



UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

**Facultad de Medicina
Departamento de Cirugía**

TESIS DOCTORAL

**ANÁLISIS HOLÍSTICO DEL IMPACTO DE LA NEFROLITOTOMÍA
PERCUTÁNEA EN EL TRATAMIENTO DE LA LITIASIS RENAL.
REPERCUSIÓN LOCAL, SISTÉMICA Y SOBRE LA CALIDAD DE VIDA
DE LOS PACIENTES**



DANIEL ADOLFO PÉREZ FENTES

Santiago de Compostela, 2013





UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

**Facultad de Medicina
Departamento de Cirugía**

TESIS DOCTORAL

**ANÁLISIS HOLÍSTICO DEL IMPACTO DE LA NEFROLITOTOMÍA
PERCUTÁNEA EN EL TRATAMIENTO DE LA LITIASIS RENAL.
REPERCUSIÓN LOCAL, SISTÉMICA Y SOBRE LA CALIDAD DE VIDA
DE LOS PACIENTES**

Esta memoria ha sido presentada para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía
por el licenciado: **Daniel Adolfo Pérez Fentes**

Director de Tesis:

Prof. Dr. Miguel Blanco Parra

Jefe de Sección del Servicio de Urología
Complejo Hospitalario Universitario de
Santiago de Compostela

Codirector de Tesis:

Dr. Francisco Gude Sampedro

Unidad de Epidemiología Clínica
Complejo Hospitalario Universitario de
Santiago de Compostela



Dr. Don Miguel Blanco Parra, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor asociado de Cirugía de la Universidad de Santiago de Compostela, Jefe de Sección del Servicio de Urología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela y director de la presente Tesis Doctoral,

Dr. Don Francisco Gude Sampedro, Doctor en Medicina y Cirugía, Médico adjunto de la Unidad de Epidemiología e Investigación Clínica del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela y director de la presente Tesis Doctoral,

CERTIFICAN:

Que D. Daniel Adolfo Pérez Fentes, Licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo nuestra dirección la presente Tesis Doctoral, titulada **“ANÁLISIS HOLÍSTICO DEL IMPACTO DE LA NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA EN EL TRATAMIENTO DE LA LITIASIS RENAL. REPERCUSIÓN LOCAL, SISTÉMICA Y SOBRE LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES”**, siguiendo la metodología científica, exponiendo los resultados de forma rigurosa y precisa, y que las conclusiones son concordantes con los resultados obtenidos.

Por todo ello, consideramos que el mencionado trabajo reúne las condiciones de metodología formal y originalidad para ser defendido ante un Tribunal para la obtención del grado de Doctor. Y para que así conste, a todos los efectos oportunos, expedimos y firmamos la presente certificación en Santiago de Compostela, a 4 de Marzo de 2013.

Dr. Miguel Blanco Parra

Dr. Francisco Gude Sampedro



Agradecimientos

Quiero dar las gracias en primer lugar a mis directores de tesis. A Miguel, por haberme dado su amistad desde hace años, por haberme ayudado siempre que lo he necesitado y por motivarme para el desarrollo profesional y científico constantemente. A Pachicho, por su exquisito trato, su impagable ayuda en este proyecto de Tesis Doctoral, por haberme enseñado tanto de estadística y haberme acercado al mundo de la investigación clínica.

A mis padres, Adolfo y Ángeles. Por haberme dado la vida y haber sido siempre mis principales estímulos en los estudios y mi motivación en el desarrollo profesional.

A Enrique, por haber colaborado conmigo en la ardua tarea de extracción y centrifugado de las distintas muestras necesarias para el estudio de respuesta inflamatoria. Sin ti, Kike, esto no hubiera sido posible.

A Julia y Pablo, por haberme permitido conocerlos y trabajar con vosotros, por haberme acercado al mundo de la Medicina Nuclear, por enseñarme las posibilidades que tienen las técnicas de imagen funcional, por haberme acogido tan magníficamente cuando os planteé el proyecto inicial y haberlo hecho posible.

A María Esther y al resto de compañeros de laboratorio de bioquímica especial, por su ayuda impagable en el diseño del estudio de respuesta inflamatoria y en la compleja tarea de procesado de muestras.

A Camilo, mi compañero de fatigas en la nefrolitotomía percutánea. Gracias por permitirme formar equipo contigo y haber facilitado al máximo la realización de estos estudios. Todo un lujo de urólogo, ejemplo de compañero y persona.

A Manuel Villar, al que le debo profesionalmente mucho de lo que ahora soy. Gracias por creer en mí y por darme la oportunidad de trabajar y desarrollarme profesionalmente en el apasionante mundo de la endourología.

A Gaspar Ibarluzea, mi maestro endourológico, la persona que me ha enseñado a amar esta parte tan bonita de nuestra especialidad, del que he aprendido y del que sigo aprendiendo sus trucos de maestro en el noble arte de la nefrolitotomía percutánea. Gracias por tu apoyo incondicional, por haber creído siempre en mí, por tu amistad.

A Mikel Gamarra, un lujo de urólogo con dotes artísticas que rozan la genialidad. Gracias por tu amistad y por haberme cedido amablemente varios de tus extraordinarios dibujos que ilustran este proyecto de Tesis Doctoral.

A Pedro Lamas, el primer “Jefe” que he tenido en la urología. Gran ejemplo de persona, gran compañero, que siempre me ha animado a avanzar en lo profesional, científico y académico.

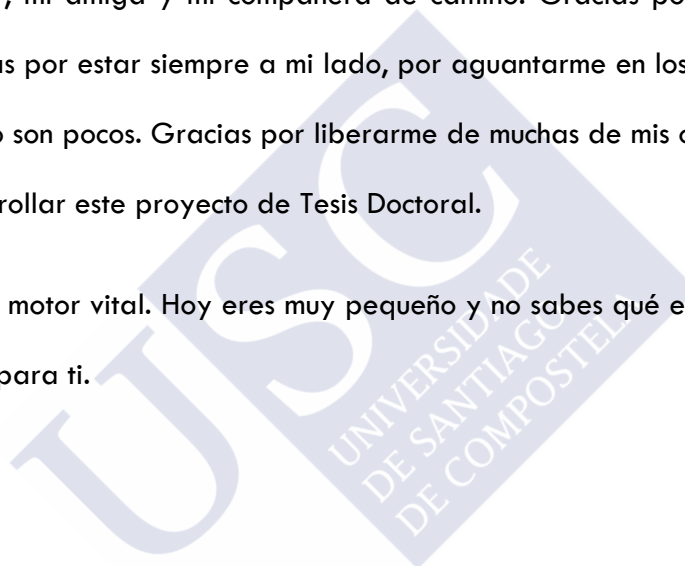
A Serafín, al que le “robé” la idea inicial de este estudio, por haberme animado a emprender este proyecto y por ayudarme en momentos difíciles de mi carrera profesional.

A toda la enfermería de la planta baja del hospital de Conxo, por haber colaborado conmigo en la extracción de muestras, incluso a horas intempestivas.

A mis residentes, que en mayor o menor medida han colaborado en ciertas tareas que han hecho posible esta investigación. Espero en los próximos años poder ayudarles o asistir a la defensa de sus Tesis.

A Beba, mi mujer, mi amiga y mi compañera de camino. Gracias por cuidarme y por quererme. Gracias por estar siempre a mi lado, por aguantarme en los momentos malos, que en mi caso no son pocos. Gracias por liberarme de muchas de mis obligaciones para que pueda desarrollar este proyecto de Tesis Doctoral.

A Álex, mi mayor motor vital. Hoy eres muy pequeño y no sabes qué está pasando. Esta Tesis Doctoral es para ti.





Índice

Listado de abreviaturas.....	15
1. INTRODUCCIÓN	17
1.1. LA LITIASIS RENAL.....	19
1.1.1. GENERALIDADES	19
1.1.2. OPCIONES TERAPÉUTICAS.....	20
1.1.2.1. VIGILANCIA ACTIVA Y TRATAMIENTO MÉDICO	21
1.1.2.2. LITOTRIZIA EXTRACORPÓREA POR ONDAS DE CHOQUE	22
1.1.2.3. NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA.....	25
1.1.2.4. CIRUGÍA ENDOSCÓPICA INTRARRENAL RETRÓGRADA	25
1.1.2.5. CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA Y ABIERTA	27
1.2. NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA	28
1.2.1. INDICACIONES ACTUALES.....	28
1.2.2. TÉCNICA	29
1.2.3. RESULTADOS.....	37
1.2.4. COMPLICACIONES	38
1.3. LOS ESTUDIOS ISOTÓPICOS CON DMSA-Tc99M PARA EL ANÁLISIS DEL DAÑO PARENQUIMATOSO RENAL	43
1.3.1. GENERALIDADES	43
1.3.2. ESTUDIOS PLANARES, TOMOGRÁFICOS (SPECT) Y LA FUSIÓN DE IMÁGENES SPECT-TC.....	44
1.3.3. FUNCIÓN RENAL: LOS ESTUDIOS DE CUANTIFICACIÓN.....	45
1.3.4. ESTUDIOS SOBRE EL DAÑO PARENQUIMATOSO RENAL CON DMSA-Tc99M TRAS NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA.....	46
1.4. LA DETERMINACIÓN DE CITOQUINAS PRO-INFLAMATORIAS Y DE PROTEÍNAS DE FASE AGUDA PARA EL ANÁLISIS DEL DAÑO TISULAR	51
1.4.1. GENERALIDADES	51
1.4.2. REGULACIÓN DE LA RESPUESTA DE FASE AGUDA: LAS CITOQUINAS.....	52
1.4.4. PAPEL DE LAS CITOQUINAS Y REACTANTES DE FASE AGUDA COMO MARCADORES DE DAÑO TISULAR.....	62
1.5. LOS ESTUDIOS DE CALIDAD DE VIDA ASOCIADA A LA SALUD	70
1.5.1. CALIDAD DE VIDA ASOCIADA A LA SALUD.....	70
1.5.2. EL CUESTIONARIO SF-36	72
1.5.3. EL CUESTIONARIO EUROQoL EQ-5D	79
1.5.4. ESTUDIOS SOBRE EL IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES TRAS NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA.....	81

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	85
3. HIPÓTESIS	89
4. OBJETIVOS	93
4.1. OBJETIVOS PRINCIPALES	95
4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	95
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	97
5.1 DAÑO FUNCIONAL RENAL Y NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA	99
5.1.1 PROTOCOLO DE ESTUDIO.....	99
5.1.2 NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA: TÉCNICA QUIRÚRGICA.....	101
5.1.4 CUANTIFICACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL MEDIANTE SPECT-TC-DMSA.....	107
5.1.5 VARIABLES A ESTUDIO.....	109
5.1.6 CONSIDERACIONES ÉTICAS	110
5.1.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	112
5.2 DAÑO TISULAR E IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES TRAS NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA.....	113
5.2.1 PROTOCOLO DE ESTUDIO.....	113
5.2.2 NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA: TÉCNICA QUIRÚRGICA.....	115
5.2.3 LITOTRICIA EXTRACORPÓREA POR ONDAS DE CHOQUE: TÉCNICA.....	116
5.2.4 RECOGIDA, ALMACENAMIENTO Y ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS DE SANGRE ..	117
5.2.5 CUESTIONARIOS SF-36 v1.4 Y EURO-QoL.....	118
5.2.6 VARIABLES A ESTUDIO.....	127
5.2.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS	128
5.2.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	130
6. RESULTADOS	133
6.1. DAÑO FUNCIONAL RENAL Y NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA	135
6.1.1 EVALUACIÓN DEL DAÑO PARENQUIMATOSO FUNCIONAL RENAL PRODUCIDO POR LA NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA	137
6.1.2. EFECTO DE LA NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA SOBRE EL PARÉNQUIMA RENAL FUNCIONANTE DE RIÑONES SUBÓPTIMOS.....	139
6.1.3. RELACIÓN ENTRE EL DAÑO PARENQUIMATOSO FUNCIONAL RENAL PRODUCIDO POR LA NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA Y EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS	141
6.2. DAÑO TISULAR Y NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA	143
6.2.1. EVALUACIÓN DEL DAÑO TISULAR PRODUCIDO POR LA NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA.....	145

6.2.2. RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES SÉRICOS DE CITOQUINAS Y PROTEÍNAS DE FASE AGUDA CON EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES POST-NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA	160
6.3. CALIDAD DE VIDA Y NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA	171
6.3.1. EVALUACIÓN DEL IMPACTO DE LA ENFERMEDAD LITIÁSICA SOBRE LA CALIDAD DE VIDA	171
6.3.2. EVALUACIÓN DE LOS CAMBIOS EN LA CALIDAD DE VIDA PRODUCIDOS TRAS EL TRATAMIENTO CON NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA.....	177
6.3.3. RELACIÓN ENTRE LOS CAMBIOS EN LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA Y EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS	188
7. DISCUSIÓN	193
7.1 DAÑO FUNCIONAL RENAL Y NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA	195
7.2 DAÑO TISULAR Y NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA	202
7.3 CALIDAD DE VIDA Y NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA	214
7.4 SINOPSIS	222
8. CONCLUSIONES.....	225
9. BIBLIOGRAFÍA	229
ANEXOS.....	265
ANEXO 1. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE DEL ESTUDIO SOBRE DAÑO FUNCIONAL RENAL Y NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA.....	267
ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ESTUDIO SOBRE DAÑO FUNCIONAL RENAL Y NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA.....	271
ANEXO 3. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE DEL ESTUDIO SOBRE DAÑO TISULAR E IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES TRAS NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA	272
ANEXO 4. CUESTIONARIO DE SALUD SF-36 Versión española 1.4 (Junio 1999)...	276
ANEXO 5. CUESTIONARIO DE SALUD EQ-5D Versión española.....	285
ANEXO 6. CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ESTUDIO SOBRE DAÑO TISULAR E IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES TRAS NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA	287
ANEXO 7. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA CONSERVACIÓN DE MUESTRAS DE ORIGEN BIOLÓGICO DEL ESTUDIO SOBRE DAÑO TISULAR E IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES TRAS NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA	288



Listado de abreviaturas

AEU	Asociación Española de Urología
ASA	American Society of Anaesthesiologists
AUC	Área bajo la curva
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
BAUS	British Association of Urological Surgeons
BIC	Bayesian Information Criteria
CEIR	Cirugía endoscópica intrarrenal retrógrada
Ch	Charrière (1 Ch = 0.33mm)
CPK	Creatina fosfoquinasa
CROES	Clinical Research Office of the Endourological Society
CSF	Componente sumario físico
CSM	Componente sumario mental
CVAS	Calidad de vida asociada a la salud
DE	Desviación estándar
DMSA	Ácido dimercaptosuccínico
ECIRS	Endoscopic combined intrarenal surgery
ELAM	Molécula de adhesión leucocitaria al endotelio
ELISA	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
EVA	Escala visual analógica
FGE	Filtrado glomerular estimado
FPRE	Flujo plasmático renal efectivo
FRD	Función renal diferencial
G-CSF	Factor estimulante de colonias granulocíticas
GM-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos
ICAM	Molécula de adhesión intercelular
IFN- α	Interferón-alfa
IFN- β	Interferón-beta
IL	Interleuquina
IL-6R α	Subunidad alfa del receptor de interleuquina 6
IQOLA	International Quality of Life Assessment
LDH	Lactato deshidrogenasa
LEOC	Litotricia extracorpórea por ondas de choque
MBq	Megabequerelios
MCID	Diferencia mínima clínicamente importante
MCP	Proteína quimioatrayente de monocitos
MDRD	Modification of diet in renal disease
MOS	Medical outcomes study
NLP	Nefrolitotomía percutánea
PCR	Proteína C-reactiva
PFA	Proteínas de fase aguda
REML	Restricted maximum likelihood
RFA	Respuesta de fase aguda
ROI	Region of interest
sIL-6R α	Subunidad alfa del receptor de interleuquina 6 soluble
SPECT	Tomografía computarizada por emisión de fotón simple

SRM	Media de respuesta estandarizada
Tc	Tecnecio
TC	Tomografía computarizada
TE	Tamaño del efecto
TFG	Tasa de filtrado glomerular
TGF- β	Factor de crecimiento transformante beta
TNF- α	Factor de necrosis tumoral-alfa
TQ	Tiempo de Quick
UCI	Unidad de cuidados intensivos
URS	Ureteroscopia
URS flex	Ureteroscopia flexible
VEGF	Factor de crecimiento del endotelio vascular





1. INTRODUCCIÓN



1.1. LA LITIASIS RENAL

1.1.1. GENERALIDADES

La urolitiasis, cálculo o piedra renal, es un trozo de material sólido que se forma dentro del riñón a partir de sustancias que están en la orina. La litiasis del tracto urinario es un problema de salud relevante, por su elevada prevalencia (estimada entre el 2 y 3% de la población general, que ha aumentado en los últimos años), su tendencia a la recurrencia (entorno al 50% a los 10 años) y su pico de incidencia en una población activa (entre los 30 y 50 años) [1]. Asimismo, su forma clínica de presentación más típica, el cólico renal, constituye una de las causas más frecuentes de atención médica urgente. La enfermedad litíásica afecta entre 2 y 3 veces más a varones que a mujeres, y es también más frecuente en la raza blanca [2, 3].

Sánchez-Martín y colaboradores realizan una revisión de estudios epidemiológicos sobre la litiasis urinaria en la población española. Los autores estiman una incidencia del 0,73% (737 casos nuevos al año por cada 100.000 habitantes) con una prevalencia del 5,06% (5.063 casos litíásicos por 100.000 habitantes) [4]. Hasta la década de 1980, el tratamiento de la litiasis renal requería intervenciones quirúrgicas mayores, en ocasiones con elevada morbilidad perioperatoria y alto riesgo de pérdida de la unidad renal tratada. El desarrollo de la nefrolitotomía percutánea (NLP) (Fernström y Johansson, 1976) y la litotricia extracorpórea por ondas de choque (LEOC) (Chaussy, 1980) revolucionaron el enfoque terapéutico de la litiasis urinaria, aportando alternativas de menor invasividad. Más recientemente, el desarrollo de la ureteroscopia flexible, la aparición del láser de Holmio para la litofragmentación, el advenimiento del nitinol para el instrumental de extracción de fragmentos y su miniaturización ha posibilitado la realización de cirugía endoscópica intrarrenal retrógrada (CEIR) [5].

1.1.2. OPCIONES TERAPÉUTICAS

En un porcentaje considerable de litiasis renales se puede optar por la observación o vigilancia activa de las mismas, dado su pequeño tamaño y la ausencia de sintomatología. En el caso concreto de las litiasis compuestas por ácido úrico y sus metabolitos precursores, se puede conseguir su completa disolución o quimiolisis mediante alcalinización urinaria.

Para el resto de los casos, disponemos en la actualidad de varias alternativas de tratamiento intervencionista de la litiasis renal, con distinto grado de invasividad. La elección entre las diversas opciones se ha venido realizando clásicamente en función del tamaño de la litiasis y su localización en la vía urinaria. La composición del cálculo y su dureza también han condicionado, en menor medida, la decisión terapéutica.

En el caso de requerir tratamiento intervencionista, la European Association of Urology (EAU) en sus Guidelines on Urolithiasis de 2012 propone seleccionar la opción terapéutica en función del tamaño de la litiasis y su localización en la unidad renal [6].

Tabla 1. Algoritmo terapéutico de la litiasis renal
(Adaptado y traducido de Guidelines on Urolithiasis 2012) [6]

Litiasis en pelvis renal, cáliz superior o cáliz medio		Litiasis en cáliz inferior	
> 2cm	<ol style="list-style-type: none"> 1. NLP 2. CEIR 3. LEOC 4. Laparoscopia 	> 2cm	<ol style="list-style-type: none"> 1. NLP 2. CEIR 3. LEOC
1-2 cm	<ol style="list-style-type: none"> 1. LEOC 2. NLP 3. CEIR 	1-2 cm	<ol style="list-style-type: none"> LEOC⁽¹⁾ NLP⁽¹⁾ CEIR⁽¹⁾
< 1 cm	<ol style="list-style-type: none"> 1. LEOC 2. CEIR 3. NLP 	< 1 cm	<ol style="list-style-type: none"> 1. LEOC 2. CEIR 3. NLP

⁽¹⁾ La decisión dependerá de si existen factores desfavorables para el tratamiento con LEOC, como un la composición de cistina, oxalato cálcico monohidratado o brushita, un ángulo infundíbulo-pélvico agudo, un infundíbulo largo (>10 mm) o estrecho (<5 mm)

En general, la NLP se reserva para volúmenes litíasicos más importantes, en los que consigue una mejor limpieza de la unidad renal que las otras alternativas de tratamiento, a expensas de un mayor riesgo de complicaciones. Gracias a los avances tecnológicos en endoscopia flexible, material fungible y métodos de litofragmentación, la CEIR ha visto aumentadas sus indicaciones en los últimos años, llegándose ya a tratar volúmenes litíasicos importantes en centros de especializados. Las litiasis de pequeño tamaño y con una anatomía pielocalicial favorable para su expulsión son las principales indicaciones de la LEOC. Aunque se han producido importantes avances en la litotricia extracorpórea, las tasas globales de éxito no han estado a la altura de las expectativas [7].

1.1.2.1. VIGILANCIA ACTIVA Y TRATAMIENTO MÉDICO

La vigilancia activa se fundamenta en que un porcentaje considerable de litiasis no provocan síntomas ni complicaciones al paciente y, cuando su tamaño es reducido, pueden ser expulsadas espontáneamente por la vía urinaria. Así, se estima que el 68% de las litiasis menores de 5 mm de diámetro y el 47 % de las que se encuentran entre 5 y 10 mm podrían eliminarse sin necesidad de tratamiento intervencionista [8, 9].

Siguiendo estos principios, las litiasis renales de pequeño tamaño, asintomáticas, sin datos de obstrucción o infección asociada, pueden ser candidatas a vigilancia activa. El seguimiento puede consistir en una evaluación anual de la sintomatología y las características del cálculo mediante prueba de imagen (radiografía simple de abdomen, ecografía abdominal o TC abdómino-pélvico sin contraste). La probabilidad de requerir tratamiento intervencionista a los 5 años de seguimiento es muy variable, oscilando entre el 11 y el 83%. Esta variabilidad descrita en la literatura puede ser debida a la heterogeneidad y el diseño retrospectivo de la mayoría de estos estudios [10-13]. En el caso concreto de las litiasis compuestas por ácido úrico o sustancias precursoras del mismo, se puede conseguir una completa disolución del cálculo,

independientemente de su tamaño, combinando una adecuada hidratación (≥ 2 litros/día) con la alcalinización de la orina del paciente. Esta alcalinización se puede conseguir mediante tratamiento farmacológico oral con bicarbonato sódico, citrato sódico o citrato potásico. El citrato potásico tiene la ventaja de reducir también el calcio urinario, disminuyendo así la tendencia a la cristalización del oxalato cálcico. En pacientes con intolerancia a las sales de potasio y en los que tienen su función renal alterada, el citrato sódico o el bicarbonato sódico son una alternativa. El bicarbonato sódico debe administrarse con precaución en pacientes cardiopatas, por el riesgo de alterar la tensión arterial [14].

El pH urinario de los pacientes con alcalinización oral debe ser monitorizado periódicamente mediante tiras reactivas, para mantenerlo entre 6.5 y 7.0, evitando así la formación de cálculos de fosfato cálcico [15, 16].

1.1.2.2. LITOTRÍCIA EXTRACORPÓREA POR ONDAS DE CHOQUE

El objetivo de la litotricia extracorpórea por ondas de choque es convertir una litiasis no expulsable en varios fragmentos de menor tamaño y, por tanto, expulsables, a través de la vía urinaria del paciente, la cual debe tener un drenaje adecuado.

Para conseguir esta rotura, la LEOC focaliza energía externa, en forma de ondas de choque, sobre el cálculo. El cambio de densidad y de impedancia acústica al pasar del agua al cálculo produce su fragmentación [17]. Existen varios sistemas de generación de ondas de choque: electrohidráulica, piezoeléctrica y electromagnética. Sus distintas características físicas hacen que su capacidad de fragmentación, su durabilidad y su tolerabilidad por parte del paciente sea distinta.

En la actualidad, los dos sistemas más empleados son el piezoeléctrico (donde las ondas de choque son generadas por unos elementos de cuarzo montados en un disco que generan impulsos de energía) y el electromagnético (en el que una fuente de energía

electromagnética se transforma en ondas de choque y se transmite directamente al paciente). Por otra parte, la localización de los cálculos se realiza generalmente mediante fluoroscopia, que puede ser complementada mediante ecografía en los dispositivos de última generación [18].

La mayoría (cerca del 80-85%) de los cálculos renales pueden ser tratados satisfactoriamente mediante litotricia extracorpórea. Los principales factores que condicionan su resultado son: el tamaño litiásico, su número, su composición y dureza, la localización y las características de la anatomía pielocalicial. Otros factores predictivos de éxito son la condición física del paciente, la frecuencia de ondas de choque con la que se realiza el tratamiento, la cantidad de energía administrada y las características del equipo de litotricia extracorpórea utilizado.

Aunque la LEOC puede realizarse en casos de litiasis de gran volumen, a costa de un mayor número de sesiones y de posibles complicaciones [19], se ha demostrado mayor efectividad cuando se tratan tamaños litiásicos inferiores a 2 cm de diámetro y litiasis únicas. El porcentaje de éxito para cálculos inferiores a 2 cm oscila entre el 66-99%, frente al 45-70% para litiasis entre 2 y 3 cm [20].

La composición de los cálculos condiciona la resistencia a las ondas de choque y, por tanto, el éxito del tratamiento. Las litiasis compuestas por brushita y cistina son las de mayor dureza, seguidas por el oxalato cálcico monohidratado [21, 22].

El resultado del tratamiento con LEOC de cálculos alojados en cáliz inferior es significativamente inferior a otras localizaciones. Esto es debido a que, si bien la fragmentación es independiente de la localización del cálculo, la eliminación de los fragmentos desde los cálices más declives es peor. Este deficiente drenaje es más patente cuando el ángulo infundíbulo-pélvico es muy agudo, el infundíbulo muy largo (>10 mm) o estrecho (>5 mm) [23, 24]. Se describen porcentajes libres de litiasis tras

tratamiento con LEOC de cálculos en cáliz inferior del 29% para tamaños de 11-20 mm y 20% para litiasis mayores de 20 mm [25]. Por este motivo, el tamaño litiásico recomendado para realizar LEOC es menor en cáliz inferior que en otras localizaciones intrarrenales [26, 27].

Teniendo en cuenta lo anteriormente descrito, y siguiendo las recomendaciones de la EAU de 2012 [6], la LEOC sería la técnica de elección para litiasis localizadas en pelvis renal, cáliz superior y cáliz medio, hasta un tamaño de 2 cm. En el caso de cálculos situados en cáliz inferior, la LEOC se indicaría en tamaños inferiores a 1 cm, pudiendo optarse también por litotricia extracorpórea ante litiasis entre 1 y 2 cm de diámetro con una anatomía favorable del cáliz inferior.

Constituyen contraindicaciones al tratamiento mediante litotricia extracorpórea la obstrucción completa de la vía urinaria distal a la litiasis, los trastornos de la coagulación no controlables, la gestación, la infección urinaria activa, las litiasis en el seno de un riñón no recuperable, las malformaciones esqueléticas severas, la obesidad mórbida y la presencia de aneurismas aórticos próximos a la zona a tratar o de arteria renal [6].

Pese a tratarse de una técnica que se realiza de modo ambulatorio, sin necesidad de anestesia en los sistemas de última generación, la LEOC no está exenta de complicaciones: hematuria, dolor local, hematomas, obstrucción de la vía urinaria por fragmentos, infección del tracto urinario o sepsis, desarrollo de arritmias durante el tratamiento y lesiones gastrointestinales. La asociación entre la litotricia extracorpórea y el desarrollo de hipertensión arterial no está aún aclarada [28].

1.1.2.3. NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA

Las indicaciones, técnica, resultados y complicaciones de la nefrolitotomía percutánea en el tratamiento de la litiasis renal se recogen con mayor detalle en el apartado 1.2 de este proyecto de Tesis Doctoral.

1.1.2.4. CIRUGÍA ENDOSCÓPICA INTRARRENAL RETRÓGRADA

La cirugía endoscópica intrarrenal retrógrada (CEIR) consiste en el ascenso transuretral retrógrado hasta el sistema pielocalicial de un ureteroscopio, generalmente flexible, para su exploración y tratamiento.

La primera exploración endoscópica del tracto urinario superior mediante ureteroscopia flexible documentada es de Takayasu en 1971 [29]. Sin embargo, no es hasta hace unos años cuando esta técnica sufre un verdadero renacer, ampliando su uso, indicaciones y posibilidades [30]. Este resurgimiento viene de la mano de distintos avances tecnológicos: el desarrollo de ureteroscopios flexibles (URS flex) más pequeños, resistentes y con mejor calidad de imagen (tecnología digital o de “*chip en la punta*”), la aparición del láser con fibras de pequeño calibre que apenas limitan la flexión y deflexión del URS flex, el diseño de finos cestillos de nitinol que permiten la extracción de fragmentos sin restar calidad a la imagen, y el advenimiento de las vainas de acceso ureteral [31]. En resumen, todos estos avances permiten actualmente el diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades de la vía urinaria superior, fundamentalmente la litiasis renal, pero también otras menos frecuentes como los tumores de vía urinaria, los divertículos caliciales o las estenosis pieloureterales.

La CEIR es una técnica en constante desarrollo. La mayor experiencia de los endourológicos en este procedimiento ha aumentado su eficacia y seguridad, al mismo tiempo que ha ido ampliando sus indicaciones y potenciales aplicaciones. En el caso del

tratamiento de la litiasis renal, sus indicaciones vienen marcadas por las limitaciones, contraindicaciones y potenciales complicaciones de la NLP y la LEOC.

Una de las limitaciones de la LEOC es la localización litiásica en cáliz inferior, donde se creía que la CEIR podría mejorar sus resultados. Sin embargo, en la revisión sistemática de Srisubat, no se demostraron diferencias significativas en el éxito del tratamiento de la litiasis calicial inferior entre CEIR y LEOC [32].

La mayor morbilidad y riesgo de complicaciones de la NLP, pese a sus grandes tasas de éxito, hace de la CEIR una alternativa atractiva en el tratamiento de la litiasis pielocalicial [33]. Además, las litiasis caliciales múltiples presentan más riesgo de presentar fragmentos residuales tras NLP, salvo que se realicen varios accesos percutáneos, lo que aumentaría la morbilidad del procedimiento. En esta localización múltiple se ha demostrado que la CEIR puede ofrecer unos resultados óptimos con una baja tasa de complicaciones [34].

Los resultados de la CEIR, al igual que cualquier otra técnica intervencionista en el tratamiento de la litiasis renal, vienen condicionados por el tamaño litiásico. Así, un diámetro máximo de 20 mm de cálculo parecería el límite de la CEIR, pues según Grasso y Ficazzola la tasa de éxito es del 95% para litiasis de hasta 20 mm y baja al 45% para aquellas mayores de 20 mm [35]. No obstante, series posteriores de algunos centros con amplia experiencia realizan CEIR incluso para tamaños hasta 4 cm con buenos resultados [36].

La CEIR no presenta apenas contraindicaciones con respecto a los otros tratamientos intervencionistas de la litiasis renal, ofreciendo ventajas en pacientes con obesidad mórbida, trastornos de la coagulación o a tratamiento anticoagulante, riñones ectópicos o en pacientes con anomalías anatómicas [37].

La incidencia de complicaciones de la CEIR oscila entre el 6 y 20%, a expensas sobre todo de problemas menores: infección, hematuria y dolor. La incidencia de avulsión ureteral y estenosis hoy en día es infrecuente (<1%) [38].

Aunque la tasa de complicaciones y de éxito de la CEIR ha mejorado considerablemente en los últimos años, su mayor morbilidad y coste sigue evitando que sea elegida rutinariamente como primera línea de tratamiento, por delante de la LEOC. Así, las guías clínicas de la EAU de 2012 no recomiendan todavía la CEIR como primera línea de tratamiento, especialmente para litiasis mayores a 1.5 cm de diámetro en pelvis renal o cáliz superior y medio, debido al mayor riesgo de litiasis residuales y necesidad de retratamiento. En el caso de cálculos en cáliz inferior, la CEIR es una alternativa a la NLP, incluso en cálculos superiores a 1.5 cm de diámetro, dada la limitada eficacia de la LEOC en casos de anatomía pielocalicial desfavorable [6].

1.1.2.5. CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA Y ABIERTA

La principal indicación de cirugía laparoscópica de la litiasis renal es el tratamiento concomitante de una estenosis a nivel de la unión pieloureteral. Además, la laparoscopia puede ser de utilidad en el tratamiento de litiasis en riñones ectópicos, en herradura o malrotados, en divertículos caliciales sintomáticos, y en aquellas situaciones en las que los otros tratamientos endourológicos han fracasado previamente [39]. En caso de riñones o áreas renales no funcionantes y no recuperables, estaría indicada la realización de una nefrectomía simple o parcial por vía laparoscópica.

Dada la gran morbilidad de las distintas técnicas de cirugía abierta para el tratamiento de la litiasis renal y el amplio desarrollo de alternativas intervencionistas de menor invasividad en los últimos años, la cirugía abierta de la litiasis renal carece prácticamente de indicaciones en la actualidad [40, 41].

1.2. NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA

1.2.1. INDICACIONES ACTUALES

La principal indicación de la nefrolitotomía percutánea (NLP), según las guías clínicas de la EAU de 2012 son las litiasis renales de gran tamaño (superior a 20 mm de diámetro o 300 mm² de superficie), en las que el tratamiento con litotricia extracorpórea implicaría la necesidad de múltiples sesiones, cateterismo ureteral retrógrado y mayor posibilidad de complicaciones agudas o tardías [6]. Los cálculos entre 1 y 2 cm de diámetro situados en un cáliz inferior con anatomía desfavorable para el drenaje de fragmentos litiasicos, también son subsidiarios de tratamiento con NLP como primera opción [23, 26]. La nefrolitotomía percutánea también puede estar indicada ante el fracaso de otras técnicas como la LEOC o la CEIR, en litiasis que por su composición son de extrema dureza (brushita, oxalato cálcico monohidratado o cistina), en cálculos asociados a obstrucción de la vía urinaria por debajo del nivel del cálculo (lo que constituye una contraindicación de litotricia extracorpórea) y en litiasis en el seno de anomalías anatómicas, como los divertículos caliciales [42], los riñones malrotados, en herradura o ectópicos [43].

Las principales contraindicaciones de la nefrolitotomía percutánea son la infección activa y las alteraciones de la coagulación no corregibles.

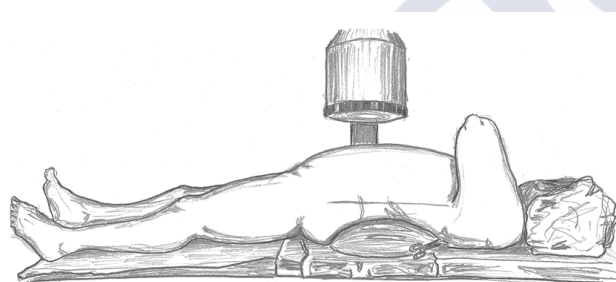
En el caso particular de las pacientes gestantes tampoco se recomienda su práctica, pudiendo realizarse, de requerirlo por el desarrollo de uropatía obstructiva e infección asociada a la litiasis, una nefrostomía percutánea eco-dirigida para posterior tratamiento del cálculo post-parto.

1.2.2. TÉCNICA

El fundamento de la NLP es la creación de un trayecto percutáneo que permita el acceso a la vía urinaria a nivel renal. A través de ese trayecto se localizan, fragmentan y extraen las litiasis a tratar, mediante distintos tipos de endoscopios, dispositivos de litotricia y sistemas extractores.

Desde sus inicios, a primeros de los años 80, la nefrolitotomía percutánea se ha venido realizando clásicamente con el paciente en decúbito prono. Valdivia Uría describe en el año 1987 la posibilidad, sin mayor evidencia de complicaciones, de la punción renal en decúbito supino, colocando una bolsa de aire bajo el flanco a tratar [44].

Figura 1. Posición supina de Valdivia. (Cortesía del Dr. Mikel Gamarra)



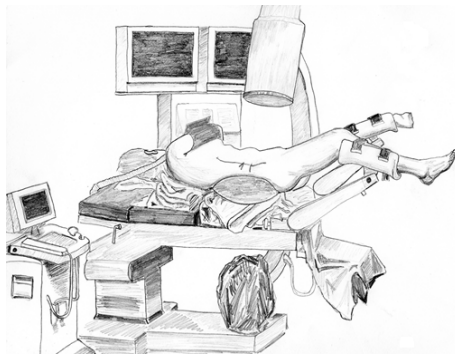
La posición supina para la NLP descrita por Gabriel Valdivia en 1987. El paciente se sitúa en decúbito supino con una bolsa de aire bajo el flanco y el brazo ipsilateral cruzado sobre el tórax.

Las líneas de referencia dibujadas en la piel del paciente son la línea axilar posterior, la cresta ilíaca y la última costilla. Este espacio nos marca el área segura de punción del cáliz inferior.

Esta posición obligaba a cateterizar en un primer tiempo el uréter en posición de cistoscopia, para luego colocarlo en posición de Valdivia, abandonando la vía transuretral.

Desde esa descripción, una gran cantidad de grupos ha optado por realizar la NLP en esta posición, aportando modificaciones a la misma. Así, Ibarluzea define la posición supina de Valdivia modificada en Galdakao (Vizcaya, España), en la que el paciente se coloca en decúbito supino, con la pierna ipsilateral al lado a tratar extendida y la contralateral flexionada y abducida. De este modo se permite un abordaje combinado, anterógrado y retrógrado a todo el tracto urinario [45].

Figura 2. Posición supina de Valdivia modificada en Galdakao.
(Cortesía del Dr. Mikel Gamarra)



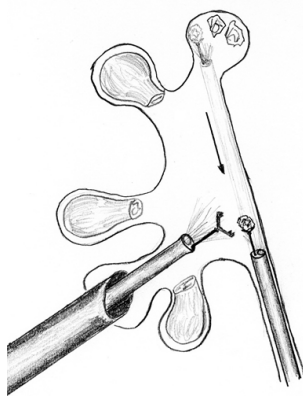
La principal modificación que Ibarluzea hace a la posición supina de Valdivia es la disposición de las piernas del paciente, para permitir el acceso retrógrado al tracto urinario.

En esta modificación, la pierna ipsilateral se sitúa en extensión mientras que la contralateral lo hace en flexión y abducción.

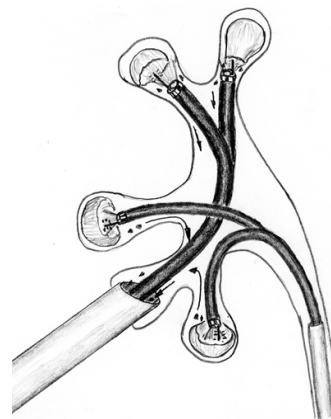
En la imagen se observa la disposición de los equipos de fluoroscopia y ecografía para el control de la punción percutánea.

Esta modificación de la posición supina permite el tratamiento simultáneo de la litiasis renal por vía percutánea y transuretral, concepto definido como cirugía intrarrenal endoscópica retrógrada o ECIRS (Endoscopic combined intrarenal surgery). El abordaje combinado con nefroscopia y ureteroscopia flexible permite acceder a casi todas las cavidades renales minimizando la necesidad de realizar trayectos percutáneos múltiples [46].

Figura 3. Cirugía intrarrenal endoscópica retrógrada o ECIRS.
(Cortesía del Dr. Mikel Gamarra)



Cirugía intrarrenal combinada simultánea con endoscopios rígidos



Cirugía intrarrenal combinada simultánea con endoscopios flexibles

La posición supina presenta múltiples ventajas, reconocidas en la literatura, tanto técnicas como anestesiológicas: menor tiempo quirúrgico, posibilidad de acceso transuretral retrógrado simultáneo, mayor ergonomía en el trabajo para el cirujano, etc. [47, 48]. Por ello, actualmente está siendo la más practicada entre la comunidad endourológica para el tratamiento percutáneo de la litiasis. Dos metaanálisis han demostrado que la NLP en supino es igual de efectiva en términos de porcentaje de pacientes libres de litiasis que la NLP realizada en prono, con similar incidencia de complicaciones [49, 50].

Además de una correcta y concienzuda colocación del paciente en el quirófano, el otro punto clave de la técnica es la punción renal. El endourólogo debe conocer a la perfección la localización de la litiasis en la anatomía pielocalicial del riñón a tratar y planificar donde realizar la punción para lograr la máxima limpieza del riñón, con el menor daño posible, evitando en lo posible la realización de accesos múltiples. Una vez definida la estrategia, la punción debe realizarse siempre a través de la papila del cáliz elegido, sin sobrepasar su infundíbulo, pues otro punto de entrada aumentaría mucho el riesgo de sangrado.

La punción se puede realizar bajo control fluoroscópico, ecográfico, combinando fluoroscopia y ecografía, o “endovision”. En el control fluoroscópico puro, se opacifica de forma retrógrada la vía urinaria con contraste yodado a través de un catéter ureteral. La combinación del control fluoroscópico con el ecográfico añade la tercera dimensión al control de la aguja de punción, permitiendo aumentar la seguridad y disminuir la exposición radiológica [51, 52]. La punción “endovision”, consistente en el control de la entrada de la aguja bajo visión ureteroscópica flexible directa, se reserva para casos seleccionados.

Figura 4. Punción guiada por ecografía. (Cortesía del Dr. Mikel Gamarra)

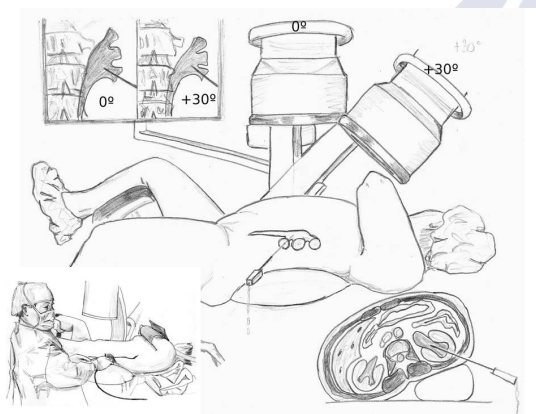


La punción se realiza siempre entre las líneas de referencia previamente descritas. El transductor ecográfico se sitúa apuntando horizontal o ligeramente hacia arriba en el eje transversal y con una inclinación cefálica en el longitudinal.

