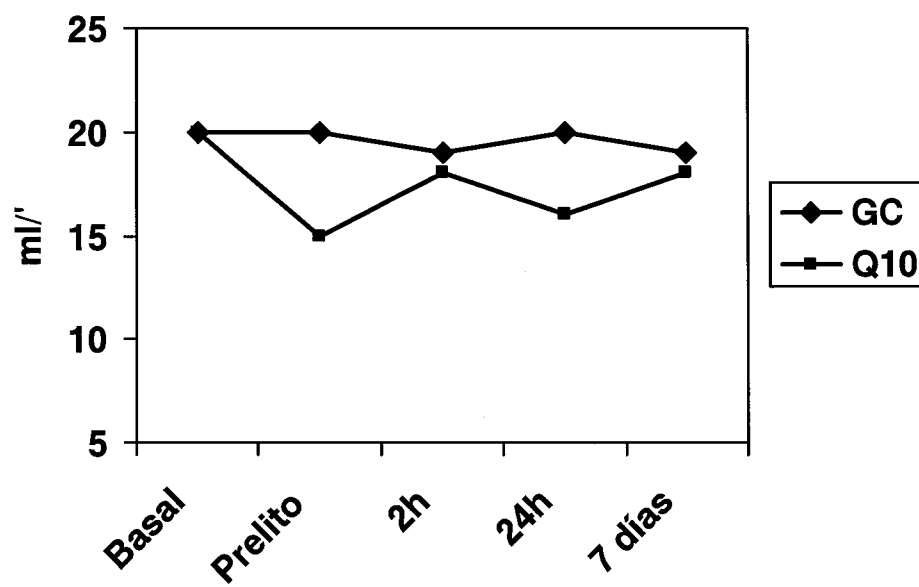


FIG.1

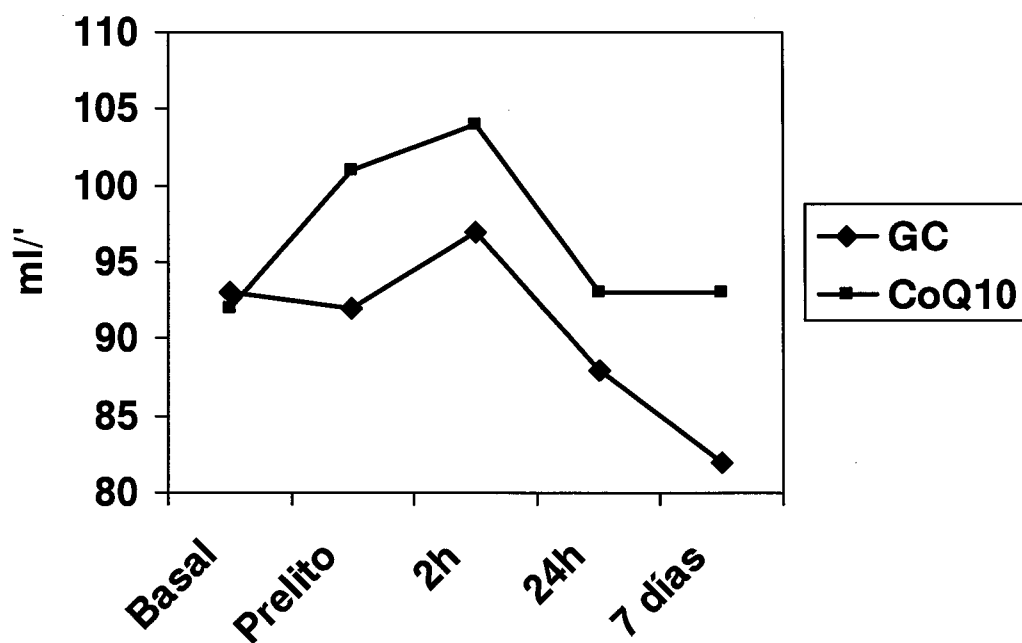


FIG.2

2/4

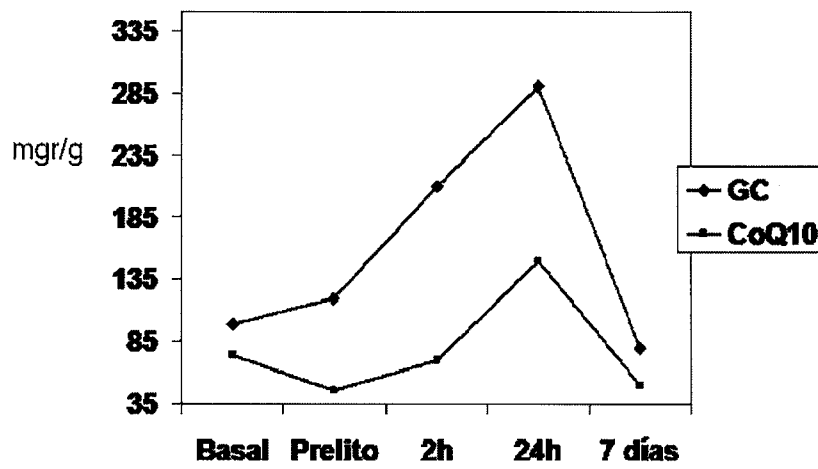


FIG.3

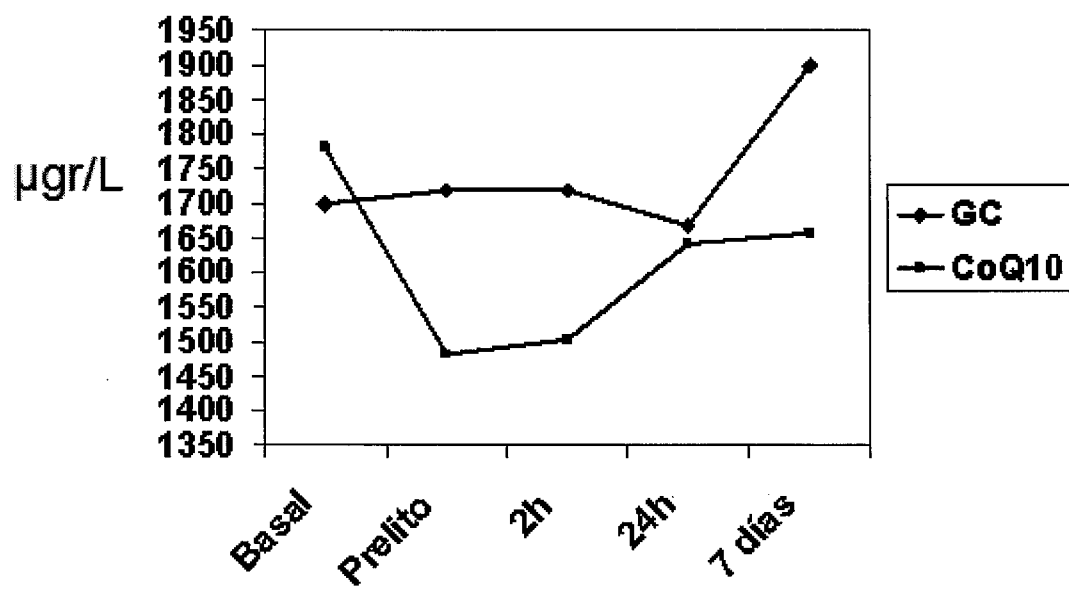


FIG.4

3/4

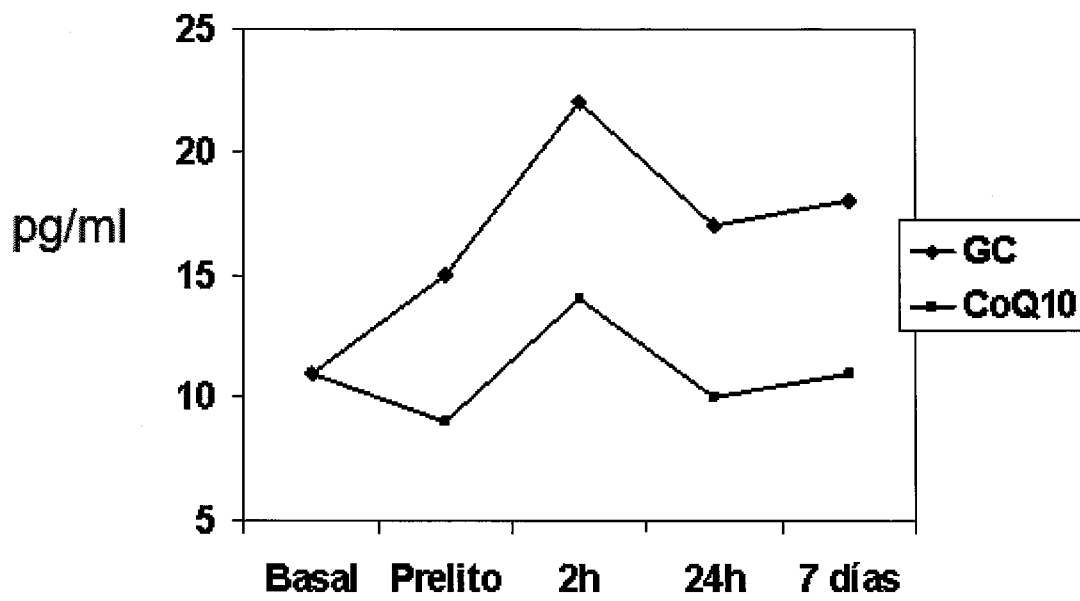


FIG.5

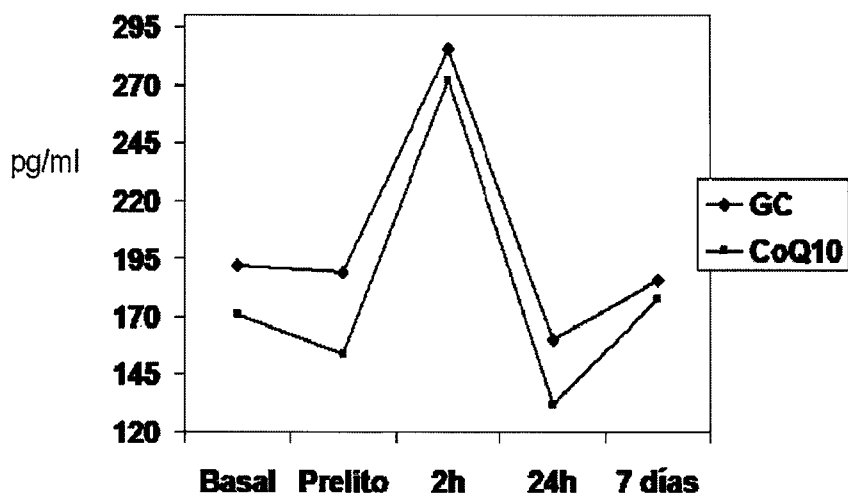


