

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA**



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO  
CIRUJANO**

---

**Uso de omeprazol como factor de riesgo para litiasis urinaria en pacientes  
atendidos en el Hospital Belén de Trujillo**

---

**ÁREA DE INVESTIGACIÓN:**

Cáncer y Enfermedades no transmisibles

**AUTOR:**

Gutiérrez Rubio, Ricardo Antonio

**JURADO EVALUADOR:**

**Presidente:** Astigueta Perez, Juan Carlos Arturo

**Secretario:** Morales Ramos, Victor Manuel

**Vocal:** Castillo Valle, Juan Javier

**ASESOR:**

Gamboa Vicente, Willy Gustavo

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-2356-9940>

**Trujillo – Perú**

**2024**

Fecha de sustentación: 19/04/2024

# USO DE OMEPRAZOL COMO FACTOR DE RIESGO PARA LITIASIS URINARIA EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO

## ORIGINALITY REPORT

**12%** EN  
SIMILARITY INDEX

**9%**  
INTERNET SOURCES

**10%**  
PUBLICATIONS

**0%**  
STUDENT PAPERS

## PRIMARY SOURCES

<b>1</b>	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov">www.ncbi.nlm.nih.gov</a> Internet Source	<b>5%</b>
<b>2</b>	Amber N. Edinoff, Natalie W. Wu, Katelyn Parker, Edwin Dudossat et al. "Proton Pump Inhibitors, Kidney Damage, and Mortality: An Updated Narrative Review", <i>Advances in Therapy</i> , 2023 Publication	<b>2%</b>
<b>3</b>	Wilson Sui, Naren Nimmagadda, Nicholas L. Kavoussi, Nicole L. Miller, S. Duke Herrell, Ryan S. Hsi. "PD14-12 USE OF PROTON PUMP INHIBITORS AND RISK OF NEPHROLITHIASIS: A POPULATION AND 24H URINE ANALYSIS", <i>Journal of Urology</i> , 2021 Publication	<b>2%</b>
<b>4</b>	<a href="http://www.researchgate.net">www.researchgate.net</a> Internet Source	<b>1%</b>
<b>5</b>	<a href="http://bmcurol.biomedcentral.com">bmcurol.biomedcentral.com</a> Internet Source	<b>1%</b>

6	<a href="http://discovery.researcher.life">discovery.researcher.life</a> Internet Source	1 %
7	<a href="http://worldwidescience.org">worldwidescience.org</a> Internet Source	<1 %
8	<a href="http://jeccr.biomedcentral.com">jeccr.biomedcentral.com</a> Internet Source	<1 %
9	<a href="http://www.hindawi.com">www.hindawi.com</a> Internet Source	<1 %
10	<a href="http://www.frontiersin.org">www.frontiersin.org</a> Internet Source	<1 %

Exclude quotes  On  
Exclude bibliography  Off

Exclude matches <1%



## Declaración de originalidad

Yo, **Gamboa Vicente, Willy Gustavo**, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada “**Uso de omeprazol como factor de riesgo para litiasis urinaria en pacientes atendidos en el Hospital Belén de Trujillo**”, autor **Ricardo Antonio Gutiérrez Rubio**, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 12%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el viernes 15 de marzo de 2024.
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la universidad.

Lugar y fecha: Trujillo, 21 de abril de 2024

### ASESOR

Dr. Willy Gustavo Gamboa Vicente  
Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-2356-9940>  
DNI: 18122007

FIRMA:

### AUTOR:

Ricardo Antonio Gutiérrez Rubio  
DNI: 74721272

FIRMA:



## ÍNDICE

<b>DEDICATORIA</b> .....	6
<b>AGRADECIMIENTO</b> .....	7
<b>RESUMEN</b> .....	8
<b>I. INTRODUCCIÓN:</b> .....	10
<b>II. MATERIAL Y MÉTODO:</b> .....	19
<b>III. RESULTADOS:</b> .....	28
<b>IV. DISCUSIÓN</b> .....	32
<b>V. CONCLUSIONES</b> .....	38
<b>VI. RECOMENDACIONES:</b> .....	39
<b>VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:</b> .....	40
<b>VIII. ANEXOS</b> .....	46

## **DEDICATORIA**

A Dios, que siempre estuvo guiándome a lo largo de mi vida.

A mami Nora, que me enseñó a apreciar la poesía y a valorar la belleza de las cosas simples, la persona que siempre se esforzó por hacer de mí una persona íntegra y me inculcó que debo hacer de mi vida, un festín. Sé que desde el cielo me cuida y me encamina hacia un futuro mejor.

A papá Ismael, la persona que me enseñó a no dejarme vencer, el gran hombre que me enseñó de niño, el valor de los libros, quien me brindó su apoyo incondicional siempre, este trabajo se lo dedico especialmente a él, a quien extraño mucho, un abrazo al cielo.

## **AGRADECIMIENTO**

A mi mamá, Vanny, por el amor y soporte que me da, por incentivarme a seguir superándome cada día y en especial por siempre creer en mí.

A mi papá, Ricardo, por todo el amor, esfuerzo y dedicación que siempre me ha demostrado a lo largo de mi vida.

A mis hermanos, Félix y Mayelo, por su presencia, por su ayuda incondicional, por haber sido un apoyo emocional y haberme hecho feliz durante los tiempos difíciles.

A mi gran amor, Daniela, quien compartió conmigo muchas aventuras a lo largo de toda mi carrera, quien supo darme aliento cuando me hacía falta, gracias por haber aprendido a quererme y apoyarme siempre.

A mi abuela Bertha y a los hermanos de mi papá, por todo su apoyo. Gracias a ellos he podido superar cada inconveniente que se pudo haber presentado.

A mi asesor, el Dr. Willy Gamboa Vicente, por su guía y apoyo durante el desarrollo de este trabajo de investigación.

A mis amigos, Carlos José, Cabanillas, Polo, Claudio, Anderson, Allison, Patricia, Kathy, Moya, Jhonny, David, Luis y Mafe; por estar presentes y motivarme a seguir adelante, por la ayuda que siempre han estado dispuestos a brindar y por inspirarme a ser mejor profesional.

## RESUMEN

**OBJETIVOS:** El propósito de este estudio fue determinar si el uso de Omeprazol es un factor de riesgo para Litiasis Urinaria en pacientes atendidos en consultorio externo del servicio de Urología del Hospital Belén de Trujillo.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio de tipo analítico, observacional, retrospectivo, de casos y controles; en donde se analizaron los datos de 190 pacientes atendidos en consultorio externo del servicio de Urología del Hospital Belén de Trujillo durante el período 2017-2023, los cuales se dividieron en 2 grupos, en base a la presencia o no de litiasis urinaria y teniendo en cuenta además los criterios de inclusión y exclusión. La variable independiente fue el uso de Omeprazol y la dependiente fue Litiasis Urinaria. El análisis estadístico se realizó mediante la prueba no paramétrica Chi Cuadrado de Pearson. Así mismo, el análisis bivariado y multivariado se realizó mediante regresión logística múltiple considerando como significancia estadística un valor  $p < 0.05$ . Se analizó el odds ratio (OR) y su correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC).

**RESULTADOS:** De los 190 pacientes atendidos en consultorio externo del servicio de Urología del Hospital Belén de Trujillo durante el período 2017-2023, se seleccionaron 95 casos y 95 controles. Se determinó la frecuencia de consumo de omeprazol en los pacientes con y sin Litiasis Urinaria, la cual fue de 34,7% y 21.1% respectivamente. La prueba de Chi Cuadrado reveló diferencia significativa:  $p < 0,035$ , IC 95% (1,04 - 3,82), y un OR de 2,00. En el análisis de las variables intervinientes se observó que solamente el hipotiroidismo puede considerarse como factor de riesgo en vista de su significancia (OR=4,87, IC 95% 1,02-23,16 y valor de  $p = 0.03$ ), mientras que las variables edad, género, diabetes mellitus, anemia y azotemia, demostraron no ser significativos ( $p > 0.05$ ).

**CONCLUSIONES:** El uso de Omeprazol es un factor de riesgo para Litiasis Urinaria en pacientes atendidos en el Hospital Belén de Trujillo.

**PALABRAS CLAVE:** Omeprazol. Litiasis Urinaria. Factor de riesgo.

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** The aim of this study was to determine if the use of Omeprazole is a risk factor for Urinary Lithiasis in patients treated in the outpatient clinic of the Urology service of the Belen Hospital in Trujillo.

**METHODS:** An analytical, observational, retrospective, case-control study was carried out; where the data of 190 patients treated in the outpatient clinic of the Urology service of the Belen Hospital in Trujillo during the period 2017-2023, which were divided into 2 groups, based on the presence or absence of urinary stones and also taking into account the inclusion and exclusion criteria. The independent variable was the use of Omeprazole and the dependent variable was Urinary Lithiasis. Statistical analysis was performed using the non-parametric Pearson Chi Square test. Likewise, the bivariate and multivariate analysis was performed using multiple logistic regression, considering a p value <0.05 as statistical significance. The odds ratio (OR) and its corresponding 95% confidence interval (CI) were analyzed.