El dedo pulgar de la mano que maneja la aguja presiona el tapón del trocar para que la presión de los tejidos al progresar la aguja no lo desencajen, dificultando la penetración.

En la pantalla del ecógrafo se controla todo el trayecto de la punción hasta entrar por la papila del cáliz deseado.

Figura 5. Punción guiada por fluoroscopia. (Cortesía del Dr. Mikel Gamarra)



Punción a través del cáliz inferior de un sistema pielocalicial izquierdo. El control de la punción se está realizando mediante fluoroscopia, previa inyección retrógrada de contraste yodado a través de un catéter ureteral.

La imagen con el arco en C situado a 0° nos da una visión planar del sistema pielocalicial. La maniobra del giro sagital a 30° puede ayudar a situar mejor la aguja y corregir la punción si es necesario.

El control de la punción combinando ecografía y fluoroscopia nos evita realizar estas maniobras con el arco en C. El transductor nos dará la tercera dimensión que nos falta con la proyección a 0°, y nos permite alojar con facilidad la aguja en el cáliz deseado.

Figura 6. Punción endovisión. (Cortesía del Dr. Mikel Gamarra)

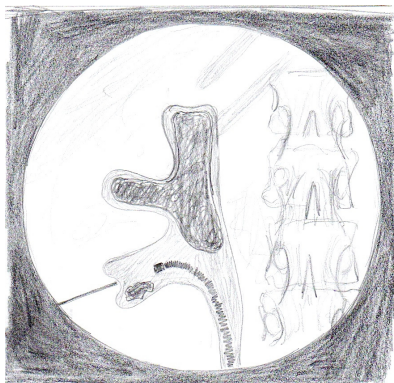


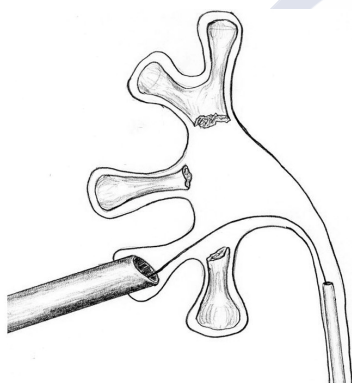
Imagen fluoroscópica de una litiasis coraliforme que ocupa pelvis, cáliz medio y superior del sistema pielocalicial derecho, con un pequeño fragmento en su cáliz inferior.

Se está realizando la punción transpapilar a través del cáliz inferior. El control de la punción se realiza combinando la fluoroscopia y la visión endoscópica del ureteroscopio flexible que se ve en la figura.

Mediante el control endovisión se puede conseguir una punción transpapilar perfecta y controlar todas las maniobras de dilatación del trayecto hasta colocar la vaina de trabajo.

Tras la punción, se debe establecer una guía de seguridad que comunique la vía urinaria con el exterior a través del trayecto percutáneo. La situación ideal es que la guía de seguridad introducida desde el campo percutáneo descienda directamente a través del uréter para posteriormente extraerse a través de la uretra del paciente. Mediante esta maniobra, conocida como “*enhebrado*”, se evita la pérdida accidental de la guía y se confiere máxima seguridad al procedimiento. En ocasiones no es posible este “*enhebrado*” inicial, pudiendo realizarse posteriormente durante el procedimiento tanto en sentido anterógrado como retrógrado.

Figura 7. El “*enhebrado*”. (Cortesía del Dr. Mikel Gamarra)



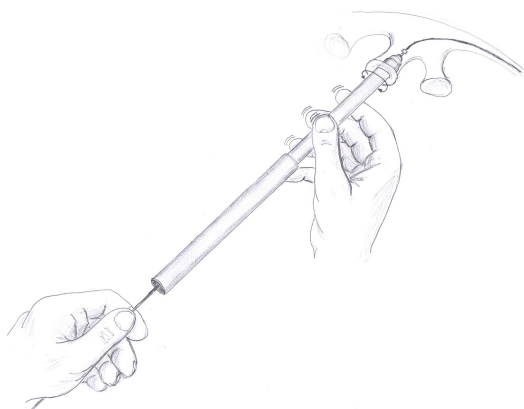
El “*enhebrado*” consiste en tener una guía pasada desde la piel a la uretra y sujeta por ambos extremos. Es la situación de máxima seguridad en endourología.

El conseguir este paso al principio hace que todo el resto del procedimiento sea sólo cuestión de paciencia hasta limpiar toda la vía de fragmentos litíasicos.

La incomodidad de tener la guía dentro de la vaina de Amplatz todo el tiempo se puede obviar colocando antes de empezar la dilatación una segunda guía de seguridad, para lo cual resulta muy útil el catéter 8-10 Ch del set de dilatadores de Amplatz.

Para poder introducir el material endoscópico dentro de la luz de la vía urinaria se necesita dilatar el trayecto previamente establecido hasta un determinado calibre. Para ello se dispone de diversos dispositivos: dilatadores metálicos telescopados de Alken, dilatadores coaxiales tipo Amplatz y balones de alta presión. Cada método tiene sus ventajas y desventajas, siendo conveniente el conocimiento de sus prestaciones y limitaciones, para seleccionar el más adecuado en cada paciente [53, 54].

Figura 8. Dilatación con set de Alken. (Cortesía del Dr. Mikel Gamarra)



El set de dilatadores telescópicos de Alken se inventó a principios de los años 80 para ser usado con los primitivos nefroscopios con vaina externa para aspiración tipo Iglesias.

El último dilatador del set tenía 26 Ch, y se acoplaba perfectamente sobre la vaina externa del nefroscopio, un 28Ch, que se usaba como último paso en la dilatación.

El procedimiento se realizaba sin vaina de Amplatz, aún no inventada por aquel entonces. La litiasis se destruía y aspiraba íntegramente con el litotriptor ultrasónico sin sacar para nada el nefroscopio de las cavidades renales.

El problema con este sistema de dilatación fue cuando se comenzó a estabilizar un trayecto por el que trabajar con distintos endoscopios rígidos y flexibles, como las vainas de Amplatz, pues a menudo éstas no encajan perfectamente en los dilatadores metálicos y se pueden producir desgarros en el parénquima durante la dilatación.

Figura 9. Dilatación con set de Amplatz. (Cortesía del Dr. Mikel Gamarra)

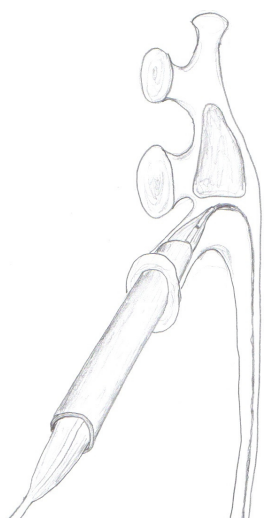


Dilatación con set de Amplatz. El catéter 8 Ch del sistema Amplatz se introduce hasta el uréter sobre guía 0.038", previamente "enhebrada". Con esta maniobra de máxima seguridad endourológica evitaremos la pérdida accidental de la guía de seguridad y la perforación piélica en la dilatación.

En la figura se aprecia como el dilatador coaxial semirrígido se introduce de modo suave con la mano dominante, sin que su extremo sobrepase el infundíbulo del cáliz de acceso. De este modo se minimiza el riesgo de lesión a este nivel, con el consiguiente sangrado. La mano no-dominante mantiene fijo el catéter 8 Ch.

En la dilatación con set de Amplatz podemos finalizar la dilatación en cualquier calibre, colocando la vaina, a modo de enroscado, sobre el dilatador del calibre elegido.

Figura 10. Dilatación con balón de alta presión. (Cortesía del Dr. Mikel Gamarra)



La dilatación con balón de alta presión es una maniobra sencilla y poco traumática cuando se realiza adecuadamente. Conviene prestar especial atención a dos pasos fundamentales de esta técnica, pues van a condicionar su éxito: una correcta colocación del balón en el sistema pielocalicial antes de la dilatación y una correcta técnica de introducción de la vaina de Amplatz sobre éste.

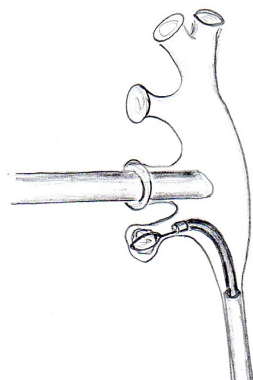
Todos los balones tienen una marca radiopaca distal, que permite el control fluoroscópico de su situación antes de proceder a la dilatación. Esta marca distal debe quedar introducida dentro del cáliz de acceso, sin sobrepasar su infundíbulo. Además, es recomendable inyectar contraste puro en el balón con una jeringa normal, con el objeto de dibujar su situación exacta y asegurar su correcta posición antes de iniciar la dilatación a alta presión.

Una vez realizada la dilatación, para colocar la vaina de Amplatz conviene mantener fija la posición del balón dentro del cáliz con la mano no-dominante, mientras sobre él vamos deslizando con la mano dominante, a modo de enroscado, la vaina de Amplatz.

Generalmente se utilizan trayectos de calibre entre 24 y 30 Ch (entre 8 y 10 mm de diámetro). Calibres menores al 24 Ch definen la técnica conocida como “mini-perc”, cuya principal indicación está en la endourología pediátrica, mientras que sus indicaciones en población adulta son más restringidas [55]. Mediante la “mini-perc” se pretende disminuir el daño al parénquima renal, la incidencia de complicaciones perioperatorias y mejorar la recuperación postoperatoria sin afectar a la eficacia del procedimiento. Sus principales limitaciones son la exigencia de instrumental miniaturizado y su coste, el mayor tiempo quirúrgico debido a la necesidad de una fragmentación más fina para que la extracción de fragmentos sea posible, y el riesgo de litiasis residuales [56].

Habitualmente, la mayor parte de la NLP se realiza mediante endoscopia rígida, pues su orientación y manejo dentro de la compleja anatomía renal es más sencilla. El uso de endoscopios flexibles se suele reservar para la revisión de la unidad renal tras el procedimiento o para alcanzar litiasis en cálices con difícil o imposible acceso mediante endoscopia rígida.

Figura 11. Limpieza de cáliz renal con difícil acceso desde el campo percutáneo. (Cortesía del Dr. Mikel Gamarra)



Una vez finalizada la limpieza de la unidad renal por vía percutánea, se observa un resto litiasico alojado en un cáliz inferior paralelo al de acceso.

En esta situación, ni la endoscopia rígida ni la flexible por vía anterógrada consiguen acceder a la litiasis para su movilización o fragmentación “*in situ*”.

El abordaje combinado con URS flex retrógrado permite acceder a dicho cáliz, para su fragmentación “*in situ*” con fibra de láser Holmium de 200 μm o su para su movilización con cesto de nitinol hacia la pelvis. Los fragmentos litiasicos pueden ser extraídos directamente a través del trayecto percutáneo.

En la actualidad disponemos de distintos métodos de litofragmentación: balístico-neumático, ultrasónico y láser. La incorporación al arsenal terapéutico de la litiasis del láser de Holmium ha sido un gran avance. Los finos calibres de estas fibras permiten su uso a través de endoscopios flexibles sin disminuir considerablemente su capacidad de flexión y visión. La posibilidad de acceder a casi todas las cavidades renales mediante endoscopia flexible y de realizar litotricia “*in situ*” ha supuesto una importante mejoría en los resultados de la nefrolitotomía percutánea.

Una de las grandes ventajas de la posición supina es que los fragmentos obtenidos suelen salir, en su mayoría, espontáneamente a través de la vaina de trabajo, mientras que en la posición prona requieren un laborioso trabajo de extracción. Para la extracción de fragmentos litiásicos en la NLP se utilizan pinzas metálicas de distintos calibres y formas, y material fungible de una aleación de níquel y titanio, poco lesivo para el urotelio, pero con suficiente resistencia, conocido como nitinol.

Una vez finalizado el procedimiento, la mayoría de los grupos optan por dejar un drenaje de nefrostomía a través del orificio percutáneo creado. En algunos casos, es también conveniente colocar un catéter ureteral tipo doble J, para evitar la posible complicación de la obstrucción ureteral por pequeños fragmentos residuales o por coágulos.

Otra opción es no dejar nefrostomía percutánea, lo que se conoce como cirugía “tubeless” o “sin tubo”. Las principales ventajas de la técnica “tubeless”, son una menor estancia hospitalaria, menor consumo analgésico y más rápida reincorporación a la actividad diaria que los pacientes con nefrostomía de drenaje [57-59]. Aunque no se han observado diferencias en la incidencia de complicaciones o en el éxito de la NLP con la técnica “tubeless”, parece razonable colocar una nefrostomía de seguridad en casos en los que quedan litiasis residuales, se observa sangrado considerable, existe

perforación de vía urinaria, en cirugías complejas, o cuando se prevé un segundo tiempo quirúrgico percutáneo [60].

1.2.3. RESULTADOS

Los resultados y la morbilidad de la NLP han mejorado significativamente en el tiempo gracias a distintos avances tecnológicos. En primer lugar, la miniaturización del material endoscópico y el advenimiento de endoscopios flexibles con tecnología digital permiten acceder a casi todas las cavidades renales desde el campo percutáneo, minimizando la necesidad de múltiples trayectos y realizando cada vez orificios de menor calibre. Por otro lado, el desarrollo de nuevos métodos para la creación del tracto de acceso ha simplificado el procedimiento. Además, la mejoría en los distintos métodos de litotricia intracorpórea y el diseño de diversos tipos de sistemas de extracción de fragmentos basados en el nitinol han mejorado también considerablemente los resultados [61].

Los resultados publicados de las distintas series de nefrolitotomía percutánea presentan una gran variabilidad. Esto es debido a varias razones. En primer lugar, como se ha referido previamente, el éxito está condicionado por la dotación de material y la experiencia de los cirujanos de la serie. Además, no todos los grupos utilizan la misma definición de éxito tras NLP: unos definen éxito como la total ausencia de litiasis y otros admiten como éxito litiasis de hasta 5 mm [62]. Tampoco hay un acuerdo sobre la prueba diagnóstica a utilizar para medir este resultado, ni en el momento en el que ésta debe realizarse tras la cirugía. Así, los que utilizan TC detectarán mayor cantidad de litiasis residuales que los que utilizan una radiografía simple de abdomen. Por tanto, se hace necesario homogeneizar definiciones que permitan comparar los resultados de distintos grupos [63].

La serie más amplia publicada hasta la fecha es la del Estudio Global de Nefrolitotomía Percutánea del grupo CROES (Clinical Research Office of the Endourological Society).

Incluyen 5803 pacientes sometidos a nefrolitotomía percutánea en distintos centros del mundo con experiencia en la técnica. Su porcentaje global de éxito es del 76%, aunque solo un 14% de los pacientes la ausencia de litiasis se determinó por TC [64]. La Asociación Británica de Cirujanos Urológicos (British Association of Urological Surgeons – BAUS) publica un porcentaje de pacientes libres de litiasis tras NLP del 68%, realizando el estudio de imagen a las 24 horas de la cirugía, en un estudio multicéntrico en el que se incluyeron 987 pacientes [65].

En España, la Asociación Española de Urología (AEU) llevó a cabo un estudio observacional multicéntrico sobre la nefrolitotomía percutánea realizada en decúbito supino, cuyos resultados están pendientes de publicación. En ese estudio que incluía 335 pacientes, la tasa de éxito, definida como la ausencia de cualquier fragmento litiásico, fue del 69,6% [66].

Los principales factores asociados con el éxito tras cirugía percutánea de la litiasis renal son el tamaño litiásico, su multiplicidad y la morfología coraliforme [67-69].

1.2.4. COMPLICACIONES

La incidencia global de complicaciones tras NLP descrita en la literatura es variable, oscilando entre el 16,2 y 52,5%. Varios factores contribuyen a esta variabilidad. En primer lugar, la experiencia de los cirujanos en la técnica y la dotación de material con la que la acometen condiciona tanto los resultados como el desarrollo de complicaciones. De hecho, el porcentaje de pacientes con complicación quirúrgica ha disminuido considerablemente en el tiempo, a medida que los endourólogos superaban su curva de aprendizaje y se iban dotando de los nuevos avances en endoscopia, litotricia y extracción. En la revisión de Seitz, se describe un porcentaje global de complicaciones en las NLP realizadas antes de 2002 del 60,3%, mientras que para los intervenidos posteriormente a 2002 era del 40,9% [70]. Por otro lado, esta variabilidad también

está justificada por la ausencia de consenso en las definiciones empleadas por los distintos grupos que publican sus complicaciones en cirugía percutánea. Esta heterogeneidad dificulta en gran medida las comparaciones entre los grupos.

Aunque no es específico para cirugía urológica, el sistema propuesto por Clavien y modificado por Dindo permite clasificar y estratificar las complicaciones quirúrgicas según su gravedad y es de gran utilidad para estandarizar los resultados. El sistema de Clavien fue introducido en 1992 para definir y clasificar las complicaciones, las secuelas y los errores quirúrgicos. Inicialmente se empleó para clasificar las complicaciones asociadas a la colecistectomía, pero su uso se ha extendido a cualquier tipo de tratamiento quirúrgico, como la nefrolitotomía percutánea [71]. La clasificación de Clavien se revisó recientemente y se realizaron modificaciones que consisten en un incremento en el número de grupos de 5 a 7 y la inclusión de 2 subgrupos en los grados III y IV. Esta clasificación no tiene en cuenta aquellas complicaciones intraoperatorias que se resuelven correctamente durante la intervención y que no ocasionan variaciones en el curso postoperatorio normal. En cada sujeto se especifica el grado global de Clavien, eligiendo siempre el valor de la complicación más grave presentada [72].

Las complicaciones más frecuentes tras la realización de una nefrolitotomía percutánea son el sangrado con necesidad de transfusión, la fiebre o infección urinaria que requiere tratamiento con antibioterapia y problemas derivados de los fragmentos litiasicos residuales. Otras potenciales complicaciones, menos habituales, son la perforación de la vía urinaria, el débito persistente a través del trayecto de nefrostomía, el desarrollo de sepsis, la lesión de órganos vecinos (colon, hígado, bazo, pleura y pulmón), la hipotermia, la pérdida de función renal y el fallecimiento del paciente.

Tabla 2. Sistema de Clavien-Dindo para clasificar las complicaciones quirúrgicas.

Grados	Definiciones
I	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal sin la necesidad de tratamiento farmacológico o intervenciones quirúrgicas, endoscópicas y radiológicas. Los regímenes terapéuticos aceptables son los medicamentos como los antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos y electrolitos y la fisioterapia. Este grado también incluye las infecciones de la herida drenadas en la cabecera del paciente y úlceras de decúbito.
II	Requiere tratamiento farmacológico con medicamentos distintos de los autorizados para las complicaciones de grado I. También se incluyen las transfusiones de sangre y la nutrición parenteral total.
III	Requiere intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica.
IIIa	Intervención que no requiere anestesia general.
IIIb	Intervención bajo anestesia general.
IV	Complicación potencialmente mortal (incluidas las complicaciones del sistema nervioso central: hemorragia cerebral, infarto cerebral, hemorragia subaracnoidea, pero con exclusión de los ataques isquémicos transitorios) que requiere de la gestión de la Unidad de Cuidados Intermedios/Intensivos.
IVa	Disfunción de un solo órgano (incluyendo la diálisis).
IVb	Disfunción multiorgánica.
V	Muerte de un paciente.
Sufijo «d»	Si el paciente padece una complicación en el momento del alta, se añade un el sufijo «d» (de discapacidad) al respectivo grado de complicación. Esta etiqueta indica la necesidad de seguimiento para evaluar la complicación al completo.

Fuente: Dindo D et al. [72]

Tabla 3. Incidencia de las distintas complicaciones quirúrgicas tras NLP en la literatura. (Adaptado de Seitz C.) [70]

	Porcentaje (%)	Rango (%)
Sangrado con necesidad de transfusión	7	0-20
Fiebre	10,8	0-32,1
Sepsis urinaria	0,5	0,3-1,1
Fístula urinaria con desarrollo de urinoma	0,2	0-1
Lesión pleuro-pulmonar	1,5	0-11,6
Lesión de otros órganos vecinos	0,4	0-1,7
Éxito	0,05	0-0,3

Utilizando el sistema de Clavien-Dindo, se observa que las potenciales complicaciones post-NLP son, en su mayoría, grados I y II. El trabajo del grupo CROES publica una incidencia global de complicaciones del 20,5%, con la siguiente distribución: grado I: 11,1%; grado II: 5,3%; grado III: 3,6%; grado IV: 0,5%; grado V: 0,03% [64]. El estudio colaborativo multicéntrico realizado en España [66] el porcentaje global de complicaciones fue del 25,4%, siendo la mayoría grado I y II de Clavien (20,3%).

Múltiples trabajos han estudiado aquellos factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones tras cirugía percutánea [73]. Parece que la superficie litiásica, el diámetro de la vaina de Amplatz utilizada, el número de accesos percutáneos realizados, el sistema de dilatación empleado para crear el trayecto, la técnica quirúrgica y la experiencia del cirujano, el tiempo quirúrgico y algunas características del paciente (anemia preoperatoria, diabetes mellitus) están relacionados con el sangrado y la posible necesidad de transfusión [74-76]. Con respecto al desarrollo de infección y fiebre postoperatoria, éstas se asocian a la existencia de una litiasis coraliforme infectiva, a ser portador de un catéter urinario, a la existencia de cultivos de orina positivos en el preoperatorio y a la carga bacteriana, a la superficie litiásica, a la existencia de uropatía obstructiva previa a la cirugía, al tiempo quirúrgico, a la cantidad de líquido de irrigación empleado y a la presión intrarrenal con la que se realiza el procedimiento [77, 78].

Finalmente, algunos autores han propuesto algunas medidas para minimizar, en lo posible, la incidencia de complicaciones tras NLP [79, 80].

Conviene realizar una adecuada evaluación preoperatoria del caso a tratar y tener una estrategia de abordaje planificada. Se deben realizar cultivos de orina preoperatorios y pautar profilaxis o tratamiento antibiótico ajustado a los resultados. La punción percutánea debe realizarse a través de la papila del cáliz de acceso, ayudándonos

para ello de control fluoroscópico y ecográfico combinado. Durante las maniobras de dilatación, se debe ser lo menos agresivo posible y controlar siempre este paso mediante fluoroscopia. Cuando se pretende acceder a otros cálices distintos al de entrada, no se debe angular ni forzar en exceso el infundíbulo del cáliz de acceso con el nefroscopio rígido, sino utilizar un nefroscopio flexible. Por último, conviene conocer y estar alerta sobre el posible desarrollo de complicaciones quirúrgicas intraoperatorias, finalizando el procedimiento, dejando adecuadamente drenada la vía urinaria y posponiéndolo para un segundo tiempo.



1.3. LOS ESTUDIOS ISOTÓPICOS CON DMSA-Tc99M PARA EL ANÁLISIS DEL DAÑO PARENQUIMATOSO RENAL

1.3.1. GENERALIDADES

El estudio gammagráfico cortical renal es una modalidad de imagen extensamente reconocida como método de referencia en la evaluación de las enfermedades parenquimatosas renales. Numerosos estudios han validado su utilidad clínica debido a su elevada sensibilidad para la detección de las anomalías de la cortical renal. Su valor añadido es que se trata de imágenes funcionales. El análisis cuantitativo realizado en este tipo de estudios permite obtener información sobre la funcionalidad de cada unidad renal independientemente.

El radiofármaco de elección para el estudio de la corteza renal es el ácido dimercaptosuccínico (DMSA) marcado con Tecnecio^{99m} (DMSA-Tc^{99m}) [81]. El DMSA es un agente que se incorpora a las células del túbulo contorneado proximal permaneciendo durante horas retenido en el córtex. Su ratio córtex/médula es 22:1 y su eliminación por filtrado glomerular es despreciable. Mediante técnicas de autorradiografía se ha demostrado que la mayoría de las moléculas de DMSA se concentran en el citoplasma de las células del túbulo contorneado proximal y en menor medida en el núcleo. Pequeñas concentraciones de DMSA también se ha demostrado en las células del túbulo distal y en el asa de Henle [82].

La estable captación cortical del DMSA puede verse influenciada por factores como la deshidratación severa o un descenso notable del pH urinario [83]. También se ha demostrado una captación renal disminuida de DMSA en patologías que afectan al túbulo contorneado proximal, como el Síndrome de Fanconi o la acidosis tubular proximal [84].

La fijación de este radiofármaco a la corteza renal es proporcional a su función tubular, por lo tanto la distribución del DMSA-Tc^{99m} discrimina las áreas corticales con función deprimida o ausente de aquellas que la conservan indemne.

Además, el DMSA ha demostrado una buena correlación con el flujo plasmático renal efectivo, la tasa de filtrado glomerular y el aclaramiento de creatinina [85].

1.3.2. ESTUDIOS PLANARES, TOMOGRÁFICOS (SPECT) Y LA FUSIÓN DE IMÁGENES SPECT-TC

La técnica convencional para la obtención de imágenes corticales son los estudios planares. Constituyen representaciones bidimensionales de la distribución cortical del radiofármaco y proporcionan un excelente método de evaluación de la corteza renal. Las imágenes se adquieren 3 horas después de la administración endovenosa del radiofármaco, sin necesitar ningún tipo de preparación previa por parte del paciente. El análisis visual de las imágenes magnificadas (tipo *pin-hole*) muestra que el parénquima renal tiene un aspecto heterogéneo donde las pirámides y los sistemas colectores no captan el DMSA-Tc^{99m}, apareciendo en las imágenes como defectos centrales. El área cortical puede mostrar también cierta heterogeneidad debido a la superior concentración del radiofármaco en las columnas de Bertin [86].

La introducción de los estudios tomográficos de alta resolución SPECT (Single Photon Emission Computed System o Tomografía computarizada por emisión de fotón simple) ha permitido obtener imágenes tridimensionales que ofrecen una mayor precisión para la evaluación en detalle de la corteza, con el consiguiente potencial de aumentar la detección de lesiones. El SPECT multicabezal, basado en gammacámaras que disponen de más de un detector, acorta significativamente los tiempos de exploración al mismo tiempo que ofrece una resolución excelente. En definitiva, la técnica SPECT es muy superior a los estudios planares para detectar lesiones corticales focales [87].

La fusión es un proceso de integración de imágenes multimodales que permiten la obtención de una única imagen. Las gammacámaras actuales están dotadas de un dispositivo radiológico que permite la realización de una TC de baja resolución. Esta tecnología proporciona un registro simultáneo de imágenes, en una misma sesión, que permite combinar la información anatómica de una TC con la funcional de un SPECT-DMSA. De esta forma se obvian los inconvenientes derivados de la valoración de imágenes por separado, consiguiendo una correlación anatómica y funcional directa.

1.3.3. FUNCIÓN RENAL: LOS ESTUDIOS DE CUANTIFICACIÓN

La estimación de la función de cada uno de los riñones independientemente es importante para la evaluación de pacientes con enfermedad renal, siendo aún más relevante en aquellos casos con enfermedad renal unilateral. En estos pacientes, los parámetros bioquímicos séricos habituales pueden ser normales a pesar de existir una lesión que provoque la anulación funcional de más del 50% del parénquima de uno de los riñones. La cuantificación de la captación renal del DMSA-Tc^{99m} ha sido reconocida como método de evaluación de la función renal individual, debido a su correlación con el flujo plasmático renal efectivo (FPRE), con la tasa de filtrado glomerular (TFG) y el aclaramiento de creatinina [88-90].

La determinación de la Función Renal Diferencial (FRD) es un cálculo que se realiza de forma universal. Requiere la delimitación del contorno renal cortical mediante la obtención de una ROI (region of interest o área de interés) para cada uno de los riñones. La actividad radiactiva contenida en cada una de las ROIs es proporcional a su función cortical. La cuantificación de la captación de DMSA-Tc^{99m} para cada riñón por separado proporciona el porcentaje de contribución a la función renal global de cada uno de ellos. En condiciones normales, la función relativa de cada riñón está entre el 45-55% [81]. La reproducibilidad interobservador de los resultados obtenidos en este tipo de cuantificaciones es muy alta. Además, se ha realizado un esfuerzo por parte de las

Sociedades Internacionales de Medicina Nuclear para crear comités que revisen, actualicen y divulguen los procedimientos de estas técnicas con el objeto de estandarizar los métodos de adquisición y cuantificación de las imágenes [91-94].

Aunque los estudios planares son la técnica de elección para estimar la función renal diferencial y conocer la integridad cortical renal, presentan algunas limitaciones, debidas principalmente a la contribución de las cuentas de fondo y la necesidad de corrección en profundidad para cuantificar la captación de DMSA. En este sentido, varios autores han demostrado que el estudio SPECT puede ser más adecuado para la cuantificación. Así, Groshar propone un método de cuantificación de la función renal basado en el SPECT, conocido como QDMSA SPECT, que ha sido validado y empleado en distintas aplicaciones [95-100].

1.3.4. ESTUDIOS SOBRE EL DAÑO PARENQUIMATOSO RENAL CON DMSA-Tc99M TRAS NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA

Empleando la posibilidad que los estudios con DMSA ofrecen para el análisis de la función renal cortical, varios autores han intentado aproximarse a la estimación del daño producido tras cirugía percutánea mediante el empleo de estas técnicas.

Utilizando estudios tomográficos SPECT con DMSA-Tc^{99m}, realizados antes del tratamiento y a los 30 días del mismo, el trabajo de Lechevallier [101] intenta comparar el daño cortical provocado tras LEOC y NLP. Según estos autores, la pérdida media de captación local de DMSA fue superior en el grupo tratado mediante litotricia (6% vs 4%), por lo que concluyen que las lesiones renales atribuibles a ésta son mayores que las producidas por cirugía percutánea, con un porcentaje de pacientes libres de litiasis tras el procedimiento similar. No obstante estos resultados deben ser tomados con cautela, debido al bajo número de pacientes en cada grupo (12 en LEOC y 10 en NLP).

El trabajo de Balbay [102] estudia prospectivamente el daño parenquimatoso en 12 pacientes tras nefrotomía abierta. Se trata de incisiones parenquimatosas inferiores a 20 mm, por tanto asimilables a cirugía percutánea, en el tratamiento de la litiasis calicial. Para ello utilizan DMSA-Tc^{99m} como radiofármaco y realizan estudios planares y tomográficos con SPECT previos al tratamiento, a los 7 días y a los 3 meses. El análisis cualitativo, mediante evaluación visual, no evidenciaba diferencias entre el tamaño y la apariencia de la zona de nefrotomía entre los estudios pre y postoperatorios. El análisis cuantitativo no demostró diferencias estadísticamente significativas a los 3 meses de la cirugía en la captación total de DMSA, en la captación de DMSA por el riñón intervenido, en el análisis circunferencial mediante SPECT o en el índice cicatricial. Sin embargo, en el estudio precoz a la semana del tratamiento sí se observaban diferencias estadísticamente significativas en la captación de DMSA. Estos autores concluyen que la realización de nefrotomías para el tratamiento de la litiasis calicial no supone un daño renal significativo a los 3 meses del tratamiento. Otros autores como Samad [103] han centrado la investigación en la población pediátrica, en la que la preservación de una adecuada masa nefronal funcional es de vital importancia. En su trabajo analizan prospectivamente el daño renal tras nefrolitotomía percutánea, medido mediante gammagrafía planar, en 60 unidades renales. Las principales limitaciones de este estudio son que no se realizó sistemáticamente estudio preoperatorio, que la gammagrafía postoperatoria se realizó en un intervalo de tiempo demasiado variable (rango 1-34 meses) y que el análisis se realizó únicamente de modo cualitativo. Siguiendo estos criterios, los autores identifican un 5-8% de defectos focales en las imágenes planares postoperatorias que podrían ser debidos a la cirugía.

También en población pediátrica, realizando estudios gammagráficos planares pre y postoperatorios, los trabajos de Mor [104] y Mayo [105] coinciden en señalar que no se aprecian cambios cicatriciales corticales significativos tras la realización de

nefrolitotomía percutánea. Ambas series incluían 17 unidades renales para su análisis. Eshghi [106], aunque utilizando DTPA-Tc^{99m} como radiofármaco, tampoco aprecia cambios significativos en las imágenes planares pre y post cirugía percutánea en 33 unidades renales, incluso cuando se realizó más de 1 tracto de nefrostomía.

Además de demostrar su escasa invasividad sobre el parénquima renal, Mayo [105] observó además que, en algún caso de litiasis infectiva, se producía incluso una mejoría de la función renal. Esta posible mejoría de la función renal se corrobora en el estudio de Dawaba [107], donde se demuestra una estabilización o mejoría del filtrado glomerular medido mediante DTPA-Tc^{99m} en un 98,6% de las unidades renales tratadas.

Por su parte, Wadhwa [108], estudia el efecto de la litotricia extracorpórea y la nefrolitotomía percutánea sobre la morfología y función renal en niños. En un trabajo prospectivo que incluyó 14 pacientes (18 unidades renales tratadas), realizaron gammagrafía planar con DMSA-Tc^{99m} y medición del filtrado glomerular mediante DTPA-Tc^{99m} previo al tratamiento y a los 3 y 6 meses del mismo. La valoración cualitativa de la gammagrafía planar no evidenció nuevas lesiones cicatriciales corticales, ni observó un deterioro de la función renal tras ambos tratamientos. Sin embargo, los propios autores reconocen como limitación del estudio la realización únicamente de estudios planares y valoración cualitativa, en lugar de estudios mediante SPECT y un análisis cuantitativo más preciso.

Siguiendo esta línea de trabajo, ya en población adulta, Moskovitz [109] analiza el efecto de la cirugía percutánea sobre la función renal global y regional en 88 pacientes. Realizan una valoración cuantitativa de la misma mediante SPECT-DMSA-Tc^{99m}. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la función renal global del riñón tratado pre y post-cirugía. En cambio, sí se apreciaba un leve descenso estadísticamente significativo en el volumen funcional del mismo, a expensas del polo

renal a través del cual se realizó el acceso percutáneo. Pese a este último hallazgo, los autores concluyen que la nefrolitotomía percutánea no altera la función renal global y regional a corto plazo. Una de las limitaciones de este estudio es la ausencia de uniformidad en el intervalo de tiempo en el que se realiza el control postoperatorio, que osciló entre 1,5 y 24 meses.

La cuantificación de la captación de DMSA-Tc^{99m} por los riñones mediante SPECT no sólo es un método fiable para monitorizar la función renal, sino que además es reproducible. De hecho, Ünsal [110] emplea esta técnica para evaluar el impacto de la nefrolitotomía percutánea y de los distintos métodos de dilatación del trayecto sobre la función renal. El estudio aleatoriza 50 pacientes en 3 grupos, en función del método de dilatación a emplear, y realiza SPECT previo a la cirugía y a los 3-6 meses de la misma. La valoración cualitativa en función de la gammagrafía planar evidenció un 18% de defectos corticales nuevos tras nefrolitotomía percutánea. Sin embargo, en el análisis cuantitativo, se produjo una mejoría de 1,9% en la captación total media de los riñones intervenidos, sin diferencias estadísticamente significativas entre los distintos métodos de dilatación utilizados. Los autores concluyen que, en función de los resultados del SPECT-DMSA-Tc^{99m}, tras el tratamiento de la litiasis renal por vía percutánea la función renal no sólo se mantiene, sino que puede incluso verse mejorada.

Aminsharifi [111] publica recientemente un trabajo aleatorizado analizando los efectos de la dilatación gradual frente a la dilatación en un solo paso en 48 pacientes sometidos a cirugía percutánea. Para el análisis cualitativo y la cuantificación de la función renal diferencial del riñón intervenido se empleó gammagrafía planar con DMSA-Tc^{99m}, realizada 1 semana antes del procedimiento y 4 semanas después del mismo. El análisis cualitativo reveló un menor porcentaje de cicatrización cortical en el grupo dilatado gradualmente. Este hallazgo se corroboró cuantitativamente, al producirse un descenso de 2,4% en la FRD, estadísticamente significativo, en el grupo

sometido a dilatación en un solo paso. En cambio, no se encontraron diferencias en la FRD en el grupo sometido a dilatación gradual. Los autores concluyen que la dilatación en un paso, aunque reduce el tiempo quirúrgico y el de exposición radiológica, puede causar más daño parenquimatoso que la dilatación gradual, al menos a corto plazo.

Finalmente, Basiri [112] realiza QDMSA-SPECT previo a cirugía percutánea y a los 6 meses de la misma en pacientes monorrenos funcionales y con ambos riñones funcionantes. Observa que la FRD post-NLP era significativamente mayor en el grupo con ambos riñones funcionantes. Los autores concluyen que, basados en el análisis mediante QDMSA-SPECT, la función renal tras nefrolitotomía percutánea se preserva o incluso puede verse mejorada.



1.4. LA DETERMINACIÓN DE CITOQUINAS PRO-INFLAMATORIAS Y DE PROTEÍNAS DE FASE AGUDA PARA EL ANÁLISIS DEL DAÑO TISULAR

1.4.1. GENERALIDADES

Como consecuencia de una lesión tisular o de la agresión al organismo por distintos agentes físicos, biológicos o químicos, se produce una estimulación anómala que desencadena el proceso inflamatorio a nivel local. La activación de distintos tipos celulares, produce la liberación sistémica de una serie de polipéptidos de señalización intercelular (citoquinas), que promoverán una serie de cambios, a distancia del lugar o lugares donde se ha iniciado el proceso inflamatorio, conocidos como respuesta de fase aguda (RFA).

La RFA supone un conjunto de cambios, de carácter homeostático, perfectamente orquestados. Tiene como finalidad limitar la extensión del tejido dañado, destruir el organismo infectante (en su caso) y activar el proceso reparador.

Para alcanzar la homeostasis, la RFA debe ser autolimitada. De hecho, se ha demostrado que una exagerada producción de citoquinas proinflamatorias provoca efectos deletéreos en el paciente: desde inestabilidad hemodinámica o desequilibrios metabólicos con pérdida de masa muscular a, en los casos de hiperestimulación mantenida en el tiempo, la pérdida del órgano, fracaso multiorgánico o la muerte.

La RFA se produce fundamentalmente a dos niveles: cambios en la concentración de varias proteínas plasmáticas, que definiremos como proteínas de fase aguda y otra serie de cambios de comportamiento, fisiológicos, bioquímicos y nutricionales [113].

Los términos “respuesta de fase aguda” e “inflamación sistémica” se emplean de forma indistinta. La respuesta de fase aguda a las lesiones hísticas se caracteriza por leucocitosis, fiebre, hiperpermeabilidad vascular, balance nitrogenado negativo,

cambios de las concentraciones plasmáticas de corticoesteroides y metales, y aumento de la síntesis hepática de proteínas de fase aguda.

Tabla 4. Otros fenómenos de fase aguda (*adaptado y traducido de Gabay C.*) [113]

Neuroendocrinos	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre, somnolencia y anorexia • Aumento de secreción de cortisol y ACTH • Aumento de secreción de vasopresina • Disminución de producción del factor de crecimiento tipo-insulina I • Aumento de la secreción adrenal de catecolaminas
Hematopoyéticos	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia de trastornos crónicos • Leucocitosis • Trombocitosis
Metabólicos	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida muscular y balance nitrogenado negativo • Disminución de la gluconeogénesis • Osteoporosis • Aumento de la lipogénesis hepática • Aumento de lipólisis en tejido adiposo • Descenso de la actividad de la lipoproteín-lipasa en músculo y tejido adiposo • Caquexia
Hepáticos	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de metalotioneína, sintasa inducible del óxido nítrico, manganeso superóxido-dismutasa e inhibidor tisular de la metaloproteínasa tipo 1 • Disminución de la actividad de la carboxiquinasa del ácido fosfoenolpirúvico
Componentes no proteicos del plasma	<ul style="list-style-type: none"> • Hipozinquemia, hipoferremia e hipercupremia • Aumento de las concentraciones plasmáticas de retinol y glutatión

1.4.2. REGULACIÓN DE LA RESPUESTA DE FASE AGUDA: LAS CITOQUINAS

Las citoquinas son proteínas y glucoproteínas de bajo peso molecular, producidas por diferentes grupos celulares, que actúan como reguladores sistémicos de la inflamación y la inmunidad, tanto innata como específica. Forman parte de una red de mecanismos de respuesta adaptativa que transmiten la señal a distancia en respuesta a un estímulo antigénico o lesión proinflamatoria.

A diferencia de las hormonas, las citoquinas no se encuentran almacenadas como moléculas preformadas, sino que se requiere la activación celular para estimular su producción en cantidades suficientes para ejercer sus efectos biológicos [114].

Actúan sobre receptores glucoproteicos de alta afinidad, situados en la superficie de la propia célula productora (efecto autocrino), de una célula próxima (efecto paracrino), o a distancia a través de la circulación sanguínea o linfática (efecto endocrino). Tras su unión con el receptor de superficie, se pone en marcha una serie de señales intracelulares que modifican la actividad biológica de la célula, mediante la modificación de su expresión génica.

Las citoquinas presentan dos características fundamentales: su pleiotropismo, o capacidad para ejercer diferentes efectos biológicos al actuar sobre distintos tipos celulares, y su redundancia, o capacidad de varias citoquinas para contribuir al desarrollo de una misma función en un determinado tipo celular. Como consecuencia de esta propiedad de redundancia, la función de una citoquina ausente puede ser suplida total o parcialmente por otra.

Las acciones de las citoquinas se engloban dentro de un sistema o red funcional, donde su efecto está regulado, positiva o negativamente, por otras citoquinas del sistema. Así, tanto la secreción de una citoquina como la expresión de sus receptores pueden estar inducidas, potenciadas o inhibidas por otra citoquina.