FIG.6

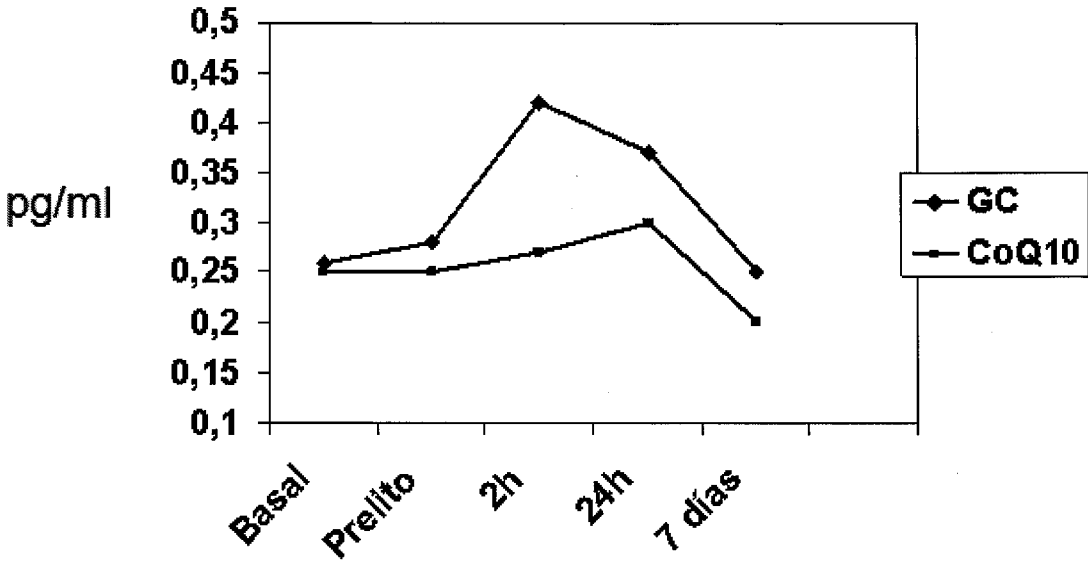


FIG.7

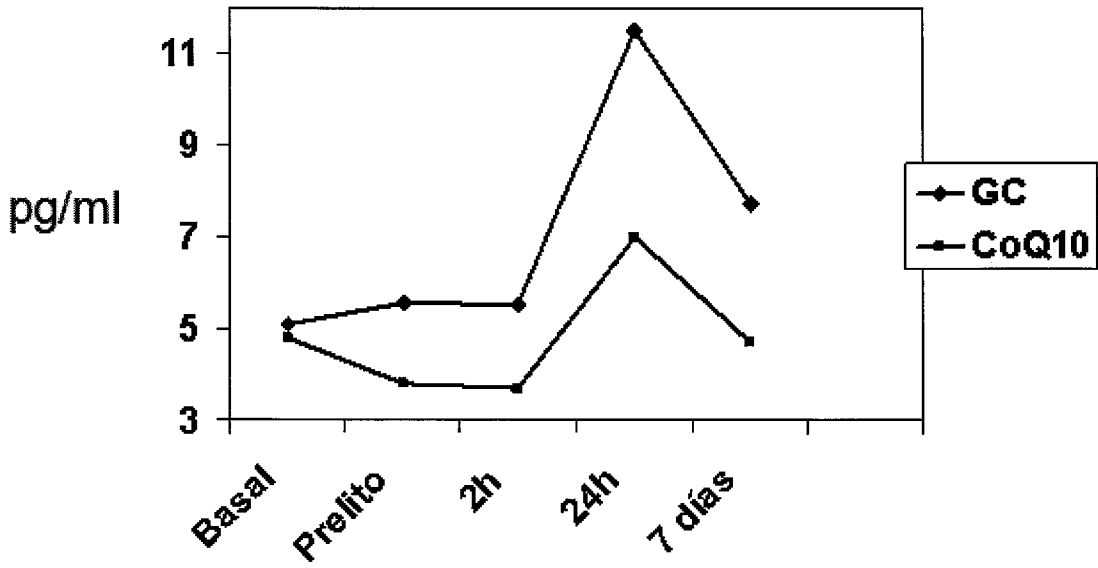


FIG.8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES2012/070855

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/122 (2006.01)

A61P13/04 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, WPI, CAPLUS, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02096408 A1 (LAXDALE LTD ET AL.) 05/12/2002, the whole document	12-18
A		1-11
A	WO 02096408 A1 (LAXDALE LTD ET AL.) 05/12/2002, the whole document	1-18
A	01/07/2010, FOUAD A A et al. Coenzyme Q10 treatment ameliorates acute cisplatin nephrotoxicity in mice. TOXICOLOGY, 01/07/2010 VOL: 274 No: 1-3 Pags: 49 - 56 ISSN 0300-483X, the whole document	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.	
"E" earlier document but published on or after the international filing date	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
13/02/2013