**RESULTS:** Of the 190 patients treated in the outpatient clinic of the Urology service of the Belen Hospital in Trujillo during the period of 2017-2023, 95 cases and 95 controls were selected. The frequency of omeprazole consumption was determined in patients with and without Urinary Lithiasis, which was 34.7% and 21.1% respectively. The Chi Square test revealed a significant difference:  $p < 0.035$ , 95% CI (1.04 - 3.82), and an OR of 2.00. In the analysis of the intervening variables, it was observed that only hypothyroidism can be considered as a risk factor in view of its significance (OR=4.87, 95% CI 1.02-23.16 and p value= 0.03), while that the others variables such as age, gender, diabetes mellitus, anemia and azotemia, proved not to be significant ( $p > 0.05$ ).

**CONCLUSIONS:** The use of Omeprazole is a risk factor for Urinary Lithiasis in patients treated at the Belen Hospital in Trujillo.

**KEY WORDS:** Omeprazole. Urinary Lithiasis. Risk factor.

## I. INTRODUCCIÓN:

La litiasis urinaria es una causa importante de morbilidad y afectan aproximadamente al 1-15% de la población mundial, los tipos de cálculos que actualmente conocemos incluyen a los de oxalato de calcio, fosfato de calcio, ácido úrico, estruvita y cálculos mixtos, entre los cuales los cálculos de calcio son los más comunes e incluyen alrededor del 70 al 80% de los cálculos<sup>1</sup>. Se conoce por la última actualización de la guía europea de urología que la tasa de prevalencia de cálculos urinarios varía de 1% a 20%<sup>2</sup>; sin embargo, existen muchas diferencias con respecto a la prevalencia de litiasis renal en todo el mundo, por lo que esta tasa se informa como del 1% al 5% en Asia y del 7 al 15% en América del Norte; sin embargo, existen países con mayor prevalencia entre sí, tal es el caso de Arabia Saudita, en donde casi el 20% de las personas padecen cálculos renales, mientras que, en China, solo se observa en el 4% de su población.<sup>3</sup>

Los datos globales muestran que la prevalencia de cálculos renales ha aumentado entre ambos sexos en el último cuarto del siglo pasado, lo que puede deberse a factores ambientales, como lo son el estilo de vida y la dieta, sin embargo, el desarrollo de procedimientos diagnósticos para cálculos asintomáticos puede explicar parcialmente esta tendencia<sup>4</sup>. Los cálculos renales aumentan con la edad y son más comunes entre hombres que mujeres, además, el riesgo de cálculos renales disminuye al aumentar la ingesta de líquidos, frutas y verduras; la restricción de sodio reduce el riesgo de cálculos renales<sup>5</sup>.

La nefrolitiasis está relacionada con muchos factores, como la edad, el sexo, ingesta de agua, clima cálido, humedad, entre otros. Cabe destacar que, el síndrome metabólico, que incluye dentro de sus componentes a los siguientes: obesidad, hipertensión arterial, dislipidemia e hiperglucemia, aumenta el riesgo de nefrolitiasis<sup>6,7</sup>.

No sólo el tamaño corporal se asocia positivamente con la excreción diaria de oxalato, sino que la obesidad también se relaciona con un pH urinario bajo, lo que puede aumentar el riesgo de formación de cálculos de ácido úrico<sup>8</sup>. Por otro lado, se observa que la resistencia a la insulina disminuye la excreción urinaria de citrato en pacientes con cálculos de calcio<sup>9</sup>.

La tasa de reincidencia de cálculos renales es alta, por lo que se observa al menos una recurrencia de cálculos renales, en un periodo de diez años, en la mitad de los individuos y en el 90% de los individuos en un lapso de 30 años<sup>10</sup>. Se debe tener especial cuidado con esta enfermedad, ya que su impacto sobre las repercusiones que produce, es muy alto a nivel individual como también a nivel comunitario, esto se debe a que los cálculos renales aumentan el riesgo de desarrollar ciertas enfermedades, como la enfermedad renal crónica, enfermedad renal terminal, enfermedades cardiovasculares, diabetes e hipertensión, contribuyendo así a la disminución de la calidad de vida de la persona<sup>11</sup>.

Los cálculos renales pueden ser radiolúcidos o radiopacos, los cálculos radiolúcidos incluyen cálculos de ácido úrico puro y cálculos relacionados con indinavir, los cálculos de ácido úrico son los principales cálculos radiolúcidos en la población general<sup>12</sup>. Los cálculos de ácido úrico puro, se caracterizan por su radiolucidez en las radiografías simples, se pueden detectar mejor mediante tomografía, sin embargo, una combinación de ecografía abdominal y radiografías simples es una alternativa diagnóstica rentable y común para los cálculos radiolúcidos<sup>13</sup>.

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se han convertido en una de las drogas utilizadas con más frecuencia en los Estados Unidos, asumiendo un puesto como uno de los 10 medicamentos más recetados en el país, los IBP funcionan para provocar una disminución sustancial de la producción de ácido en el sistema gastrointestinal superior, lo que ha permitido que este medicamento sea utilizado en una amplia variedad de afecciones, incluida la enfermedad por reflujo gastroesofágico y la enfermedad de úlcera péptica<sup>14</sup>.

Según el Centro Nacional de documentación e información de medicamentos (CENADIM), dentro de los Inhibidores de la Bomba de Protones que en el Perú se comercializan, los cuales son efectivos para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales relacionadas con la secreción de ácido gástrico, el Omeprazol se encuentra dentro de los principios activos con una elevada demanda a nivel nacional, ya que en Perú su prescripción desmesurada e indiscriminada provoca que el medicamento sea auto prescrito de una manera excesiva, y también debido a que los inhibidores de la bomba de protones son medicamentos de venta libre<sup>15,16</sup>.

El perfil de los IBP ha sido considerado por la mayoría como un grupo de fármacos con efectos adversos mínimos y tolerables, dentro de estos tenemos a los más comunes como el dolor de cabeza, mareos, náuseas y síntomas gastrointestinales como diarrea, estreñimiento y malestar o dolor abdominal, siendo los efectos adversos más reportado, aunque los IBP se consideran eficaces y seguros, pueden existir serias preocupaciones sobre sus efectos al largo plazo<sup>16</sup>.

A nivel sudamericano, se reporta un aumento en la prescripción inadecuada de los IBP, esto es debido a que son considerados como medicamentos de bajo riesgo, con pocos efectos adversos, mencionados anteriormente, que pueden ser poco valorados por el personal de salud. Sin embargo, se debe tener presente que existe literatura que describe los efectos adversos con el uso crónico de estos medicamentos<sup>17</sup>.

La ingesta a largo plazo de IBP se asocia con una reducción en la absorción intestinal de vitaminas y minerales esenciales y una mayor susceptibilidad a infecciones, enfermedad renal crónica y demencia. Además, estos fármacos como forma de terapia pueden, potencialmente, afectar numerosos sistemas de órganos en el cuerpo, lo que resulta en alteraciones electrolíticas, como hipomagnesemia e hipocalcemia, que podría provocar tetania, convulsiones y arritmias cardíacas<sup>18</sup>.

Los IBP se consideran seguros, aunque su uso a largo plazo se ha asociado con algunos efectos adversos graves, entre ellos neumonía adquirida en la comunidad, riesgo de fracturas relacionadas con la osteoporosis, infección entérica, diarrea asociada a *Clostridium difficile*, infarto de miocardio, enfermedad renal crónica, demencia de Alzheimer, e hipomagnesemia<sup>19</sup>.

El riesgo potencial de generar cálculos renales en sujetos tratados con IBP aún se debate, y los factores que causan un mayor riesgo no se han dilucidado completamente, en general, los aumentos del pH gástrico relacionados con los IBP pueden provocar deficiencias de minerales (hierro, calcio y magnesio) y vitaminas (B12 y C) que necesitan un pH gástrico bajo para su absorción y biodisponibilidad<sup>20</sup>.

Un efecto específico del tratamiento con IBP a largo plazo sobre el metabolismo mineral es la disminución del valor sérico de magnesio resultante de su reducida absorción intestinal, la absorción intestinal de magnesio depende tanto de los transportadores transcelulares activos como de la absorción paracelular pasiva mediada por claudinas, por tanto, una disminución del magnesio puede incrementar el riesgo de cálculos de oxalato de calcio, por otro lado mayor riesgo de infección y enfermedades renales crónicas puede influir en el riesgo de urolitiasis en usuarios de IBP, pues la supresión del ácido aumenta el riesgo de infección<sup>21</sup>.

**Bapir R, et al** (Arabia, 2022); revisaron sistemáticamente los datos disponibles de estudios que evalúan la asociación de IBP y nefrolitiasis en dos bases de datos electrónicas (PubMed y EMBASE) estudios de cohortes o estudios de casos y controles. Se recuperaron un total de 550 ensayos; 7 fueron seleccionados por selección de títulos y resúmenes; en el análisis no ajustado, las probabilidades de cálculos urinarios fueron mayores en los sujetos que tomaban IBP en comparación con los controles (OR no ajustado = 2,10, IC del 95 %: 1,74-2,52,  $p < 0,00001$ ). El odds ratio combinado de dos estudios de casos y controles confirmó que el uso de IBP aumentó las probabilidades de cálculos urinarios en comparación con no usarlos (OR 2,44; IC del 95%: 2,29 a 2,61). El análisis combinado de tres estudios de cohortes que evaluaron la nefrolitiasis incidente mostró una estimación del índice de riesgo general de 1,34 (IC del 95 % = 1,28-1,40), concluyendo que los IBP mostraron asociación con los cálculos urinarios en los pacientes incluidos en los estudios presentes de esta revisión. Si estos datos se confirman en ensayos aleatorios con el poder estadístico adecuado, los médicos podrían considerar limitar el uso a largo plazo de los IBP para evitar una prolongación innecesaria del tratamiento<sup>22</sup>.