En la actualidad, se han identificado más de 30 tipos de citoquinas diferentes, con distintos efectos funcionales:

1. Citoquinas implicadas en la replicación viral: interferón-alfa (IFN- α) e interferón-beta (IFN- β).
2. Quimioquinas: interleuquina (IL) 8.
3. Citoquinas implicadas en la regulación de la función de linfocitos: IL-2, IL-4, IL-7, IL-13, IL-15 e IL-21.

4. Citoquinas reguladoras de la hematopoyesis mieloide: factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF) y factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF).
5. Citoquinas que favorecen la cicatrización y reepitelización: factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), IL-10 y factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).
6. Citoquinas mediadoras de la respuesta de fase aguda: principalmente IL-1 β , factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e IL-6, en las que centraremos nuestra investigación.

La respuesta de fase aguda se inicia mediante la activación, a nivel del tejido dañado, de macrófagos y monocitos. Éstos, por su parte, liberarán las citoquinas que iniciarán la cascada de reacciones de la RFA: IL-1 β y TNF- α , actuando localmente y a distancia. Se necesita un mínimo de estímulo inflamatorio para desencadenar la respuesta de fase aguda.

IL-1 β se libera de forma temprana por los macrófagos activados y células endoteliales para activar la respuesta de fase aguda. Tiene una vida media muy corta, de aproximadamente 6 minutos, por lo que su detección tras la producción de daño tisular es compleja. IL-1 β actúa de forma sinérgica con TNF- α en la activación de la respuesta inflamatoria [115]. Entre otras funciones, IL-1 induce la respuesta febril inflamatoria a la lesión y puede mediar en la percepción atenuada de dolor tras cirugía, mediante la liberación de β -endorfinas y el aumento de receptores opiáceos centrales. La otra especie de IL-1, denominada IL-1 α , se asocia principalmente con las membranas celulares y ejerce su influencia a este nivel [116].

TNF- α es la otra citoquina “iniciadora” de la respuesta de fase aguda. Su síntesis se produce fundamentalmente por monocitos/macrófagos y células T, de gran abundancia en la cavidad peritoneal y tejidos espláncicos. Las células de Kupffer representan la mayor concentración de macrófagos de todo el organismo, por tanto, cualquier agresión (traumática o quirúrgica) a las vísceras abdominales tendrá una profunda influencia en la generación de mediadores inflamatorios y RFA. TNF- α tiene una vida media de menos de 20 minutos, pero suficiente para iniciar la respuesta de fase aguda. Entre otras funciones de esta citoquina están la inducción del catabolismo muscular y caquexia, la activación de la coagulación, la promoción de la expresión o liberación de moléculas de adhesión, prostaglandina E₂, factor activador de las plaquetas y eicosanoides. La sobreproducción de TNF- α puede ser desastrosa para el individuo, tal y como se ve en situaciones de caquexia, trastornos autoinmunes, shock séptico y meningococemia [117].

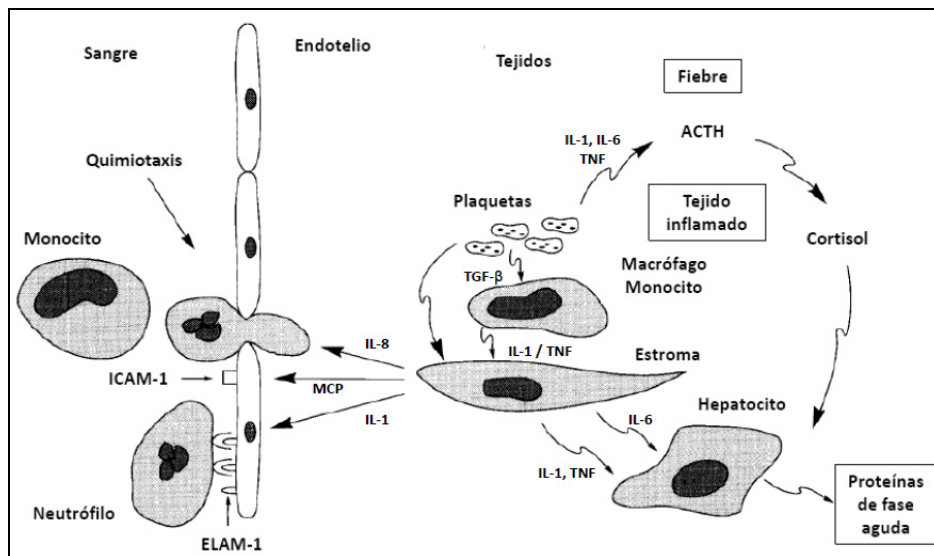
A nivel local, estas citoquinas “iniciadoras” actúan sobre las células estromales, induciendo una segunda liberación de citoquinas por fibroblastos y células endoteliales.

Esta segunda oleada de citoquinas (nuevamente IL-1 β y TNF- α , e IL-6) es la responsable de aumentar la señal homeostática y de iniciar las cascadas implicadas en la respuesta de fase aguda. Tanto IL-1 β , como TNF- α e IL-6 son las responsables de regular la respuesta febril, mediante la inducción de prostaglandina E₂. Se considera que esta respuesta febril puede actuar como mecanismo protector. Por su parte, IL-1 β e IL-6 estimulan la producción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), la cual induce la producción de cortisol a nivel adrenal. Se ha demostrado que el cortisol tiene un efecto de retroalimentación negativo en la síntesis de nuevas citoquinas, principalmente IL-6.

A nivel del endotelio vascular, las citoquinas “iniciadoras” aumentan la expresión de la molécula de adhesión intercelular (ICAM). Ésta molécula interactúa con los leucocitos circulantes, enlenteciendo su flujo, permitiendo que atraviesen el endotelio y migren

hacia el tejido afecto, fenómeno conocido como quimiotaxis. Además, se produce una alteración del tono vascular mediada por el óxido nítrico y productos de la cascada del ácido araquidónico, responsable del edema tisular y de su enrojecimiento (en el caso de extravasado eritrocitario) [118].

Figura 12. Esquema de la respuesta de fase aguda (Adaptado y traducido de Baumann H.) [118]



ICAM: molécula de adhesión intercelular; ELAM: molécula de adhesión leucocitaria al endotelio; MCP: proteína quimioatrayente de monocitos

IL-6 es la principal citoquina asociada a inflamación y la mayor responsable de la producción hepática de las diferentes proteínas de fase aguda. Es producida por distintos tipos celulares, fundamentalmente monocitos/macrófagos, fibroblastos, células endoteliales, linfocitos T y células estromales de la médula ósea. Los niveles séricos de IL-6 comienzan a ser detectables a la hora de la lesión, alcanzando su pico entre las 4 y 6 horas, pudiendo persistir hasta 10 días. La vida media de IL-6 es de aproximadamente 15 horas.

La actividad biológica de la IL-6 viene explicada por la estructura y expresión de su receptor de membrana en las células. Éste consta de 2 partes: la subunidad alfa

(IL-6R α) y la subunidad de transducción de señal gp130. IL-6R α se expresa principalmente en los hepatocitos, neutrófilos, monocitos/macrófagos y algunos linfocitos. En cambio, gp130 se expresa en la superficie de casi todos los tipos celulares. Para que IL-6 desencadene los mecanismos de señalización intercelular y ejerza su función, se necesita que este receptor tenga ambas subunidades. Por tanto, en principio, IL-6 sólo debería actuar sobre hepatocitos, neutrófilos, monocito/macrófagos y algunos linfocitos.

Sin embargo, se conoce que la IL-6 actúa también sobre tipos celulares donde IL-6R α no está presente. Esto es debido a la existencia de subunidades alfa solubles (sIL-6R α) a las que la IL-6 puede unirse, y posteriormente actuar sobre células que sí presentan en superficie gp130. Este mecanismo, que le confiere gran actividad biológica a IL-6 se conoce como “trans-señalización” [119]. Al igual que IL-6R α , gp130 también existe en forma soluble, cuya acción es inhibir la respuesta biológica del complejo IL-6/sIL-6R α .

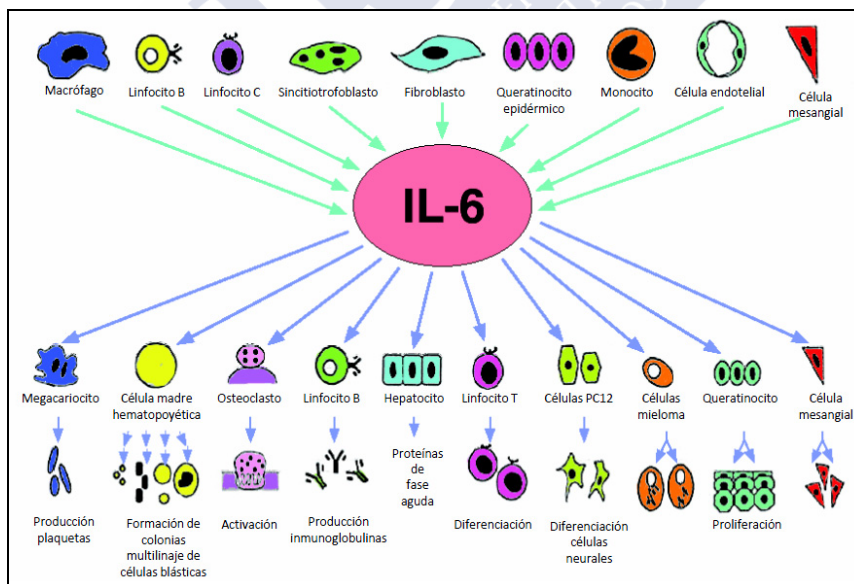
Por este motivo, además de ser un importante mediador en la respuesta de fase aguda hepática, IL-6 tiene otros efectos: actúa (junto a IL-3) en la hematopoyesis estimulando la formación de colonias multilíneas de células blásticas por las células madres hematopoyéticas, interviene en la activación de los osteoclastos, induce hiperglucemia y resistencia a la insulina, promueve la diferenciación de linfocitos B hacia células plasmáticas induciendo la producción de inmunoglobulinas, favorece la diferenciación de los linfocitos T mediante el aumento de la producción de IL-2 y de la expresión de su receptor, induce el desarrollo de fiebre mediante su unión a nivel hipotalámico, y estimula la liberación de factor liberador de corticotropinas en el hipotálamo, de ACTH a nivel hipofisario y de cortisol a nivel adrenal. IL-6 además estimula la hemostasia mediante la producción de plaquetas por los megacariocitos y aumentando su respuesta al factor de activación plaquetario. Finalmente, IL-6 también actúa como factor de

crecimiento para células mesangiales renales, queratinocitos epidérmicos y varios tipos de células tumorales como el mieloma, el plasmocitoma, o el cáncer renal [120-122].

Recientes estudios han demostrado que la actividad de IL-6 no es únicamente proinflamatoria, sino que puede ejercer propiedades antiinflamatorias mediante la atenuación de la actividad de IL-1 y TNF- α , la liberación de los antagonistas de estas citoquinas “iniciadoras”, el aumento de la síntesis de sus receptores solubles, o mediante la inducción de la síntesis de prostaglandina E₂ por los macrófagos [123].

A nivel clínico, se ha demostrado que las concentraciones séricas de IL-6 aumentan tras las intervenciones quirúrgicas, de forma proporcional al daño producido [124]. Además, la IL-6 aumenta en pacientes sépticos, estando sus niveles relacionados con la severidad del cuadro y su pronóstico [125].

Figura 13. Síntesis y actividad biológica de IL-6 (Adaptado y traducido de Naka T.) [121]



Por otro lado, existen ciertas citoquinas con actividad antiinflamatoria, entre las que destacan IL-4 e IL-10. Éstas actúan inhibiendo el crecimiento celular o suprimiendo la secreción de otras citoquinas. La presencia de estas citoquinas antiinflamatorias ayuda a atenuar la respuesta inflamatoria que, como se describe en el apartado previo, puede

llegar a causar efectos negativos de mantenerse en el tiempo. Sin embargo, el exceso de producción de citoquinas antiinflamatorias también puede ser perjudicial para el paciente, pudiendo llegar a desarrollar una situación de inmunodeficiencia, conocida como síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria [123].

1.4.3. LAS PROTEÍNAS DE FASE AGUDA

Las citoquinas que se producen por las células activadas (principalmente los monocitos y macrófagos) son las responsables de la estimulación, producción y regulación de las proteínas de fase aguda (PFA). En concreto, la citoquina proinflamatoria IL-6 es la que regula fundamentalmente el componente hepático de la respuesta de fase aguda, induciendo la síntesis de las proteínas de fase aguda.

Se define una proteína de fase aguda como aquella cuya concentración plasmática aumenta (en el caso de proteínas de fase aguda positivas) o disminuye (proteínas de fase aguda negativas), al menos un 25% durante los trastornos inflamatorios. Dentro de las proteínas de fase aguda positivas, las que más aumentan sus niveles en respuesta a la inflamación son la proteína C-reactiva (PCR) y la proteína amiloide sérica A. En el lado opuesto, la albúmina, la transferrina, la glucoproteína α_2 -HS y el factor XII son las principales proteínas de fase aguda negativa [126].

La concentración plasmática de las PFA puede variar en función de distintas situaciones. Así, se han descrito cambios importantes en dicha concentración tras infección, traumatismo, cirugía, quemaduras, infarto tisular, algunos procesos inmunológicos y cáncer avanzado. Por otra parte, se han observado cambios moderados tras ejercicio físico intenso, golpe de calor y tras el parto; y cambios de escasa cuantía en situaciones de estrés psicológico y en algunas enfermedades psiquiátricas.

Tabla 5. Proteínas de fase aguda (Adaptado y traducido de Gabay C.) [113]

Proteínas de fase aguda positivas	
Sistema de complemento	<ul style="list-style-type: none"> • C3 • C4 • C9 • Factor B • Inhibidor C1 • Proteína de unión a C4b • Lectina de unión a manosa
Sistema de coagulación y fibrinolítico	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrinógeno • Plasminógeno • Activador del plasminógeno tisular • Urokinasa • Proteína S • Vitronectina • Inhibidor 1 del plasminógeno activado
Antiproteasas	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidor α_1 de la proteasa • α_1-antiquimiotripsina • Inhibidor de la inter-α-tripsina
Proteínas de transporte	<ul style="list-style-type: none"> • Ceruloplasmina • Haptoglobina • Hemopexina
Proteínas participantes en la respuesta inflamatoria	<ul style="list-style-type: none"> • Fosfolipasa A2 secretada • Proteína de unión al lipopolisacárido • Antagonista del receptor de IL-1 • GM-CSF
Otras	<ul style="list-style-type: none"> • Proteína C-reactiva • Proteína amiloide sérica A • Glucoproteína α_1-ácida • Fibronectina • Ferritina • Angiotensinógeno
Proteínas de fase aguda negativas	
	Albúmina Transferrina Transtirretina (prealbúmina) Glucoproteína α_2 -HS Alfa-fetoproteína Globulina de unión a tiroxina Factor I de crecimiento tipo insulina Factor XII

Dentro de las PFA, centraremos nuestra investigación en la proteína C-reactiva. La PCR colabora en múltiples funciones del proceso inflamatorio y forma parte del sistema de inmunidad innata. Puede actuar en la eliminación de patógenos y de células dañadas, a

través de su capacidad de unión a la fosfocolina, un componente de los fosfolípidos de las membranas celulares de los organismos y de las paredes celulares de muchas bacterias. Esta unión sólo se produce cuando las células están dañadas o en proceso de apoptosis [127,128]. Una vez unido a su ligando, provoca su eliminación mediante la activación del sistema de complemento, la activación de células fagocíticas o la unión a receptores de inmunoglobulinas. Otras funciones proinflamatorias de la proteína C-reactiva son la inducción de citoquinas inflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8, IL-18 y TNF- α), de factor tisular en monocitos y la sobreexpresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales.

Como muchos otros mediadores inflamatorios, la PCR tiene actividad pleiotrópica y puede ejercer tanto efecto pro-inflamatorio como anti-inflamatorio. Este último se produce mediante la disminución de la expresión de L-selectina (que dificultará la adhesión de los neutrófilos a las células endoteliales), la inhibición de la síntesis de superóxido por los neutrófilos, el aumento de la síntesis de la citoquina antiinflamatoria IL-10 y la estimulación de la síntesis del antagonista del receptor de IL-1 por las células mononucleares [129].

La síntesis de PCR por los hepatocitos está regulada principalmente por la IL-6, efecto que puede ser potenciado por la IL-1 β . Aunque su principal origen es hepático, la PCR puede ser sintetizada también en las neuronas, placas de aterosclerosis, monocitos y linfocitos. La proteína C-reactiva aumenta sus niveles aproximadamente a las 4-12 horas del daño tisular, alcanzando su pico a las 24-72 horas del mismo. La vida media en plasma de la PCR es de unas 19 horas, y sus niveles se mantendrán elevados durante aproximadamente 2 semanas [130]. La utilidad clínica de la determinación de la concentración sérica de PCR estriba en la posibilidad de diferenciar entre procesos inflamatorios y no-inflamatorios y en su valor pronóstico en algunas enfermedades como la artritis reumatoide. Además, se ha demostrado una asociación entre niveles de PCR

discretamente elevados (entre 3 y 10 mg/L) y el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico y cáncer de colon [131]. Finalmente, dado que la concentración de PCR a menudo se correlaciona con la evolución de la enfermedad, puede ser de ayuda en su manejo terapéutico.

1.4.4. PAPEL DE LAS CITOQUINAS Y REACTANTES DE FASE AGUDA COMO MARCADORES DE DAÑO TISULAR

Tras traumatismo o agresión tisular se inicia, tal y como hemos descrito previamente, la respuesta de fase aguda, siguiendo la secuencia de liberación de distintas citoquinas a la circulación.

La planificación que supone toda intervención quirúrgica ha permitido desarrollar estudios para conocer cómo se produce la respuesta inflamatoria sistémica y cómo se comportan las distintas citoquinas proinflamatorias tras la cirugía.

Varios estudios han demostrado que la magnitud del daño tisular producido por distintos procedimientos quirúrgicos se correlaciona con la concentración sérica de las citoquinas implicadas en la respuesta de fase aguda. Entre todas ellas, la IL-6 es la citoquina que mejor se asocia con la magnitud o extensión del daño producido, así como con la aparición de complicaciones y pronóstico desfavorable [132]. De hecho, se ha descrito que los aumentos de IL-6 en plasma preceden al desarrollo de complicaciones mayores en 12-48 horas, lo que la convierte en un buen marcador predictivo de la aparición de complicaciones [133]. Dado que los niveles séricos de IL-6 condicionan los de la PCR, esta proteína de fase aguda también podría ser utilizada como marcador, si bien su detección en plasma será más tardía que la de IL-6 [134].

Cruickshank [135] estudió la concentración sérica de IL-6 y proteína C-reactiva en 26 pacientes sometidos a 5 grupos distintos de técnicas quirúrgicas, con diferente grado de agresividad. Este trabajo concluye que la concentración sérica de IL-6 es un marcador

precoz y sensible de daño tisular y que tanto la respuesta sérica global de IL-6 como su valor pico se correlacionan directamente con la magnitud de traumatismo quirúrgico. Además, en este estudio los niveles de PCR estuvieron directamente relacionados con los de IL-6, lo que confirma la implicación directa de esta interleuquina en la respuesta hepática de fase aguda.

Kragstbjerg [136] investigó la cinética de IL-6, TNF- α y PCR tras 3 tipos distintos de intervenciones quirúrgicas en 28 pacientes. Determinó que los niveles de IL-6 alcanzaban su valor máximo a las 6 horas de la cirugía, retornando a la normalidad a las 48 horas, momento en el que la proteína C-reactiva alcanzaba su pico. La concentración sérica de IL-6 se correlacionó de forma directamente proporcional con la magnitud de la agresión quirúrgica. Por su parte, los niveles de TNF- α permanecieron inalterados en todos los grupos de pacientes. La aparición de una complicación infecciosa en el postoperatorio provocó nuevos aumentos séricos de IL-6 y PCR. Conociendo la precocidad de elevación de la concentración de IL-6, los autores proponen la posibilidad de empleo de esta citoquina como indicador de desarrollo de complicaciones postoperatorias.

Siguiendo esta línea de trabajo, otros autores han intentado comparar el daño tisular producido, e indirectamente la magnitud de la agresión quirúrgica, entre distintos abordajes (cirugía abierta frente a cirugía laparoscópica o mínimamente invasiva) de una misma patología.

Grande [137] realiza un estudio aleatorizado en 40 pacientes comparando la respuesta de fase aguda producida tras colecistectomía abierta frente a colecistectomía laparoscópica. En su trabajo, la concentración sérica de IL-6 y PCR a las 12 horas de la intervención era mayor en el grupo de cirugía abierta, con diferencias estadísticamente significativas. En cuanto a las citoquinas “iniciadoras” de la RFA, los autores observaron que los valores de TNF- α eran también significativamente superiores en el grupo

sometido a cirugía abierta. No se encontraron, en cambio, diferencias en los niveles de IL-1 β entre ambos grupos. En conclusión, la magnitud de la respuesta de fase aguda fue menor tras colecistectomía laparoscópica, debida a una menor producción de daño tisular.

También se comparó la respuesta inflamatoria producida tras cirugía colorrectal abierta y laparoscópica. Leung [138] aleatoriza 34 pacientes con carcinoma de recto-sigma entre esos 2 grupos de tratamiento. Realiza determinaciones séricas de IL-1 β , TNF- α , IL-6 y PCR previas a la intervención, a las 2, 8, 24, 48 y 72 horas, a la semana y 4 semanas de la cirugía. Los autores encontraron que los pacientes sometidos a laparoscopia presentaban niveles de IL-1 β , IL-6 y PCR significativamente menores que los sometidos a cirugía abierta, sin cambios en los valores de TNF- α . Concluyen que el traumatismo tisular, estimado mediante citoquinas pro-inflamatorias y proteínas de fase aguda, es menor en la cirugía colorrectal laparoscópica. Este hallazgo podría, según los autores, tener implicaciones en la supervivencia de los pacientes oncológicos, en los que es de interés reducir el estrés quirúrgico y preservar, en lo posible su inmunidad para evitar el posible desarrollo de micrometástasis asociado a la inmunosupresión.

Huang [139] comparó dos abordajes quirúrgicos de la hernia discal: la discectomía abierta y la microendoscópica. En este estudio, se aleatorizan 22 pacientes entre las 2 técnicas de tratamiento, con el objetivo de analizar la magnitud de daño tisular producido en ambos procedimientos, mediante la determinación sérica de citoquinas proinflamatorias. Las citoquinas IL-1 β , TNF- α e IL-8 solo se detectaron esporádicamente. La concentración sérica de IL-6, cuyo pico se alcanzó a las 8 horas, fue menor, con diferencia estadísticamente significativa, en el grupo de cirugía microendoscópica. El incremento de PCR también fue menor en este grupo de tratamiento. Al igual que en otros trabajos, se observó una correlación estadísticamente significativa entre los niveles

de IL-6 y de proteína C-reactiva. En cambio, no se identificó dicha correlación con el tiempo quirúrgico. Basándose en estos resultados, se concluye que la discectomía microendoscópica es menos traumática que la técnica abierta clásica.

Helmy [140] comparó la producción de diversas citoquinas (pro y anti-inflamatorias) en respuesta a anestesia intravenosa total y cirugía (colecistectomía abierta o laparoscópica) en un estudio no aleatorizado de 40 pacientes. La anestesia intravenosa alteró únicamente los niveles de IL-2, disminuyéndolos de forma significativa en ambos grupos de tratamiento. En cuanto al abordaje quirúrgico, la respuesta de fase aguda, medida mediante IL-1 β , TNF- α , IL-4 e IL-6, fue mayor, con diferencias estadísticamente significativas, en el grupo sometido a colecistectomía abierta.

En cirugía urológica, también se han publicado varios trabajos comparando la agresividad de distintas técnicas, utilizando para ello la determinación sérica de citoquinas proinflamatorias.

Fornara [141] realiza un estudio prospectivo, no aleatorizado, analizando la respuesta de fase aguda (determinaciones séricas de IL-6, IL-10 y PCR) tras distintos tipos de intervenciones urológicas, de distinta invasividad, en 145 pacientes. Del estudio se extrae que los pacientes sometidos a litotricia extracorpórea no presentaban variaciones en los niveles de IL-6 o PCR tras el tratamiento, y que en otras cirugías menores (ligadura laparoscópica de varices escrotales, marsupialización de un quiste renal u orquiectomía inguinal) las diferencias detectadas eran mínimas. Según este estudio, parece que es necesario un umbral mínimo de daño tisular para desencadenar la respuesta de fase aguda, umbral que sí se alcanza en procedimientos quirúrgicos mayores como la nefrectomía. En este contexto, la elevación de IL-6 y PCR resultó mayor en los pacientes intervenidos por vía abierta que en los que se realizó por vía laparoscópica, incluso siendo ésta bilateral. No se encontraron diferencias

estadísticamente significativas en la concentración sérica de IL-10 entre los grupos de tratamiento. Los autores concluyen que los procedimientos con manipulaciones estrictamente intracavitarias, como la LEOC, no tienen respuesta sistémica. Los procedimientos menores presentan una débil respuesta de fase aguda sin relevancia. Los procedimientos de cirugía mayor, si se realizan mediante acceso laparoscópico, ofrecen una moderada RFA. En cambio, si se realizan por cirugía abierta, esta respuesta será intensa, con repercusión sistémica.

Igarashi [142] publicó un estudio no aleatorizado de 119 pacientes, sometidos a distintos tipos de intervenciones urológicas: cirugía abierta, cirugía laparoscópica, cirugía transuretral y litotricia extracorpórea. Aunque las dudas metodológicas no son desdeñables, entre sus resultados hay que destacar que los niveles de IL-6 se elevaron de forma más intensa tras cirugía abierta, seguida de la cirugía laparoscópica, transuretral y LEOC. Basándose en este resultado concluye que la cirugía laparoscópica, endourológica y la litotricia son menos invasivas, en términos de daño tisular producido, que la cirugía abierta. En este trabajo, también se observó una asociación directa entre la cuantía de pérdida hemática y la concentración sérica de IL-6.

Jurczok [143] realiza un estudio no-aleatorizado en 403 pacientes con cáncer de próstata que se someten a prostatectomía radical abierta o laparoscópica con abordaje extraperitoneal, con el objetivo de conocer la respuesta inflamatoria sistémica producida en ambos procedimientos quirúrgicos. Analiza como marcadores inflamatorios la IL-6, la PCR, la proteína amiloide sérica A y la citoquina antiinflamatoria IL-10 antes de la incisión, en el momento de completar la anastomosis uretro-vesical, y a las 6, 12, 24, 48 y 72 horas de finalizar la cirugía. No se encontraron diferencias significativas entre ambas técnicas en ninguno de estos marcadores. Los autores concluyen que el traumatismo quirúrgico producido por ambos procedimientos es similar.

En otro estudio no-aleatorizado sobre 61 pacientes con cáncer de próstata, Fracalanza [144] comparó la respuesta inflamatoria y de fase aguda producida tras prostatectomía radical abierta y robótica. Se determinaron niveles séricos de IL-1 α , IL-6, PCR y ácido láctico previo a la cirugía, durante la misma, al terminar la anestesia, y a las 12 y 24 horas de la misma. El grupo tratado mediante cirugía robótica presentó niveles de IL-6 y PCR menores que el grupo que se sometió a cirugía abierta, con diferencias estadísticamente significativas. No se encontraron diferencias relevantes en los valores de IL-1 α , y la concentración sérica de ácido láctico permaneció por debajo de su límite normal. Se concluye, por tanto, que el abordaje robótico provoca menor daño tisular que el abordaje abierto.

En el caso concreto de la litiasis urinaria, existen muy pocos trabajos comparando la agresividad y la magnitud de daño tisular producido por las técnicas actuales de tratamiento, lo que ha motivado nuestra investigación.

Wolff [145] analiza el daño tisular producido, mediante determinaciones seriadas de proteína C-reactiva, tras tratamiento con litotricia extracorpórea por ondas de choque en 150 pacientes con litiasis renales menores de 2 centímetros de diámetro. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de PCR pre y post-tratamiento con LEOC, ni correlación entre el número de ondas de choque aplicadas y esta proteína de fase aguda. Concluye que el daño tisular producido por la litotricia es mínimo y no provoca una respuesta de fase aguda en los casos no complicados. Sin embargo, la determinación sérica de PCR sí podría ser de utilidad como marcador predictivo de complicaciones post-litotricia, como la uropatía obstructiva o infección.

Planz [146] realiza un estudio aleatorizado en 30 pacientes comparando el daño tisular producido por dos opciones de tratamiento de la litiasis de uréter proximal: LEOC “in

situ” o LEOC “*push-back*” (previa manipulación retrógrada de la litiasis). Para determinar la magnitud del daño producido, se determina la proteína C-reactiva antes y después del tratamiento. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, ni correlación entre el número de ondas de choque aplicadas y los niveles de PCR. Los autores concluyen que la manipulación retrógrada de la litiasis de uréter proximal, no supone una mayor agresión tisular a la propiamente producida por la litotricia.

Shen [147] publica un estudio aleatorizado de 40 pacientes comparando el daño tisular producido por nefrolitotomía percutánea y cirugía abierta de la litiasis renal. Para ello se realizan en cada grupo determinaciones de IL-6, PCR y β 2-microglobulina séricas y de β 2-microglobulina urinaria pre y post-tratamiento. Se observó que los pacientes sometidos a cirugía abierta presentaban niveles más elevados de IL-6 y PCR en sangre y de β 2-microglobulina en orina que los sometidos a NLP, con diferencias estadísticamente significativas. Este estudio demuestra que la respuesta inflamatoria producida por la nefrolitotomía percutánea es menor que la de cirugía abierta. Además, la alteración en la reabsorción tubular (medida mediante la determinación de β 2-microglobulina urinaria) que se produce tras ambos procedimientos, presenta una recuperación más temprana en el grupo tratado con NLP.

Aghamir [148] comparó la nefrolitotomía percutánea con la cirugía abierta clásica en 30 pacientes con litiasis renal. La NLP presentó menor incidencia de complicaciones, y menor estancia hospitalaria, tiempo quirúrgico y dolor que el abordaje abierto. Para determinar la respuesta inflamatoria sistémica, se estudiaron los valores de TNF- α , IL-6 y PCR, antes y a las 24 horas de ambos tratamientos. No se encontraron diferencias significativas entre ambas técnicas en la concentración de IL-6 y TNF- α , pero sí en la de

PCR. Concluye que la nefrolitotomía percutánea tiene menor impacto en términos de respuesta inflamatoria sistémica y menor morbilidad que la cirugía abierta.

Li [149] comparó el daño tisular producido por 2 técnicas de nefrolitotomía percutánea, NLP estándar y NLP “mini-perc”, que se diferencian en el calibre del trayecto percutáneo realizado. Para ello se realizó un estudio no-aleatorizado en 165 pacientes, utilizando como marcadores de daño tisular TNF- α , IL-6, IL-10, PCR y la proteína amiloide sérica A. Los autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas en estos marcadores entre ambos grupos de tratamiento, concluyendo que tanto la cirugía percutánea convencional como la “mini-perc” son igual de invasivas, en términos de daño tisular medido por citoquinas inflamatorias y proteínas de fase aguda.

Finalmente, Kruck [150] compara el estrés quirúrgico producido en distintas alternativas de tratamiento de la litiasis renal: LEOC, CEIR y NLP. Se trata de un estudio no-aleatorizado que incluye 143 pacientes, a los que se determina la concentración de IL-6 y PCR basalmente y a las 24 horas de tratamiento. Los cambios encontrados en la concentración de estos marcadores inflamatorios entre los grupos de tratamiento no alcanzaron la significación estadística. Basándose en este hallazgo se concluye que la invasividad de estas 3 alternativas terapéuticas de la litiasis renal es similar.

1.5. LOS ESTUDIOS DE CALIDAD DE VIDA ASOCIADA A LA SALUD

1.5.1. CALIDAD DE VIDA ASOCIADA A LA SALUD

La calidad de vida asociada a la salud (CVAS) se ha definido como el valor asignado a la duración de la vida modificado por la deficiencia, el estado funcional, la percepción de la salud y la oportunidad social debido a una enfermedad, accidente, tratamiento o política determinada. Por tanto, se trata de un valor individual y dependiente de percepciones subjetivas [151].

La medición de la CVAS es un fenómeno emergente en la literatura médica. La CVAS es una variable de interés para los servicios sanitarios por varias razones. La primera, por su clara y consistente asociación con fenómenos de salud como la mortalidad, la hospitalización y el consumo de recursos sanitarios. En segundo lugar, se ha demostrado que la CVAS medida tiene una asociación débil con los clásicos indicadores fisiopatológicos de enfermedad utilizados en clínica, lo cual confiere importancia a la medición de CVAS para complementar la información del fenómeno salud/enfermedad que se pretende evaluar. Finalmente, la CVAS se está convirtiendo en un objetivo terapéutico en sí misma, sobre todo en tratamientos en los que la curación no es posible [152].

La elevada prevalencia de la enfermedad litíásica (que oscila entre un 5 y un 10%), su pico de incidencia en una población socialmente activa (entre los 30 y 60 años), la severidad de sus síntomas, su elevada tasa de recurrencia (aproximadamente del 50%), y los costes sanitarios que de esto se derivan, hacen de la enfermedad litíásica un campo ideal para el estudio de la CVAS [153, 154]. Varios autores han demostrado que la patología litíásica provoca un deterioro significativo en la CVAS de los pacientes, cuando se compara con la población de referencia [155]. Esto es debido a la cronicidad de la enfermedad, al considerable riesgo de aparición de síntomas derivados de la

litiasis como el dolor, la obstrucción de la vía urinaria o la infección y a la potencial necesidad de tratamiento médico o quirúrgico a lo largo de la vida de los pacientes [156, 157].

Clásicamente, el proceso de toma de decisiones entre distintas opciones terapéuticas se ha basado únicamente en criterios clínicos de respuesta, sin incluir los posibles efectos psicológicos, funcionales, sociales y económicos de las distintas opciones sobre la vida de los pacientes. En cierto modo, la deficiente incorporación de la medición de la CVAS en nuestro medio es debida a ciertas limitaciones del instrumental de medida y a la necesidad de tiempo para su administración, revisión, puntuación e interpretación [156, 158]. Pese a estas limitaciones, en nuestra opinión, en este proceso de toma de decisiones terapéuticas, no deben ser valorados únicamente criterios clínicos de éxito, como la ausencia de litiasis residuales en el caso de la nefrolitotomía percutánea, sino que debe tenerse en cuenta la calidad de vida asociada a la salud.

La medición de la CVAS se realiza mediante unos instrumentos denominados cuestionarios. Existen unos instrumentos de medición genéricos, aplicables a todas las afecciones y pacientes, y otros específicos de determinadas condiciones o procesos patológicos. Entre las ventajas de los instrumentos genéricos destaca la posibilidad de comparar el impacto relativo de diferentes enfermedades sobre el estado de salud, así como la de obtener valores poblacionales de referencia. Como principal limitación, que son menos específicos para identificar pequeños cambios en patologías concretas.

Los cuestionarios empleados para la valoración del impacto en la calidad de vida de los sujetos sometidos a nefrolitotomía percutánea de nuestra serie, el SF-36 y el EQ-5D, son cuestionarios genéricos que nos proporcionan un perfil cualitativo y/o cuantitativo de la CVAS de estos individuos a estudio.

1.5.2. EL CUESTIONARIO SF-36

El cuestionario de salud SF-36 (Short Form 36) es uno de los instrumentos de CVAS más utilizados y evaluados [159]. Se desarrolló al inicio de la década de los noventa en Estados Unidos para su uso en el Estudio de los Resultados Médicos (Medical Outcomes Study, MOS). Es una escala genérica que proporciona un perfil del estado de salud y que puede ser aplicada tanto a pacientes como a la población general. Permite valorar la CVAS en la población general y en subgrupos específicos, comparar la carga de diferentes enfermedades, detectar los beneficios en salud de un amplio rango de tratamientos diferentes y valorar el estado de salud de pacientes individuales. Sus buenas propiedades psicométricas han sido evaluadas en múltiples estudios, convirtiéndolo en uno de los instrumentos con mayor potencial en el campo de la CVAS.

El cuestionario SF-36 está compuesto por 36 preguntas o ítems que valoran estados de salud tanto positivos como negativos [160]. Se desarrolló a partir de una extensa batería de cuestionarios empleados en el MOS, que incluía 40 conceptos relacionados con la salud, con la finalidad de crear un cuestionario que incluyera el mínimo número de conceptos necesarios para mantener la validez y características del test inicial. El cuestionario cubre 8 escalas o dimensiones que son: función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental. Se incluye una pregunta adicional que valora el cambio en el estado de salud general respecto al año anterior, denominada “transición del estado de salud”. Este ítem no se utiliza para el cálculo de ninguna dimensión, pero aporta información muy útil sobre el cambio percibido en el estado de salud durante el año previo a la administración del cuestionario. El cuestionario SF-36 está dirigido a mayores de 18 años y preferentemente debe ser autoadministrado, aunque se acepta su realización mediante entrevista personal y telefónica, no habiéndose encontrado diferencias entre ambas formas de administración.

Tabla 6. Contenido de las dimensiones del cuestionario SF-36.

Dimensiones	Nº ítems	Resumen del contenido
Función física	10	Grado en el que la salud limita las actividades físicas tales como el autocuidado, caminar, subir escaleras, inclinarse, coger o llevar pesos y los esfuerzos moderados o intensos.
Rol físico	4	Grado en el que la salud física interfiere en el trabajo y en otras actividades diarias, incluyendo un rendimiento menor que el deseado, limitación en el tipo de actividades realizadas o dificultad en la realización de actividades.
Dolor corporal	2	La intensidad del dolor y su efecto en el trabajo habitual, tanto fuera de casa como en el hogar.
Salud general	5	Valoración personal de la salud que incluye la salud actual, las perspectivas de salud en el futuro y la resistencia a enfermarse.
Vitalidad	4	Sentimiento de energía y vitalidad, frente al sentimiento de cansancio y agotamiento.
Función social	2	Grado en el que los problemas de salud física o emocional interfieren en la vida social habitual.
Rol emocional	3	Grado en el que los problemas emocionales interfieren en el trabajo u otras actividades diarias, incluyendo reducción en el tiempo dedicado a esas actividades, rendimiento menor que el deseado y disminución del esmero en el trabajo.
Salud mental	5	Salud mental general que incluye depresión, ansiedad, control de la conducta y bienestar general.
Transición del estado de salud	1	Evaluación de la salud general en relación a la de hace 1 año.

La traducción del cuestionario al castellano siguió el protocolo común diseñado por los participantes en el proyecto internacional de adaptación del cuestionario original International Quality of Life Assessment (IQOLA) [161]. El cuestionario, desarrollado originalmente en Estados Unidos, fue traducido al castellano por dos personas bilingües cuya lengua materna era el castellano. Éstos tradujeron los ítems, las opciones de respuesta y la dificultad de la traducción de forma independiente. Posteriormente se reunieron con el investigador principal para acordar una traducción común. La

traducción consensuada se entregó a 2 evaluadores que puntuaron su calidad en una escala de 0 (totalmente inadecuada) a 100 (perfecta) según 3 criterios: claridad, utilización de lenguaje común y equivalencia conceptual. A partir de estas valoraciones se consiguió una traducción directa preliminar que se entregó a 2 nuevos traductores, cuya lengua materna era el inglés americano. Éstos realizaron una nueva traducción inversa al inglés, que fue comparada con la original para evaluar la equivalencia conceptual. Por último, se realizaron estudios piloto para diversos grupos de pacientes crónicos para valorar la comprensión y factibilidad del cuestionario.

Antes de producir la versión definitiva, se llevaron a cabo 2 estudios empíricos. El primero, sobre la calibración de sus opciones de respuesta analizando la validez de su ordenación o secuencia, demostrando una gran equivalencia con la versión original americana. El segundo, para evaluar su fiabilidad. Asimismo, los investigadores del proyecto IQOLA adaptaron culturalmente los ítems con el propósito de mantener la comparabilidad de las diferentes versiones. Así, en las actividades físicas regulares concretas, seleccionaron actividades culturalmente apropiadas que representaran un gasto energético semejante, utilizaran las mismas partes del cuerpo y pudieran ser realizadas indistintamente por los dos sexos. Por ejemplo, el ítem de función física 2, que en la versión americana era la actividad de jugar al golf, se tradujo por ir en bicicleta en Italia y Holanda, caminar por el bosque en Suiza y caminar más de 1 hora en España [162].

Las dimensiones del cuestionario se ordenan de tal forma que, a mayor puntuación, mejor es el estado de salud. Para el cálculo de las puntuaciones, después de la administración del cuestionario, hay que realizar los siguientes pasos: recodificar-agregar-transformar. En primer lugar, homogeneizar la dirección de las respuestas mediante la recodificación de los ítems que así lo requieren con el fin de que todos los ítems sigan el gradiente de, a mayor puntuación, mejor estado de salud. Las opciones

de respuesta en el cuestionario SF-36 no están ordenadas de la misma manera para evitar sesgos. En segundo lugar, se realiza el sumatorio de los ítems codificados para obtener la puntuación cruda de la escala. Finalmente, se procede a transformar linealmente las puntuaciones crudas de cada escala en una escala de 0 a 100. En caso de ausencia de respuesta a alguna de las preguntas del cuestionario, si se ha contestado al menos al 50% del mismo, se recomienda sustituir el ítem ausente por el promedio de los ítems de la escala correspondiente [163].

El cuestionario permite resumir los resultados de las 8 dimensiones en 2 puntuaciones sumario: el componente sumario físico (CSF) y el componente sumario mental (CSM). [164]. Para el cálculo de estos 2 componentes sumario, se requiere estandarizar las 8 dimensiones del SF-36 con la media y la desviación estándar de la población general, ponderar las escalas aplicando los pesos factoriales obtenidos en un análisis de componentes principales y agregar las escalas, transformándolas finalmente para obtener una media de 50 y desviación estándar de 10 en la población general.