Date of mailing of the international search report
(16/04/2013)

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer
M. Hernández Cuellar

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsimile No.: 91 349 53 04

Telephone No. 91 3498409

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Information on patent family members

PCT/ES2012/070855

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO0166140 A1	13.09.2001	ES2398039T T3 DK1263464T T3 PT1263464E E JP2004502644 A EP1263464 A1 CA2400628 A1 AU72 10001 A	13.03.2013 28.01.2013 17.12.2012 29.01.2004 11.12.2002 13.09.2001 17.09.2001
-----	-----	-----	-----
WO02096408 A1	05.12.2002	HK1058883 A1 NO20035281 A MXPA03010888 A HRP20030988 A2 IL 159038 A IS7005 A ZA200308416 A US2002198177 A1 SK14502003 A3 RU2003133142 A PT1390025E E PL364093 A1 NZ529339 A JP2004531568 A HU0401343 A2 ES2238568T T3 EP1390025 A1 EE200300599 A DE60203494T T2 CZ20033196 A3 CZ299784 B6 CN1522143 A CN1268328C C CA2449199 A1 BR0209749 A AT291910T T	04.11.2005 27.11.2003 27.02.2004 30.06.2004 04.07.2007 30.10.2003 13.10.2004 26.12.2002 05.10.2004 20.04.2005 31.08.2005 13.12.2004 27.08.2004 14.10.2004 29.11.2004 01.09.2005 25.02.2004 16.02.2004 09.02.2006 16.06.2004 26.11.2008 18.08.2004 09.08.2006 05.12.2002 27.07.2004 15.04.2005
-----	-----	-----	-----

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°
PCT/ES2012/070855

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/122 (2006.01)

A61P13/04 (2006.01)

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPQDQC, WPI, CAPLUS, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
X	WO 02096408 A1 (LAXDALE LTD ET AL.) 05/12/2002, todo el documento	12-18
A		1-11
A	WO 02096408 A1 (LAXDALE LTD ET AL.) 05/12/2002, todo el documento	1-18
A	01/07/2010, FOUAD A A et al. Coenzyme Q10 treatment ameliorates acute cisplatin nephrotoxicity inmice. TOXICOLOGY, 01/07/2010 VOL: 274 No: 1-3 Pags: 49 - 56 ISSN 0300-483X , todo el documento	1-18

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
13/02/2013

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
16 de abril de 2013 (16/04/2013)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
N° de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado
M. Hernández Cuellar
N° de teléfono 91 3498409

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ES2012/070855

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
WO0166140 A1	13.09.2001	ES2398039T T3 DK1263464T T3 PT1263464E E JP2004502644 A EP1263464 A1 CA2400628 A1 AU72 10001 A	13.03.2013 28.01.2013 17.12.2012 29.01.2004 11.12.2002 13.09.2001 17.09.2001
-----	-----	-----	-----
WO02096408 A1	05.12.2002	HK1058883 A1 NO20035281 A MXPA03010888 A HRP20030988 A2 IL 159038 A IS7005 A ZA200308416 A US2002198177 A1 SK14502003 A3 RU2003133142 A PT1390025E E PL364093 A1 NZ529339 A JP2004531568 A HU0401343 A2 ES2238568T T3 EP1390025 A1 EE200300599 A DE60203494T T2 CZ20033196 A3 CZ299784 B6 CN1522143 A CN1268328C C CA2449199 A1 BR0209749 A AT291910T T	04.11.2005 27.11.2003 27.02.2004 30.06.2004 04.07.2007 30.10.2003 13.10.2004 26.12.2002 05.10.2004 20.04.2005 31.08.2005 13.12.2004 27.08.2004 14.10.2004 29.11.2004 01.09.2005 25.02.2004 16.02.2004 09.02.2006 16.06.2004 26.11.2008 18.08.2004 09.08.2006 05.12.2002 27.07.2004 15.04.2005
-----	-----	-----	-----