**Simonov M, et al** (Croacia, 2021); examinaron la interrelación entre el uso de los IBP y los cálculos renales, en un estudio retrospectivo en 465,891 pacientes sobre el uso de IBP a lo largo del tiempo, datos demográficos, resultados de laboratorio, comorbilidades, y uso de medicamentos. Los análisis de riesgo proporcional de Cox y de coincidencia de propensión que varían en el tiempo determinaron el riesgo de uso de IBP y el desarrollo incidente de cálculos renales. El uso de IBP se asoció con cálculos renales en el análisis no ajustado, siendo el uso de IBP una variable que varía con el tiempo (cociente de riesgo [HR], 1,74; IC 95 %, 1,67–1,82), y persistió en el análisis ajustado (HR, 1,46; IC, 1,38–1,55). El aumento de la dosis de IBP se asoció con un mayor riesgo de cálculos renales (HR, 1,11; IC, 1,09 - 1,14 por cada aumento en 30 dosis diarias definidas durante un período de 3 meses), concluyendo que el uso de IBP se asocia con un aumento dosis dependiente en el riesgo de cálculos renales<sup>23</sup>.

**Kim S, et al** (China, 2022); estimaron el riesgo de urolitiasis según el uso previo de IBP, en un estudio de casos y controles anidado en un total de 28.962 pacientes con urolitiasis y 115.848 participantes de control. El grupo de urolitiasis demostró una tasa más alta de usuarios actuales de IBP que el grupo de control (60,9% frente a 43,7%). Los usuarios actuales de IBP indicaron probabilidades 2,49 veces mayores de urolitiasis que los que no usaban IBP (intervalos de confianza [IC] del 95% = 2,33–2,66). Una mayor duración del uso de IBP se asoció con mayores probabilidades de urolitiasis, las OR ajustadas para urolitiasis fueron 1,65 (IC del 95 % = 1,54–1,77), 1,97 (IC del 95 % = 1,84–2,11) y 2,31 (IC del 95 % = 2,14–2,49) durante 1 a 19 días, 30 a 364 días y 365 o más días de prescripción de IBP, respectivamente (todos  $p < 0,001$ ); concluyendo en una asociación consistente entre el uso previo de IBP y la urolitiasis<sup>24</sup>.

**Sui W, et al** (Reino Unido, 2021); examinaron la relación entre el uso de IBP y el riesgo incidente de cálculos renales y determinaron impacto del uso de IBP en la química de la orina de 24 horas para dilucidar el potencial mecanismo de patogénesis de los cálculos, en un estudio retrospectivo unicéntrico de pacientes con diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y sin antecedentes de cálculos renales a través del sistema electrónico historia clínica. En 55,765 pacientes con ERGE sin tratamiento médico previo y sin antecedentes de cálculos renales, de los cuales 40,866 (73.2%) estuvieron expuestos a IBP durante una mediana de 3 años de seguimiento. En el análisis multivariable, el uso de IBP se asoció con un mayor riesgo de incidencia de cálculos renales (HR 1.19, 95% CI 1.06-1.34). Entre los 593 pacientes con diagnóstico de ERGE con perfiles de orina de 24 horas, aquellos con exposición a IBP ( $n = 307$ ) tenían, significativamente, un citrato urinario más bajo (3.0 vs 3.4 mmol,  $p = 0.029$ ), así como un magnesio urinario bajo (3.6 vs 4.3 mmol,  $p < 0.001$ ) en comparación con aquellos sin exposición a IBP. Concluyendo de esta forma en que la exposición a los IBP se asocia con un mayor riesgo de litiasis

renal, así como también sostienen que, la hipomagnesemia y la hipocitraturia, asociadas con la exposición a IBP, pueden contribuir al riesgo de cálculos renales<sup>25</sup>.

**Liu W, et al** (China, 2023) examinaron el potencial vínculo entre el uso de IBP y el riesgo incidente de cálculos renales. En este estudio transversal se incluyeron 27 075 personas con información completa sobre el uso de IBP y antecedentes de cálculos renales mediante la utilización de la Encuesta Nacional sobre Salud y Nutrición desde los años 2007 hasta el 2018. El análisis de regresión logística multivariable reveló una asociación significativa entre el uso de IBP y los cálculos renales (OR 1,31; IC del 95 %: 1,07 a 1,60), con un aumento del 4 % en la prevalencia de cálculos renales por cada año adicional de uso de IBP ( $p < 0,001$ ).

De manera similar, el uso de IBP se asoció significativamente con cálculos renales recurrentes (OR 1,49; IC del 95 %: 1,04 a 2,13), con un aumento del 7 % en la recurrencia de cálculos renales por cada año adicional de uso de IBP ( $p < 0,001$ ). Además, estas asociaciones siguieron siendo significativas incluso después de realizar un análisis de coincidencia de puntuación de propensión en un subconjunto de usuarios y no usuarios de IBP (todos  $p \leq 0,001$ ). Los análisis de subgrupos mostraron que los efectos del uso de IBP sobre los cálculos renales diferían según la edad, el sexo, la raza y el índice de masa corporal. De esta manera, concluyen los autores que el uso prolongado de IBP se asoció con un mayor riesgo tanto de presencia como de recurrencia de cálculos renales<sup>26</sup>.

## **1. Justificación:**

La litiasis urinaria es un motivo habitual de consulta en los servicios de urología de manera global, habiéndose relacionado su aparición con una importante carga de morbilidad como consecuencia de las infecciones asociadas a bacterias con resistencia a medicamentos, el eventual deterioro de la función renal y el requerimiento de procedimientos terapéuticos especializados para su resolución, por ello existe la necesidad de identificar nuevos factores de riesgo asociados, en este sentido, la contingencia potencial de creación de cálculos renales en sujetos tratados con omeprazol aún se debate, y los factores que causan un mayor riesgo no se han dilucidado completamente, en general, un efecto específico es la disminución del valor sérico de magnesio resultante de su reducida absorción intestinal, la disminución del magnesio puede incrementar el riesgo de cálculos de oxalato de calcio; por ello creemos conveniente verificar la relación entre estas variables en nuestro entorno.

## 2. Enunciado del problema:

¿Es el uso de omeprazol un factor de riesgo para litiasis urinaria en pacientes atendidos en el Hospital Belén de Trujillo?

## 3. Objetivos:

### GENERAL:

Determinar si el uso de omeprazol es factor de riesgo para litiasis urinaria en pacientes atendidos en el Hospital Belén de Trujillo

### ESPECÍFICOS:

- Determinar la frecuencia de uso de omeprazol en pacientes con litiasis urinaria atendidos en el Hospital Belén de Trujillo.
- Determinar la frecuencia de uso de omeprazol en pacientes sin litiasis urinaria atendidos en el Hospital Belén de Trujillo.
- Comparar la frecuencia de uso de omeprazol entre pacientes con o sin litiasis urinaria atendidos en el Hospital Belén de Trujillo.
- Comparar las variables intervinientes entre pacientes con o sin litiasis urinaria atendidos en el Hospital Belén de Trujillo.

## 4. Hipótesis:

### Hipótesis alterna (Ha):

El uso de omeprazol es factor de riesgo para litiasis urinaria en pacientes atendidos en el Hospital Belén de Trujillo

### Hipótesis nula (Ho):

El uso de omeprazol no es factor de riesgo para litiasis urinaria en pacientes atendidos en el Hospital Belén de Trujillo

## II. MATERIAL Y MÉTODO:

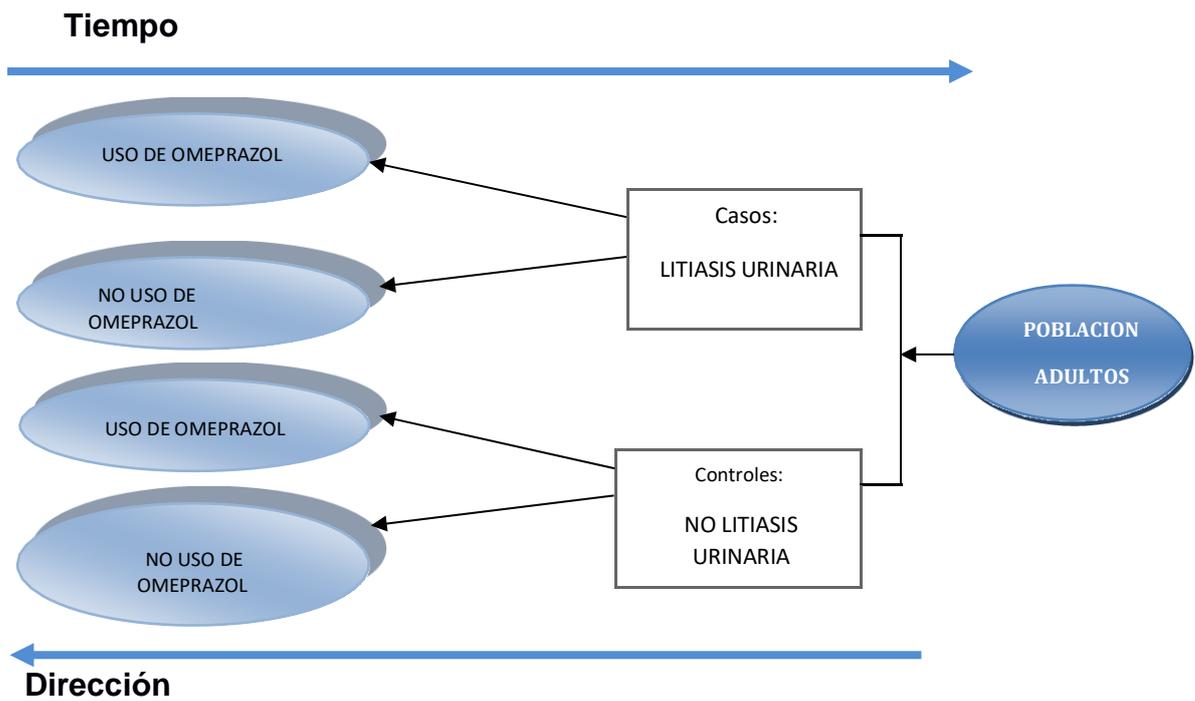
### 1. Diseño de estudio:

Estudio observacional, analítico, retrospectivo de casos y controles.