El rango de puntuación de las escalas del SF-36 de 0 a 100 ha sido ampliamente utilizado y goza de gran aceptación por la traducción directa del valor máximo y mínimo al mejor y peor estado de salud, respectivamente. Sin embargo, los componentes sumario proponen una puntuación basada en normas, cuya principal ventaja es la de que los resultados son directamente interpretables respecto a la población de referencia. Además, estos componentes sumario permiten disminuir el número de comparaciones estadísticas, además de presentar una distribución más simétrica [165, 166]. Puntuaciones superiores o inferiores a 50 indican un mejor o peor estado de salud, respectivamente, que la media de la población de referencia. Se evaluó la forma de calcular los componentes sumario de dos formas: utilizando algoritmos de cálculo específicos de cada país o utilizando algoritmos de cálculo estándar de la población general americana. Se observó una concordancia muy elevada entre ambas formas de

cálculo de las puntuaciones por lo que se recomienda en estudios nacionales el uso de algoritmos específicos de cada país y en estudios internacionales el uso de algoritmos estándar que permitan la comparación directa entre países.

Para la evaluación de las propiedades métricas de la versión española del cuestionario SF-36 se recogieron datos respecto a su fiabilidad. Se determinó el coeficiente α de Cronbach, que evalúa la consistencia interna del cuestionario y el coeficiente intraclase, que mide la reproducibilidad test-retest. Para el coeficiente α de Cronbach se ha establecido el valor de 0,7 como punto de corte mínimo para comparaciones de grupos y de 0,9 para comparaciones individuales. La consistencia interna de todas las dimensiones del cuestionario, excepto la de función social, es satisfactoria (coeficiente $\alpha > 0,7$). Ello sugiere que los ítems de cada una de ellas están midiendo un constructo unitario y que poseen poco error aleatorio o alto grado de fiabilidad para la comparación de grupos. En el caso de la dimensión función social, los 2 ítems están poco relacionados entre sí, probablemente porque informan de diversos aspectos independientes de la salud social. El coeficiente intraclase tiene un rango entre 0 (ninguna concordancia) y 1 (concordancia perfecta) y un valor superior a 0,75 se considera excelente. La reproducibilidad del cuestionario fue buena con puntuaciones muy similares en todas las escalas y sólo una ligera diferencia en la escala rol emocional. Los coeficientes oscilaron entre 0,58 para la escala rol emocional y 0,99 para la escala rol físico [162]. Por su parte, la fiabilidad de los componentes sumario físico y mental es también muy elevada, con una consistencia interna superior a 0,9 en ambos componentes [164].

En un estudio realizado sobre 9.151 adultos españoles, se obtuvieron los valores de referencia poblacionales ajustados por edad y sexo en cada una de las escalas de los ítems del cuestionario para población española [165]. Este estudio se ve ampliado por

otro posterior que permitió obtener los valores de referencia para pacientes mayores de 60 años, lo cual es especialmente interesante si tenemos en cuenta el considerable envejecimiento poblacional en nuestro medio [166]. Las normas españolas del cuestionario SF-36 son, en general, muy similares a las de la población de los Estados Unidos y siguen un patrón equivalente por grupos de edad y género, con un nivel de fiabilidad de las dimensiones analizadas muy similar. Todo ello, junto con la adecuada equivalencia conceptual de la traducción y la comprobación de los valores escalares de las opciones de respuesta descritos previamente, sugiere que el cuestionario español es culturalmente equivalente a la versión original y que puede ser usado en estudios clínicos y poblacionales nacionales e internacionales.

En relación con las puntuaciones del cuestionario en la población general española, hay que resaltar varios aspectos:

- Las mejores puntuaciones se obtuvieron en las escalas rol emocional y función social.
- El porcentaje de sujetos con puntuación máxima sólo superó el 80% en la escala rol emocional en varones y por otro lado, el porcentaje de sujetos con puntuación mínima fue menor del 5% en la mayoría de las escalas. Esto significa que el cuestionario es muy sensible tanto para detectar empeoramientos del estado de salud (el porcentaje de puntuaciones mínimas es muy bajo y puede crecer) como mejoras en el mismo (el porcentaje de puntuación máxima puede todavía crecer sustancialmente en la mayoría de las escalas).
- Los varones obtuvieron una puntuación mayor en todas las dimensiones. Ese hallazgo es similar a la mayoría de indicadores de salud general y contrasta con la impresión de que una mayor esperanza de vida indicaría una mejor salud en las mujeres. No obstante, si se combina la información del estado de salud percibida y la esperanza de vida y se tiene en cuenta la esperanza de vida libre de

enfermedad, incapacidad o en buena salud, la diferencia entre hombres y mujeres se reduce o incluso se invierte.

- Se detectó un descenso asociado a la edad en las escalas que evalúan la dimensión física (función física, rol físico, dolor corporal), con leve afectación o ninguna de las escalas que evalúan la dimensión emocional (vitalidad, función social, rol emocional y salud mental).
- La mayoría de los estudios no incluyeron a la población anciana institucionalizada que probablemente tenga un deterioro cognitivo y dependencia mayores, con lo que se podría estar sobreestimando la CVAS poblacional.
- La CVAS varía con el nivel educativo y estas variaciones se acentúan con la edad.

Sin embargo, el cuestionario SF-36 presenta varias limitaciones. En primer lugar, no incluye algunos conceptos de salud importantes como los trastornos del sueño, la función cognitiva, la función familiar o la función sexual. Además, se han descrito problemas para su aplicación en pacientes mayores, especialmente en ancianos hospitalizados que no contestan al cuestionario o dejan un elevado porcentaje de preguntas sin contestar. Para elevar el grado de cumplimentación en este subgrupo de pacientes, se aconseja utilizar formatos con mayor tamaño de letra, con las preguntas seguidas de sus opciones de respuesta, revisando la cumplimentación del cuestionario autoadministrado. Por último, no se han calculado los valores de referencia ajustados al nivel educativo.

En 1996 se desarrolló la versión 2.0 del cuestionario original SF-36, con las siguientes mejoras: instrucciones y enunciados más sencillos, mejoras en la presentación de los ítems y las opciones de respuesta en la versión autoadministrada, mayor comparabilidad en las diferentes traducciones y adaptaciones culturales, 5 opciones de respuesta en vez de opciones de respuesta dicotómicas en los ítem rol físico y rol emocional, y eliminación de una de las 6 opciones de respuesta en los dominios salud mental y vitalidad.

Actualmente ya se ha desarrollado la versión 2.0 en castellano, aunque por el momento los datos sobre su validación y los estudios comparativos con la versión original son escasos. Además, no se dispone por el momento de valores de referencia propios para las 2 escalas de rol de la versión 2.0 del cuestionario.

1.5.3. EL CUESTIONARIO EUROQoL EQ-5D

El grupo EuroQoL se crea en el año 1987, como una red internacional y multidisciplinaria de investigadores de diversos países. Su principal propósito es el desarrollo de un instrumento estandarizado, no específico de ninguna enfermedad, para describir y valorar la calidad de vida asociada a la salud. Esta colaboración culminó en 1990 con el desarrollo del cuestionario EuroQoL [167]. Este método vendría a complementar a otros sistemas de medición de CVAS.

Desde su concepción, el EuroQoL se diseñó como un cuestionario corto (su tiempo de administración es de aproximadamente 2-3 minutos) y sencillo de administrar (lo que repercute positivamente en la cantidad y calidad de los datos recogidos), que además de permitir medir la salud en dimensiones físicas, psicológicas y sociales, posibilita obtener valores de preferencia para los distintos estados de salud, de gran utilidad en estudios de coste-efectividad o coste-utilidad [168].

El cuestionario ha sufrido diversas modificaciones en su formato, finalizando en 1991 con el denominado EQ-5D, que es la versión vigente en la actualidad [169]. En 1992 este cuestionario fue traducido y validado al castellano [170].

El cuestionario EQ-5D consta de 2 partes: un sistema descriptivo y una escala visual analógica (EVA) de autovaloración del estado de salud del paciente. Este cuestionario está diseñado para ser autoadministrado aunque también puede hacerse en forma de entrevista personalizada o telefónica.

El sistema descriptivo consta de 5 preguntas sobre diferentes dimensiones de salud (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión). Cada una de estas 5 preguntas puede ser contestada en 3 niveles de gravedad: sin problemas (que se codifica con un 1), algunos o moderados problemas (que se codifica con un 2), y muchos problemas (que se codifica con un 3). En esta parte del EQ-5D el individuo debe marcar el nivel de gravedad correspondiente a cada dimensión de salud, siempre referido al mismo día en el que se cumplimenta el cuestionario. Finalmente, se define el estado de salud del individuo mediante un número de 5 dígitos que refleja el nivel de problemas descrito para cada una de las dimensiones, existiendo 243 (3^5) estados de salud posibles. Así, un estado de salud 21132 significa que el individuo tiene algunos problemas para caminar, ningún problema en el cuidado personal ni en sus actividades cotidianas, mucho dolor o malestar y que está moderadamente ansioso o deprimido.

La segunda parte del EQ-5D es una EVA vertical y milimetrada de 20 cm de longitud, en forma de termómetro, que va desde 0 (el peor estado de salud imaginable) a 100 (el mejor estado de salud imaginable). En esta escala el individuo debe marcar el punto en la línea vertical que mejor refleje la valoración de su estado global en el día que realiza el cuestionario. La puntuación obtenida en la EVA complementa al sistema descriptivo en la descripción del estado de salud del individuo.

El EQ-5D permite también obtener una tarifa social de valores para cada uno de los estados de salud posibles. El cálculo de este índice puede realizarse mediante 2 tipos de técnicas de valoración: la escala visual analógica o la técnica *time trade-off*. Existen sets disponibles para este cálculo, obtenidos a partir de una muestra representativa de la población general en los distintos países. En España, se dispone de un set validado en 100 personas siguiendo la técnica *time trade-off* y otro validado en 300 que sigue la EVA [171]. Este índice o tarifa puede ser utilizado directamente, como modo de resumen

de los estados de salud, o ser combinado con los años de vida para calcular los años de vida ajustados por calidad o AVAC, útiles como indicador de resultado en intervenciones o, si se calculan además costes, para estudios de coste-efectividad o coste-utilidad [172]. El índice obtenido oscila entre el valor 1 (mejor estado de salud) y el 0 (la muerte), aunque podrían existir valores negativos del índice que corresponderían a aquellos estados valorados como peores que la muerte. El cálculo de la tarifa social de valores y los respectivos coeficientes para la población española se explican en el apartado 5.2.5 de este proyecto de Tesis Doctoral.

En la actualidad, el cuestionario EQ-5D se emplea en una gran variedad de situaciones y estudios: para monitorizar el estado de salud de grupos de pacientes en diferentes momentos temporales, para evaluar la gravedad de enfermedades en distintos momentos en el tiempo, para aportar evidencia sobre la efectividad de fármacos o tratamientos para su aprobación, en estudios económicos para aportar información sobre la distribución de recursos a distintos niveles y para establecer niveles de estado de salud poblacional tanto a nivel local como nacional [173].

1.5.4. ESTUDIOS SOBRE EL IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES TRAS NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA

A pesar de que está documentado que la enfermedad litiásica tiene un considerable impacto sobre la CVAS, principalmente sobre aquellos con historia de litiasis recurrente o que han necesitado varias intervenciones quirúrgicas [174], hasta la fecha escasos estudios han analizado el efecto de las distintas opciones de tratamiento de la litiasis renal sobre la calidad de vida de los pacientes. Casi todos ellos tienen un diseño transversal, y utilizan cuestionarios generales de medición de la CVAS, dado que no se dispone de cuestionarios específicos al efecto [175, 176].

El cuestionario SF-36 es uno de los métodos genéricos para determinar la CVAS más utilizado para este análisis. Kurahashi [177] lo aplica a 76 pacientes tratados mediante

distintas opciones de tratamiento activo de la litiasis (litotricia extracorpórea, cirugía percutánea y ureteroscopia). No encuentra diferencias en la calidad de vida de estos pacientes comparados con la población de referencia. Sin embargo, aquellos pacientes con más de una sesión de litotricia presentaban un mayor deterioro de la dimensión dolor corporal y aquellos tratados mediante litotricia extracorpórea presentaban una mejor percepción de salud general frente a otras opciones de tratamiento. La principal limitación de este trabajo es que el cuestionario es aplicado únicamente en el post-tratamiento, con un intervalo de tiempo excesivamente amplio (entre 3 y 78 meses).

Arafa [178] realiza el cuestionario SF-36 tras tratamiento activo de la litiasis urinaria a 320 pacientes. En este estudio, los pacientes sometidos a nefrolitotomía percutánea presentan peores puntuaciones en todas las dimensiones del cuestionario, excepto en el dolor corporal. En cambio, los pacientes sometidos a litotricia extracorpórea presentaban las mejores puntuaciones en CVAS. Nuevamente, este trabajo no realiza un cuestionario basal para poder comparar los cambios directamente relacionados con el tratamiento aplicado, y su periodo de aplicación es variable, entre 3 y 15 meses tras tratamiento.

En el caso concreto de las litiasis renales alojadas en divertículos caliciales, se analizó el impacto de la nefrolitotomía percutánea sobre la CVAS de estos pacientes. En este trabajo, la mejoría en la calidad de vida fue pequeña, siendo el rol emocional y la salud mental las únicas dimensiones que mostraron una mejoría significativa post-NLP [179].

Li [180] comparó la calidad de vida de 31 pacientes sometidos a nefrolitotomía percutánea, que fueron aleatorizados para 3 diferentes tipos de drenaje del trayecto: con tubo de nefrostomía, sin tubo de nefrostomía sellando el trayecto con un agente hemostático, y sin tubo de nefrostomía con sutura de la fascia. Se aplicó el cuestionario

SF-36 previo a la intervención, a las 24 horas, a la semana, al mes y a los 3 meses. En lugar de calcular los componentes sumario físico y mental, se realizó una puntuación media de las 8 dimensiones del cuestionario. Los autores no encontraron diferencias en la calidad de vida de los pacientes entre las 3 técnicas de drenaje post-NLP, aunque se observó una franca mejoría de la misma, independiente del drenaje realizado, a lo largo del tiempo, principalmente a la semana de la intervención. La principal limitación de este estudio es su baja potencia, dado el escaso número de pacientes que completan todos los cuestionarios.

En el ámbito urológico, el uso del cuestionario EQ-5D ha sido también escaso y principalmente dirigido hacia el cáncer de próstata, el ámbito del trasplante renal, y el tratamiento con fármacos antiangiogénicos en el cáncer renal metastásico. Existen publicados trabajos puntuales valorando la calidad de vida en pacientes con vejiga hiperactiva, síntomas del tracto urinario inferior secundario a hiperplasia benigna de próstata, cirugía uretral o cirugía correctora de la incontinencia urinaria de esfuerzo.

En el ámbito específico de la litiasis urinaria, sólo 2 trabajos realizan el análisis de calidad de vida mediante EQ-5D. Uno de ellos analiza la eficacia clínica de la adición de un corticoide a tamsulosina en el tratamiento expulsivo de la litiasis ureteral distal [181], no encontrando diferencias en la calidad de vida de los pacientes entre ambos grupos de tratamiento. Por su parte, Joshi [182] comparó el impacto sobre la calidad de vida de los pacientes sometidos a derivación urinaria percutánea frente a catéter doble J en casos de obstrucción ureteral unilateral, no encontrando diferencias significativas ni en el sistema descriptivo ni en la EVA del EQ-5D.





2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO



La litiasis renal es un problema de salud relevante, por su elevada prevalencia, su tendencia a la recurrencia, su pico de incidencia en población activa, y por los costes sanitarios que de todo ello se derivan. En casos de litiasis renal compleja, de gran volumen, o cuando otras opciones terapéuticas de teórica menor invasividad han fracasado, la nefrolitotomía percutánea es el tratamiento de elección.

Por tanto, el ámbito de actuación de la nefrolitotomía percutánea es una población socialmente activa, generalmente con antecedentes de cálculos urinarios, que puede haber sido sometida previamente a una o varias intervenciones quirúrgicas de distinto grado de invasividad, y que nuevamente presenta una enfermedad litiásica de carga considerable. Como consecuencia de todo lo anterior estos pacientes suelen presentar una alteración considerable de su calidad de vida y cierto deterioro de su función renal.

El resultado ideal de la técnica sería la completa erradicación de la masa litiásica sin el desarrollo de complicaciones perioperatorias. Así, clásicamente el éxito del procedimiento se ha basado principalmente en minimizar estos dos parámetros: la tasa de litiasis residuales y la incidencia de complicaciones.

Teniendo en cuenta el ámbito de actuación de la nefrolitotomía percutánea anteriormente descrito, creemos que además de pretender eliminar la mayor carga litiásica con la menor morbilidad asociada posible, es importante no provocar o agravar el deterioro funcional renal, causar el mínimo daño tisular posible, y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Nuestro estudio pretende ampliar el conocimiento actual sobre la nefrolitotomía percutánea en estos aspectos que complementan los criterios clásicos de éxito: el daño que provoca sobre el parénquima renal funcionante, el daño tisular y respuesta inflamatoria causados, y el impacto sobre la calidad de vida de los pacientes.





3. HIPÓTESIS



Se plantea la siguiente hipótesis:

La nefrolitotomía percutánea en el tratamiento de la litiasis renal se comporta como una técnica poco agresiva a nivel local, sistémico, y mejora la calidad de vida de los pacientes.





4. OBJETIVOS



Para determinar si la nefrolitotomía percutánea en el tratamiento de la litiasis renal es realmente una técnica poco agresiva a nivel local, sistémico y mejora la calidad de vida de los pacientes se plantean los siguientes objetivos en la presente Tesis Doctoral:

4.1. OBJETIVOS PRINCIPALES

1. Determinar el daño parenquimatoso funcional renal producido tras la realización de la nefrolitotomía percutánea, mediante la cuantificación de los cambios en la función renal diferencial en el riñón tratado.
2. Determinar el daño tisular y la respuesta inflamatoria sistémica producida tras la realización de la nefrolitotomía percutánea, mediante la medición de citoquinas proinflamatorias y proteínas de fase aguda.
3. Evaluar los cambios en la calidad de vida, al cabo de 3 meses de seguimiento, de los pacientes sometidos a nefrolitotomía percutánea.

4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Analizar el comportamiento de la nefrolitotomía percutánea sobre el parénquima renal funcionante de riñones subóptimos, mediante la determinación de los cambios en la función renal diferencial en el riñón tratado.
2. Evaluar la relación entre el daño parenquimatoso funcional renal producido por la nefrolitotomía percutánea y el desarrollo de complicaciones postoperatorias.
3. Determinar si los niveles séricos de citoquinas proinflamatorias y proteínas de fase aguda permiten predecir la aparición de complicaciones post nefrolitotomía percutánea.

4. Evaluar los cambios en la calidad de vida, al cabo de 3 meses de seguimiento, de los pacientes sometidos a nefrolitotomía percutánea, en función del desarrollo o no de complicaciones postoperatorias.
5. Estudiar el impacto que tiene la enfermedad litiasica sobre la calidad de vida de los pacientes, independientemente del tratamiento empleado.
6. Determinar el daño tisular y la respuesta inflamatoria sistémica producida tras la realización de litotricia extracorpórea por ondas de choque, mediante la medición de citoquinas proinflamatorias y proteínas de fase aguda.
7. Evaluar los cambios en la calidad de vida, al cabo de 3 meses de seguimiento, de los pacientes sometidos a litotricia extracorpórea por ondas de choque.





5. MATERIAL Y MÉTODOS



Estudio observacional, prospectivo, en pacientes sometidos a nefrolitotomía percutánea (NLP) para el tratamiento de la litiasis renal en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS), en el periodo comprendido entre junio de 2010 y junio de 2012.

La técnica quirúrgica empleada para la realización de la nefrolitotomía percutánea en nuestro centro ha sido la misma en todos los pacientes. Para poder responder a los 3 objetivos principales de esta Tesis Doctoral, se diseñan 2 protocolos de estudio diferentes. De este modo, el análisis del daño tisular y respuesta inflamatoria sistémica, junto con el impacto sobre la calidad de vida de los pacientes sometidos a NLP seguirán un protocolo común, mientras que el análisis del daño parenquimatoso funcional renal seguirá otro distinto.

A todos los pacientes con indicación de nefrolitotomía percutánea en este periodo se les propuso participar en los 2 estudios de modo independiente, pudiendo dar su consentimiento informado por escrito a ambos, únicamente a uno de ellos o a ninguno.

5.1 DAÑO FUNCIONAL RENAL Y NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA

5.1.1 PROTOCOLO DE ESTUDIO

Todos los pacientes con indicación de tratamiento mediante nefrolitotomía percutánea en el periodo antes referido fueron valorados para su participación en este estudio en la visita basal.

Los casos de pacientes monorrenos anatómicos o funcionales, con insuficiencia renal crónica severa (filtrado glomerular estimado inferior a 30 mL/min), con trastornos de la coagulación no controlables, en situación de gestación o lactancia, y los pacientes menores de 18 años fueron excluidos inicialmente del estudio. Posteriormente también fueron excluidos aquellos casos con severa hipofunción del riñón litiásico (función renal

diferencial inferior a 20%), y los pacientes a los que les realizó más de un trayecto percutáneo, abordaje combinado con ureteroscopia, o algún tratamiento complementario tras la nefrolitotomía percutánea, como por ejemplo una litotricia extracorpórea por ondas de choque o un segundo tiempo percutáneo. También se excluyeron aquellos casos en los que la función renal diferencial del riñón no intervenido experimentó cambios significativos (superiores al 5%) en el periodo de seguimiento. Finalmente, aplicando estos criterios de exclusión, 29 pacientes fueron incluidos en el estudio.

A los pacientes candidatos se les ofreció toda la información necesaria, tanto verbal como escrita, mediante la hoja de información al paciente (Anexo 1). En caso de aceptar su inclusión en este estudio, éstos dieron su consentimiento informado específico por escrito.

El protocolo preoperatorio de los participantes en este estudio no difirió del de cualquier otro paciente quirúrgico, comprendiendo: inclusión en lista de espera, realización de preoperatorio y de la consulta preanestésica. La única modificación en el esquema habitual fue la necesaria realización del estudio SPECT-TC-DMSA basal en el Servicio de Medicina Nuclear del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

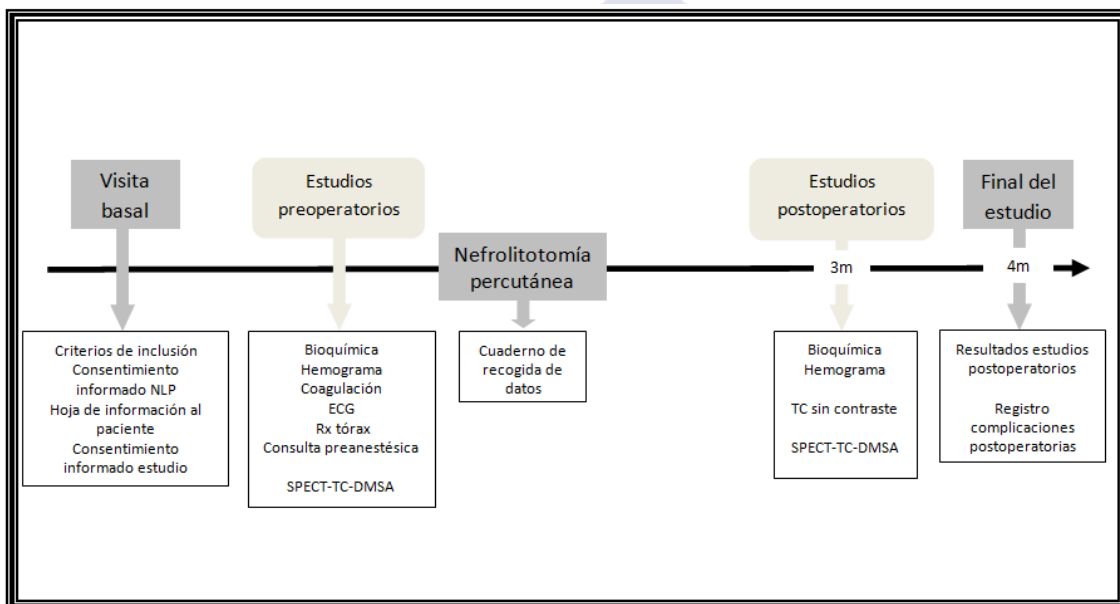
Tras la realización de la nefrolitotomía percutánea se recogieron prospectivamente, en un cuaderno de recogida de datos diseñado al efecto, todas las variables perioperatorias detalladas en el apartado 5.1.5. No se previó ninguna variación en el curso postoperatorio habitual de los pacientes por participar en el estudio.

A los 3 meses de la cirugía se realizó un estudio analítico de bioquímica y hemograma en sangre periférica así como una prueba de imagen de control para evaluar la ausencia de litiasis residuales (TC abdomino-pélvico sin contraste). A los participantes en

el estudio se les realizó también en este momento el control postoperatorio de SPECT-TC-DMSA.

En la visita final del estudio, prevista en el 4º mes postoperatorio, se revisaron los resultados de dichas pruebas, explicando los resultados al paciente, y se registró cualquier posible complicación asociada a la nefrolitotomía percutánea hasta esa fecha. El esquema general del estudio se presenta en la Figura 14.

Figura 14. Esquema general del estudio para el análisis del daño funcional renal tras nefrolitotomía percutánea.



5.1.2 NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA: TÉCNICA QUIRÚRGICA

Todas las intervenciones de nefrolitotomía percutánea se realizaron en el Hospital Provincial de Conxo.

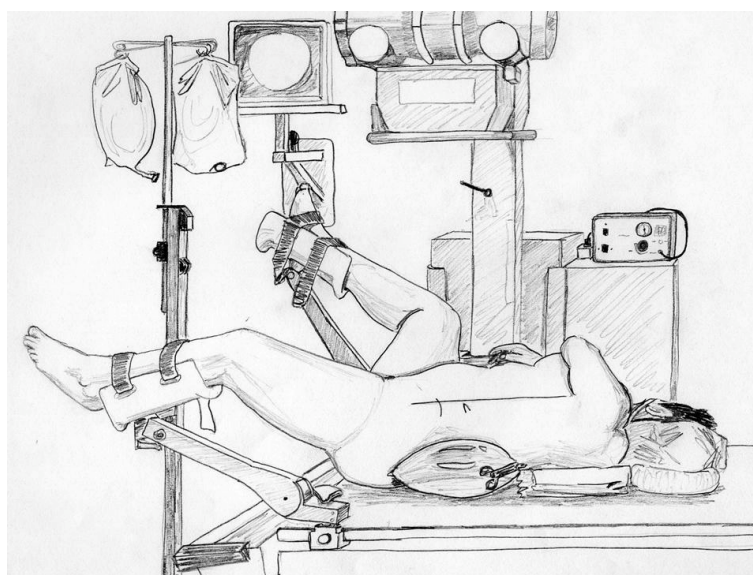
Por protocolo, y siguiendo las guías de práctica clínica, se pautó la siguiente premedicación: una dosis subcutánea de 40 mg de enoxaparina (Clexane®, Sanofi Aventis, España) 12 horas antes de la intervención y una dosis de tratamiento antibiótico intravenoso 30 minutos antes de la cirugía (amoxicilina-clavulánico 1 gramo, combinada,

en casos de sospecha de litiasis infectiva o paciente portador de catéter urinario, con gentamicina 240 mg).

La nefrolitotomía percutánea se realizó en quirófano y bajo anestesia general. Todos los casos se realizaron empleando la posición supina descrita por Valdivia, modificada por Galdakao.

Figura 15. Posición de Galdakao para acceso percutáneo izquierdo.

(Cortesía del Dr. Mikel Gamarra)



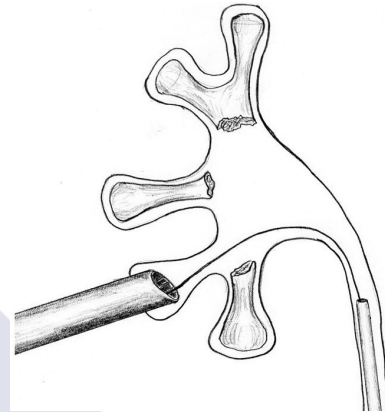
El tratamiento comienza con el abordaje retrógrado mediante cistoscopio rígido. Tras realizar una adecuada revisión vesical, se procede a ascender un catéter ureteral (Axxcess™ 6 Ch open end ureteral catheter, Boston Scientific) hacia la unidad renal a tratar, que permite la inyección retrógrada de contraste yodado para facilitar el control radiológico de la punción. En todos los casos la punción se realizó bajo control radiológico y ecográfico con aguja 16 Gauge. Una vez realizada ésta, se introduce desde el campo percutáneo una guía de seguridad en la vía urinaria (Sensor™ 0.038"/150 cm, Boston Scientific) que generalmente se consigue extraer desde el campo retrógrado, maniobra que definiremos como "enhebrado". Esta maniobra confiere

a la técnica una situación de máxima seguridad para el resto de maniobras endourológicas a realizar.

Figura 16. Punción percutánea radio y eco-guiada
(Cortesía del Dr. Mikel Gamarra)



Figura 17. "El enhebrado"
(Cortesía del Dr. Mikel Gamarra)



Para la dilatación del trayecto percutáneo se emplearon sistemáticamente dilatadores coaxiales tipo Amplatz (Amplatz type graduated renal dilator set, Boston Scientific), alcanzando siempre un calibre de trayecto de 24 Ch. Una vez dilatado el trayecto, se introduce una vaina hueca que comunica la vía urinaria con el exterior, a través de la cual trabajaremos con el instrumental endoscópico y de litofragmentación/extracción.

La exploración endoscópica se realizó inicialmente con nefroscopio rígido (High flow rigid nephroscope 22 Ch x 23 cm, Olympus). Para la litofragmentación se utilizaron indistintamente la litotricia balística-neumática y la lasertricia Holmium. Los distintos fragmentos litiásicos son extraídos mediante pinza rígida, o cestos de nitinol (aleación de níquel y titanio) de diversos calibres y formas. En todos los casos se realizó una revisión endoscópica con cistonefroscopio flexible (CYF-5A flexible cystoscope 5.6 mm / 55 cm, Olympus), fragmentando y/o extrayendo los posibles cálculos residuales localizados en zonas no accesibles mediante el instrumental rígido. Los casos que

requirieron abordaje combinado mediante ureteroscopia semirrígida o flexible retrógrada fueron excluidos del estudio.

Los procedimientos se finalizaron una vez completada la limpieza de la unidad renal a tratar o ante la aparición de alguna complicación intraoperatoria importante.

Figura 18. Litotricia balística con nefroscopio rígido
(Cortesía del Dr. Mikel Gamarra)

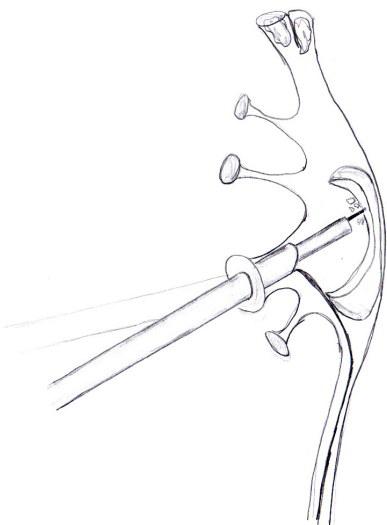
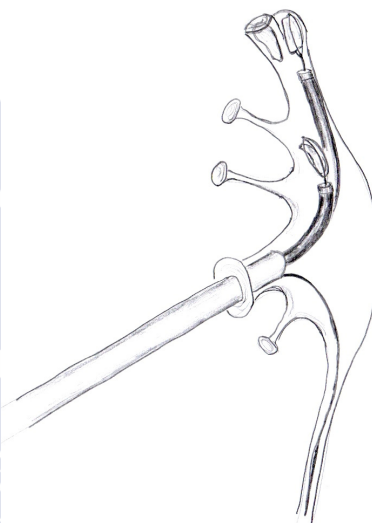


Figura 19. Extracción de fragmentos con nefroscopia flexible y cesto de nitinol
(Cortesía del Dr. Mikel Gamarra)



En todos los pacientes se dejó una nefrostomía percutánea (Superglide® 14 Ch / 24 cm, Rüschi) a través del orificio de acceso, un catéter ureteral tipo doble J (Superglide ureter stent set Wiruthan® 28 cm / 7 Ch, Rüschi), y sonda vesical (Foleycath® Latex Balloon Catheter 18 Ch, WRP).

La sonda vesical y el catéter de nefrostomía se retiraron a las 24 horas y 48-72 horas de la intervención, respectivamente, siempre que no se desarrollasen complicaciones. Todos los pacientes fueron dados de alta con el catéter doble J, cuya extracción se realizó de forma ambulatoria entre las 2 y 4 semanas.

5.1.3 SPECT-TC-DMSA

Las exploraciones gammagráficas con DMSA-Tc99m se realizaron en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universitario.

La inclusión en este estudio exigía la realización de esta prueba en dos ocasiones: antes del tratamiento mediante nefrolitotomía percutánea (estudio basal o pre-cirugía) y entorno a los tres meses del procedimiento quirúrgico (estudio post-cirugía). En ambas situaciones el protocolo de la prueba tiene características similares.

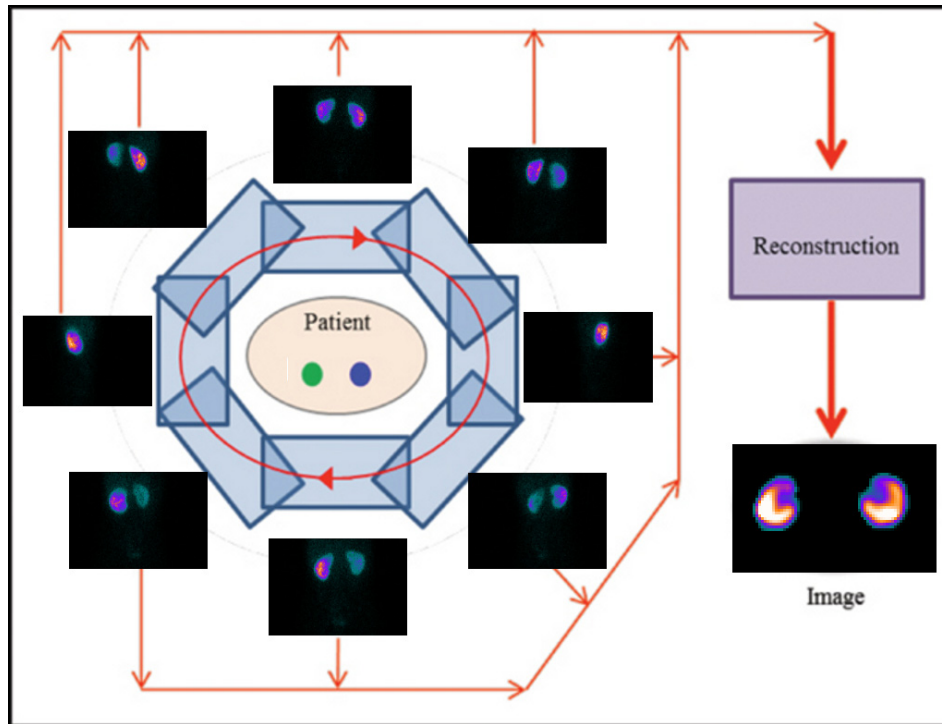
Esta técnica diagnóstica no exige una preparación previa específica del paciente y se realiza de manera ambulatoria. La administración del radiofármaco DMSA-Tc99m se hace en una vena periférica del antebrazo tres horas antes del comienzo de la adquisición de imágenes. La dosis (ajustada en función del peso del paciente) oscila entre 222 y 370 MBq.

Transcurrido un tiempo de unas 3 horas de espera, el paciente, al que previamente se le indica la necesidad de vaciar su vejiga, es tumbado en la camilla del equipo en decúbito supino. El estudio comienza con la adquisición de imágenes planares bidimensionales en una gammacámara convencional (Infinia, General Electric). Las dos primeras proyecciones, anterior y posterior de abdomen-pelvis, se obtienen simultáneamente con un colimador planar de alta resolución (matriz 128x128). La duración de la adquisición de estas imágenes es de 300 segundos. A continuación se realizan las proyecciones oblicuas con un colimador pin-hole (efecto magnificador para órganos pequeños como el riñón), de 420 segundos de duración (matriz 128x128), centradas en cada una de las fosas renales.

Finalizadas las imágenes anteriores, los pacientes son trasladados a un sistema de imagen híbrido SPECT/TC (Millennium, General Electric). Este sistema está equipado con una gammacámara de doble cabezal que permite la obtención del estudio tomográfico

(SPECT) y un sistema de transmisión de rayos X que proporciona las imágenes de una TC helicoidal de baja dosis.

Figura 20. Esquema de funcionamiento del sistema de imagen tomográfico SPECT/TC.
(Cortesía de Jesús Silva)



El sistema de imagen SPECT/TC permite obtener 60 proyecciones (matriz 128x128) alrededor del paciente, de manera que se pueda obtener la distribución tridimensional del DMSA-Tc99m en la corteza renal funcionante. Las imágenes de la TC aportan información anatómica y permiten la corrección de atenuación de las imágenes SPECT. La duración del estudio es de aproximadamente 50 minutos. Con objeto de evitar movimientos del paciente durante la adquisición del estudio se procura adoptar una postura cómoda en decúbito supino con las rodillas flexionadas y los brazos fijos a los lados del cuerpo.

Una vez concluida la prueba no son necesarias precauciones específicas. Únicamente se aconseja la ingesta de abundantes líquidos (agua preferentemente) para facilitar una rápida eliminación del radiofármaco.

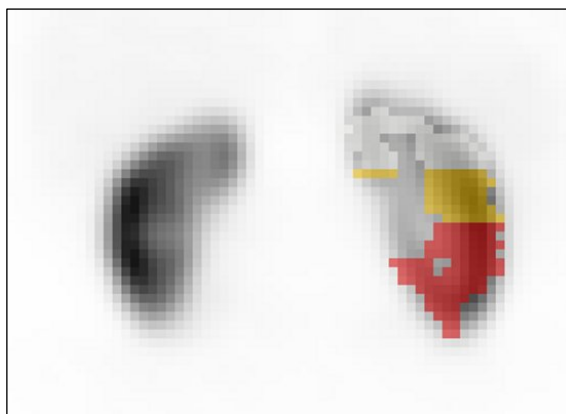
5.1.4 CUANTIFICACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL MEDIANTE SPECT-TC-DMSA

La estimación de la función cortical se realiza mediante la delimitación de una región de interés (ROI) para cada uno de los riñones sobre la imagen SPECT-TC, de tal forma que es posible obtener la contribución de cada uno de los riñones a la función renal global.

Debido a diferentes efectos relacionados con la resolución espacial, no es posible delimitar de manera precisa el contorno de los riñones sobre la imagen SPECT. Por ello, se procede a delimitar de forma semiautomática el contorno de cada uno de los riñones sobre la imagen TC. La imagen TC está fusionada con la imagen SPECT, es decir, tenemos una correspondencia punto a punto entre ambos y por tanto es posible superponer la delimitación de los riñones sobre la imagen SPECT.

Los trabajos previos de valoración del deterioro asociado a la NLP mediante gammagrafía cortical renal o SPECT se realizaron mediante la estimación de la función renal diferencial (FRD) del riñón completo. En este estudio llevamos a cabo la valoración mediante un estudio detallado basado en una división renal anatómica en tercios. De este modo, nuestra técnica de cuantificación debe ser más sensible a posibles cambios inducidos por la nefrolitotomía percutánea que una cuantificación a partir de la FRD del riñón completo. La segmentación de la ROI de cada uno de los riñones en tercios renales se hace de forma automática mediante una aplicación desarrollada en nuestro hospital. Esta aplicación realiza la segmentación del riñón en tres sub-ROIs tridimensionales del mismo volumen siguiendo el eje axial del riñón. Esta segmentación proporciona tres ROIs que se corresponden con cada uno de los tercios anatómicos renales (inferior, medio y superior).

Figura 21. Corte coronal de estudio SPECT-DMSA con superposición de ROI3D segmentada por tercios. (Cortesía de Pablo Aguiar)



Con el objetivo de asegurar una mayor precisión en la estimación del efecto de la NLP sobre la FRD, creemos esencial llevar a cabo un co-registro de las imágenes SPECT pre y post-cirugía. De este modo, la ROI renal y la segmentación por tercios que se realiza sobre la imagen SPECT pre-cirugía puede ser empleada también para la cuantificación de la imagen SPECT post-cirugía. Este procedimiento elimina la variabilidad asociada a la delimitación de la ROI en uno y otro riñón.

El co-registro de las imágenes SPECT-TC pre y post-cirugía se realizó mediante la aplicación informática Statistical Parametric Mapping [<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>].

Una vez delimitadas correctamente las ROIs que corresponden a cada riñón completo y a cada uno de los tercios renales de cada riñón, es posible calcular la FRD global y la FRD en cada tercio anatómico. La FRD global se define como el porcentaje de contribución a la función renal global de cada uno de los riñones. El cálculo se realiza a partir de la actividad obtenida para cada riñón utilizando las ROI completas de cada riñón. La FRD por tercios se obtiene de forma similar pero empleando las sub-ROIs que corresponden a cada tercio renal. Finalmente tendremos tres valores de FRD ($FRD_{inferior}$, FRD_{medio} y $FRD_{superior}$). Así, la $FRD_{inferior}$ representaría el porcentaje de contribución a la función renal del tercio inferior de cada uno de los riñones. Debido a que el volumen de

cada uno de los tercios renales que se han segmentado es el mismo, en condiciones normales la contribución de cada uno de los tercios debería ser la misma, es decir, aproximadamente 33%.

Considerando que el principal daño parenquimatoso se produce por el acceso percutáneo, utilizaremos la FRD del tercio anatómico por el que se realice el abordaje percutáneo (FRD_{ACCESO}) para conocer el impacto de la técnica a ese nivel.

Dado que se considera normal una función renal diferencial global del 45-55% para cada unidad renal [81, 183, 184], definiremos como clínicamente relevantes aquellos cambios en la FRD superiores a 5 unidades porcentuales.

5.1.5 VARIABLES A ESTUDIO

Variables principales

- Función renal diferencial del riñón intervenido mediante nefrolitotomía percutánea pre y post-tratamiento mediante estudio gammagráfico planar (FRD_{PLANAR})
- Función renal diferencial del riñón intervenido mediante nefrolitotomía percutánea pre y post-tratamiento mediante estudio gammagráfico volumétrico SPECT (FRD_{SPECT})
- Función renal diferencial en el tercio anatómico de acceso (FRD_{ACCESO}) del riñón intervenido mediante nefrolitotomía percutánea pre y post-tratamiento

Variables secundarias

Edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), riesgo anestésico ASA, unidad renal intervenida (derecha/izquierda), superficie de la litiasis a tratar (en mm²), localización de la litiasis (única/múltiple/coraliforme), localización del cáliz de acceso percutáneo

(superior/medio/inferior), tiempo quirúrgico (tiempo que transcurre desde que comienza la cistoscopia hasta que se fija la nefrostomía percutánea de drenaje), estancia postoperatoria, complicaciones (según la clasificación modificada de Clavien), creatinina plasmática y filtrado glomerular estimado (FGE) mediante la fórmula MDRD-4 pre-tratamiento y a los 3 meses de la intervención, y éxito del procedimiento (entendido como la ausencia de litiasis residuales en la TC sin contraste realizada a los 3 meses de la intervención).

5.1.6 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo de este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia.

El estudio se ha llevado a cabo siguiendo los requerimientos expresados en las normas internacionales relativas a la realización de estudios epidemiológicos, recogidas en las International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies (Council for the International Organizations of Medical Sciences-CIOMS-Ginebra, 1991) así como en la Declaración de Helsinki (revisión de Tokio, Octubre de 2004). Ésta define los principios que deben ser respetados escrupulosamente por todas las personas implicadas en esta investigación. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustó a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

A pesar de que en el estudio no se realizó ninguna intervención sobre la práctica clínica habitual, todos los participantes recibieron suficiente información oral y escrita, mediante una Hoja de Información (Anexo 1). Además, se solicitó su consentimiento informado específico para este estudio (Anexo 2). En este modelo de consentimiento consta la fecha y firmas del médico investigador y paciente.

La confidencialidad de los datos fue siempre condición indispensable, la identidad de los pacientes participantes no ha sido comunicada a terceros y el uso de los datos ha sido única y exclusivamente para los fines protocolizados y comunicados a las autoridades. El manejo de los datos ha sido sometido a técnicas de control de calidad, para asegurar que los datos son fiables y que se procesan correctamente.

De acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos, los datos personales del paciente que se incluyeron en la base de datos del promotor han sido tratados siguiendo todas las leyes y normativas aplicables.

El presente estudio ha supuesto un riesgo mínimo sobre los sujetos estudiados y no ha implicado ningún cambio en el tratamiento a los que se sometería al paciente en condiciones habituales. Existe una amplia experiencia en la utilización clínica de radiofármacos marcados con isótopos emisores gamma con una mínima incidencia efectos secundarios. Por otro lado, la dosis de radiación empleada para realizar la SPECT-TC ha sido baja, al tratarse de una TC de baja dosis y resolución, y siempre la mínima para obtener la información necesaria.

Aunque el embarazo es un criterio de exclusión estricto del estudio, se informó al paciente por escrito sobre la necesidad de informar si estaba embarazada o creía que podía estarlo, dado que los isótopos radiactivos pueden afectar al desarrollo del feto. Del mismo modo se informó a los varones que estos radiofármacos no provocan ningún efecto a largo plazo sobre la fertilidad ni sobre la salud de los hijos que pudieran tenerse después del procedimiento.

En cumplimiento con lo establecido en la declaración de Helsinki, el investigador responsable informó a los pacientes sobre su participación en un estudio clínico, aclarándoles que esta participación era voluntaria y no suponía ningún cambio ni en su tratamiento ni en su atención médica respecto a los que hubiera recibido de no

participar. Se obtuvo el consentimiento informado escrito y voluntario de todos los participantes.

5.1.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la recogida de datos se ha utilizado una hoja de Excel diseñada a tal fin, que incluyó todas las variables consideradas para cada sujeto. Esta base de datos está dotada de márgenes de seguridad y normas de coherencia interna, lo cual permitió revisar los datos que presentaban valores anómalos o incoherentes.

Las variables cualitativas se expresaron en frecuencia y porcentaje. Las variables cuantitativas se detallaron en media \pm desviación estándar, o mediana (rango intercuartílico), según las variables siguieran o no una distribución normal.

Para la comparación pre y post-tratamiento de la creatinina plasmática, el filtrado glomerular estimado, la FRD obtenida en la imagen planar (FRD_{PLANAR}), la FRD obtenida en la imagen SPECT (FRD_{SPECT}) y la FRD en el tercio anatómico de acceso (FRD_{ACCESO}), se empleó la prueba de Wilcoxon para datos apareados. Para el análisis de los datos se ha utilizado el programa estadístico SPSS 15.0 para Windows. Los cambios porcentuales en la FRD_{PLANAR} , FRD_{SPECT} y FRD_{ACCESO} se representaron gráficamente mediante diagrama de barras. Se consideraron como estadísticamente significativos aquellos valores de $p < 0,05$ y como clínicamente relevantes aquellos cambios superiores a 5 puntos porcentuales en la FRD.

5.2 DAÑO TISULAR E IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES TRAS NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA

5.2.1 PROTOCOLO DE ESTUDIO

Todos los pacientes con indicación quirúrgica de nefrolitotomía percutánea en el periodo junio 2010-junio 2012 fueron valorados para su participación en este estudio en la visita basal.

Se excluyeron del estudio aquellos casos que presentaban infección activa (local o sistémica) o fiebre (T^a axilar superior a $37.8C$) en el momento del tratamiento, los pacientes con algún tratamiento inmunosupresor concomitante, enfermedad tumoral en los últimos 5 años, enfermedad autoinmune o inflamatoria crónica (como la artritis reumatoide o la enfermedad inflamatoria intestinal), anemia ($Hb < 10$ g/dL), trastornos de la coagulación no controlables, pacientes menores de 18 años, gestantes o en situación de lactancia y casos de riñones no funcionantes. También se excluyeron aquellos casos a los que se les realizó más de un trayecto percutáneo o abordaje combinado por ureteroscopia. Finalmente, aplicando estos criterios de exclusión, 40 pacientes tratados mediante NLP fueron incluidos en el estudio.

Para poder disponer de una referencia en los resultados de daño tisular e impacto en la calidad de vida de los pacientes tratados mediante NLP, se seleccionó una cohorte de 50 pacientes con litiasis renal tratados mediante litotricia extracorpórea por ondas de choque (LEOC) en el mismo periodo de tiempo. Aplicando los mismos criterios de exclusión que al grupo NLP a estudio, se incluyeron finalmente 50 pacientes en el grupo control.

A todos pacientes candidatos se les ofreció en esta visita basal toda la información necesaria, tanto verbal como escrita, mediante la hoja de información al paciente (Anexo 3). En caso de aceptar su inclusión en el estudio, éstos dieron su consentimiento

informado específico por escrito. Por último, en esta visita se entregaron a los pacientes incluidos en ambos grupos de estudio los cuestionarios SF-36 v1.4 (Anexo 4) y EURO-QoL (EQ-5D) (Anexo 5) pre-tratamiento.

Previo al inicio de ambos tratamientos (T0), se obtuvo una muestra de sangre periférica para los siguientes estudios: hemograma, bioquímica general incluyendo creatina fosfoquinasa (CPK) y lactato deshidrogenasa (LDH), coagulación y determinación sérica de IL-1 β , TNF- α , IL-6 y PCR.

Tras la realización de cada uno de los tratamientos (NLP o LEOC), se recogieron prospectivamente, en un cuaderno de recogida de datos diseñado al efecto, todas las variables perioperatorias detalladas en el apartado 5.2.6. No se previó ninguna variación en el curso postoperatorio habitual de los pacientes por participar en el estudio.

Una vez finalizado el tratamiento, ya en planta de hospitalización, se realizaron visitas a las 2 horas (T1) y 6 horas (T2), en las que se repitió la determinación sérica de IL-1 β , TNF- α , IL-6 y PCR.

A las 24 horas del tratamiento (T3) se realizó la última visita del estudio con el paciente hospitalizado, extrayendo sangre periférica para estudio de hemograma, bioquímica general (incluyendo CPK y LDH), coagulación y determinación sérica de IL-1 β , TNF- α , IL-6 y PCR.

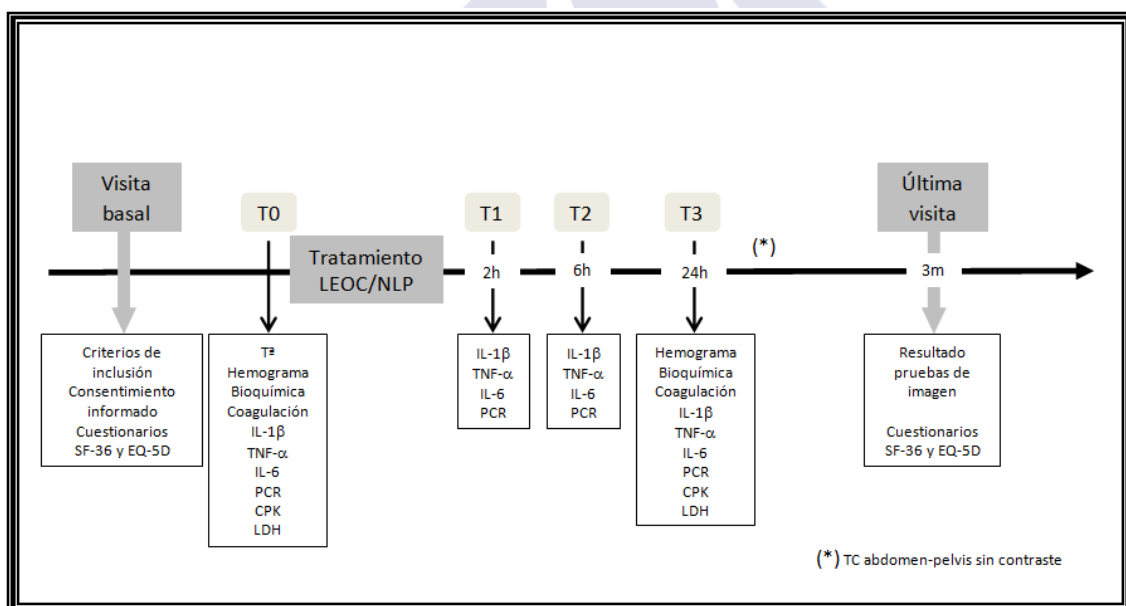
Una vez dada el alta hospitalaria, a todos los pacientes se les solicitó una prueba de imagen (TC abdomen-pelvis sin contraste) para realizar al tercer mes de la intervención y determinar el resultado del tratamiento recibido.

Al tercer mes del tratamiento, se programó la visita final del estudio, en la que se verificó la ausencia o presencia de litiasis residuales mediante dicha prueba de imagen,

se registró cualquier posible complicación asociada a los procedimientos, y se entregaron nuevamente los cuestionarios de salud SF-36 y EQ-5D post-tratamiento. En el grupo control, 15 pacientes no pertenecían a nuestra área sanitaria y no realizaron la visita presencial del tercer mes en nuestro centro. La evaluación del éxito del procedimiento se realizó en estos pacientes revisando las pruebas de imagen solicitadas a través de la historia clínica informatizada. Sin embargo, al no acudir presencialmente a realizar los cuestionarios de calidad de vida, fueron excluidos para este análisis.

El esquema general del estudio se presenta en la Figura 22.

Figura 22. Esquema general del estudio para el análisis del daño tisular e impacto en la calidad de vida de los pacientes tras nefrolitotomía percutánea.



5.2.2 NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA: TÉCNICA QUIRÚRGICA

La técnica quirúrgica de la nefrolitotomía percutánea es la misma que la descrita en el apartado 5.1.2 de este proyecto de Tesis Doctoral.

5.2.3 LITOTRICIA EXTRACORPÓREA POR ONDAS DE CHOQUE: TÉCNICA

La litotricia extracorpórea por ondas de choque se realizó a los pacientes del grupo control mediante el equipo Siemens Lithoskop® (Siemens AG, Alemania), cuyo sistema de ondas de choque utiliza el principio electromagnético.

Los pacientes realizaron los días previos al tratamiento una preparación intestinal entregada en la visita basal y llegaron a la unidad de litotricia la misma mañana del tratamiento, sin necesidad de ingreso previo.

Una vez situados los pacientes en la máquina, se monitorizaron mediante pulsioximetría, se descartó que estuviesen con infección activa/ $T^a > 37.8C$ y se canalizó vía periférica por la que se obtuvo la muestra de sangre (T0) para estudio.

Se realizó de forma sistemática sedación con 3 mg intravenosos de midazolam (Dormicum®, Roche Farma, España), completada con 50 mg de petidina (Dolantina®, Kern Pharma, España) si el paciente presentaba dolor durante el tratamiento.

Para el tratamiento de litiasis renales, se empleó la posición de decúbito supino, acoplando el generador de ondas de choque por vía lumbar (posterior). El sistema Siemens Lithoskop® presenta una profundidad de penetración máxima de 16 cm, con un tamaño del foco que puede oscilar de 6 x 135 mm a 12 x 155 mm. Tanto la localización de la litiasis como la focalización del haz de ondas de choque se realizan mediante fluoroscopia, la cual se revisa periódicamente durante el tratamiento.

El equipo Siemens Lithoskop® presenta un sistema de energía ajustable en 38 pasos (de E 0,1 a E 8). Los distintos niveles de energía se van aumentando progresivamente, para facilitar la tolerancia del paciente a las ondas de choque. En el tratamiento de la litiasis renal se recomienda aplicar como máximo unos 3.500 disparos, no superando el paso

E 4, en el que se liberan unos 0.04 julios (J)/disparo. Todos los tratamientos se realizaron por protocolo con una frecuencia fija de disparo de 90 disparos/minuto.

Una vez finalizada la sesión, se toma una imagen fluoroscópica, y se registran en el cuaderno de recogida de datos el tiempo consumido en el tratamiento (desde que comienza el primer disparo hasta el último), la energía total aplicada (en julios) y el número total de disparos. Los pacientes que aceptaron la inclusión en este estudio pasaron a planta de hospitalización durante 24 horas.

El protocolo de analgesia postoperatoria para estos pacientes se basó en dexketoprofeno (Enantyum®, Menarini grupo, España) 50 mg intravenosos cada 8 horas, alternando con 1 gramo intravenoso de paracetamol (Bristol-Myers-Squibb, España). En caso de mayor requerimiento analgésico se previó la administración de 2 mg intravenosos de cloruro mórfico.

5.2.4 RECOGIDA, ALMACENAMIENTO Y ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS DE SANGRE

Se recogieron muestras venosas en ambos grupos de estudio antes del inicio del tratamiento (T0), a las 2 y 6 horas del mismo (T1 y T2) y a las 24 horas de su finalización (T3).

En las muestras T0 y T3 se extrajeron 11.0 mL de sangre para estudio de hemograma (hematocrito, recuento leucocitario), bioquímica (creatinina plasmática, CPK y LDH) y coagulación (tiempo de protrombina), junto con los niveles séricos de IL-1 β , TNF- α , IL-6 y PCR ultrasensible. En las determinaciones T1 y T2 se extrajeron únicamente 3.5 mL para determinar los niveles de las citoquinas y proteínas de fase aguda antes mencionadas. Todas las muestras fueron centrifugadas a 1500 g 15 min, su suero fue separado y almacenado a -20°C hasta su análisis.

La concentración sérica de IL-1 β y TNF- α se realizó mediante análisis enzimoinmunométrico por quimioluminiscencia en fase sólida (IMMULITE 1000 $\text{\textcircled{R}}$, Siemens Healthcare Diagnostics, Gwynedd, United Kingdom). IL-6 y PCR ultrasensible se determinaron mediante ensayo inmunométrico enzimático en fase sólida por quimioluminiscencia (IMMULITE $\text{\textcircled{R}}$ 2000, Siemens Healthcare Diagnostics, Gwynedd, United Kingdom).

Los niveles de CPK, LDH y creatinina sérica se determinaron mediante el sistema ADVIA $\text{\textcircled{R}}$ 1800 (Siemens Healthcare Diagnostics, Gwynedd, United Kingdom). El hematocrito y recuento leucocitario y de plaquetas lo hicieron en una muestra con EDTA K3 utilizando el sistema ADVIA $\text{\textcircled{R}}$ 2120 (Siemens Healthcare Diagnostics, Gwynedd, United Kingdom) y el tiempo de protrombina en una muestra con citrato trisódico tamponada (Sysmex $\text{\textcircled{R}}$ CA-500, Siemens Healthcare Diagnostics, Gwynedd, United Kingdom).

5.2.5 CUESTIONARIOS SF-36 v1.4 Y EURO-QoL

El impacto en la calidad de vida de los pacientes tras nefrolitotomía percutánea, comparado con el grupo control de pacientes tratados mediante litotricia extracorpórea por ondas de choque, fue determinado mediante la realización de la versión española de los cuestionarios SF-36 v1.4 y Euro-QoL (EQ-5D).

Ambos cuestionarios fueron autoadministrados a los pacientes en la visita basal y al tercer mes del tratamiento recibido. Los 40 pacientes del grupo tratado mediante NLP completaron ambos test. En el caso del grupo sometido a LEOC, 15 pacientes no realizaron la visita presencial del tercer mes al no pertenecer a nuestra área sanitaria, por lo que fueron excluidos del estudio.

El cuestionario SF-36 consta de 36 preguntas, con entre 2 y 6 opciones de respuesta cada una, que detectan tanto estados positivos como negativos de salud. Estos ítems

conforman 8 dimensiones: función física (FF), rol físico (RF), dolor corporal (DC), salud general (SG), vitalidad (VT), función social (FS), rol emocional (RE) y salud mental (SM), y un ítem que informa sobre los cambios en el estado de salud con respecto al año anterior. Empleamos la versión 1.4 en lugar de la 2.0 porque, hasta la fecha, los datos relativos sobre la validación de esta última versión en castellano y los estudios comparativos con la versión inicial son escasos. Además, no se dispone de valores de referencia para las dimensiones rol físico y rol emocional de esta versión 2.0. La versión administrada del cuestionario SF-36 en nuestro estudio supone una modificación en relación al período de seguimiento del cambio de estado de salud de la versión estándar. En la versión estándar este cambio se evalúa al cabo de 4 semanas, mientras que nuestra modificación se hace al cabo de 3 meses. Este cambio se realiza ya que la referencia temporal que se utiliza en las preguntas del cuestionario SF-36 puede condicionar el resultado. Se ha demostrado que el intervalo de tiempo entre el proceso a analizar y la administración del cuestionario condiciona los resultados [156]. El cuestionario SF-36 v1.4 modificado, utilizado en este estudio, se adjunta en el Anexo 4.

Las dimensiones se constituyeron de la siguiente forma:

- Función física: Ítems 3-4-5-6-7-8-9-10-11-12.
- Rol físico: Ítems 13-14-15-16.
- Dolor corporal: Ítems 21-22.
- Salud general: Ítems 1-33-34-35-36.
- Vitalidad: Ítems 23-27-29-31.
- Función social: Ítems 30-32.
- Función emocional: Ítems 17-18-19.
- Salud mental: Ítems 24-25-26-28-30.
- Transición de salud: Ítem 2.

Las dimensiones dolor corporal, salud general, vitalidad, función social y salud mental requirieron recodificar los valores de cada opción de respuesta para que siguieran el

sentido de a mayor valor, mejor estado de salud. Esto se hace así porque en el cuestionario, para evitar sesgos de respuesta, el orden de las mismas no es fijo.

En los cuestionarios no se registraron valores perdidos, por lo que no hubo necesidad de ejecutar ningún algoritmo de información perdida.

A continuación, los ítems se agregaron en cada una de las dimensiones y se transformaron en una escala que tenía un recorrido entre 0 (peor estado de salud) y 100 (mejor estado de salud), siguiendo la fórmula descrita en el manual de interpretación del cuestionario:

$$\text{Escala transformada para cada dimensión} = \frac{(\text{Valor actual} - \text{Valor mínimo de la dimensión}) \times 100}{\text{Rango (diferencia entre valor máximo y mínimo)}}$$

Así, por ejemplo, imaginemos un paciente que obtuvo una puntuación de 24 puntos (valor actual) en la dimensión función física como suma de los valores de los 10 ítems que lo componen. Ésta dimensión tiene un valor máximo de 30 y un mínimo de 10, por lo tanto un rango de 20. Siguiendo la fórmula previa tendremos que la escala de función física de este paciente tiene una puntuación transformada de 70 puntos.

$$\text{Escala transformada para Función física} = \frac{(24 - 10) \times 100}{(30 - 10)} = 70$$

Cada una de las escalas o dimensiones del cuestionario fue estandarizada utilizando la media y la desviación estándar de la población española. A continuación, cada una de esas escalas estandarizadas fue transformada en normas para la población española, de tal forma que se obtiene una media de 50 y una desviación estándar de 10. Valores superiores o inferiores a 50 indican un mejor o peor estado de salud, respectivamente, que la media de la población de referencia.

Por último, el cuestionario permite el cálculo de 2 puntuaciones sumario, el componente sumario físico (CSF) y el componente sumario mental (CSM), que permiten definir los 2 componentes principales del estado de salud. Para ello se utilizan las puntuaciones estandarizadas de las 8 escalas del cuestionario, que son ponderadas aplicándoles sus respectivos pesos factoriales para cada componente (CSF y CSM), obtenidos mediante un análisis de componentes principales. Finalmente, se agregan estas puntuaciones ponderadas y se transforman en normas para obtener una media de 50 y desviación estándar de 10.

Tabla 7. Pesos factoriales de cada escala para el cálculo de componentes sumario del cuestionario SF-36.

Pesos factoriales de cada escala para el cálculo de componentes sumario del cuestionario SF-36 (Adaptado de Vilagut G et al., 2008)		
Dimensiones	CSF	CSM
Función física	0,407	- 0,219
Rol físico	0,359	-0,163
Dolor corporal	0,332	-0,133
Salud general	0,292	-0,069
Vitalidad	0,04	0,232
Función social	0,031	0,241
Rol emocional	- 0,24	0,512
Salud mental	- 0,242	0,536

Para cuantificar la respuesta obtenida se han medido el tamaño del efecto (TE) y la media de respuesta estandarizada (SRM) para cada escala del cuestionario. Ambos son estimadores de la magnitud del cambio. El TE calcula como la diferencia entre los valores medios de cada dimensión entre el seguimiento y el basal, dividida por la desviación estándar (DE) del grupo basal. La SRM se calcula como la diferencia entre los valores medios de cada dimensión entre el seguimiento y el basal, dividida por la DE de la diferencia entre el seguimiento y el basal. Valores positivos reflejan mejoría en el número de veces que el resultado contiene la DE del grupo basal (para el TE) o la DE de

la diferencia de los grupos (para la SRM) en cada dimensión. No tienen unidades y se cuantifican de la siguiente forma: $\geq 0,80$: magnitud de efecto grande; 0,50-0,79: magnitud de efecto moderado; 0,20-0,49: magnitud de efecto pequeño; 0,00-0,19: magnitud de efecto muy pequeño [185, 186].

Otra forma de cuantificar el tamaño del efecto es compararlo con la mínima diferencia importante o MID. Ésta se define como la diferencia más pequeña medida en el estado de salud que significa una diferencia importante en los síntomas del paciente [187]. Su estimación se basa en el error estándar de medida o SEM. Se define SEM como el error estándar en un resultado observado que oscurece el resultado verdadero, y tiene la cualidad de que su valor es independiente de la muestra [188, 189]. Esta propiedad lo hace un muy buen estimador de cambios individuales para un indicador de calidad de vida asociada a la salud. Se obtiene con la siguiente fórmula:

$$SEM = DE_x * (1-r_{xx})^{1/2}$$

Donde DE_x es la desviación estándar basal de cada dimensión y r_{xx} el coeficiente de correlación intraclase de las diferencias seguimiento-basal para cada dimensión.

El SEM está definido por la misma unidad que la puntuación de los ítems. Se puede expresar en unidades de respuesta y definirlo en relación al TE y a la SRM.

$$SEM = (1-r_{xx})^{1/2} \text{ en relación al TE}$$

$$SEM = (DE_x / DE_{xx}) * (1-r_{xx})^{1/2} \text{ en relación al SRM}$$

Donde DE_{xx} es la desviación estándar de la diferencia entre los grupos seguimiento y basal.

Se estima que la MID es igual a la SEM, por lo que podremos estimar si la magnitud del efecto obtenida (mediante TE o SRM) es relevante clínicamente porque produce cambios significativos percibidos por el paciente.

La MID puede utilizarse para estimar la diferencia mínima clínicamente importante o MCID. Se define como la diferencia más pequeña en una puntuación de un ítem que el paciente percibe como beneficiosa y que, en ausencia de efectos secundarios significativos y coste excesivo, determinará un cambio en el manejo del paciente [190]. Es un método basado en un criterio externo para determinar el efecto beneficioso producido más pequeño que el paciente percibe. Habitualmente la MID y la MCID son similares o, incluso la MCID es inferior a la MID [191].

Se considera suelo al porcentaje de pacientes que presentan el valor más bajo del cuestionario y techo al porcentaje de pacientes que presentan el valor más alto. El efecto suelo o techo está presente si hay más de un 15% de pacientes que presentan los valores suelo o techo para cada dimensión [192]. La presencia de efecto suelo o techo hace que los valores extremos en la parte alta o baja de cada dimensión puedan perderse, indicando una validez de contenido limitada para el cuestionario. Al no poder diferenciar entre sí a los pacientes con valores más bajos o más altos, la fiabilidad del cuestionario disminuye y tampoco permite cuantificar adecuadamente las diferencias en la respuesta ante un cambio en el estado de salud que produce un determinado tratamiento. Los efectos suelo y techo del cuestionario SF-36 empleado en nuestro estudio se recogen en la Tabla 8. En las medidas basales, se observó efecto suelo en las escalas rol físico y rol emocional, y efecto techo en las dimensiones rol físico, función social y rol emocional. En las medidas en el seguimiento no se observó efecto suelo en ninguna de las dimensiones, encontrándose efecto techo en las escalas función física, rol físico, dolor corporal, función social y rol emocional. Por tanto, el efecto techo está presente siempre en las dimensiones de rol físico, función social y rol emocional,

añadiéndosele en las medidas del seguimiento otras 2 dimensiones: la función física y el dolor corporal. Esto indica que probablemente el cuestionario debiera tener más ítems en estas escalas para poder cuantificar mejor las dimensiones del cambio del estado de salud inducido por el tratamiento de la litiasis renal, y permitir discernir mejor los cambios en los valores más altos del cuestionario. Las dimensiones salud general, vitalidad y salud mental no presentaron efecto suelo o techo en ninguna de las medidas. La presencia de efecto suelo o techo en el resto de las dimensiones, especialmente rol físico y rol emocional, se recoge en la mayoría de los trabajos que han utilizado el cuestionario SF-36 como medida de cambios en la CVAS.

Tabla 8. Efecto suelo y efecto techo del cuestionario SF-36

N basal = 75 N seguimiento = 75	Efecto suelo basal (%)	Efecto techo basal (%)	Efecto suelo seguimiento (%)	Efecto techo seguimiento (%)
Función física	0,0	9,3	0,0	21,3
Rol físico	41,3	37,3	1,6	61,3
Dolor corporal	4,0	9,3	0,0	33,3
Salud general	0,0	0,0	0,0	0,0
Vitalidad	0,0	0,0	1,3	0,0
Función social	1,3	30,7	0,0	41,3
Rol emocional	26,7	54,7	13,3	65,3
Salud mental	0,0	2,7	0,0	8,0

El coeficiente de consistencia interna α de Cronbach fue de 0,82 para las escalas basales y de 0,87 para las escalas durante el seguimiento, indicando unos valores adecuados para la comparación entre grupos.

El cuestionario EURO-QoL (EQ-5D) consta de 2 partes: una descriptiva y una escala visual analógica (EVA). En el Anexo 5 se adjunta el cuestionario EQ-5D empleado. El sistema descriptivo contiene 5 dimensiones de salud (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión), cada una con 3 niveles de gravedad (sin problemas, algunos o moderados problemas, problemas graves) que pueden ser dicotomizados (sin problemas, con problemas) en caso de presentar un escaso número de resultados en el nivel de problema moderados o graves. Los niveles

de gravedad son codificados como 1 si la opción de respuesta es “sin problemas”, con un 2 si la opción es “algunos o moderados problemas”, y con un 3 si la opción de respuesta es “muchos problemas”. En nuestro caso, dado que pocos o ningún paciente de la serie contestaron a la opción “muchos problemas”, decidimos agrupar a los pacientes con algún tipo de problema en una única categoría. De este modo, las opciones de respuesta se transforman en dicotómicas: “sin problemas” y “con problemas”.

Mediante la EVA el paciente puntúa de 0 a 100 su estado de salud global en el momento de realizar el cuestionario. El EQ-5D permite además, a partir de los resultados del sistema descriptivo, obtener un índice o tarifa social de valores para cada estado de salud. Para el cálculo de este índice se sigue el modelo propuesto por Badía [170].

La Tabla 9 muestra los coeficientes para el cálculo de la tarifa social de valores para población española. Para calcular el valor de cualquier estado de salud, se asigna el valor 1 al estado 11111 (sin problemas en ninguna dimensión). Si el estado es distinto al 11111, se le resta el valor de la constante. Posteriormente, si hay problemas nivel 2 en una determinada dimensión, se resta el valor correspondiente a esa dimensión. Si los problemas son nivel 3, se resta el valor de esa dimensión multiplicado por 2. Siempre que exista alguna dimensión con problemas nivel 3, se resta una sola vez el parámetro N3. Por ejemplo, para obtener el valor de la tarifa para el estado 13231, primero se asigna el valor de 1 a este estado, luego se resta la constante (0,15), y los valores correspondientes al nivel de gravedad en cada dimensión, que, en este caso sería 0,20 (2 x 0,10) para el cuidado personal; 0,06 para actividades cotidianas; 0,12 (2 x 0,06) para dolor/malestar y, dado que existen dimensiones nivel 3, se le restaría una sola vez N3 (0,21). Así, finalmente el cálculo sería: $1 - 0,15 - 0,20 - 0,06 - 0,12 - 0,21 = 0,26$.

Tabla 9. Coeficientes para el cálculo de la tarifa social de valores para el EQ-5D en España.

Coeficientes para el cálculo de la tarifa social de valores para el EQ-5D en España (Adaptado de Badía et al., 1999)	
Parámetro	Coeficiente
Constante	0,1502
Movilidad	0,0897
Cuidado personal	0,1012
Actividades cotidianas	0,0551
Dolor/malestar	0,0596
Ansiedad/depresión	0,0512
N3	0,2119

Para cuantificar la magnitud de los cambios obtenidos y poder determinar si éstos son percibidos como clínicamente relevantes por los pacientes, también se calcularon el TE, la SRM y la MCID para la autovaloración del estado de salud global y las tarifas sociales.

Los efectos suelo y techo del cuestionario EQ-5D se recogen en la Tabla 10. No se encontró efecto suelo en ninguna de las dimensiones del sistema descriptivo en las medidas basales ni en el seguimiento. En cambio, el efecto techo estuvo presente en todas las escalas basales y en el seguimiento. Esto es debido, principalmente, al bajo número de respuestas en cada dimensión. El hecho de que un porcentaje considerable de individuos puntúen el máximo en las escalas basales del EQ-5D limita la detección de cambios en los estados de salud tras el tratamiento aplicado.

Tabla 10. Efecto suelo y efecto techo del cuestionario EQ-5D

N basal = 75 N seguimiento = 75	Efecto suelo basal (%)	Efecto techo basal (%)	Efecto suelo seguimiento (%)	Efecto techo seguimiento (%)
Movilidad	0,0	57,3	0,0	57,3
Cuidados personales	0,0	93,3	0,0	93,3
Actividades cotidianas	0,0	69,3	1,3	68,0
Dolor / malestar	9,3	25,3	2,7	42,7
Ansiedad / depresión	8,0	53,3	4,0	62,7

El coeficiente de consistencia interna α de Cronbach fue de 0,65 para las escalas basales del sistema descriptivo del EQ-5D y de 0,70 para las escalas durante el seguimiento, indicando unos valores próximos al mínimo necesario para la comparación entre grupos.

5.2.6 VARIABLES A ESTUDIO

Variables principales:

- Niveles séricos de IL-1 β , TNF- α , IL-6 y PCR pre-tratamiento (T0), a las 2 horas del mismo (T1) y a las 6 y 24 horas (T3 y T4) en el grupo a estudio de pacientes tratados con nefrolitotomía percutánea.
- Niveles séricos de IL-1 β , TNF- α , IL-6 y PCR pre-tratamiento (T0), a las 2 horas del mismo (T1) y a las 6 y 24 horas (T3 y T4) en el grupo control de pacientes tratados con litotricia extracorpórea por ondas de choque.
- Puntuación en las 8 dimensiones y en los 2 índices sumario del cuestionario SF-36 en la visita basal y en la visita al tercer mes post-tratamiento en el grupo a estudio de pacientes tratados mediante nefrolitotomía percutánea.
- Puntuación en las 8 dimensiones y en los 2 índices sumario del cuestionario SF-36 en la visita basal y en la visita al tercer mes post-tratamiento en el grupo control de pacientes tratados mediante litotricia extracorpórea por ondas de choque.
- Puntuación en las 5 dimensiones del sistema descriptivo, en la EVA y tarifas sociales del cuestionario EURO-QoL (EQ-5D) en la visita basal y en la visita al tercer mes post-tratamiento en el grupo a estudio de pacientes tratados mediante nefrolitotomía percutánea.
- Puntuación en las 5 dimensiones del sistema descriptivo, en la EVA y tarifas sociales del cuestionario EURO-QoL (EQ-5D) en la visita basal y en la visita al tercer mes

post-tratamiento en el grupo a estudio de pacientes tratados mediante litotricia extracorpórea por ondas de choque.

Variables secundarias:

Edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), riesgo anestésico ASA, unidad renal intervenida (derecha/izquierda), superficie de la litiasis a tratar (en mm²), localización de la litiasis (única/múltiple/coraliforme), tiempo quirúrgico (desde que comienza la cistoscopia hasta que se fija la nefrostomía percutánea de drenaje en el caso de la NLP, o entre el primer disparo y el último en el caso del grupo LEOC), estancia postoperatoria, complicaciones (según la clasificación modificada de Clavien), éxito del procedimiento (entendido como la ausencia de litiasis residuales en la TC sin contraste realizada a los 3 meses de la intervención), y recuento leucocitario y plaquetario, niveles de CPK y LDH, creatinina, hematocrito y tiempo de Quick (TQ) pre-tratamiento (T0) y a las 24 horas (T3) en ambos grupos de tratamiento.

5.2.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo de este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia. El estudio se ha llevado a cabo siguiendo los requerimientos expresados en las normas internacionales relativas a la realización de estudios epidemiológicos, recogidas en las International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies (Council for the International Organizations of Medical Sciences-CIOMS-Ginebra, 1991) así como en la Declaración de Helsinki (revisión de Tokio, Octubre de 2004). Ésta define los principios que deben ser respetados escrupulosamente por todas las personas implicadas en esta investigación. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participante se ajustó a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

La principal modificación sobre la práctica clínica habitual fue el ingreso hospitalario durante 24 horas en el grupo control de pacientes, dado que la litotricia extracorpórea en nuestro centro se realiza de modo ambulatorio. Todos los participantes recibieron suficiente información oral y escrita, mediante una Hoja de Información (Anexo 3). Además, se solicitó su consentimiento informado específico para este estudio. (Anexo 6).

De forma opcional y voluntaria, los pacientes pudieron autorizar por escrito, mediante consentimiento informado específico (Anexo 7), que sus muestras de suero fueran conservadas de modo confidencial y anónimo, siguiendo la normativa vigente, en el Biobanco del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, bajo la responsabilidad del investigador principal del estudio.

La confidencialidad de los datos fue siempre condición indispensable, la identidad de los pacientes participantes no ha sido comunicada a terceros y el uso de los datos ha sido única y exclusivamente para los fines protocolizados y comunicados a las autoridades. El manejo de los datos ha sido sometido a técnicas de control de calidad, para asegurar que los datos son fiables y que se procesan correctamente.

De acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos, los datos personales del paciente que se incluyeron en la base de datos del promotor han sido tratados siguiendo todas las leyes y normativas aplicables.

El presente estudio no ha generado ningún riesgo sobre los sujetos estudiados al no suponer ningún cambio en el tratamiento al que se someterían en condiciones habituales.

En cumplimiento con lo establecido en la declaración de Helsinki, el investigador responsable informó a los pacientes sobre su participación en un estudio clínico, aclarándoles que esta participación era voluntaria y no suponía ningún cambio ni en su tratamiento ni en su atención médica respecto a los que hubiera recibido de no

participar. Se obtuvo el consentimiento informado escrito y voluntario de todos los participantes.

5.2.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la recogida de datos se utilizó una hoja de Excel diseñada a tal fin, que incluyó todas las variables consideradas para cada sujeto, en función de los grupos de tratamiento. Esta base de datos estaba dotada de márgenes de seguridad y normas de coherencia interna, tras lo cual se revisaron los datos que presentaban valores anómalos o incoherentes.

Las variables cuantitativas se expresan en frecuencia absoluta (y en porcentaje) y las cuantitativas como media \pm DE o mediana y rango intercuartílico. Para verificar la normalidad de las distribuciones y la homogeneidad de las varianzas, se utilizaron las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y la prueba de Levene, respectivamente.

Las diferencias entre los niveles de IL-1 β , TNF- α , IL-6 y PCR en las distintas determinaciones analíticas se evaluaron mediante el análisis de la varianza o el análisis de 2 vías de Friedman, según la normalidad de la distribución. Para la comparación de los niveles de estos mediadores inflamatorios en cada una de las determinaciones analíticas, tanto entre los grupos de tratamiento como dentro del grupo NLP en función del desarrollo o no de complicaciones, se emplearon la prueba t-Student o la U de Mann-Whitney para muestras independientes, según corresponda. Para determinar la relación entre los niveles de mediadores inflamatorios y el tratamiento de la litiasis renal, a lo largo del tiempo, se emplearon modelos de efectos mixtos. También se realizó análisis mediante un modelo de efectos mixtos para conocer la relación entre los niveles de IL-6 y PCR con el desarrollo de complicaciones post-NLP, a lo largo del tiempo.

Para evaluar el perfil de las distintas citoquinas y proteínas de fase aguda a lo largo del tiempo, se utilizaron modelos de efectos mixtos [193] tomando cada sujeto como efecto aleatorio. Los niveles de estos marcadores inflamatorios fueron sometidos a transformación logarítmica para lograr distribuciones con mayor aproximación a la normalidad. La comparación en la evolución de los perfiles de las citoquinas y proteínas de fase aguda a lo largo del tiempo en ambos grupos de tratamiento se realizó mediante un test de interacción entre el tiempo y el grupo de tratamiento. Mediante el examen gráfico de los valores ajustados versus los residuales, y en combinación con los criterios Bayesian Information Criteria (BIC), se determinó la estructura de varianzas-covarianzas más adecuada. La estimación de los coeficientes se realizó usando criterios de máxima verosimilitud restringida (REML)

La capacidad predictiva de IL-6 y PCR para el desarrollo de complicaciones tras nefrolitotomía percutánea se determinó mediante curvas ROC y área bajo la curva. La estimación del punto de corte óptimo de estos marcadores para el diagnóstico de complicaciones post-NLP se realizó utilizando el criterio de Youden.

Los resultados de cada uno de los dominios del cuestionario SF-36 se presentan como puntuaciones estandarizadas con los valores de las normas poblacionales. La comparación de las puntuaciones basales en los diferentes dominios del cuestionario, en función del sexo, IMC, o grupo de tratamiento recibido, se realizó mediante la prueba t de Student o la U de Mann-Whitney, según la distribución fuese o no normal. Para la comparación entre los resultados pre y post-tratamiento se emplearon la prueba t de Student para muestras relacionadas o la prueba de Wilcoxon para datos apareados, según corresponda.

La comparación de las puntuaciones de las dimensiones del sistema descriptivo del cuestionario EQ-5D basales y en el seguimiento, en función del tratamiento recibido, se

realizó mediante la prueba de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher. Los resultados pre y post-tratamiento se compararon mediante el test de McNemar para variables apareadas. Las comparaciones pre y post-tratamiento de la autovaloración del estado de salud global y de las tarifas sociales del EQ-5D se realizaron mediante la prueba t-Student para muestras relacionadas.

Para la visualización de las medidas en las dimensiones del cuestionario SF-36 se construyeron diagramas de caja (box plot), mientras que para la descripción de los resultados de las dimensiones del cuestionario EQ-5D se utilizaron diagramas de barras.

Para el análisis de los datos se ha utilizado el programa estadístico SPSS 15.0 para Windows. Se consideraron significativos aquellos valores de $p < 0,05$. Los análisis de efectos mixtos se realizaron con el paquete 'nlme' [194], las curvas ROC y área bajo la curva con el paquete 'pROC' [195] y los gráficos con la evolución de las citoquinas y proteínas de fase aguda a lo largo del tiempo con el paquete 'lattice' [196] todos ellos disponibles gratuitamente en 'R' Statistical and programming environment [197].



6. RESULTADOS



6.1. DAÑO FUNCIONAL RENAL Y NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA

Desde junio de 2010 a junio de 2012, 29 pacientes con litiasis renal e indicación de tratamiento mediante nefrolitotomía percutánea, y que satisfacían los criterios de participación en el estudio, fueron incluidos para análisis.

Las características demográficas basales de los pacientes de la serie se recogen en la Tabla 11. La edad media de los pacientes es de 60 años, con un IMC medio de 29,7 kg/m², y predominio del género femenino (69%). Cabe destacar el gran volumen litiasico tratado (mediana de 368 mm²) y el alto porcentaje de morfología coraliforme (59%). Finalmente, la función renal estimada mediante la creatinina plasmática y el filtrado glomerular estimado (FGE) preoperatorio estaba dentro del rango de normalidad.