### Diseño específico:

<b>G1</b>	<b>X1</b>
<b>G2</b>	<b>X1</b>

G1 : Litiasis urinaria  
G2: : No litiasis urinaria  
X1 : Uso de omeprazol



## 2. Población:

### **Población Universo:**

Pacientes atendidos en el servicio de Urología en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2017 a 2023.

### **Población de estudio:**

Pacientes atendidos en consultorio externo del servicio de Urología en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2017 a 2023 que cumplan los criterios de selección.

### **Criterios de selección:**

#### ➤ **Criterios de Inclusión (casos):**

- Pacientes con diagnóstico de litiasis urinaria en quienes se pueda precisar el patrón de consumo de Omeprazol
- Pacientes a quienes se les haya realizado el estudio de imagen respectivo: Tomografía y/o Ecografía de vías urinarias
- Pacientes mayores de 15 años.
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes con historias clínicas completas.

#### ➤ **Criterios de Inclusión (controles):**

- Pacientes sin diagnóstico de litiasis urinaria en quienes se pueda precisar el patrón de consumo de Omeprazol
- Pacientes mayores de 15 años
- Pacientes de ambos sexos
- Pacientes con historias clínicas completas

#### ➤ **Criterios de Exclusión:**

- Pacientes monorrenos
- Pacientes con enfermedad renal crónica
- Pacientes con obesidad mórbida
- Pacientes con cirrosis hepática
- Pacientes con gota
- Pacientes con hipertensión arterial

**Muestra:****Unidad de análisis:**

Cada paciente atendido en el Servicio de Urología del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2017 a 2023.

**Unidad de muestreo:**

Constituido por las historias clínicas de cada paciente que fue atendido en el Servicio de Urología del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2017 a 2023 que cumplieron con los criterios de selección.

**Tamaño muestral:**

Fórmula<sup>27</sup>:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 P (1 - P) (r + 1)}{d^2 r}$$

Donde:

$$P = \frac{P_2 + r P_1}{1+r} = \text{promedio ponderado de } P_1 \text{ y } P_2 = 0.52$$

$P_1$  = Proporción de casos que presentan el factor de riesgo.

$P_2$  = Proporción de controles que presentan el factor de riesgo.

$r$  = Razón de número de controles por caso

$n$  = Número de casos

$d$  = Valor nulo de las diferencias en proporciones =  $P_1 - P_2 = 0.18$

$Z_{\alpha/2}$  = Valor de la distribución normal estandarizada para  $\alpha = 1,96$  si  $\alpha = 0.05$

$Z_{\beta}$  = Valor de la distribución normal estandarizada para  $\beta = 0,84$  si  $\beta = 0.20$

$$P_1 = 0.61^{24}$$

$$P_2 = 0.43^{24}$$

$$r = 1$$

**Los datos se obtuvieron del estudio de Kim SY et al (24).**

- Reemplazando los valores se obtuvo:

$$n = 95$$

- **CASOS** (Pacientes con Litiasis urinaria): 95 pacientes.
- **CONTROLES** (Pacientes sin Litiasis urinaria): 95 pacientes.

#### **Muestreo:**

El tipo de muestreo a realizar es probabilístico: aleatorio simple

### 3. Definición operacional:

<b>VARIABLES:</b>	<b>TIPO</b>	<b>ESCALA</b>	<b>INDICADORES</b>	<b>ÍNDICES</b>
<b>INDEPENDIENTE:</b>  <b>Uso de omeprazol</b>	Cualitativa	Nominal	Consumo de Omeprazol por parte de los pacientes previo a su abordaje	1: Sí / 2: No
<b>DEPENDIENTE:</b>  <b>Litiasis urinaria</b>	Cualitativa	Nominal	Presencia de cálculos en la vía urinaria evidenciado en Tomografía y/o Ecografía de vías urinarias	1: Sí / 2: No
<b>INTERVINIENTES:</b>  <b>Edad</b>  <b>Género</b>  <b>Diabetes Mellitus</b>  <b>Hipotiroidismo</b>  <b>Anemia</b>  <b>Azotemia</b>	Cuantitativa  Cualitativa  Cualitativa  Cualitativa  Cualitativa  Cualitativa	Discreta  Nominal  Nominal  Nominal  Nominal  Nominal	Historia Clínica  Historia Clínica  Historia Clínica  Historia Clínica  Historia Clínica  Historia Clínica	Edad en años  (M) - (F)  1: Sí / 2: No  1: Sí / 2: No  1: Sí / 2: No  1: Sí / 2: No

#### 4. Definiciones operacionales:

**Uso de omeprazol:** Corresponde al consumo previo de omeprazol, en un tiempo mínimo de 30 días; registrado en la anamnesis de la historia clínica del paciente<sup>21</sup>.

**Litiasis urinaria:** Se tomó en cuenta al diagnóstico en la historia clínica brindado por el médico especialista en urología, en base a los hallazgos clínicos acompañados de la evidencia de cálculos, registrado en el informe del médico radiólogo correspondiente, observado en el expediente clínico del paciente a partir del uso de tomografía y/o ecografía <sup>2, 22</sup>.

**Edad:** Número de años cumplidos según fecha de nacimiento al día de realizar el estudio. Dato de filiación registrado en la historia clínica.

**Género:** Característica que depende del fenotipo del paciente y que esté registrado en su historia clínica (femenino y masculino).

**Diabetes mellitus:** Enfermedad metabólica crónica caracterizada por niveles elevados de glucosa en sangre. En este estudio se tomará en cuenta el diagnóstico en historia clínica mediante: glicemia basal > o igual a 126 mg/dl, glicemia a las 2 h tras el test de tolerancia oral a la glucosa  $\geq$  200 mg/dl, o glicemia al azar  $\geq$  200 mg/dl en pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica, o HbA1c  $\geq$  6,5% <sup>28</sup>.

**Hipotiroidismo:** Disfunción de la glándula tiroides en la que se produce insuficiente hormona tiroidea. En este estudio se tomará en cuenta el diagnóstico en historia clínica mediante: TSH >4.5 rango (0.3 - 4.5) uIU/ml, T4L <0.89 ng/dL en el primer examen registrado en la historia clínica<sup>29</sup>.

**Anemia:** Afección en la que la cantidad de glóbulos rojos o la concentración de hemoglobina en ellos es inferior a lo normal (concentración de Hb < 13gr/dl en adultos varones, Hb < 12gr/dl en adultas mujeres no embarazadas)<sup>30</sup>.

**Azotemia:** Anomalía bioquímica definida como elevación o acumulación de productos nitrogenados (Urea, que oscila entre 10 y 50 mg/dL.), creatinina en la sangre (valores normales: adultos: mujeres, 0,5-1,1 mg/dl y varones, 0,6-1,2 mg/dl.) y otros productos de desecho secundarios dentro del cuerpo<sup>31</sup>.

## 5. Procedimientos y técnicas

Para la realización de este proyecto de investigación primero se presentó el proyecto de tesis a la comisión de revisión de proyectos de la Universidad Privada Antenor Orrego. El proyecto fue evaluado y posteriormente aprobado. Luego se solicitó la aceptación del comité de Investigación y Ética de la Universidad Privada Antenor Orrego, como también fue indispensable la autorización para la ejecución del proyecto por parte del Comité de Ética del Hospital Belén de Trujillo.

Después de obtener la autorización correspondiente, se inició la ejecución del proyecto, que consistió en la recolección de datos (Ver **Anexo 1**) provenientes de historias clínicas de pacientes mayores de 15 años con diagnóstico de Litiasis Urinaria que acudieron a consultorio externo del servicio de Urología del Hospital Belén de Trujillo entre el 2017 y el 2023. Para esto, se solicitó, en la oficina de Estadística, la base de datos de los pacientes que fueron registrados mediante los códigos CIE-10: N20 – N23. Se seleccionaron 240 historias en total utilizando el muestreo aleatorio simple. Se solicitó en la oficina de Archivo las historias clínicas de los pacientes seleccionados.