Tabla 11. Características basales de los pacientes de la serie (n=29).

Edad, años	59,6 ± 13,0
IMC, Kg/m²	29,7 ± 5,0
Sexo masculino (%)	9 (31)
Riñón izquierdo (%)	21 (72)
Puntuación ASA	1,9 ± 0,6
Superficie litiasica (mm²)	368 [248, 834]
Localización litiasis	
Única, n (%)	10 (34)
Múltiple, n (%)	2 (7)
Coraliforme, n (%)	17 (59)
Creatinina (mg/dL)	1,0 ± 0,4
FGE (mL/min)	75,0 ± 24,9

Los datos se presentan como media ± DE o mediana [p25, p75] para las variables cuantitativas y porcentaje para las variables categóricas.

IMC: Índice de masa corporal; ASA: American Society of Anaesthesiologists;

FGE: Filtrado glomerular estimado

Todas las intervenciones fueron realizadas por la misma pareja de cirujanos, en decúbito supino. Debido a los criterios de exclusión del estudio, en todos los casos la NLP se realizó mediante un único trayecto percutáneo. Además, este tracto fue siempre dilatado con el set de dilatadores de Amplatz hasta un calibre de 24 Ch. El acceso

percutáneo se realizó preferentemente por cáliz inferior (83%). La mediana de tiempo quirúrgico fue de 93 minutos, con una estancia postoperatoria mediana de 4 días. Se observaron complicaciones quirúrgicas en 10 pacientes, cuya distribución según la clasificación modificada de Clavien se detalla en la Tabla 12.

Tabla 12. Distribución de las complicaciones quirúrgicas de la serie, según la clasificación de Clavien modificada (n=29)

Grado de Clavien	Nº de casos	Descripción
0	19	
I	2	Hematuria persistente sin necesidad de transfusión
II	4	Sepsis, sin requerir ingreso en UCI
	3	Hematuria con necesidad de transfusión
IVa	1	Sepsis grave que requiere ingreso en UCI

UCI: Unidad de cuidados intensivos

El éxito del procedimiento se definió como la ausencia de litiasis residuales en la TC sin contraste a los 3 meses de la intervención. Según este criterio, se alcanza el éxito tras NLP en el 72% de los pacientes. Los aspectos técnicos y resultados de la intervención se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13. Aspectos técnicos y resultados de la intervención mediante nefrolitotomía percutánea (n=29).

Trayecto percutáneo único, n (%)	29 (100)
Dilatación con Amplatz, n (%)	29 (100)
Calibre de acceso 24 Ch, n (%)	29 (100)
Localización del acceso	
Inferior, n (%)	24 (83)
Medio, n (%)	3 (10)
Superior, n (%)	2(7)
Tiempo quirúrgico, min	97 [72, 137]
Hospitalización, días	4 [3, 8]
Complicaciones, n (%)	10 (34)
Éxito, n (%)	21 (72)

Los datos se presentan como media \pm DE o mediana [p25, p75] para las variables cuantitativas y porcentaje para las variables categóricas.

Ch: Charrière

6.1.1 EVALUACIÓN DEL DAÑO PARENQUIMATOSO FUNCIONAL RENAL PRODUCIDO POR LA NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA

El impacto de la nefrolitotomía percutánea sobre la función renal se evaluó a los 3 meses de la cirugía. No se observaron cambios significativos en la función renal estimada mediante la creatinina plasmática o el FGE. Sin embargo, se encontró un descenso estadísticamente significativo en la función renal diferencial (FRD) global determinada por gammagrafía planar (descenso medio del 1,3%, $p=0,008$) y por SPECT (descenso medio del 1,1%, $p=0,031$). La FRD en el tercio de acceso percutáneo descendió una media de 1,8%, resultando también significativa estadísticamente ($p=0,009$). Los resultados de este análisis se recogen en la Tabla 14.

Tabla 14. Efecto de la nefrolitotomía percutánea sobre la función renal (n=29).

	Pre-tratamiento	3 meses post-tratamiento	P
Creatinina (mg/dL)	1,0 ± 0,4	1,0 ± 0,5	0,484
FGE (mL/min)	75,0 ± 24,9	78,1 ± 22,6	0,322
FRD_{PLANAR} (%)	45,8 ± 9,8	44,5 ± 10,0	0,008*
FRD_{SPECT} (%)	45,6 ± 10,7	44,5 ± 10,8	0,031*
FRD_{ACCESO} (%)	44,9 ± 12,1	43,1 ± 11,8	0,009*

* $p<0,05$. Los datos se expresan en media ± DE

FGE: Filtrado glomerular estimado

FRD_{PLANAR}: Función renal diferencial mediante gammagrafía planar

FRD_{SPECT}: Función renal diferencial mediante estudio SPECT

FRD_{ACCESO}: Función renal diferencial en el tercio renal de acceso percutáneo

SPECT: Tomografía computarizada por emisión de fotón simple

Teniendo en cuenta que se consideran normales variaciones de hasta 5 puntos porcentuales en la FRD, encontramos cambios clínicamente relevantes en 1 paciente en la FRD_{PLANAR} y en 2 en el caso de la FRD_{SPECT}. La mayoría de los cambios en la FRD se deben a cambios en el tercio renal de acceso percutáneo, siendo éstos clínicamente relevantes en 6 casos (20%). Los cambios en la FRD tras la cirugía se detallan en la Tabla 15 y se presentan de forma gráfica en la Figura 23.

Tabla 15. Cambios en la función renal diferencial tras nefrolitotomía percutánea (n=29).

	FRD _{PLANAR}	FRD _{SPECT}	FRD _{ACCESO}
Rango (mín, máx)	(-7, +2)	(-6, +4)	(-8, +2)
Cambios >5%, n (%)	1 (3)	2 (7)	6 (20)

Mín: mayor descenso en la FRD encontrado

Máx: mayor aumento en la FRD encontrado

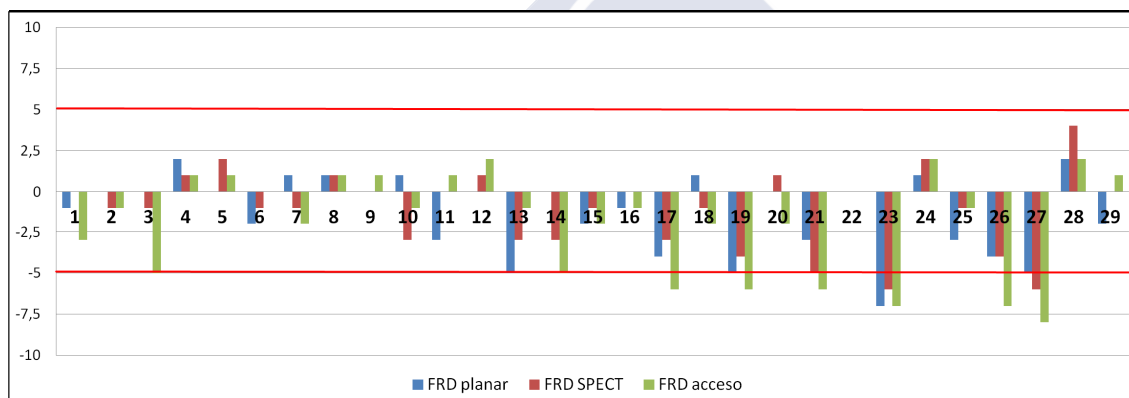
FRD_{PLANAR}: Función renal diferencial mediante gammagrafía planar

FRD_{SPECT}: Función renal diferencial mediante estudio SPECT

FRD_{ACCESO}: Función renal diferencial en el tercio renal de acceso percutáneo

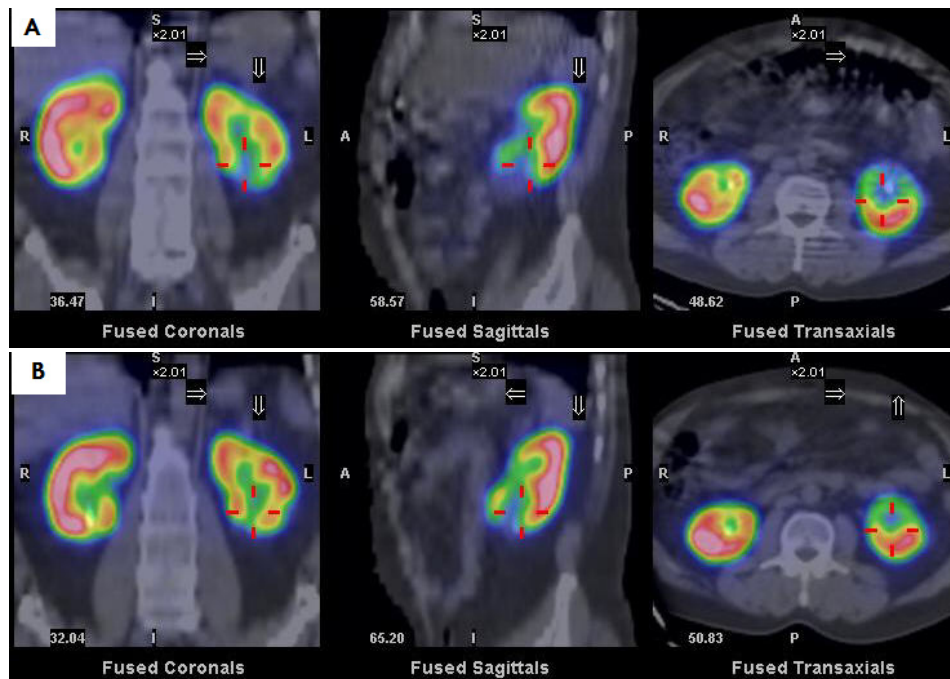
SPECT: Tomografía computarizada por emisión de fotón simple

Figura 23. Cambios en la función renal diferencial en los 29 pacientes de la serie tras nefrolitotomía percutánea (n=29).



En la Figura 24 se observa un ejemplo de la fusión de imágenes anatómicas y funcionales mediante SPECT-TC de uno de los pacientes de la serie. En este caso, la litiasis se alojaba en el grupo calicial inferior del riñón izquierdo, obstruyendo su infundíbulo. Las imágenes pre-tratamiento muestran, como consecuencia de esta obstrucción, que el tercio inferior renal izquierdo presenta una captación de DMSA prácticamente ausente. Tras la intervención mediante nefrolitotomía percutánea, se consiguió la completa limpieza litiasica de la unidad renal, produciendo una discreta mejoría en la función cortical a ese nivel.

Figura 24. Estudio de imagen SPECT-TC de uno de los pacientes de la serie.



A: SPECT-TC pre-tratamiento; B: SPECT-TC post-tratamiento

6.1.2. EFECTO DE LA NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA SOBRE EL PARÉNQUIMA RENAL FUNCIONANTE DE RIÑONES SUBÓPTIMOS

Para determinar el impacto de la NLP sobre el parénquima renal funcional de riñones con cierto grado de deterioro funcional, se seleccionó dentro de la serie una cohorte de 8 pacientes cuya FRD_{PLANAR} basal era inferior al 40%.

En este subgrupo de riñones subóptimos, no se apreciaron cambios estadísticamente significativos en la creatinina plasmática, el FGE, en la FRD_{PLANAR} , la FRD_{SPECT} o en la FRD_{ACCESO} . Los resultados de este análisis se recogen en la Tabla 16.

El efecto de la NLP sobre el parénquima renal funcional de estos riñones subóptimos fue mínimo, encontrándose sólo alteraciones clínicamente relevantes en la FRD global del riñón tratado en 1 paciente. Los cambios en la FRD_{PLANAR} , FRD_{SPECT} y FRD_{ACCESO} se detallan en la Tabla 17 y se expresan mediante diagrama de barras en la Figura 25.

Tabla 16. Efecto de la nefrolitotomía percutánea sobre la función renal de riñones subóptimos ($FRD_{PLANAR} < 40\%$) (n=8).

	Pre-tratamiento	3 meses post-tratamiento	P
Creatinina (mg/dL)	1,3 ± 0,7	1,3 ± 0,9	0,893
FGE (mL/min)	61,0 ± 29,3	64,8 ± 29,46	0,463
FRD_{PLANAR} (%)	36,2 ± 2,2	34,6 ± 4,6	0,172
FRD_{SPECT} (%)	35,7 ± 3,4	34,1 ± 4,8	0,115
FRD_{ACCESO} (%)	34,4 ± 4,6	32,6 ± 5,2	0,203

* $p < 0,05$. Los datos se expresan en media ± DE

FGE: Filtrado glomerular estimado

FRD_{PLANAR}: Función renal diferencial mediante gammagrafía planar

FRD_{SPECT}: Función renal diferencial mediante estudio SPECT

FRD_{ACCESO}: Función renal diferencial en el tercio renal de acceso percutáneo

SPECT: Tomografía computarizada por emisión de fotón simple

Tabla 17. Cambios en la función renal diferencial de riñones subóptimos ($FRD_{PLANAR} < 40\%$) tras nefrolitotomía percutánea (n=8).

	FRD _{PLANAR}	FRD _{SPECT}	FRD _{ACCESO}
Rango (mín, máx)	(-7, +1)	(-6, +2)	(-7, +2)
Cambios >5%, n (%)	1 (12)	1 (12)	2 (25)

Mín: mayor descenso en la FRD encontrado

Máx: mayor aumento en la FRD encontrado

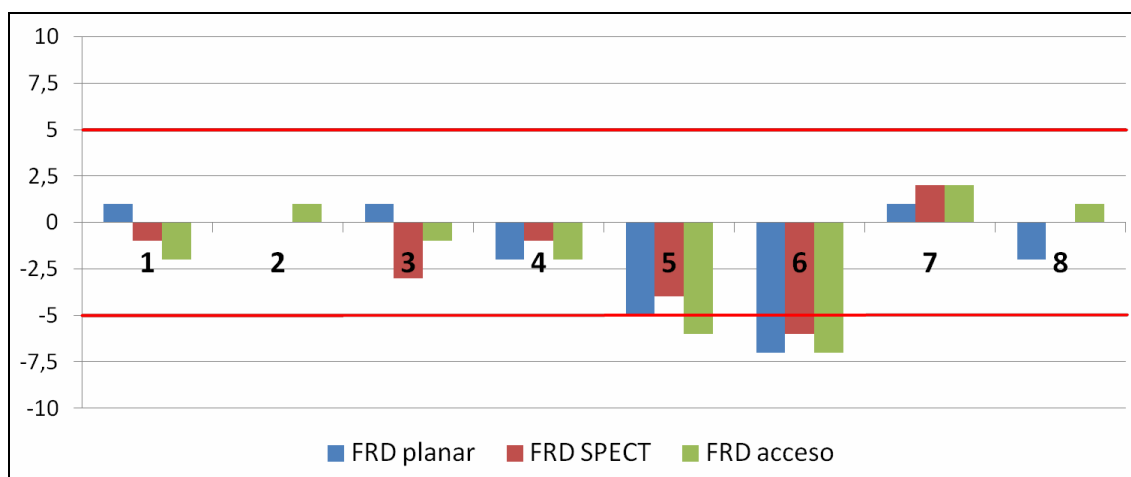
FRD_{PLANAR}: Función renal diferencial mediante gammagrafía planar

FRD_{SPECT}: Función renal diferencial mediante estudio SPECT

FRD_{ACCESO}: Función renal diferencial en el tercio renal de acceso percutáneo

SPECT: Tomografía computarizada por emisión de fotón simple

Figura 25. Cambios en la función renal diferencial en los pacientes con riñones subóptimos ($FRD_{PLANAR} < 40\%$) tras nefrolitotomía percutánea (n=8).



6.1.3. RELACIÓN ENTRE EL DAÑO PARENQUIMATOSO FUNCIONAL RENAL PRODUCIDO POR LA NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA Y EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

En nuestra serie 10 pacientes tuvieron complicaciones postoperatorias (34%), cuya distribución según la clasificación de Clavien modificada está detallada previamente.

Se compararon los cambios en la FRD_{PLANAR} , FRD_{SPECT} y FRD_{ACCESO} en función del desarrollo o no de complicaciones postoperatorias. En el grupo sin complicaciones ($n=19$) no se aprecian cambios estadísticamente significativos en ninguno de estos 3 parámetros. En cambio, los pacientes con complicaciones post-NLP presentaron cambios estadísticamente significativos en la FRD_{PLANAR} ($p=0,018$), en la FRD_{SPECT} ($p=0,023$) y en la FRD_{ACCESO} ($p=0,049$). El daño parenquimatoso funcional renal tras la nefrolitotomía percutánea se produce principalmente en aquellos casos en los que se desarrolla una complicación postoperatoria.

Los resultados de este análisis se pormenorizan en la Tabla 18 y se representan gráficamente mediante diagrama de barras en la Figura 26.

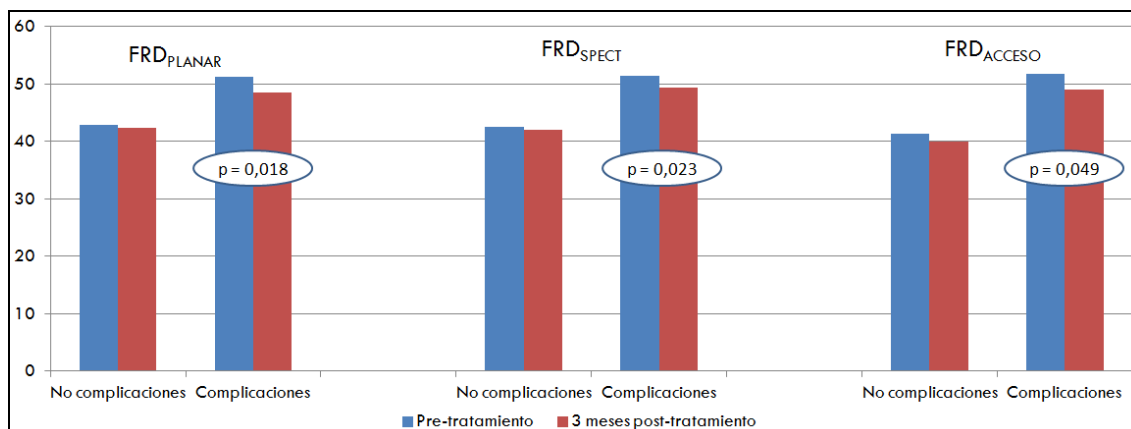
Tabla 18. Cambios en la función renal diferencial tras la nefrolitotomía percutánea en función del desarrollo o no de complicaciones postoperatorias.

		Pre-tratamiento	3 meses post-tratamiento	P
No complicaciones (n=19)	FRD_{PLANAR} (%)	42,9 ± 6,2	42,4 ± 6,7	0,253
	FRD_{SPECT} (%)	42,5 ± 6,5	42,0 ± 7,3	0,402
	FRD_{ACCESO} (%)	41,3 ± 8,9	39,9 ± 9,1	0,067
Complicaciones (n=10)	FRD_{PLANAR} (%)	51,2 ± 13,1	48,5 ± 14,1	0,018*
	FRD_{SPECT} (%)	51,5 ± 14,6	49,3 ± 14,8	0,023*
	FRD_{ACCESO} (%)	51,8 ± 14,6	49,1 ± 14,3	0,049*

* $p < 0,05$. Los datos se expresan en media ± DE

FRD_{PLANAR} : Función renal diferencial mediante gammagrafía planar; FRD_{SPECT} : Función renal diferencial mediante estudio SPECT; FRD_{ACCESO} : Función renal diferencial en el tercio renal de acceso percutáneo; SPECT: Tomografía computarizada por emisión de fotón simple

Figura 26. Cambios en la función renal diferencial en función del desarrollo o no de complicaciones tras nefrolitotomía percutánea.



Siguiendo el criterio de considerar cambios clínicamente significativos aquellos superiores a 5 puntos porcentuales en la FRD, observamos que los pacientes sin complicaciones postoperatorias no presentan cambios clínicamente relevantes en la FRD del riñón tratado, analizada globalmente. En cambio, en el grupo en el que se produjeron complicaciones post-NLP, hubo cambios relevantes en 1 paciente en la FRD_{PLANAR} y en 2 en la FRD_{SPECT}. Estos resultados se reflejan en la Tabla 19.

Tabla 19. Número (porcentaje) de pacientes con cambios clínicamente significativos (superiores al 5%) en la función renal diferencial tras nefrolitotomía percutánea, en función del desarrollo o no de complicaciones postoperatorias.

	No complicaciones (n=19)	Complicaciones (n=10)
FRD _{PLANAR}	0 (0)	1 (10)
FRD _{SPECT}	0 (0)	2 (20)
FRD _{ACCESO}	3 (16)	3 (30)

FRD_{PLANAR}: Función renal diferencial mediante gammagrafía planar

FRD_{SPECT}: Función renal diferencial mediante estudio SPECT

FRD_{ACCESO}: Función renal diferencial en el tercio renal de acceso percutáneo

SPECT: Tomografía computarizada por emisión de fotón simple

6.2. DAÑO TISULAR Y NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA

Desde junio de 2010 a junio de 2012, 40 pacientes con litiasis renal e indicación de tratamiento mediante nefrolitotomía percutánea, y que satisfacían los criterios de participación en el estudio, fueron incluidos para análisis. Como grupo control se seleccionó una cohorte de 50 pacientes con litiasis renal e indicación de litotricia extracorpórea por ondas de choque, a la que le fue aplicada los mismos criterios de exclusión.

Previo al tratamiento, no se observan diferencias significativas entre los grupos en la edad, el índice de masa corporal, el sexo, el lado del riñón intervenido, y la puntuación del riesgo anestésico de la American Society of Anaesthesiologists (ASA). Como era de esperar, la superficie litiásica de los pacientes candidatos a NLP era significativamente mayor que la de los pacientes de LEOC (mediana de 372 mm² para el grupo NLP, frente a 73 mm² en el grupo LEOC, $p=0,000$), debido a que el volumen litiásico es uno de los principales parámetros que determina la indicación de estas técnicas. Por el mismo motivo, los pacientes del grupo NLP tenían más cálculos con distribución coraliforme (55%), mientras que en el grupo LEOC se trataron más litiasis únicas (76%) ($p=0,000$). Los tiempos de tratamiento fueron de 95 minutos de mediana para el grupo NLP y 45 minutos para la LEOC ($p=0,000$). En todos los casos tratados mediante LEOC se realizaron 3500 disparos, liberando una media de energía total de 70,5 Julios. Todas las intervenciones de NLP se realizaron por la misma pareja de cirujanos, en decúbito supino, con acceso percutáneo único, dilatando el trayecto con set de Amplatz hasta 24 Ch. Por protocolo, los pacientes que recibieron LEOC estuvieron ingresados 24 horas, mientras que tras el tratamiento con NLP los pacientes estuvieron hospitalizados una mediana de 4 días.

En 4 casos tratados con LEOC (8%) y en 14 que fueron sometidos a NLP (35%) se observaron complicaciones quirúrgicas ($p=0,008$). Siguiendo la clasificación de Clavien

modificada, la distribución de complicaciones en el grupo LEOC fue Clavien I en 2 casos (dolor secundario a uropatía obstructiva por fragmentos), Clavien II en 1 caso (infección del tracto urinario que requirió antibioterapia oral), y Clavien IIIa en 1 caso (uropatía obstructiva por calle litiásica que necesitó una nefrostomía percutánea de descarga). En el grupo NLP, el grado de complicaciones se distribuyó de la siguiente forma: Clavien I (2 casos, 5%), Clavien II (11 casos, 27,5%) y Clavien IIIa (1 caso, 2,5%). No se observaron complicaciones más graves, ni pérdidas del órgano, ni éxitus. La descripción de las complicaciones tras nefrolitotomía percutánea se recoge en la Tabla 20.

Tabla 20. Distribución de las complicaciones quirúrgicas en el grupo tratado mediante nefrolitotomía percutánea, según la clasificación de Clavien modificada (n=40)

Grado de Clavien	Nº de casos	Descripción
0	26	
I	2	Hematuria persistente sin necesidad de transfusión
II	7	Sepsis, sin requerir ingreso en UCI
	4	Hematuria con necesidad de transfusión
IIIa	1	Uropatía obstructiva tardía por fragmento migrado a uréter que requiere realizar nefrostomía desobstructiva y LEOC.

UCI: Unidad de cuidados intensivos

El éxito del procedimiento se definió como la ausencia de litiasis residuales en la prueba de imagen realizada a los 3 meses de la intervención. Según este criterio, el grupo que recibió tratamiento con NLP, pese a tratar volúmenes litiásicos mayores y con localización menos favorable, presentaba un éxito significativamente mayor que el grupo tratado mediante LEOC (70% frente a 42%, $p= 0,008$). Las características basales de los pacientes en ambos grupos de tratamiento se recogen en la Tabla 21.

Tabla 21. Características basales de los pacientes en ambos grupos de tratamiento.

	LEOC	NLP	p
Número de pacientes	50	40	
Edad, años	56,7±10,9	55,7±11,7	0,670
IMC, Kg/m ²	29,2±5,7	29,3±4,7	0,960
Sexo masculino (%)	27 (54)	16 (40)	0,186
Riñón izquierdo (%)	32 (64)	25 (62)	0,883
Puntuación ASA	1,8 ± 0,7	1,7 ± 0,7	0,838
Superficie litiasica (mm ²)	73 [43, 141]	372 [273, 839]	0,000*
Localización litiasis			0,000*
Única, n (%)	38 (76)	11 (28)	
Múltiple, n (%)	11 (22)	7 (17)	
Coraliforme, n (%)	1 (2)	22 (55)	
Tiempo quirúrgico, min	45 [40,55]	95 [70,143]	0,000*
Energía liberada, Julios	70,5 ± 12,9	N.A.	-
Trayecto percutáneo único, n (%)	N.A.	40 (100)	-
Dilatación con Amplatz, n (%)	N.A.	40 (100)	-
Calibre de acceso 24 Ch, n (%)	N.A.	40 (100)	-
Hospitalización, días	1 [1, 1]	4 [3, 8]	0,000*
Complicaciones, n (%)	4 (8)	14 (35)	0,001*
Éxito, n (%)	21 (42)	28 (70)	0,008*

*p<0,05. Los datos se presentan como media ± DE o mediana [p25, p75] para las variables cuantitativas y porcentaje para las variables categóricas.

N.A.: no aplicable

IMC: Índice de masa corporal

ASA: American Society of Anaesthesiologists.

6.2.1. EVALUACIÓN DEL DAÑO TISULAR PRODUCIDO POR LA NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA

Dentro del estudio de daño tisular y respuesta inflamatoria sistémica tras nefrolitotomía percutánea, se analizan una serie de parámetros bioquímicos, de hemograma y de coagulación previos al tratamiento (T0) y a las 24 horas del mismo (T3): tiempo de Quick, creatinina, hematocrito, recuento leucocitario, recuento plaquetario, niveles de CPK y de LDH, cuyos resultados se detallan en la Tabla 22.

El tiempo de Quick (TQ) o tiempo de protrombina mide el tiempo en el que la protrombina se convierte en trombina y permite conocer el estado del mecanismo extrínseco de la coagulación. Basalmente, los pacientes que son candidatos a LEOC presentan un TQ inferior que los que van a ser sometidos a NLP (87% frente a 94%,

p=0,001). Tras el tratamiento con NLP, la coagulación de los pacientes a las 24 horas de la intervención desciende con respecto al valor basal con diferencias estadísticamente significativas (T0: 94% frente a T3: 86%, p=0,000). En cambio, no se aprecian cambios en el TQ de los pacientes tratados mediante LEOC.

Tabla 22. Parámetros bioquímicos y del hemograma de los pacientes de la serie, y en cada grupo de tratamiento, antes de tratamiento (T0) y 24 horas después (T3).

	T0	T3	p
TQ %			
Serie completa	90 ± 10	87 ± 11	0,007*
LEOC	87 ± 9	88 ± 10	0,236
NLP	94 ± 9	86 ± 13	0,000*
p vs LEOC	0,001*	0,384	
Creatinina mg/dL			
Serie completa	0,96 ± 0,36	0,99 ± 0,35	0,087
LEOC	0,85 ± 0,17	0,88 ± 0,14	0,124
NLP	1,09 ± 0,48	1,15 ± 0,46	0,243
p vs LEOC	0,001*	0,000*	
Hematocrito %			
Serie completa	41,6 ± 4,4	38,4 ± 4,9	0,000*
LEOC	42,3 ± 4,3	40,8 ± 4,1	0,000*
NLP	40,9 ± 4,5	35,5 ± 4,3	0,000*
p vs LEOC	0,131	0,000*	
Leucocitos/μL			
Serie completa	5849 ± 1738	6335 ± 2531	0,048*
LEOC	5680 ± 1697	5633 ± 1553	0,852
NLP	6060 ± 1788	7212 ± 3189	0,011*
p vs LEOC	0,305	0,003*	
Plaquetas/μL			
Serie completa	235533 ± 67161	219500 ± 64813	0,000*
LEOC	234480 ± 74736	226280 ± 70242	0,001*
NLP	236850 ± 57207	211025 ± 57049	0,000*
p vs LEOC	0,869	0,270	
CPK UI/L			
Serie completa	85 [63, 114]	86 [62, 126]	0,045*
LEOC	99 [71, 129]	90 [72,136]	0,004*
NLP	75 [59, 97]	75 [55, 113]	0,925
p vs LEOC	0,005*	0,169	
LDH UI/L			
Serie completa	218 ± 46	212 ± 45	0,110
LEOC	234 ± 44	226 ± 40	0,071
NLP	198 ± 40	195 ± 47	0,618
p vs LEOC	0,000*	0,001*	

*p<0,05. Los datos se presentan como media ± DE o mediana [p25, p75] para las variables cuantitativas y porcentaje para las variables categóricas. TQ: tiempo de Quick

Los pacientes que van a ser sometidos a NLP tienen una concentración media de creatinina plasmática superior a los que son candidatos a LEOC (1,09 frente a 0,85 mg/dL, $p=0,001$). Sin embargo, no se aprecian cambios significativos en las cifras de creatinina tras la aplicación de ambos tratamientos.

Aunque basalmente el hematocrito es similar en los 2 grupos, a las 24 horas desciende en ambos, siendo este descenso más acusado en los casos sometidos a NLP (-1,5% en LEOC y -5,4% en NLP, $p=0,000$).

El recuento leucocitario aumenta tras la intervención quirúrgica NLP (T0: 6060 leucocitos/ μ L frente a T3: 7212 leucocitos/ μ L, $p=0,011$), pero se mantiene en cifras de normalidad según los valores de referencia del laboratorio. No aprecian cambios en el recuento leucocitario a las 24 horas de realizar la LEOC. Aunque se han encontrado diferencias significativas en el recuento plaquetario tras la realización de ambos procedimientos ($p=0,001$ para LEOC y $p=0,000$ para NLP), este parámetro se encontró siempre dentro de los valores de normalidad del laboratorio.

Basalmente, los candidatos a LEOC presentaban niveles de CPK discretamente superiores al grupo NLP (99 UI/L frente a 75 UI/L, $p=0,005$). Esta diferencia no se aprecia en la determinación a las 24 horas ($p=0,169$).

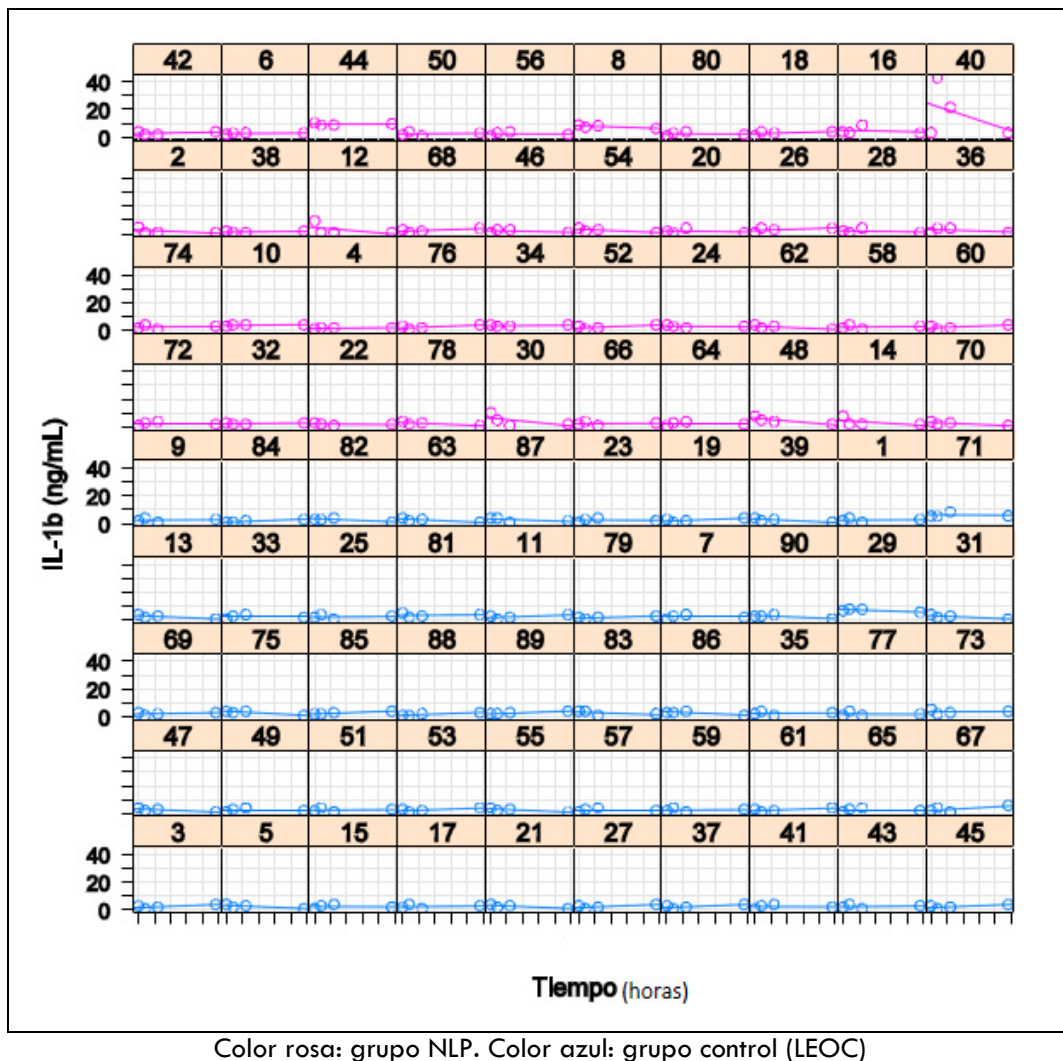
El efecto del tratamiento con LEOC o NLP no modificó los valores séricos de LDH, aunque los pacientes del grupo LEOC presentaban cifras significativamente superiores a los del grupo NLP tanto basalmente (234 UI/L frente a 198 UI/L, $p=0,000$) como a las 24 horas (226 UI/L frente a 195 UI/L, $p=0,001$).

Para determinar la respuesta inflamatoria sistémica y el daño tisular producido por la nefrolitotomía percutánea se determinaron las citoquinas IL-1 β , TNF- α e IL-6, así como la

proteína de fase aguda PCR, basalmente (T0), a las 2 horas (T1), a las 6 horas (T2) y a las 24 horas del mismo (T3).

Los perfiles individuales de la IL-1 β tras NLP son similares a los del grupo control sometido a LEOC, tal y como se observa en la Figura 27.

Figura 27. Perfiles individuales de IL-1 β en los 2 grupos de tratamiento.



No se aprecian diferencias significativas en los niveles de IL-1 β entre los distintos tratamientos en cada uno de los momentos del análisis. Sus valores de especifican en la Tabla 23.

Tabla 23. Valores de IL-1 β en los pacientes de la serie, y en cada uno de los grupos de tratamiento, a lo largo del tiempo.

	TO	T1	T2	T3	p
IL-1β ng/mL					
Serie completa	3,1 \pm 2,1	3,2 \pm 4,5	3,0 \pm 2,6	2,7 \pm 1,5	0,763
LEOC	2,8 \pm 1,4	2,7 \pm 1,4	2,7 \pm 1,6	2,7 \pm 1,3	0,861
NLP	3,5 \pm 2,7	3,9 \pm 6,5	3,4 \pm 3,5	2,7 \pm 1,7	0,653
p vs LEOC	0,085	0,206	0,207	0,932	

*p<0,05. Los datos se presentan como media \pm DE.

T0: pre-tratamiento. T1, T2 y T3: 2, 6 y 24 horas post-tratamiento

Los resultados del análisis de efectos mixtos realizado para evaluar la relación entre los niveles de IL-1 β y el tratamiento de la litiasis renal empleado, a lo largo del tiempo, muestran que existe una leve diferencia significativa en los niveles de IL-1 β en función del grupo de tratamiento recibido (p=0,036), mientras que no se aprecia que estos niveles se modifiquen en función del tiempo, ni dentro de cada tratamiento recibido a lo largo del tiempo. Estos resultados se pormenorizan en la Tabla 24.

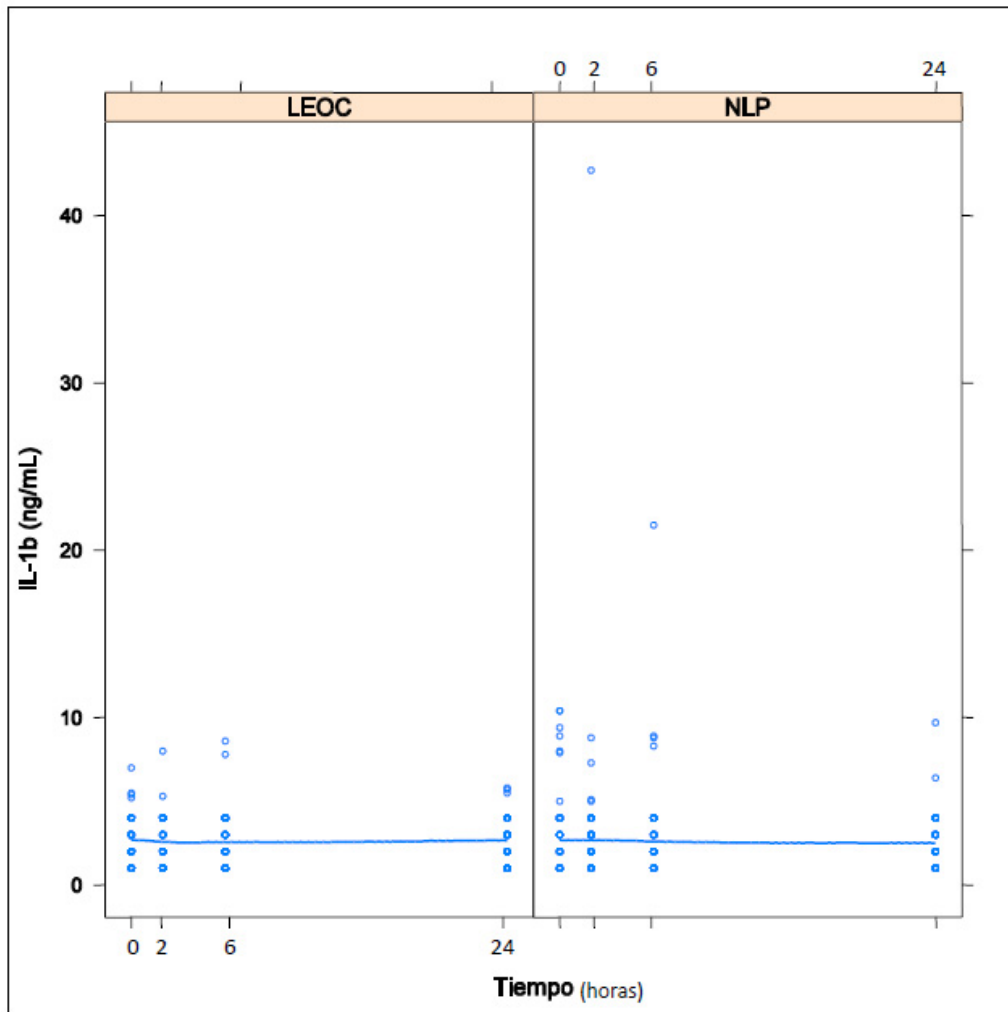
La evolución en el tiempo de los niveles de IL-1 β en cada uno de los grupos de tratamiento se perfila en la Figura 28.

Tabla 24. Resultados del análisis de efectos mixtos en el que se evalúa la relación entre los niveles de IL-1 β y el tratamiento de la litiasis renal, a lo largo del tiempo.