Asimismo, se recolectaron todos los datos pertinentes del estudio a través de la revisión de historias clínicas. De las historias revisadas, se descartaron aquellas que cumplían con los criterios de exclusión. Los datos requeridos para este estudio se corroboraron por los hallazgos del informe por parte del médico radiólogo hasta completar el grupo de casos y controles. Se identificó la exposición a Omeprazol por medio de la revisión de las indicaciones médicas previas en el expediente clínico, además se registró la información de las variables intervinientes; todos estos datos fueron anotados en la ficha de llenado hasta completar la información de 190 pacientes. Una vez completado el tamaño muestral para cada grupo de estudio, se realizó la organización de la información en una base de datos informática para realizar el análisis respectivo.

#### **Plan de análisis:**

Se utilizó el programa estadístico IBM SPSS 27 para procesar y analizar los datos obtenidos.

#### **Estadística Descriptiva:**

Se obtuvieron los datos de frecuencias y porcentajes, y gráficos de barras comparativos cuando se trate de variables cualitativas. Para las variables cuantitativas con distribución no normal, se usó la mediana como medida de tendencia central y el rango intercuartil (RIC) como medida de dispersión.

#### **Estadística Analítica:**

En la etapa del análisis estadístico se usó la prueba Chi Cuadrado para aquellas variables categóricas. Para las variables cuantitativas de distribución normal, se usó la prueba de T de student para comparar las medias. Para las variables cuantitativas de distribución no normal, se usó la prueba de U de Mann Whitney, para comparar las medianas. Las pruebas se consideraron significativas cuando el valor p fue menor o igual a 0,05 ( $p \leq 0,05$ ).

Al estar ante un estudio de casos y controles, la medida de asociación que se calculó fue la razón de proporción (OR), con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Se realizó el análisis multivariado por medio de regresión logística de las variables intervinientes.

**6. Aspectos éticos:**

En esta investigación se tomó en cuenta el principio de confidencialidad, al ser un estudio de casos y controles, cuyos datos fueron recolectados de documentos de las historias clínicas facilitadas por el asesor, no se solicitará el consentimiento informado, y todos los datos serán confidenciales, a los cuales solo tendrán acceso el personal de investigación, protegiendo la identidad de los pacientes y de la Institución; para lo cual se tomarán en cuenta los principios de la declaración de Helsinki II<sup>32</sup> y la ley general de salud N° 26842 en el artículo 25<sup>33</sup>.

Concluida la investigación, el trabajo será sustentado, ratificando y asegurando que no se han incurrido en copias ni plagios como lo precisa el artículo 48 del Código de Ética y Deontología del CMP<sup>34</sup>.

### III. RESULTADOS:

En esta investigación se realizó un estudio retrospectivo, observacional, de casos y controles; en el cual se revisaron 240 historias clínicas, de las cuales se descartaron 50 por cumplir con los criterios de exclusión. Se analizaron los datos de 190 pacientes que acudieron al servicio de Urología y fueron atendidos en consulta externa del Hospital Belén de Trujillo entre los años 2017 y 2023, seleccionándose 95 pacientes para los grupos de casos y controles respectivamente, tomando en cuenta los criterios de selección correspondientes según el cálculo muestral. De este modo, nuestra población de estudio estuvo conformada por 72 varones y 118 mujeres.

Del total de pacientes con Litiasis Urinaria, la frecuencia de consumo de Omeprazol fue del 34,7% (33 pacientes, con Litiasis Urinaria, que consumen Omeprazol / 95 pacientes, del total, con Litiasis Urinaria), mientras que, del total de pacientes sin Litiasis Urinaria, la frecuencia de consumo de Omeprazol fue del 21,1% (20 pacientes, sin Litiasis Urinaria, que consumen Omeprazol / 95 pacientes, del total, sin Litiasis Urinaria) [Ver **TABLA 1**].

De esta forma, podemos distinguir una diferencia porcentual significativa sobre la frecuencia de uso de Omeprazol entre ambos grupos [Ver **GRÁFICO 1**]; estos resultados evidencian que, los pacientes con el antecedente de consumo previo de Omeprazol presentaron 2 veces mayor riesgo de desarrollar Litiasis Urinaria en comparación con los pacientes que no consumieron Omeprazol, situación que es corroborada por la prueba de Chi Cuadrado, la cual declara que existen evidencias suficientes de diferencia estadística que permite inferir que, el uso de Omeprazol, está asociado a Litiasis Urinaria. ( $X^2$  de Pearson = 4,422;  $p = 0,035$ ; OR (IC 95%): 2,00(1,04 - 3,82)) [Ver **TABLA 1**].

Al analizar las variables intervinientes: edad, género, Diabetes Mellitus, Hipotiroidismo, Anemia y Azotemia; mediante el análisis bivariado, no se obtuvieron diferencias significativas respecto a estas características entre los pacientes con y sin Litiasis Urinaria, con excepción del Hipotiroidismo ( $p=0.030$ ) en donde se reporta un 9,5% en el grupo de casos en comparación con un 2,1% en el grupo controles.

Se encontró que la mediana de la edad en el grupo casos fue de 50 años y en el grupo control fue de 53 años ( $p=0.386$ ). El género femenino fue predominante, en el grupo casos representó el 68,4%, el sexo masculino en el grupo casos representó el 31,6% ( $p<0.073$ ). En el grupo casos el 12,6% de pacientes presentaron Diabetes Mellitus, mientras en el grupo control solo el 7,4% de los pacientes presentaban dicha patología en cuestión ( $p=0.227$ ). Con respecto a la Anemia, en el grupo casos, representó el 17,9% de pacientes, mientras que solamente el 15,8% de pacientes lo presentó en el grupo control ( $p=0,698$ ). Para la Azotemia se encontró en el grupo casos a un 11,6% de pacientes mientras que en el grupo control solamente se reportó a un 4.3% ( $p=0.063$ ) [Ver **TABLA 2**].

Asimismo, se realizó el análisis multivariado, el cual, a través de la regresión logística múltiple, demostró que el uso de Omeprazol, ajustado por la variable Hipotiroidismo, no continúa siendo un factor de riesgo independiente para el desarrollo de Litiasis Urinaria. Se verificó con la prueba Chi Cuadrado que el Hipotiroidismo se asocia a Uso de omeprazol y también a Litiasis urinaria, sin embargo, cuando está presente en el análisis multivariado, modifica el efecto del uso de Omeprazol a tal punto que lo hace no significativo ( $p>0.05$ ) [Ver **TABLA 3**].

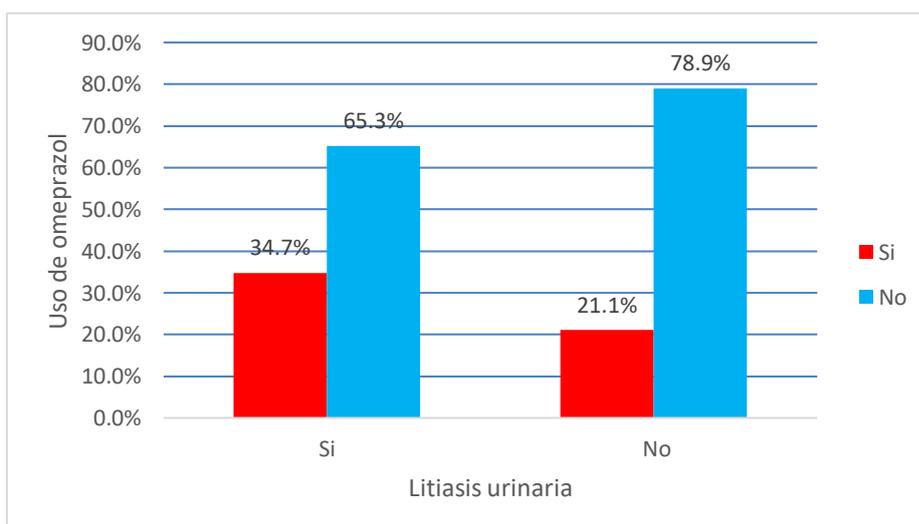
**Tabla N° 1: Frecuencia de uso de omeprazol en pacientes con y sin litiasis urinaria atendidos en consultorio externo del servicio de Urología del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2017 - 2023.**

Uso de omeprazol	Litiasis urinaria			
	Si		No	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Si	33	<b>34.7%</b>	20	<b>21.1%</b>
No	62	65.3%	75	78.9%
Total	95	100.0%	95	100.0%

X<sup>2</sup> de Pearson = 4,422 p = 0,035  
 OR (IC 95%): 2,00(1,04 - 3,82)

Fuente: Base de datos del investigador, 2017 - 2023

**Gráfico 1: Frecuencia de uso de omeprazol en pacientes con y sin litiasis urinaria atendidos en consultorio externo del servicio de Urología del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2017 - 2023.**



Fuente: Base de datos del investigador, 2017 - 2023

**Tabla N° 2: Asociación entre las variables intervinientes y litiasis urinaria en pacientes atendidos en consultorio externo del servicio de Urología del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2017 - 2023.**

Variables intervinientes	Litiasis urinaria				p	OR (IC 95%)	
	Si = 95		No = 95				
Edad	50 (43 61)		53 (38 63)		0.386	No es posible	
Género	Femenino	65	68.4%	53	55.8%	0.073	1,72 (0,95-3,11)
	Masculino	30	31.6%	42	44.2%		Referencia
Diabetes Mellitus	Si	12	12.6%	7	7.4%	0.227	1,82 (0,68-4,84)
	No	83	87.4%	88	92.6%		Referencia
Hipotiroidismo	Si	9	9.5%	2	2.1%	0.030	4,87 (1,02-23,16)
	No	86	90.5%	93	97.9%		Referencia
Anemia	Si	17	17.9%	15	15.8%	0.698	1,16 (0,54-2,49)
	No	78	82.1%	80	84.2%		Referencia
Azotemia	Si	11	11.6%	4	4.3%	0.063	2,95 (0,90-9,61)
	No	84	88.4%	90	95.7%		Referencia

mediana (P25 P75), U de Mann-Whitney,  $p < 0,05$  significativo

n, %,  $X^2$  de Pearson,  $p < 0,05$  significativo

Fuente: Base de datos del investigador, 2017 - 2023

**Tabla N° 3: Uso de Omeprazol como factor de riesgo para Litiasis Urinaria, ajustado por la variable Hipotiroidismo en pacientes atendidos en consultorio externo del servicio de Urología del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2017 - 2023.**

Variables	B	Error estándar	Wald	gl	p	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Uso de omeprazol	0.583	0.339	2.966	1	0.085	1.792	0.923	3.480
Hipotiroidismo	1.386	0.807	2.948	1	0.086	3.999	0.822	19.458
Constante	-0.228	0.174	1.724	1	0.189	0.796		

Regresión Logística  
Múltiple

Fuente: Base de datos del investigador, 2017 - 2023

#### IV. DISCUSIÓN

La Litiasis Urinaria se define como la presencia de cálculos, causados por un desequilibrio entre la solubilidad y la precipitación de sustancias orgánicas e inorgánicas, en el tracto urinario y en los riñones. Esta es una enfermedad con una elevada prevalencia y recurrencia dentro de nuestra población, siendo una de las patologías más consultadas en el área de emergencia, denotando así, ser una de las prioridades dentro de los nosocomios<sup>35</sup>. Además, esta entidad, cuenta con una fisiopatología compleja, en donde contribuye tanto la genética, como los factores externos o medioambientales; es así como ciertos fármacos, pueden contribuir con el riesgo de padecer esta enfermedad, alterando compuestos activos que cristalizan en la orina o sustancias que alteran la composición de la misma<sup>36</sup>.

Los Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP) son medicamentos que se encargan de disminuir la obtención de ácido gástrico; se encuentran entre las drogas más prescritas en todo el mundo; se consideran medicamentos seguros y eficaces, debido a que han revolucionado el tratamiento de los trastornos relacionados con la secreción ácido gástrica, además de ser indicación de otras enfermedades, como la erradicación de *Helicobacter pylori*, así como para la prevención de la úlcera gastroduodenal inducida por antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en pacientes de riesgo<sup>37</sup>.

Dentro los IBP, el Omeprazol, es el medicamento de elección, por ser el de uso más extendido y, además, el que presenta un menor coste, por lo que su prescripción se considera la más conveniente y eficiente<sup>38</sup>.

Su efecto principal consiste en la limitación de producción de ácido gástrico, secretado por las células parietales; y, por consiguiente, produce el aumento del pH gástrico, mediante la inhibición, de manera irreversible, de la enzima H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa<sup>39</sup>. De esta forma, puede afectar la absorción intestinal de minerales esenciales, los

cuales necesitan un pH gástrico bajo para su absorción y biodisponibilidad, alterando de esta forma, los niveles de hierro, calcio, magnesio y citrato, dando como resultado, un déficit de estos minerales. Aunque en un principio parezca un efecto menor, resulta en una deficiencia acumulativa debido al uso extendido de esta clase de fármacos<sup>40</sup>.

Además, los IBP se asocian con una disminución de la excreción urinaria de calcio, citrato y magnesio; son estos dos efectos los que pueden contribuir al desarrollo de urolitiasis, ya que, al disminuir la excreción urinaria de citrato y magnesio, podrían comprometer el efecto inhibitor sobre los cálculos renales que promueven estos minerales, elevando así el riesgo de cálculos renales<sup>41,42</sup>.

Por lo tanto, el consumo de este fármaco puede derivar en algunos riesgos, a pesar de ser medicamentos bien tolerados a corto plazo, existen controversias sobre la seguridad a largo plazo; además de que existe un amplio porcentaje de usuarios quienes presentan una prescripción inadecuada, en cuanto a la indicación, dosificación o duración de los tratamientos, lo cual puede desembocar en efectos iatrogénicos para el paciente. Es por esto que, como consecuencia del uso inadecuado de inhibidores de bomba de protones, aumentamos los costes innecesarios para los sistemas sanitarios, contribuimos a la polifarmacia y como resultado final, a la disminución de la calidad de vida de los pacientes<sup>43</sup>.

Este estudio observacional de casos y controles tuvo como objetivo analizar la asociación entre el uso de Omeprazol y el desarrollo de Litiasis Urinaria en pacientes mayores de 15 años atendidos en consultorio externo del servicio de Urología del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2017 - 2023. La asociación entre estas variables, no ha sido del todo ahondada en nuestra población, si bien existen estudios que analizan la relación entre el uso de Omeprazol y Litiasis Urinaria, existe una escasez de trabajos que demuestran una asociación positiva o negativa de estas variables tanto a nivel nacional como regional, por lo que es de gran

relevancia poner en marcha este tipo de investigaciones en nuestro entorno, con el fin mejorar la calidad de vida de los pacientes, además de evitar consecuencias irreversibles.

La premisa principal se dio en evidencia, al demostrar que el uso de Omeprazol es un factor de riesgo para Litiasis Urinaria. En la tabla N° 1, observamos la distribución del grupo de casos según el consumo del fármaco, encontrando que, de los 95 pacientes, el **34,7%** tuvo este patrón de consumo, se describe también la distribución de los controles, encontrando que la variable independiente se presentó solo en el **21,1%**. De esta forma se contrasta que la frecuencia de consumo de Omeprazol fue mayor en los pacientes que presentaron Litiasis Urinaria, en comparación de los pacientes sin esta enfermedad, lo cual queda expresado en el gráfico N° 1 [Ver **GRÁFICO 1**].

Además, se demostró que los pacientes quienes consumieron Omeprazol presentaron 2 veces mayor riesgo de desarrollar Litiasis Urinaria en comparación con los pacientes que no estuvieron expuestos, hecho que queda demostrado en la tabla N° 1, cuyos resultados fueron verificados a través de la prueba, Chi Cuadrado, siendo el valor alcanzado suficiente para poder afirmar que la misma tiene significancia estadística ( $p < 0.05$ ) y concluir que el uso de Omeprazol se relaciona con Litiasis Urinaria. (OR (IC 95%): 2,00.  $p = 0,035$ ). [Ver **TABLA 1**].

Estos hallazgos son respaldados por los resultados que se encontraron dentro de los antecedentes, como el estudio realizado por **Liu W, et al**<sup>26</sup>, en el año 2023, en China; en este estudio transversal se incluyeron 27 075 personas con información completa sobre el uso de IBP y antecedentes de cálculos renales. El análisis de regresión logística multivariable reveló una asociación significativa entre el uso de IBP y los cálculos renales (OR 1,31; IC del 95 %: 1,07 a 1,60), con un aumento del 4 % en la prevalencia de cálculos renales por cada año adicional de uso de IBP ( $p < 0,001$ ).

Además, otros estudios realizados en el continente asiático, también han dejado en evidencia que el uso de IBP es un factor de riesgo para Litiasis Urinaria, como el estudio de casos y controles realizado por **Kim S, et al**<sup>24</sup>, realizado en China, en el año 2022; contaron con un grupo de casos de 28.962 pacientes, que presentaron urolitiasis, y 115.848 participantes del grupo control, encontrándose que el grupo de urolitiasis demostró una tasa más alta de usuarios actuales de IBP que el grupo de control (60,9% frente a 43,7%). Los usuarios actuales de IBP indicaron probabilidades 2,49 veces mayores de urolitiasis que los que no usaban IBP (intervalos de confianza [IC] del 95% = 2,33–2,66); adicionalmente, demostraron que en comparación con los usuarios que no utilizan IBP, los usuarios actuales y pasados de IBP demostraron mayores probabilidades de urolitiasis (ambas  $p < 0,001$ ,). El OR ajustado para urolitiasis fue de 1,37 (IC del 95% = 1,29-1,47) en usuarios anteriores de IBP y de 2,49 (IC del 95% = 2,33-2,66) en usuarios actuales de IBP.

Nuestros hallazgos coinciden con otros estudios adicionales, dentro de los cuales destacan el realizado por **Simonov M, et al**<sup>23</sup>, en el año 2021, quienes examinaron la interrelación entre el uso de los IBP y los cálculos renales, en un estudio retrospectivo; los autores encontraron que el uso de IBP se asoció con cálculos renales en el análisis no ajustado, siendo el uso de IBP una variable que varía con el tiempo (cociente de riesgo [HR], 1,74; IC 95 %, 1,67–1,82) y persistió en el análisis ajustado (HR, 1,46; IC, 1,38–1,55) además, encontraron que el aumento de la dosis de IBP se asoció con un mayor riesgo de cálculos renales (HR, 1,11; IC, 1,09 - 1,14) concluyendo de este modo que el uso de IBP se asocia al desarrollo de cálculos renales, así como también se asocia con un aumento dosis dependiente.