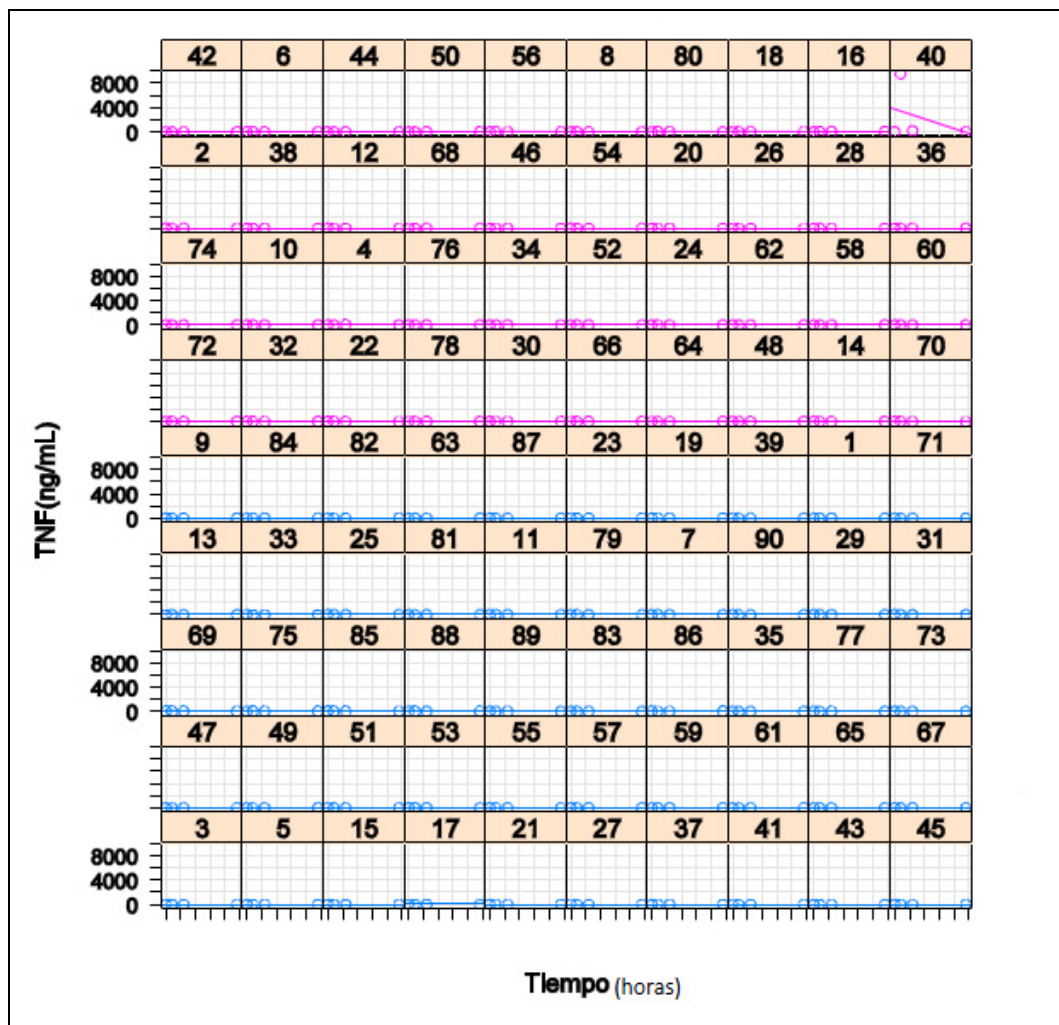
	Valor	Error estándar	GL	t	p
Intercepto	2,7217333	0,3109405	268	8,753229	0,0000
Tiempo	-0,0009667	0,0183329	268	-0,052728	0,9580
Tratamiento 0: LEOC 1: NLP	0,9948917	0,4664107	88	2,133081	0,0357*
Interacción Tiempo - tratamiento	-0,0397833	0,0274994	268	-1,446699	0,1491

*p<0,05. GL: grados de libertad. t: t-Student. p: significación estadística

Figura 28. Evolución de los valores de IL-1 β en el tiempo, en los 2 grupos de tratamiento.



Los perfiles individuales de TNF- α son similares en ambos grupos de tratamiento y se dibujan en la Figura 29. Al igual que en el caso de la IL-1 β , llama la atención la elevación del valor basal del caso número 40, que pertenece al grupo NLP. Revisada su historia clínica, se trataba un paciente con una litiasis coraliforme infecciosa por *Proteus spp.*, patología infecciosa e inflamatoria crónica que podría justificar estos niveles basales, pese a estar el paciente afebril en el momento de la intervención.

Figura 29. Perfiles individuales de TNF- α en los 2 grupos de tratamiento.

Color rosa: grupo NLP. Color azul: grupo control (LEOC)

Los valores de TNF- α en los distintos tiempos de análisis y en los distintos grupos se detallan en la Tabla 25. No se aprecian diferencias significativas entre los pacientes tratados con NLP o LEOC en estos tiempos, ni en cada uno de los grupos de tratamiento a lo largo del tiempo.

Tabla 25. Valores de TNF- α en los pacientes de la serie, y en cada uno de los grupos de tratamiento, a lo largo del tiempo.

	T0	T1	T2	T3	p
TNF-α ng/mL					
Serie completa	8,7 [7.0, 11.9]	9,0 [7.3, 12.7]	8,8 [7.2, 12.3]	9,1 [7.5, 11.9]	0,418
LEOC	8,7 [7.1, 11.1]	8,7 [7.4, 10.9]	8,8 [7.6, 10.9]	8,9 [7.5, 11.6]	0,084
NLP	9,0 [6.7, 13.9]	9,8 [7.4, 10.9]	9,1 [7.1, 15.1]	9,5 [8.0, 13.5]	0,697
p vs LEOC	0,503	0,211	0,537	0,225	

*p<0,05. Los datos se presentan como mediana [p25, p75].

T0: pre-tratamiento. T1, T2 y T3: 2, 6 y 24 horas post-tratamiento

En el análisis de efectos mixtos tampoco se hallaron diferencias en la relación de los niveles de TNF- α entre los dos tipos de tratamiento de la litiasis renal realizados, ni en los diferentes tiempos considerados, ni en la evolución a lo largo del tiempo de los valores de TNF- α entre los tratamientos recibidos. Los resultados se especifican en la Tabla 26.

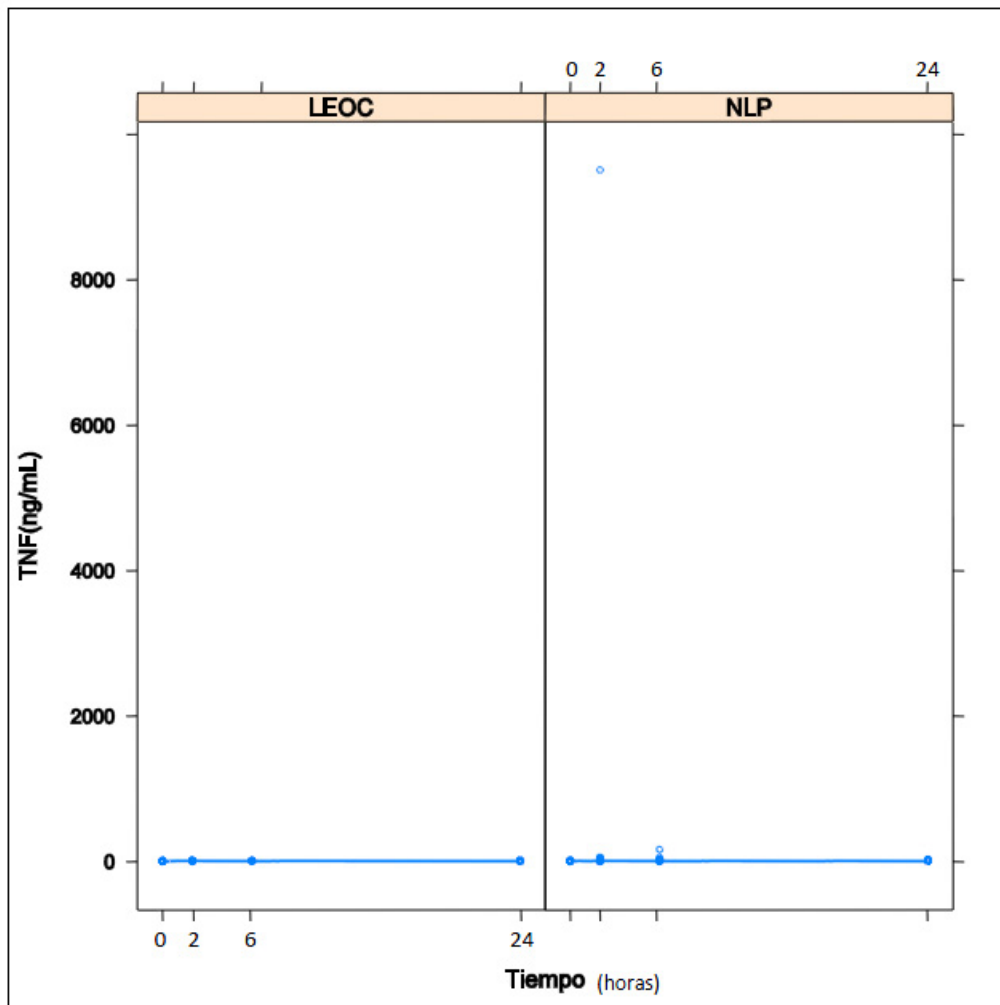
Tabla 26. Resultados del análisis de efectos mixtos en el que se evalúa la relación entre los niveles de TNF- α y el tratamiento de la litiasis renal, a lo largo del tiempo.

	Valor	Error estándar	GL	t	p
Intercepto	9,55951	46,69931	268	0,2047035	0,8380
Tiempo	0,01231	3,71796	268	0,0033113	0,9974
Tratamiento 0: LEOC 1: NLP	94,81470	70,04897	88	1,3535488	0,1793
Interacción Tiempo - tratamiento	-3,99823	5,57694	268	-0,7169220	0,4740

*p<0,05. GL: grados de libertad. t: t-Student. p: significación estadística

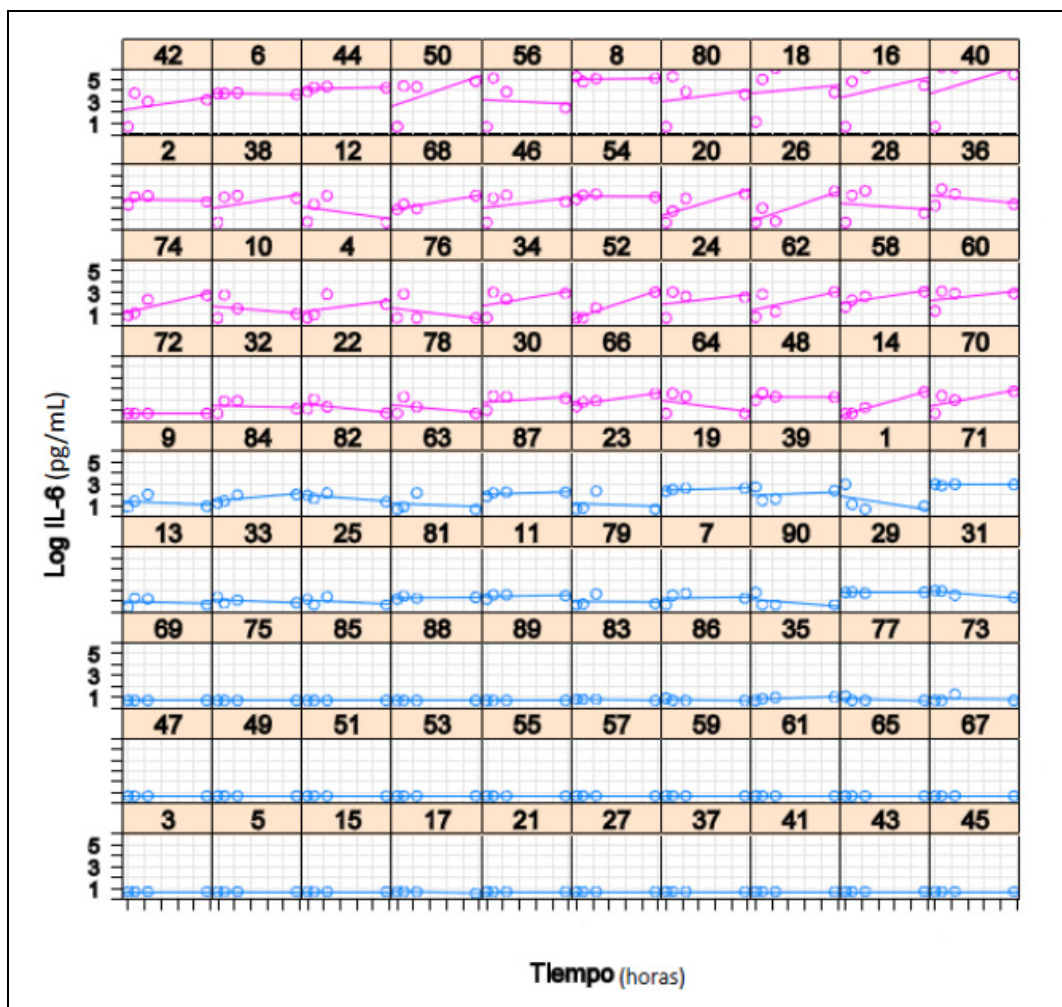
La evolución en el tiempo de los niveles de TNF- α en cada uno de los grupos de tratamiento se perfila en la Figura 30.

Figura 30. Evolución de los valores de TNF- α en el tiempo, en los 2 grupos de tratamiento.



Los perfiles de IL-6 en cada uno de los individuos del estudio, en función del tratamiento recibido, se dibujan en la Figura 31, y sus niveles séricos en las distintas determinaciones se detallan en la Tabla 27.

Figura 31. Perfiles individuales de IL-6 en los 2 grupos de tratamiento.



Color rosa: grupo NLP. Color azul: grupo control (LEOC)

Tabla 27. Valores de IL-6 en los pacientes de la serie, y en cada uno de los grupos de tratamiento, a lo largo del tiempo.

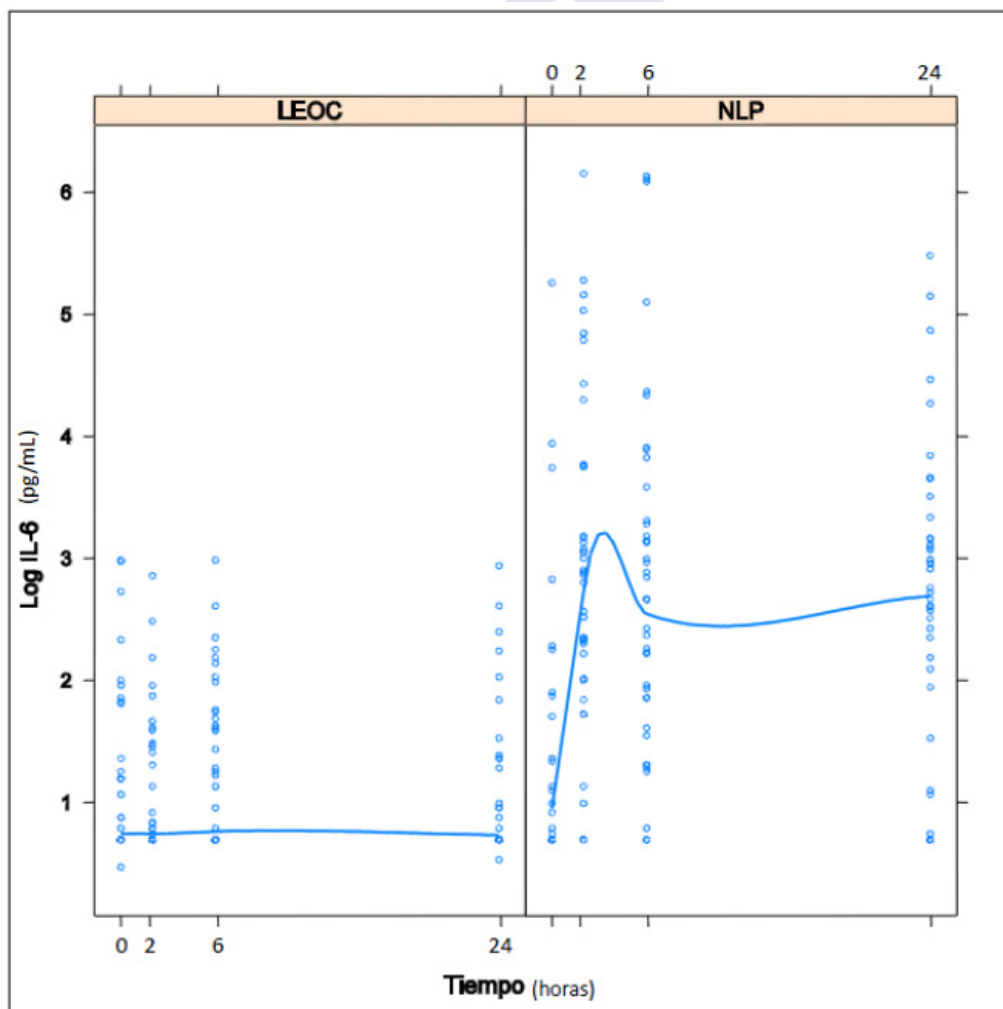
	TO	T1	T2	T3	p
IL-6 pg/mL					
Serie completa	2 [2, 3.3]	4,3 [2, 16.6]	4,9 [2, 14.3]	2,8 [2, 14.6]	0,000*
LEOC	2 [2, 3.3]	2 [2, 3.7]	2 [2, 5]	2 [2, 2.6]	0,059
NLP	2 [2, 3.8]	17,8 [8.4, 42.7]	15,8 [6.4, 31.7]	15,5 [7.6, 25.9]	0,000*
p vs LEOC	0,433	0,000*	0,000*	0,000*	

*p<0,05. Los datos se presentan como mediana [p25, p75].

T0: pre-tratamiento. T1, T2 y T3: 2, 6 y 24 horas post-tratamiento

No se encuentran diferencias en los niveles basales de IL-6 entre los grupos de tratamiento. Se produce un pico de IL-6 entre las 2 y las 6 horas de la NLP (valores medianos entre 15,8 y 17,8 pg/mL), para posteriormente mantenerse a las 24 horas (mediana 15,5 pg/mL). En cambio, la concentración sérica de IL-6 de los pacientes sometidos a LEOC no experimenta variación en las distintas determinaciones post-tratamiento con respecto a la basal. La evolución a lo largo del tiempo en ambos grupos se dibuja en la Figura 32.

Figura 32. Evolución de los valores de IL-6 en el tiempo, en los 2 grupos de tratamiento.



La distinta evolución de las curvas de IL-6 a lo largo del tiempo y entre los 2 grupos, obtenidas en la Figura 32 se confirma al aplicar un modelo de efectos mixtos. Según este modelo, se encuentran diferencias en la evolución de los niveles de IL-6 a lo largo del tiempo ($p=0,045$), y entre los 2 tipos de tratamiento de la litiasis renal ($p=0,000$). La evolución de la concentración sérica de IL-6 es también distinta a lo largo del tiempo entre los dos tratamientos ($p=0,000$).

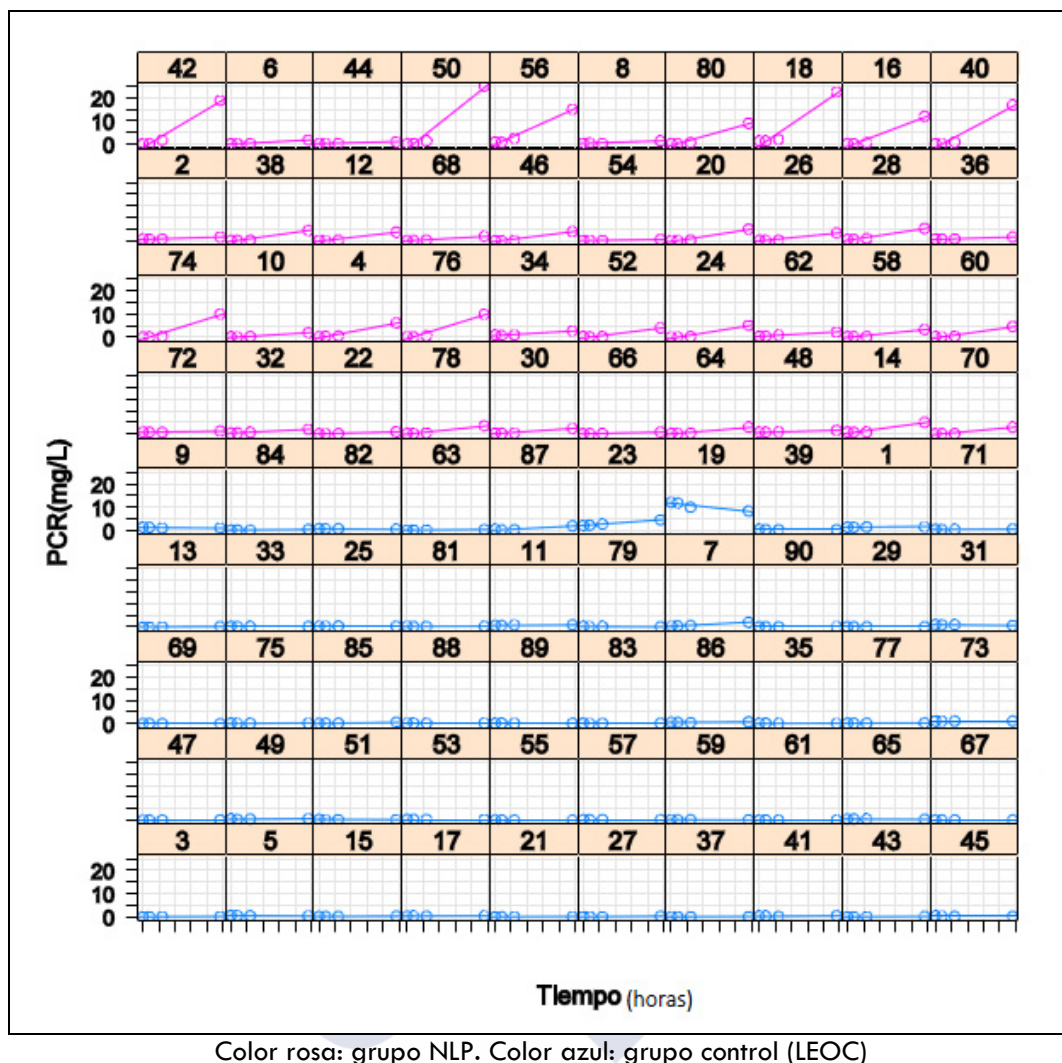
Tabla 28. Resultados del análisis de efectos mixtos en el que se evalúa la relación entre los niveles de IL-6 y el tratamiento de la litiasis renal, a lo largo del tiempo.

	Valor	Error estándar	DF	t	p
Intercepto	1,040448	0,0949178	264	10,961570	0,0000
Tiempo	-0,493280	0,4025132	264	-1,225500	0,2215
Tiempo²	-0,808932	0,4011714	264	-2,016426	0,0448*
Tiempo³	-0,600443	0,4011714	264	-1,496723	0,1357
Tratamiento 0: LEOC 1: NLP	1,378374	0,1575551	88	8,748517	0,0000*
Interacción Tiempo - tratamiento	5,290744	1,4154282	264	3,737910	0,0002*
Interacción Tiempo² - tratamiento	-8,041393	1,4145709	264	-5,684687	0,0000*
Interacción Tiempo³ - tratamiento	8,646872	1,4145709	264	6,112717	0,0000*

* $p < 0,05$. GL: grados de libertad. t: t-Student. p: significación estadística.
Se ajustó un modelo polinómico de grado 3 para la variable Tiempo.

Los niveles séricos de PCR en cada uno de los individuos de la serie se explican en la Figura 33. Aparentemente, la concentración sérica de PCR es mayor en los pacientes del grupo NLP, fundamentalmente a expensas de la determinación a las 24 horas de la cirugía.

Figura 33. Perfiles individuales de PCR en los 2 grupos de tratamiento.



Los valores basales de PCR son similares en ambos grupos y a las 2 horas de la intervención. Sin embargo, ésta comienza a aumentar a las 6 horas (mediana de 0,4 mg/L en el grupo NLP) y alcanza su pico sérico a las 24 horas (mediana de 3,4 mg/L en el grupo NLP). Los niveles de PCR cambian a lo largo del tiempo tanto dentro del grupo LEOC ($p=0,000$) como del grupo NLP ($p=0,000$). Sin embargo, los valores son siempre mayores en el grupo sometido a cirugía percutánea, siendo estas diferencias significativas a las 6 horas ($p=0,001$) y a las 24 horas ($p=0,000$). Estos resultados se expresan en la Tabla 29 y se dibujan en la Figura 34.

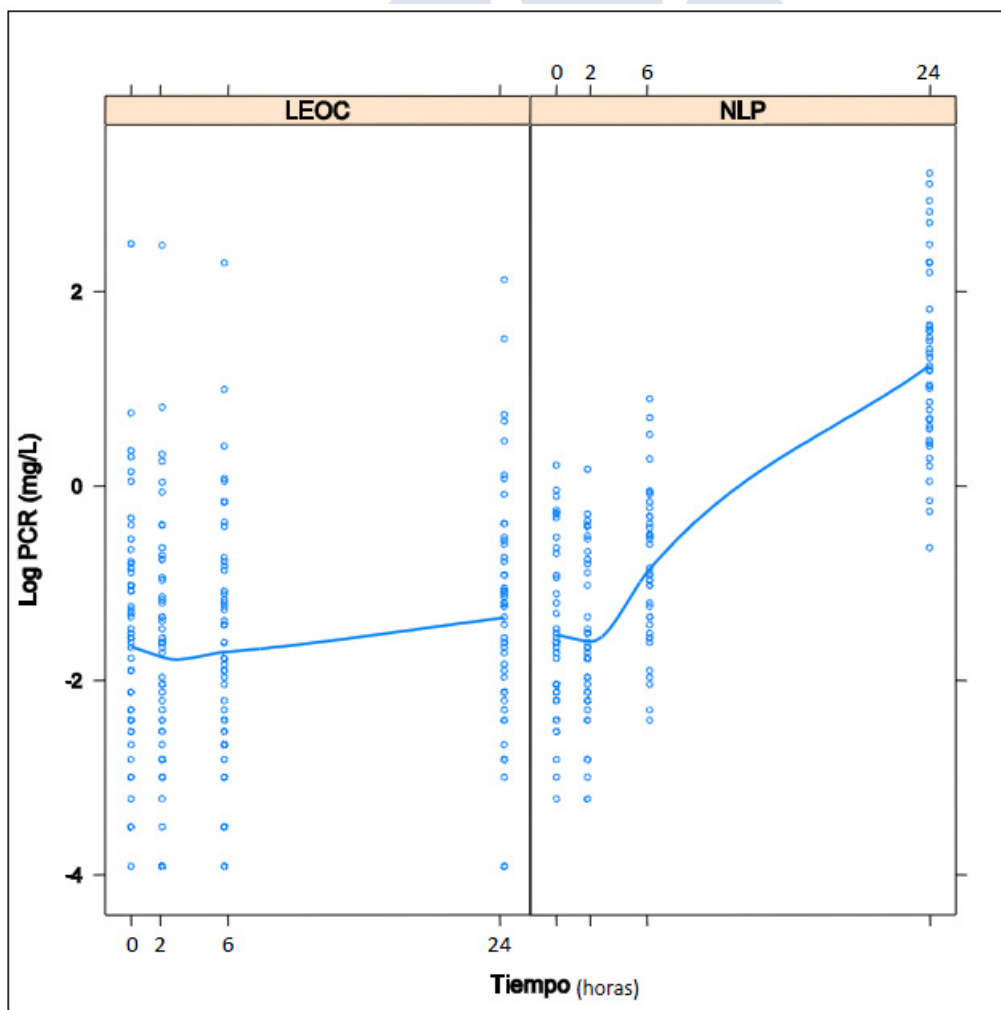
Tabla 29. Valores de PCR en los pacientes de la serie, y en cada uno de los grupos de tratamiento, a lo largo del tiempo.

	TO	T1	T2	T3	p
PCR mg/L					
Serie completa	0,2 [0.1, 0.4]	0,2 [0.1, 0.5]	0,3 [0.1, 0.6]	0,9 [0.2, 3.4]	0,000*
LEOC	0,2 [0.1, 0.4]	0,2 [0.1, 0.4]	0,2 [0.1, 0.4]	0,3 [0.1, 0.6]	0,000*
NLP	0,2 [0.1, 0.5]	0,2 [0.1, 0.5]	0,4 [0.2, 0.7]	3,4 [1.8, 5.7]	0,000*
p vs LEOC	0,691	0,664	0,001*	0,000*	

*p<0,05. Los datos se presentan como mediana [p25, p75].

TO: pre-tratamiento. T1, T2 y T3: 2, 6 y 24 horas post-tratamiento

Figura 34. Evolución de los valores de PCR en el tiempo, en los 2 grupos de tratamiento.



Los resultados del análisis de efectos mixtos diseñado para evaluar la relación entre los niveles de PCR y el tratamiento de la litiasis renal, a lo largo del tiempo, se pormenorizan en la Tabla 30.

Tabla 30. Resultados del análisis de efectos mixtos en el que se evalúa la relación entre los niveles de PCR y el tratamiento de la litiasis renal, a lo largo del tiempo.

	Valor	Error estándar	GL	t	p
Intercepto	-1,545072	0,1456603	264	-10,607364	0,0000
Tiempo	2,622126	0,9821462	264	2,669792	0,0081*
Tiempo²	0,857588	0,1404922	264	6,104171	0,0000*
Tiempo³	-0,612352	0,1404922	264	-4,358619	0,0000*
Tratamiento 0: LEOC 1: NLP	0,878737	0,2195016	88	4,003327	0,0001*
Interacción Tiempo - tratamiento	19,277266	1,5263746	264	12,629446	0,0000*
Interacción Tiempo² - tratamiento	-0,643038	0,4515030	264	-1,424217	0,1556
Interacción Tiempo³ - tratamiento	-1,708649	0,4515030	264	-3,784359	0,0002*

* $p < 0,05$. GL: grados de libertad. t: t-Student. p: significación estadística.
Se ajustó un modelo polinómico de grado 3 para la variable Tiempo.

Según estos resultados, existen diferencias en los niveles de PCR a lo largo del tiempo ($p=0,000$) y entre los dos tratamientos realizados ($p=0,0001$). Además, estas diferencias son distintas a lo largo del tiempo, en función del tratamiento recibido ($p=0,000$).

6.2.2. RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES SÉRICOS DE CITOQUINAS Y PROTEÍNAS DE FASE AGUDA CON EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES POST-NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA

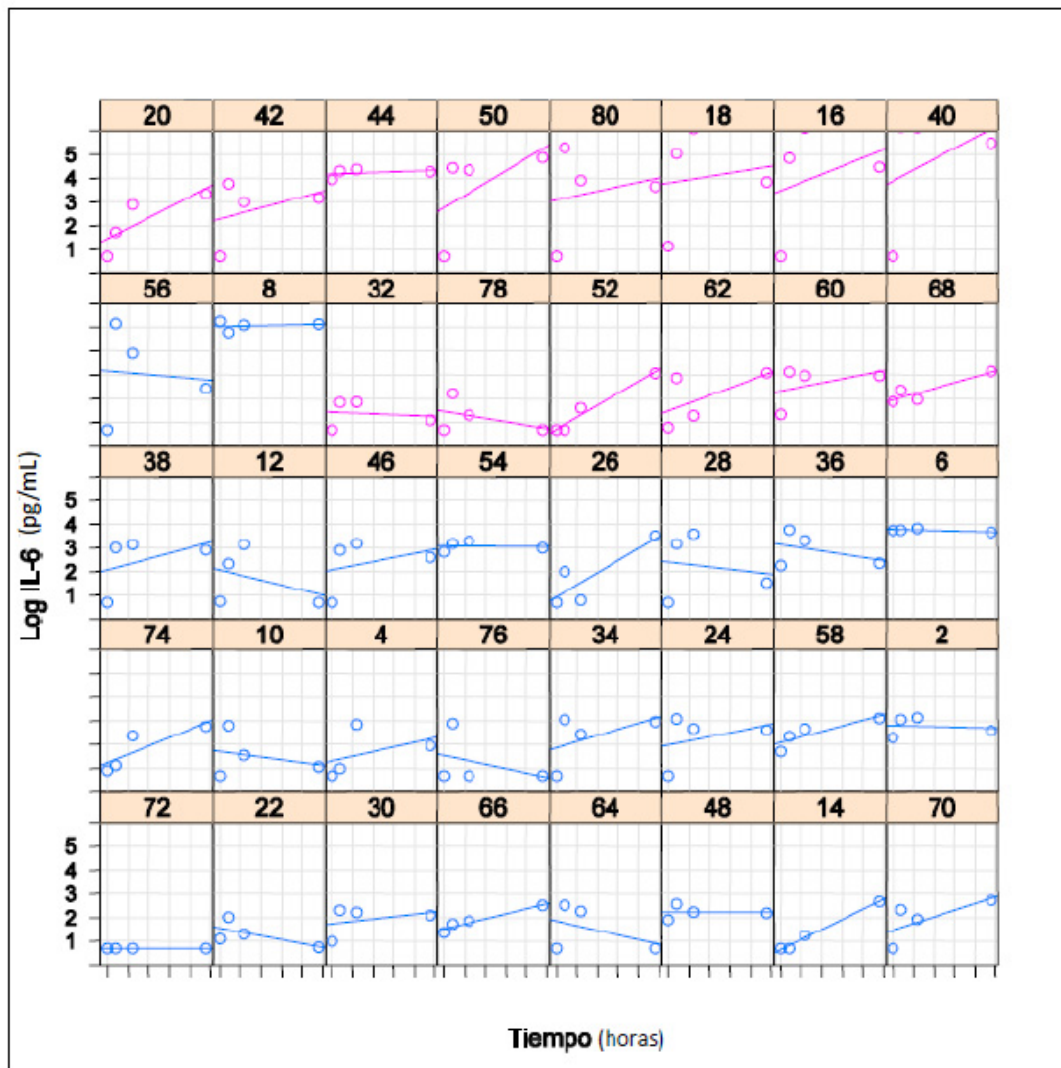
Dentro del grupo sometido a nefrolitotomía percutánea, se analizó si los pacientes que sufrieron algún tipo de complicación quirúrgica presentaron niveles de citoquinas y proteínas de fase aguda distintos a los que no se complicaron. Para este subanálisis se seleccionaron sólo IL-6 y PCR, dado que éstos fueron los únicos parámetros que modificaron sus niveles a lo largo del tiempo dentro del grupo de tratamiento en las observaciones previas.

Los perfiles individuales de IL-6 en el grupo NLP son, aparentemente, distintos en función de si el paciente se complica o no, tal y como se dibuja en la Figura 35. La Tabla 31 detalla los valores medianos de IL-6 en cada determinación en función de la existencia o no de complicaciones postoperatorias.

En esta tabla se aprecia que no existen diferencias basales, ni a las 2 y 6 horas, en la concentración sérica de IL-6 en función de la existencia o no de complicaciones. Sin embargo, en la determinación a las 24 horas sí se encuentran diferencias significativas en función del desarrollo de complicaciones (mediana en el grupo de no complicados: 12,7 pg/mL, frente a mediana en el grupo con complicaciones de 25,9 pg/mL, $p=0,001$).

Cuando analizamos (Tabla 32) los niveles de IL-6, se observan diferencias entre los pacientes que sufren o no complicación quirúrgica, casi alcanzando la significación estadística ($p=0,0578$). Se confirman las diferencias en los niveles de IL-6 a lo largo del tiempo ($p=0,000$), tal y como se describió previamente. Además, los valores de IL-6 son distintos a lo largo del tiempo, en función de si aparece o no una complicación ($p=0,0403$).

Figura 35. Perfiles individuales de IL-6 en los pacientes sometidos a nefrolitotomía percutánea, en función del desarrollo o no de complicaciones.



Color rosa: pacientes con complicación
Color azul: pacientes sin complicación

Tabla 31. Valores de IL-6 en los pacientes sometidos a nefrolitotomía percutánea, a lo largo del tiempo, en función del desarrollo o no de complicaciones postoperatorias.

	T0	T1	T2	T3	p
IL-6 pg/mL					
No complicaciones	2,0 [2.0, 5.5]	14,7 [7.5, 21.7]	12,8 [6.4, 24.1]	12,7 [4.6, 18.4]	0,000*
Complicaciones	2,0 [2.0, 3.1]	33,1 [9.2, 127.0]	19,7 [6.4, 78.7]	25,9 [21.5, 71.5]	0,000*
p	0,528	0,123	0,180	0,001*	

*p<0,05. Los datos se presentan como mediana [p25, p75].

T0: pre-tratamiento. T1, T2 y T3: 2, 6 y 24 horas post-tratamiento

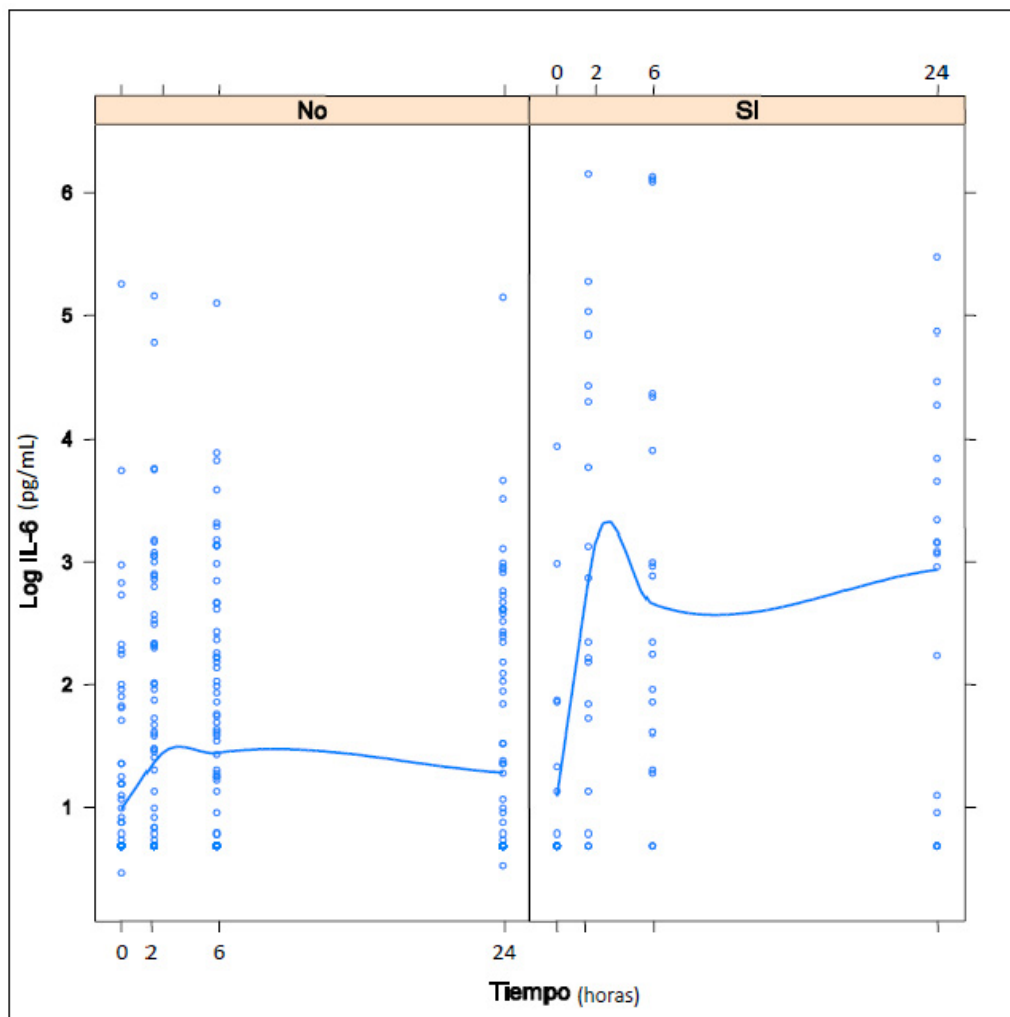
Tabla 32. Resultados del análisis de efectos mixtos en el que se evalúa la relación entre los niveles de IL-6 y el desarrollo de complicaciones tras nefrolitotomía percutánea, a lo largo del tiempo.

	Valor	Error estándar	GL	t	p
Intercepto	2,193678	0,1861989	114	11,781371	0,0000
Tiempo	1,786226	0,9028409	114	1,978450	0,0503
Tiempo²	-4,512250	0,9028409	114	-4,997835	0,0000*
Tiempo³	4,201255	0,9028409	114	4,653373	0,0000*
Complicaciones 0: No 1: Si	0,643266	0,3288404	38	1,956165	0,0578
Interacción Tiempo - complicaciones	4,034524	1,9446129	114	2,074718	0,0403*
Interacción Tiempo² - complicaciones	-3,965621	1,9446129	114	-2,039285	0,0437*
Interacción Tiempo³ - complicaciones	3,322946	1,9446129	114	1,708796	0,0902

*p<0,05. GL: grados de libertad. t: t-Student. p: significación estadística.
Se ajustó un modelo polinómico de grado 3 para la variable Tiempo.

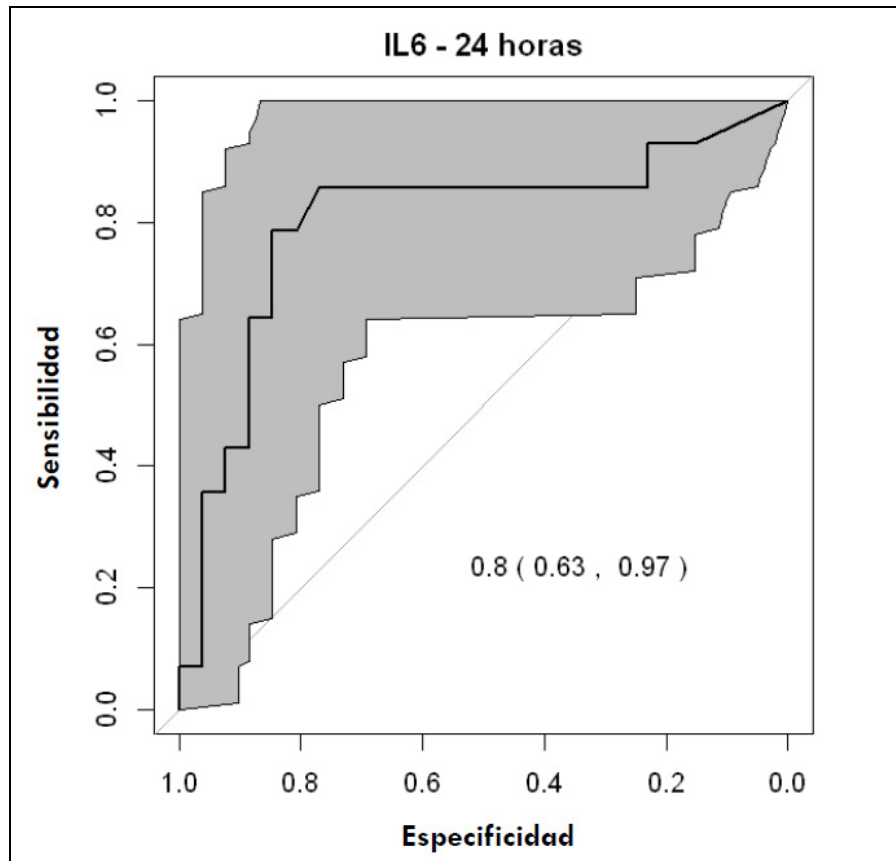
Todos estos resultados se visualizan gráficamente en la Figura 36, donde se describe la evolución de los valores de IL-6 en el tiempo, en función del desarrollo o no de complicaciones, en el grupo sometido a nefrolitotomía percutánea. Se observa que ambos grupos presentan un aumento de IL-6 inicial, cuyo pico se encuentra entre las 2 y 6 horas, para posteriormente mantenerse en el tiempo hasta la determinación de las 24 horas. Gráficamente se comprueba que, aunque los niveles de IL-6 aumentan en ambos grupos, este aumento es sensiblemente mayor en el grupo de pacientes que sufren complicación post-NLP.