De forma similar, en la investigación realizada por **Sui W, et al**<sup>25</sup>, en el año 2021, examinaron la relación entre el uso de IBP y el riesgo incidente de cálculos renales, adicionalmente determinaron el impacto del uso de IBP en la química de la orina de 24 horas, en un

estudio retrospectivo; en el análisis multivariable, el uso de IBP se asoció con un mayor riesgo de incidencia de cálculos renales (HR 1.19, 95% CI 1.06-1.34).

Encontraron también que aquellos con exposición a IBP tenían, significativamente, un citrato urinario más bajo (3.0 vs 3.4 mmol,  $p = 0.029$ ), así como un magnesio urinario bajo (3.6 vs 4.3 mmol,  $p < 0.001$ ) en comparación con aquellos sin exposición a IBP. Concluyendo de esta forma en que la exposición a los IBP se asocia con un mayor riesgo de litiasis renal, así como también sostienen que, la hipomagnesemia y la hipocitraturia, asociadas con la exposición a IBP, pueden contribuir al riesgo de cálculos renales.

De igual manera, nos avala el metaanálisis realizado por **Bapir R, et al**<sup>22</sup>, en Arabia, 2022; demostraron que, en el análisis no ajustado, las probabilidades de cálculos urinarios fueron mayores en los sujetos que tomaban IBP en comparación con los controles (OR no ajustado = 2,10, IC del 95 %: 1,74-2,52,  $p < 0,00001$ ), concluyendo que los IBP mostraron asociación con los cálculos urinarios en los pacientes incluidos en los estudios presentes de esta revisión.

Como podemos apreciar, tanto en los estudios observacionales como en el metaanálisis anteriormente citado, a pesar de contar con una realidad poblacional diferente a la nuestra y aunque el tamaño muestral considerado es muy superior al de nuestra serie; podemos verificar una tendencia coincidente en relación a que, el uso de Omeprazol, sí es un factor de riesgo para el desarrollo de Litiasis Urinaria; además de que no se encontraron estudios que demuestren lo contrario.

Como ya se mencionó anteriormente, existen otros factores de riesgo que influyen en el desarrollo de Litiasis Urinaria. Es importante conocer cuáles son para así poder intervenir y consecuentemente mitigar el aumento de su prevalencia. Este estudio tuvo como objetivos específicos establecer la influencia de variables como: la edad, el género, diabetes mellitus, hipotiroidismo, anemia y azotemia

en el desarrollo de Litiasis Urinaria. Es así como, en el presente trabajo, no se obtuvieron diferencias significativas respecto a estas características en el análisis bivariado, salvo el Hipotiroidismo [Ver **TABLA 2**]. Sin embargo, cuando está presente en el análisis multivariado, modifica el efecto del uso de Omeprazol a tal punto que lo hace no significativo ( $p > 0.05$ ) [Ver **TABLA 3**], es por esto que, al asociarse tanto a la exposición como a la variable desenlace, y no contar, aparentemente, con un riesgo importante de sesgos, se concluye que, el Hipotiroidismo, es una variable de confusión<sup>44</sup>.

No obstante, en una revisión sistemática realizada por **Guzman Y, et al**<sup>45</sup>, en 2021, cuyo objetivo fue evaluar el efecto del uso concomitante de levotiroxina e inhibidores de la bomba de protones sobre los niveles de TSH, en pacientes con hipotiroidismo primario, encontraron que, el uso concomitante de levotiroxina e IBP mostró un aumento significativo en la concentración de TSH. Hecho que podría dar una explicación con respecto a lo encontrado en nuestro análisis, sin embargo, dado el pequeño número de estudios, es necesario realizar más investigaciones con el fin de aclarar el papel de interferencia de los IBP en la absorción intestinal de levotiroxina, con el fin de descartar si realmente se encuentra o no en la ruta causal de nuestro desenlace de interés<sup>44</sup>.

## V. CONCLUSIONES

1. El uso de Omeprazol es un factor de riesgo para Litiasis Urinaria en pacientes atendidos en consultorio externo del servicio de Urología del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2017 - 2023.
2. La frecuencia de uso de Omeprazol en pacientes con Litiasis Urinaria atendidos en el Hospital Belén de Trujillo fue de 34,7%
3. La frecuencia de uso de Omeprazol en pacientes sin Litiasis Urinaria atendidos en el Hospital Belén de Trujillo fue de 21,1%
4. La frecuencia de uso de Omeprazol es mayor en pacientes con Litiasis Urinaria, en comparación de los pacientes sin Litiasis Urinaria.
5. No existieron diferencias significativas en cuanto a las variables intervinientes, edad, género, diabetes mellitus, hipotiroidismo, anemia y azotemia, entre los grupos de estudio.

## **VI. RECOMENDACIONES:**

1. Es pertinente emprender nuevas investigaciones multicéntricas, con mayor muestra poblacional y prospectivas en nuestro medio a fin de corroborar la asociación descrita en este estudio y así documentar de manera más significativa la relación entre estas variables.
2. Se sugiere incluir más variables intervinientes (edad al diagnóstico del primer cálculo, ocurrencia de recidivas, tipo de cálculo, la dosis empleada del fármaco, hipomagnesuria, hipocitraturia) no consideradas en este estudio pero que tienen gran relevancia.
3. Se deben plantear medidas para la correcta prescripción de inhibidores de bomba de protones, evitando en lo posible su uso prolongado y evitar su uso indiscriminado.

### **Limitaciones:**

- Por ser un estudio retrospectivo se utilizó la información encontrada en las historias clínicas de los pacientes, por lo que es posible incurrir en sesgo de información y/o de registro, ya que una proporción importante de participantes no cumplirían con los criterios de selección porque la información registrada en el expediente clínico del paciente suele tener datos incompletos, imprecisos o medidos de manera diferente a nuestras definiciones operacionales.
- La segunda limitación de este trabajo es el diagnóstico de Litiasis Urinaria, el cual debería comprobarse mediante el uso de TAC, sin embargo, en el Hospital Belén de Trujillo no es un procedimiento de rutina, ya que es un examen con elevado costo económico para el paciente y poco accesible, por lo que en este estudio se consideró la ecografía y/o tomografía, limitando la certeza diagnóstica pudiendo provocar un sesgo de prevalencia.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Van de Pol JA, van den Brandt PA, Schouten LJ. Kidney stones and the risk of renal cell carcinoma and upper tract urothelial carcinoma: the Netherlands cohort study. *Br J Cancer*. 5 de febrero de 2019;120(3):368-74.
2. Skolarikos A, Neisius A, Jung A. et al. European Association of Urology guidelines on urolithiasis, 2023. <https://uroweb.org/guidelines/urolithiasis>
3. Littlejohns TJ, Neal NL, Bradbury KE, Heers H, Allen NE, Turney BW. Fluid Intake and Dietary Factors and the Risk of Incident Kidney Stones in UK Biobank: A Population-based Prospective Cohort Study. *Eur Urol Focus*. 15 de julio de 2020;6(4):752-61.
4. Jones P, Karim Sulaiman S, Gamage KN, Tokas T, Jamnadass E, Somani BK. Do Lifestyle Factors Including Smoking, Alcohol, and Exercise Impact Your Risk of Developing Kidney Stone Disease? Outcomes of a Systematic Review. *J Endourol*. Enero de 2021;35(1):1-7.
5. Khalili P, Jamali Z, Sadeghi T, Esmaeili-Nadimi A, Mohamadi M, Moghadam-Ahmadi A, et al. Risk factors of kidney stone disease: a cross-sectional study in the southeast of Iran. *BMC Urol*. 8 de octubre de 2021;21(1):141.
6. Shahidi S, Dolatkhah S, Mortazavi M, Atapour A, Aghaaliakbari F, Meamar R, et al. An Epidemiological Survey on Kidney Stones and Related Risk Factors in the Iranian Community. *Acta Med Iran*. 8 de junio de 2022;307-12.
7. Johnson RJ, Sánchez-Lozada LG, Newman LS, Lanaspa MA, Diaz HF, Lemery J, et al. Climate Change and the Kidney. *Ann Nutr Metab*. 2019;74 Suppl 3:38-44.
8. Lee WS, Kim WS, Lim YH, Hong YC. High Temperatures and Kidney Disease Morbidity: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Prev Med Pub Health*. Enero de 2019;52(1):1-13.

9. Boonruksa P, Maturachon T, Kongtip P, Woskie S. Heat Stress, Physiological Response, and Heat-Related Symptoms among Thai Sugarcane Workers. *Int J Environ Res Public Health*. 1 de septiembre de 2020;17(17):6363.
10. Malig BJ, Wu XM, Guirguis K, Gershunov A, Basu R. Associations between ambient temperature and hepatobiliary and renal hospitalizations in California, 1999 to 2009. *Environ Res*. octubre de 2019; 177:108566.
11. Venugopal V, Latha PK, Shanmugam R, Krishnamoorthy M, Srinivasan K, Perumal K, et al. Risk of kidney stone among workers exposed to high occupational heat stress - A case study from southern Indian steel industry. *Sci Total Environ*. 20 de junio de 2020; 722:137619.
12. Vicedo-Cabrera AM, Goldfarb DS, Kopp RE, Song L, Tasian GE. Sex differences in the temperature dependence of kidney stone presentations: a population-based aggregated case-crossover study. *Urolithiasis*. febrero de 2020;48(1):37-46.
13. Lu IC, Yang CC, Huang CH, Chen SY, Lin CW, Lin CH, et al. The Risk Factors for Radiolucent Nephrolithiasis among Workers in High-Temperature Workplaces in the Steel Industry. *Int J Environ Res Public Health*. 25 de noviembre de 2022;19(23):15720.
14. Kherad O, Restellini S, Martel M, Barkun A. Proton pump inhibitors for upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2019;42-43:101609.
15. Boletín de Precios en la Cadena de Comercialización Farmacéutica.pdf [Internet]. [citado 28 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://api-repositorio-digemid.minsa.gob.pe/server/api/core/bitstreams/f05c8688-147f-4785-85d4-29aadd7c23d2/content>

16. Spechler SJ. Proton Pump Inhibitors: What the Internist Needs to Know. *Med Clin North Am.* enero de 2019;103(1):1-14.
17. Hiromi M, Vélez E, Cardona A, Aguirre M, García M, et al. Prescripción-indicación de los inhibidores de la bomba de protones. *Amc Acta medica colombiana.* 2018 Dec 15;43(4):183-91.
18. Cabras P, Anedda M, Caddeo L, Francesco M, Antonella M. Hypomagnesemia and Hypocalcemia Caused by Proton-Pump Inhibitors Long-Term Therapy. *Am J Ther.* 2020;27(6):e676-80.
19. Edinoff AN, Wu NW, Parker K, Dudossat E, Linquest L, Flanagan CJ, et al. Proton Pump Inhibitors, Kidney Damage, and Mortality: An Updated Narrative Review. *Adv Ther.* Junio de 2023;40(6):2693-709.
20. Makunts T, Cohen IV, Awdishu L, Abagyan R. Analysis of postmarketing safety data for proton-pump inhibitors reveals increased propensity for renal injury, electrolyte abnormalities, and nephrolithiasis. *Sci Rep.* 19 de febrero de 2019;9(1):2282.
21. Gommers LMM, Hoenderop JGJ, de Baaij JHF. Mechanisms of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Acta Physiol.* 2022;235(4):e13846.
22. Bapir R, Bhatti KH, Eliwa A, García-Perdomo HA, Gherabi N, Hennessey D, et al. Risk of urinary stone formation associated to proton pump inhibitors: A systematic review and metanalysis. *Arch Ital Urol Androl Organo Uff Soc Ital Ecogr Urol E Nefrol.* 28 de diciembre de 2022;94(4):507-14.
23. Simonov M, Abel EE, Skanderson M, Masoud A, Hauser RG, Brandt CA, et al. Use of Proton Pump Inhibitors Increases Risk of Incident Kidney Stones. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* enero de 2021;19(1):72-79. e21.

24. Kim SY, Yoo DM, Bang WJ, Choi HG. Association between Urolithiasis and History Proton Pump Inhibitor Medication: A Nested Case-Control Study. *J Clin Med.* 26 de septiembre de 2022;11(19):5693.
25. Sui W, Nimmagadda N, Kavoussi NL, Miller NL, Herrell SD, Hsi RS. Use of proton pump inhibitors and risk of nephrolithiasis: a population and 24h urine analysis. *J Urol.* septiembre de 2021;206(Supplement 3): e220-1.
26. Liu W, Wang J, Wang M, Wang M, Liu M. Association of proton pump inhibitor use with risk of kidney stones: an analysis of cross-sectional data from the US National Health and Nutrition Examination Survey (2007-2018). *BMJ Open.* 16 de octubre de 2023;13(10): e075136.
27. García J, Reding A, López J. Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. *Investigación en educación médica* 2013; 2(8): 217-224.
28. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes–2023. *Diabetes Care.* 1 de enero de 2023;46(Supplement\_1):S1940.
29. Gutiérrez Cabezas SE, Hernández Ocampo EM, Camargo Madrid VH, Arteaga Vásquez CA, Ramos Tuñoque M. Características clínicas y epidemiológicas de pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de hipotiroidismo. *An Fac Med.* 30 de junio de 2019;80(2):264-5.
30. World Health Organization. Anemia [Internet]. [www.who.int](http://www.who.int). World Health Organization; 2022. [citado 24 de febrero de 2024]. Available from: [https://www.who.int/health-topics/anaemia#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/anaemia#tab=tab_1)
31. Tyagi A, Aeddula NR. Azotemia. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 24 de febrero de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538145/>
32. Shrestha B, Dunn L. The Declaration of Helsinki on medical research involving human subjects: a review of seventh revision (Medical Education) *Nepal Health Research Council* 2020; 17(4):548-55.

33. Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S. N° 007-98-SA. Perú: 20 de julio de 2013.
34. CÓDIGO DE ÉTICA Y DEONTOLOGÍA.pdf [Internet]. [citado 24 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.cmp.org.pe/wpcontent/uploads/2019/01/CODIGO-DE-ETICA-YDEONTOLOG%C3%8DA.pdf>
35. Taype-Huamaní W, Ayala-García R, Rodríguez-Gonzales R, Amado-Tineo J, Taype-Huamaní W, Ayala-García R, et al. Características y evolución de pacientes con litiasis urinaria en emergencia de un hospital terciario. Rev Fac Med Humana. octubre de 2020;20(4):608-13.
36. Masson E. EM-Consulte. [citado 1 de marzo de 2024]. Litiasis medicamentosas. Disponible en: <https://www.em-consulte.com/es/article/1400363/litiasis-medicamentosas>
37. Chinzon D, Domingues G, Tosetto N, Perrotti M. SAFETY OF LONG-TERM PROTON PUMP INHIBITORS: FACTS AND MYTHS. Arq Gastroenterol. junio de 2022;59(2):219-25.
38. Saiz Ladera GM, Pejenaute Labari ME, García Pascual JN. Actualización en la prescripción de inhibidores de la bomba de protones. Qué hacer y qué no hacer. Med Fam SEMERGEN. 1 de mayo de 2021;47(4):267-79.
39. Tratamiento con inhibidores de la bomba de protones. ¿Realmente lo necesita el paciente? [Internet]. [citado 1 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-pdf-S1138359321002665>
40. Delgado-Santillana T, de la Fuente-Ballesteros S, Panedas-Redondo E, Bañuelos-Peña P, Delgado-Santillana T, de la Fuente-Ballesteros S, et al. Hipomagnesemia secundaria al omeprazol. Rev Clínica Med Fam. 2023;16(2):124-7.
41. William JH, Nelson R, Hayman N, Mukamal KJ, Danziger J. Proton-

- pump inhibitor use is associated with lower urinary magnesium excretion. *Nephrol Carlton Vic.* diciembre de 2014;19(12):798-801.
42. Patel PM, Kandabarow AM, Aiwerioghene E, Blanco-Martinez E, Hart S, Leehey DJ, et al. Proton-pump inhibitors associated with decreased urinary citrate excretion. *Int Urol Nephrol.* abril de 2021;53(4):679-83.
43. Imparato RR, Toma TS. Proton pump inhibitor deprescription: A rapid review. *Braz J Pharm Sci.* 2022;58:e19989.
44. Quispe A, Alvarez M, Loli S, et al. Metodologías Cuantitativas 2: Sesgo de confusión y cómo controlar un confusor. *Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet].* 2020 Abr [citado 2024 Mar 03]; 13( 2 ): 205-212. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2227-47312020000200016&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2227-47312020000200016&lng=es). Epub 30-Jun-2020. <http://dx.doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2020.132.675>.
45. Guzman Y, Vita R, Samson O. Concomitant Use of Levothyroxine and Proton Pump Inhibitors in Patients with Primary Hypothyroidism: A Systematic Review. *J Gen Intern Med.* junio de 2021;36(6):1726-33.

## VIII. ANEXOS

### ANEXO N° 01: PROTOCOLO DE RECOLECCION DE DATOS

Uso de omeprazol como factor de riesgo para litiasis urinaria en pacientes  
atendidos en el Hospital Belén de Trujillo

Fecha..... N.º.....

#### I. DATOS GENERALES:

1.1 Número de HC:

1.2 Edad: ( ) años

1.3 Género:

- Femenino ( ) • Masculino ( )

1.4 Diabetes mellitus:

- 2: No ( ) • 1: Sí ( )

1.5 Hipotiroidismo: TSH >4.5 rango (0.3 - 4.5) uIU/ml, T4L <0.89 ng/dL

- 2: No ( ) • 1: Sí ( )

1.6 Anemia: Hb < 13gr/dl varones, Hb < 12gr/dl en adultas mujeres no embarazadas

- 2: No ( ) • 1: Sí ( )

1.7 Azotemia: Urea aumentada (valores normales: adultos: 10 - 50 mg/dL). Creatinina aumentada (valores normales: adultos: mujeres: 0,5 - 1,1 mg/dl y varones: 0,6 - 1,2 mg/dl).

- 2: No ( ) • 1: Sí ( )

II. **VARIABLE INDEPENDIENTE:**

Uso de omeprazol por más de 30 días: Si ( ) No ( )

III. **VARIABLE DEPENDIENTE:**

• Litiasis urinaria: Si ( ) No ( )

• Diagnóstico de litiasis por:

▪ Tomografía Si ( ) No ( )

▪ Ecografía Si ( ) No ( )