Figura 36. Evolución de los valores de IL-6 en el tiempo, en función del desarrollo o no de complicaciones, de los pacientes sometidos a nefrolitotomía percutánea.



La utilidad diagnóstica de la determinación de IL-6 a las 24 horas para predecir el desarrollo de complicaciones post-NLP se evaluó mediante curvas ROC y área bajo la curva (AUC), y se refleja en la Figura 37. Según este análisis, los niveles de IL-6 a las 24 horas de la intervención tienen un AUC de 0,801, lo que indica una buena capacidad para predecir la aparición de complicaciones.

Figura 37. Curva ROC (Intervalo de confianza al 95%) que muestra la capacidad predictiva de la IL-6 a las 24 horas de la NLP para el diagnóstico de complicaciones postoperatorias.



Utilizando el criterio de Youden, el punto de corte óptimo de IL-6 a las 24 horas de la NLP para el diagnóstico de complicaciones postoperatorias es de 20,7 pg/mL. Con este valor se tiene una sensibilidad del 78,6%, especificidad del 84,6%, valor predictivo positivo del 73,3% y valor predictivo negativo del 88,0%. La sensibilidad y especificidad para distintos puntos de corte de IL-6 a las 24 horas de la NLP se detallan en la Tabla 33.

Tabla 33. Sensibilidad y especificidad para diferentes valores de IL-6 (pg/mL) a las 24 horas de la nefrolitotomía percutánea para el diagnóstico de complicaciones postoperatorias.

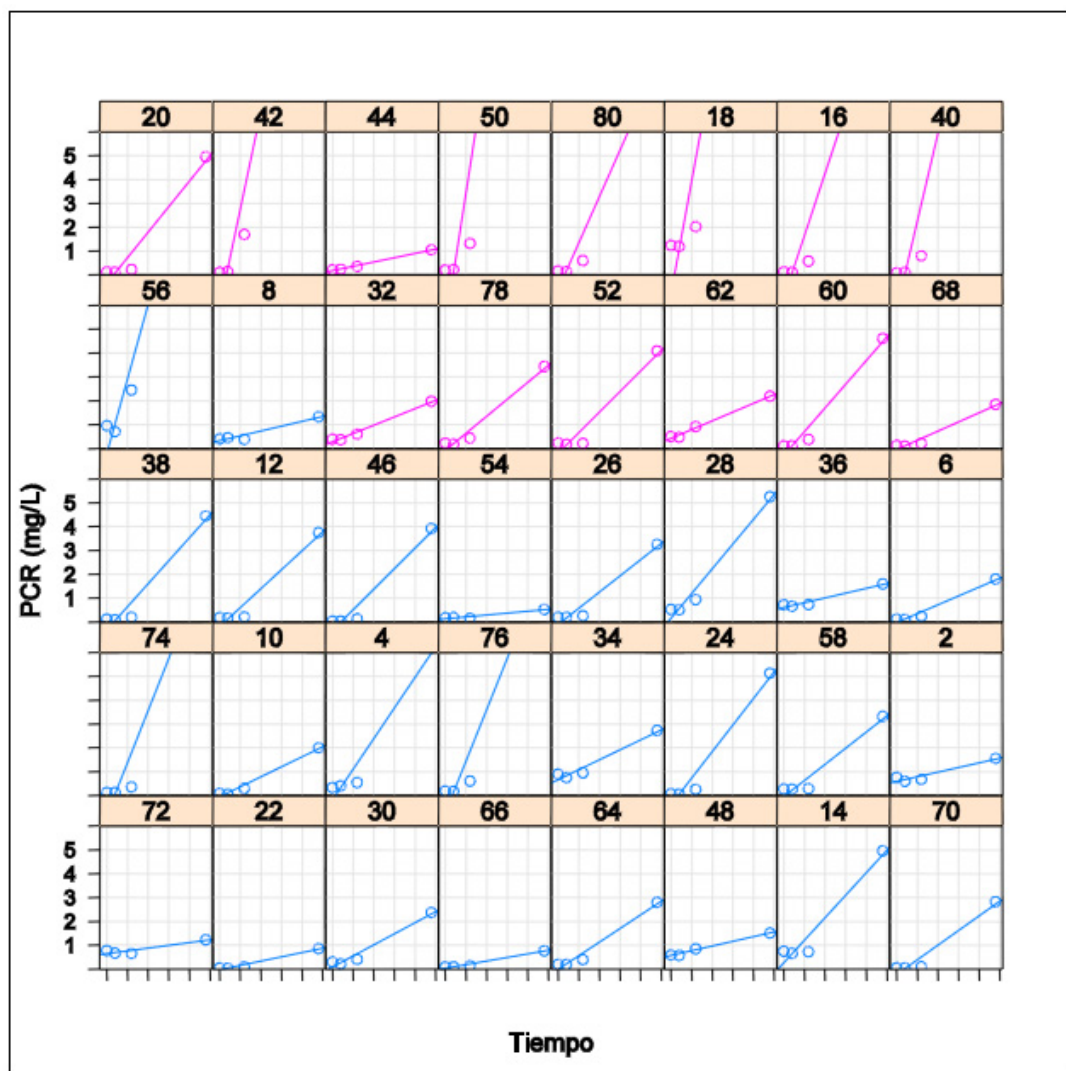
	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)
5	85,7 (71,4 - 100)	26,9 (11,5 - 46,1)
10	85,7 (71,4 - 100)	38,5 (19,2 - 57,7)
15	85,7 (71,4 - 100)	65,4 (46,1 - 80,8)
20	78,6 (57,1 - 100)	84,6 (69,2 - 96,1)
25	50 (21,4 - 78,6)	88,5 (76,9 - 100)
30	42,9 (21,4 - 71,4)	88,5 (76,9 - 100)
50	28,6 (7,1 - 50)	96,1 (88,4 - 100)

Los valores se expresan en porcentaje
IC95%: intervalo de confianza al 95%

En el caso de los perfiles individuales de la PCR (Figura 38), se aprecia también que los pacientes que tienen alguna complicación postoperatoria tienen unos valores de PCR séricos aparentemente superiores.

En la Tabla 34 se pormenorizan los valores medianos de PCR en las distintas determinaciones, en función de si se desarrolla o no una complicación postoperatoria. Los valores medianos de PCR son similares tanto basalmente, como a las 2 y 6 horas en ambos subgrupos. Sin embargo, los pacientes con complicaciones tienen valores de PCR a las 24 horas significativamente superiores a los que no se complican (mediana no complicados: 2,8 mg/L frente a mediana complicados: 4,8 mg/L, $p=0,039$).

Figura 38. Perfiles individuales de PCR en los pacientes sometidos a nefrolitotomía percutánea, en función del desarrollo o no de complicaciones.



Color rosa: pacientes con complicación
 Color azul: pacientes sin complicación

Tabla 34. Valores de PCR en los pacientes sometidos a nefrolitotomía percutánea, a lo largo del tiempo, en función del desarrollo o no de complicaciones postoperatorias.

	T0	T1	T2	T3	p
PCR mg/L					
No complicaciones	0,2 [0.1, 0.6]	0,2 [0.1, 0.6]	0,4 [0.2, 0.7]	2,8 [1.6, 5.0]	0,000*
Complicaciones	0,2 [0.1, 0.2]	0,2 [0.1, 0.2]	0,6 [0.4, 0.9]	4,8 [2.2, 16.8]	0,000*
p	0,644	0,624	0,154	0,039*	

*p<0,05. Los datos se presentan como mediana [p25, p75].
 T0: pre-tratamiento. T1, T2 y T3: 2, 6 y 24 horas post-tratamiento

El análisis de efectos mixtos (Tabla 35) revela que no se encuentran diferencias en los niveles de PCR en conjunto, en función de si se sufre o no una complicación. Sin embargo, estos niveles son diferentes en el tiempo ($p=0,0000$) y su evolución es también distinta a lo largo del tiempo, en función del advenimiento o no de una complicación ($p=0,0169$).

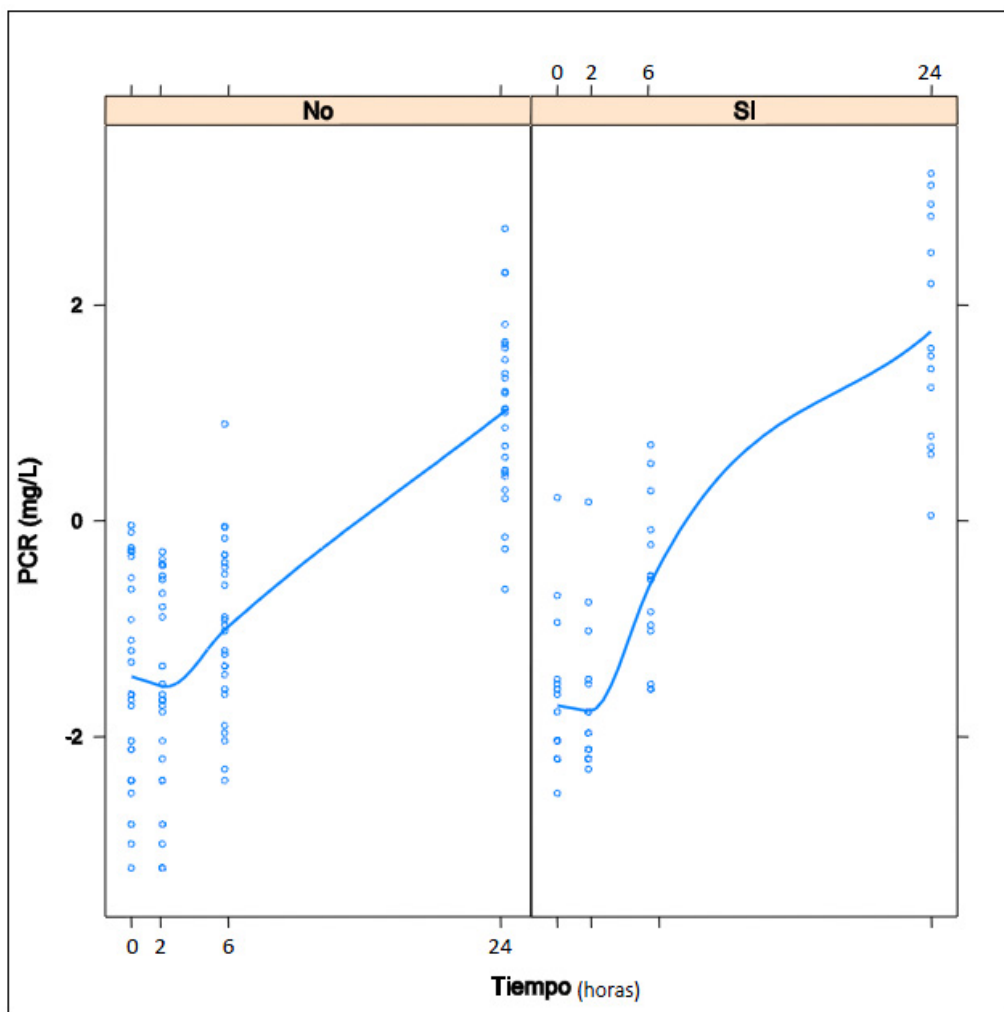
Tabla 35. Resultados del análisis de efectos mixtos en el que se evalúa la relación entre los niveles de PCR y el desarrollo de complicaciones tras nefrolitotomía percutánea, a lo largo del tiempo.

	Valor	Error estándar	GL	t	p
Intercepto	-0,750236	0,1338704	116	-5,604196	0,0000
Tiempo	13,131167	1,1962005	116	10,977397	0,0000*
Tiempo²	0,788654	0,3105085	116	2,539879	0,0124*
Complicaciones 0: No 1: Si	0,239718	0,2304316	38	1,040299	0,3048
Interacción Tiempo - complicaciones	4,195507	2,0955866	116	2,002068	0,0476*
Interacción Tiempo² - complicaciones	-1,844631	0,7607122	116	-2,424874	0,0169*

* $p < 0,05$. GL: grados de libertad. t: t-Student. p: significación estadística.
Se ajustó un modelo polinómico de grado 2 para la variable Tiempo.

Finalmente, estos resultados se visualizan gráficamente en la Figura 39, donde se describe la evolución de los valores de PCR en el tiempo, en función del desarrollo o no de complicaciones, en el grupo sometido a nefrolitotomía percutánea. Se observa que en ambos grupos el aumento de PCR se produce progresivamente a partir de las 6 horas, con pico a las 24 horas post-NLP. La curva que dibujan los niveles de PCR a lo largo del tiempo es distinta en función de si se complica o no el paciente.

Figura 39. Evolución de los valores de PCR en el tiempo, en función del desarrollo o no de complicaciones, de los pacientes sometidos a nefrolitotomía percutánea.



La capacidad predictiva de la determinación de PCR a las 24 horas para el diagnóstico de complicaciones post-NLP se evaluó también mediante curvas ROC y área bajo la curva (AUC), y se refleja en la Figura 40. Según este análisis, los niveles de PCR a las 24 horas de la intervención tienen un AUC de 0,701, lo que indica una capacidad predictiva satisfactoria.

Utilizando el criterio de Youden, el punto de corte óptimo de PCR a las 24 horas de la NLP para el diagnóstico de complicaciones postoperatorias es de 4,0 mg/L. Con este valor se tiene una sensibilidad del 64,3%, especificidad del 69,2%, valor predictivo

positivo del 52,9% y valor predictivo negativo del 78,3%. La sensibilidad y especificidad para los distintos puntos de corte de PCR a las 24 horas de la NLP se detallan en la Tabla 36.

Figura 40. Curva ROC (Intervalo de confianza al 95%) que muestra la capacidad predictiva de la PCR a las 24 horas de la NLP para el diagnóstico de complicaciones postoperatorias.

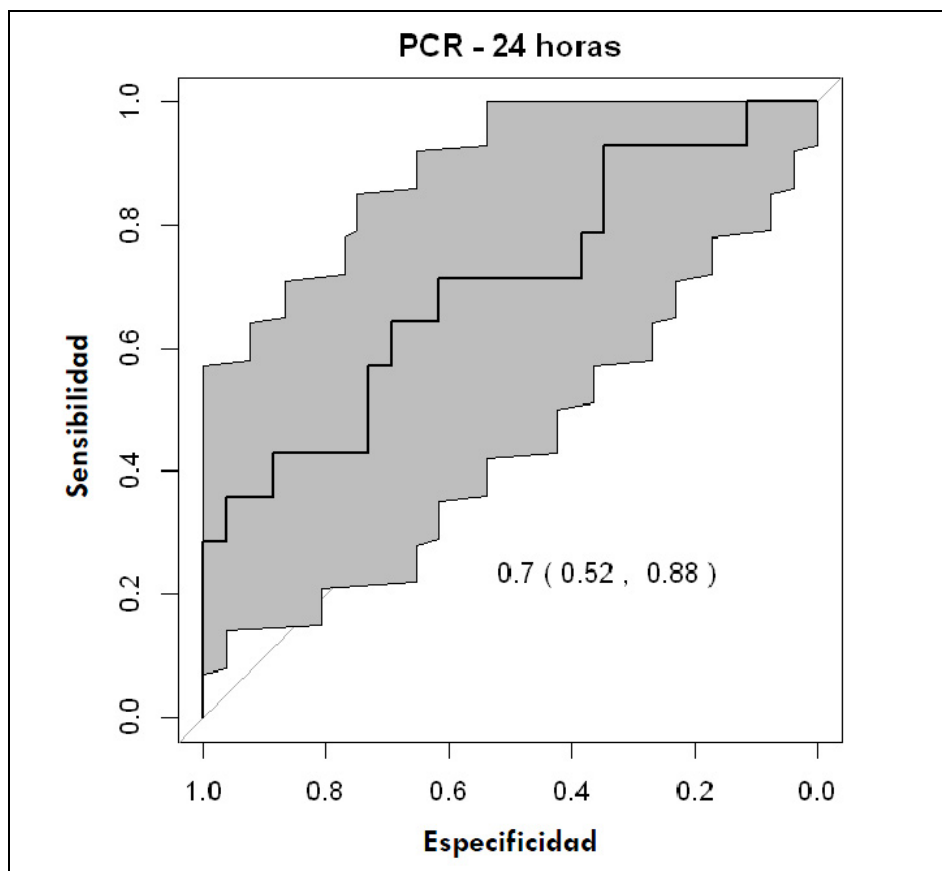


Tabla 36. Sensibilidad y especificidad de los distintos valores de PCR (mg/L) a las 24 horas de la nefrolitotomía percutánea para el diagnóstico de complicaciones postoperatorias.

	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)
1	100 (100 -100)	11,5 (0 - 25,1)
2	78,6 (53,4 - 100)	34,6 (19,2 - 53,9)
3	71,4 (42,9 – 92,9)	53,9 (34,6- 73,1)
4	64,3 (35,7 – 85,7)	69,2 (53,8 - 84,6)
5	42,9 (14,3 – 71,4)	76,9 (61,5 – 90,5)
10	35,7 (14,3 – 64,3)	92,3 (80,7 - 100)
15	28,6 (7,1 – 50)	96,1 (88,5 – 100)
20	14,3 (0 – 35,7)	100 (100 - 100)

Los valores se expresan en porcentaje
 IC95%: intervalo de confianza al 95%



6.3. CALIDAD DE VIDA Y NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA

Para conocer el impacto de la nefrolitotomía percutánea sobre la calidad de vida de los pacientes, éstos cumplimentaron basalmente y al tercer mes del tratamiento dos cuestionarios generales que evalúan la CVAS: el cuestionario SF-36 y el EuroQoL (EQ-5D). Los pacientes incluidos en este estudio son los mismos que participaron en el análisis del daño tisular y respuesta inflamatoria sistémica, con la excepción de 15 pacientes del grupo sometido a LEOC que, al no pertenecer al área sanitaria, no realizaron la visita del tercer mes a nuestro centro. Por tanto, nuestra serie queda finalmente conformada por 40 pacientes en el grupo NLP y 35 en el grupo LEOC.

6.3.1. EVALUACIÓN DEL IMPACTO DE LA ENFERMEDAD LITIÁSICA SOBRE LA CALIDAD DE VIDA

Para analizar el impacto de la enfermedad litiásica sobre la calidad de vida estudiamos la calidad de vida basal del conjunto de pacientes con litiasis renal de la serie (n=75) mediante el cuestionario SF-36. Los resultados de los distintos dominios y componentes sumario se expresan estandarizados y normalizados para población española, ajustada por edad y sexo.

En la Tabla 37 y su diagrama de cajas se pormenorizan los resultados de este análisis. En ella se observa como los pacientes litiásicos de la serie presentan en todas las dimensiones y componentes sumarios del cuestionario una puntuación inferior a la media poblacional española.

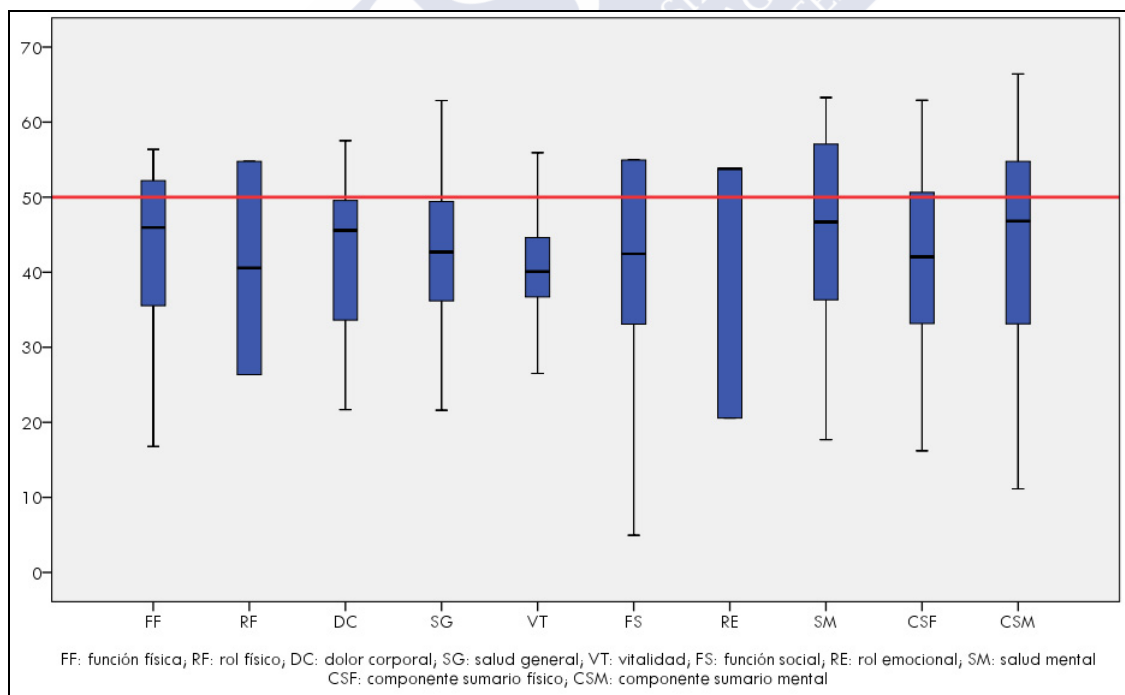
Tabla 37. Calidad de vida basal del conjunto de pacientes con litiasis renal de la serie, estandarizada y normalizada para población española, ajustada por edad y sexo.

	Total de la serie (n = 75)
Función física	43,5 ± 11,0
Rol físico	40,5 ± 12,8
Dolor corporal	41,8 ± 9,9
Salud general	43,1 ± 9,5
Vitalidad	40,6 ± 5,8
Función social	40,6 ± 12,8
Rol emocional	42,4 ± 14,3
Salud mental	45,4 ± 11,7
CSF	45,3 ± 11,7
CSM	41,5 ± 10,9

Los datos se expresan en media ± DE

CSF: componente sumario físico

CSM: componente sumario mental.



La línea roja sitúa la puntuación de la media poblacional española

Para determinar si la calidad de vida de los pacientes litíasicos varía en función del sexo, analizamos las puntuaciones basales obtenidas en los distintos dominios del cuestionario SF-36 en hombres y mujeres. Observamos que el sexo femenino presenta peor puntuación en la función física ($p=0,030$), mientras que los varones refirieron peor vitalidad ($p=0,005$). No se encontraron cambios significativos en los componentes sumario, si bien el componente sumario físico CSF presentaba peor puntuación en las mujeres. Los resultados se detallan en la Tabla 38 y se expresan mediante diagrama de cajas.

Para determinar el impacto del Índice de masa corporal (IMC) en la calidad de vida de los pacientes afectos de litiasis renal se dividió a los pacientes en dos grupos, en función del diagnóstico o no de obesidad ($IMC \geq 30$). Los pacientes obesos presentaron una peor función física ($p=0,001$), salud general ($p=0,024$) y componente sumario físico CSF ($p=0,025$). Los resultados de este análisis se exponen en la Tabla 39 y su diagrama de cajas.

Finalmente, se compararon las puntuaciones basales en los distintos dominios y componentes sumarios entre el grupo NLP y el grupo LEOC. Basalmente, se observa que el grupo NLP tiene mejor puntuación en el dominio rol emocional ($p=0,020$) y en la componente sumario mental CSM ($p=0,014$). Sin embargo, presentaba un peor resultado en el componente sumario físico CSF ($p=0,015$). Los resultados se pormenorizan y visualizan en la Tabla 40 y en su diagrama de cajas.

Tabla 38. Diferencias en la calidad de vida basal del conjunto de pacientes de la serie en función del sexo. Puntuaciones estandarizadas y normalizadas para población española, ajustada por edad y sexo.

	Varón (n=36)	Mujer (n=39)	P
Función física	46,4 ± 8,8	40,9 ± 12,1	0,030*
Rol físico	41,2 ± 13,3	39,8 ± 12,5	0,659
Dolor corporal	43,5 ± 10,4	40,3 ± 9,4	0,164
Salud general	43,6 ± 9,9	42,8 ± 9,2	0,737
Vitalidad	38,6 ± 5,7	42,3 ± 5,5	0,005*
Función social	41,8 ± 13,3	39,6 ± 12,4	0,462
Rol emocional	40,9 ± 15,3	43,9 ± 13,4	0,488
Salud mental	46,2 ± 12,4	44,5 ± 11,2	0,532
CSF	43,7 ± 9,6	39,5 ± 11,8	0,095
CSM	42,2 ± 14,2	45,0 ± 12,2	0,355

* p<0,05. Los datos se expresan en media ± DE
 CSF: componente sumario físico
 CSM: componente sumario mental

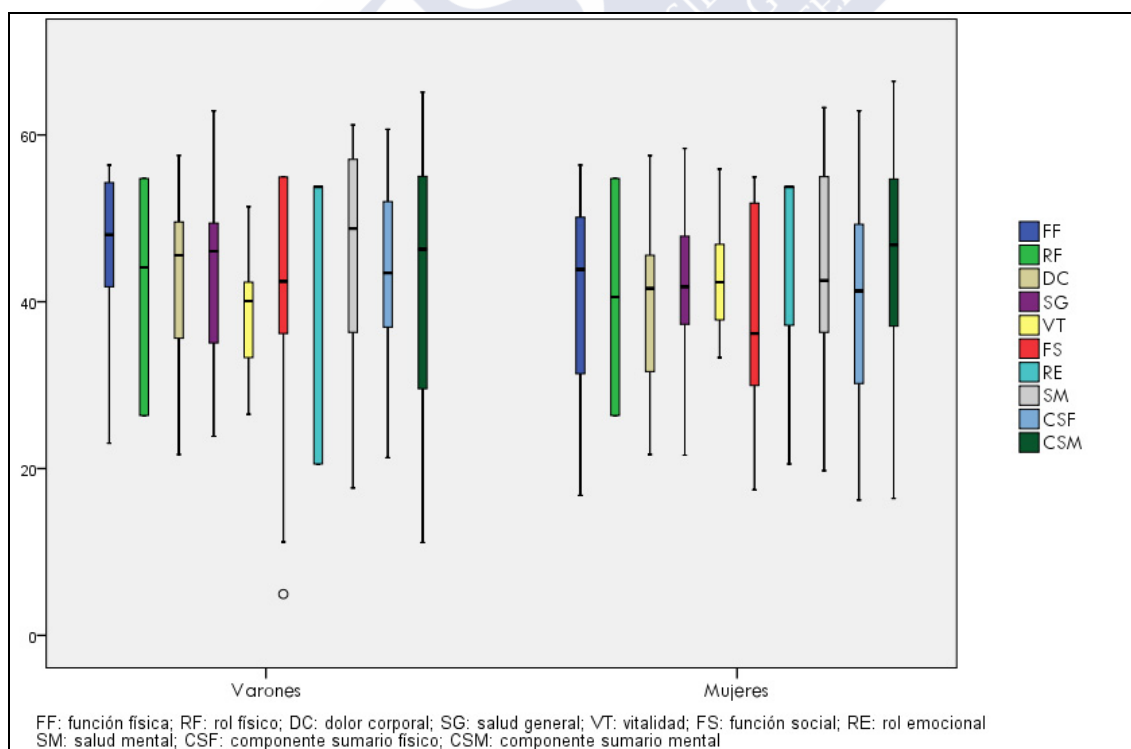


Tabla 39. Diferencias en la calidad de vida basal en el conjunto de pacientes de la serie en función del índice de masa corporal (IMC). Puntuaciones estandarizadas y normalizadas para población española, ajustada por edad y sexo.

	IMC < 30 (n=45)	IMC ≥ 30 (n=30)	P
Función física	46,7 ± 9,9	38,7 ± 10,7	0,001*
Rol físico	40,7 ± 13,2	40,1 ± 12,5	0,836
Dolor corporal	42,7 ± 10,0	40,4 ± 9,8	0,319
Salud general	45,2 ± 9,7	40,2 ± 8,4	0,024*
Vitalidad	40,3 ± 5,4	40,9 ± 6,5	0,677
Función social	40,5 ± 12,0	40,8 ± 14,1	0,927
Rol emocional	41,7 ± 14,7	43,4 ± 13,9	0,671
Salud mental	46,0 ± 11,8	44,3 ± 11,8	0,547
CSF	43,8 ± 11,2	30,1 ± 9,6	0,025*
CSM	42,6 ± 13,7	45,3 ± 12,4	0,386

* $p < 0,05$. Los datos se expresan en media \pm DE

CSF: componente sumario físico

CSM: componente sumario mental

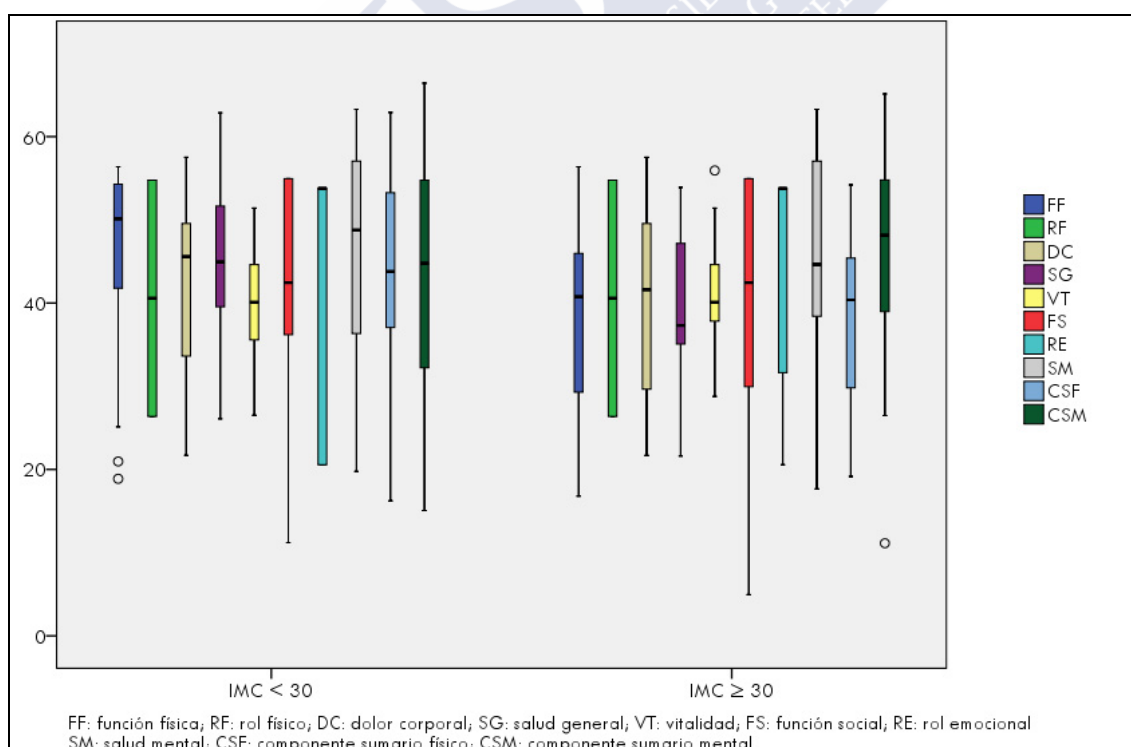
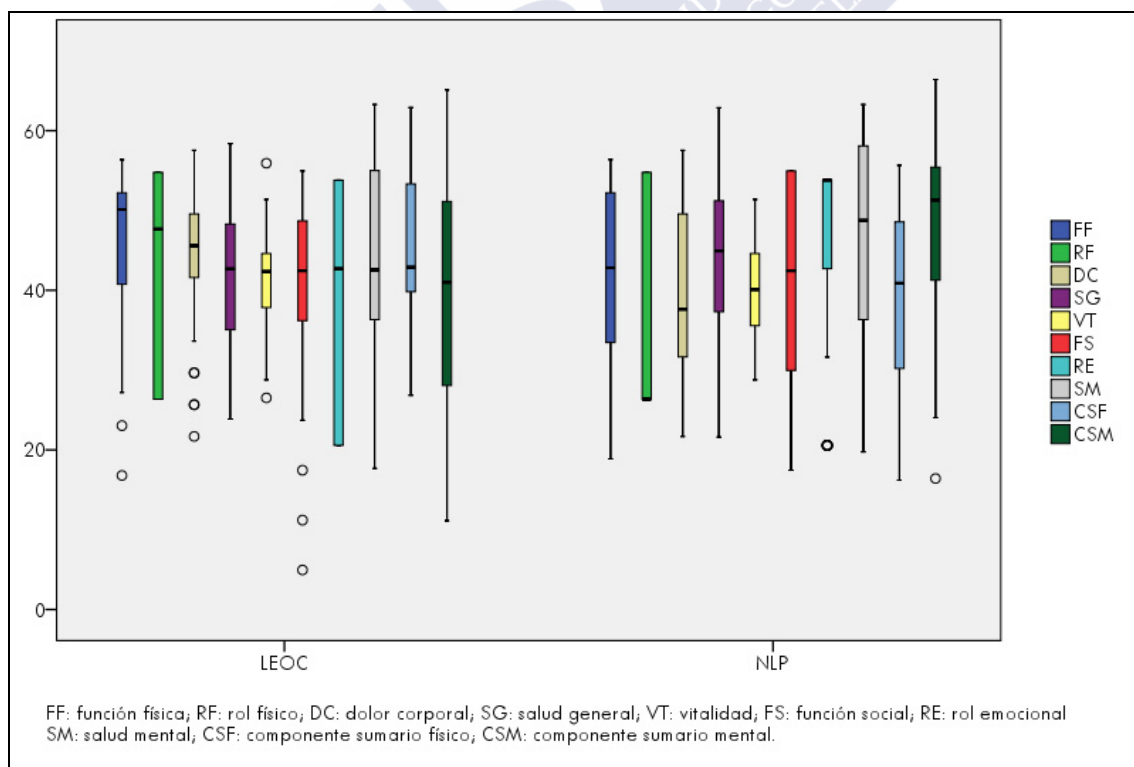


Tabla 40. Calidad de vida basal en ambos grupos de tratamiento, estandarizada y normalizada para la población española ajustada por edad y sexo.

	LEOC (n=35)	NLP (n=40)	p
Función física	45,4 ± 10,3	41,9 ± 11,3	0,174
Rol físico	43,2 ± 11,9	38,1 ± 13,2	0,117
Dolor corporal	43,6 ± 9,5	40,2 ± 10,1	0,135
Salud general	41,8 ± 9,5	44,4 ± 9,4	0,233
Vitalidad	40,8 ± 6,2	40,4 ± 5,6	0,754
Función social	49,9 ± 12,6	41,2 ± 13,1	0,676
Rol emocional	38,6 ± 15,0	45,8 ± 13,0	0,020*
Salud mental	43,6 ± 11,7	46,7 ± 11,7	0,252
CSF	44,8 ± 9,6	38,7 ± 11,3	0,015*
CSM	39,7 ± 13,6	47,1 ± 11,9	0,014*

*p<0,05. Los datos se expresan en media ± DE

CSF: componente sumario físico CSM: componente sumario mental



6.3.2. EVALUACIÓN DE LOS CAMBIOS EN LA CALIDAD DE VIDA PRODUCIDOS TRAS EL TRATAMIENTO CON NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA

Para conocer el impacto del tratamiento mediante nefrolitotomía percutánea sobre la calidad de vida de los pacientes con litiasis renal comparamos los resultados obtenidos en los cuestionarios SF-36 y EQ-5D previos a la intervención y a los 3 meses de la misma.

Cuando comparamos la influencia del tratamiento mediante nefrolitotomía percutánea sobre la calidad de vida de los pacientes, apreciamos que la NLP provoca mejorías significativas en la función física ($p=0,013$), rol físico ($p=0,004$), dolor corporal ($p=0,000$), salud mental ($p=0,031$) y componente sumario físico CSF ($p=0,001$) del cuestionario SF-36 y del dolor/malestar ($p=0,004$) y de la ansiedad/depresión ($p=0,016$) del sistema descriptivo del EQ-5D. Los resultados pormenorizados de ambos análisis se detallan en las Tablas 41 y 42 y se representan gráficamente en sus respectivas figuras.

En el caso del tratamiento mediante litotricia extracorpórea por ondas de choque, se produjo una mejoría significativa en las dimensiones rol físico ($p=0,041$), dolor corporal ($p=0,019$), salud general ($p=0,019$), función social ($p=0,016$) y salud mental ($p=0,020$) del cuestionario SF-36. No se observaron cambios significativos en las 5 escalas del sistema descriptivo del cuestionario EQ-5D. Estos resultados se especifican en las Tablas 43 y 44 y se representan gráficamente sus respectivas figuras.

Tabla 41. Calidad de vida de los pacientes tratados mediante nefrolitotomía percutánea, estandarizada y normalizada para la población española, ajustada por edad y sexo (n=40).

	Pre-tratamiento	3 meses post-tratamiento	p
Función física	41,9 ± 11,4	46,2 ± 9,9	0,013*
Rol físico	38,1 ± 13,2	45,4 ± 11,4	0,004*
Dolor corporal	40,2 ± 10,1	47,8 ± 8,7	0,000*
Salud general	44,4 ± 9,4	45,2 ± 9,2	0,447
Vitalidad	40,4 ± 5,6	40,7 ± 4,5	0,722
Función social	41,2 ± 13,1	44,8 ± 9,9	0,071
Rol emocional	45,8 ± 13,0	47,7 ± 11,5	0,401
Salud mental	46,7 ± 11,7	50,4 ± 11,2	0,031*
CSF	38,7 ± 11,3	44,4 ± 9,8	0,001*
CSM	47,1 ± 11,9	47,9 ± 10,4	0,712

*p<0,05. Los datos se expresan en media ± DE
 CSF: componente sumario físico CSM: componente sumario mental

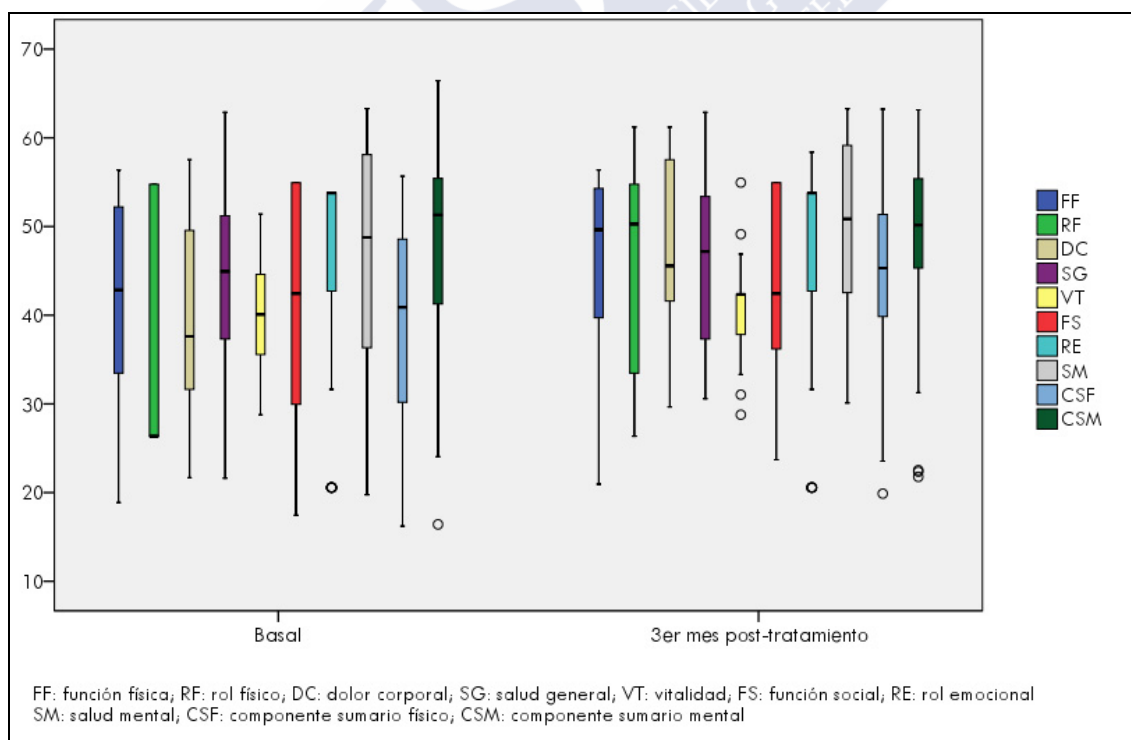


Tabla 42. Calidad de vida basal y a los 3 meses del tratamiento mediante nefrolitotomía percutánea, en las 5 dimensiones de salud del EQ-5D (n=40).

	Pre-tratamiento	3 meses post-tratamiento	p
Movilidad			
Sin problemas	17 (42,5)	17 (42,5)	1,000
Con problemas	23 (57,5)	23 (57,5)	
Cuidado personal			
Sin problemas	36 (90,0)	36 (90,0)	1,000
Con problemas	4 (10,0)	4 (10,0)	
Actividades cotidianas			
Sin problemas	28 (70,0)	26 (65,0)	0,791
Con problemas	12 (30,0)	14 (35,0)	
Dolor/malestar			
Sin problemas	9 (22,5)	18 (45,0)	0,004*
Con problemas	31 (77,5)	22 (55,0)	
Ansiedad/depresión			
Sin problemas	21 (52,5)	28 (70,0)	0,016*
Con problemas	19 (47,5)	12 (30,0)	

*p<0,05. Los datos se expresan frecuencia (%)

Figura 41. Porcentaje de pacientes que presentan algún tipo de problema en las dimensiones del EQ-5D antes y después de ser intervenidos mediante nefrolitotomía percutánea.

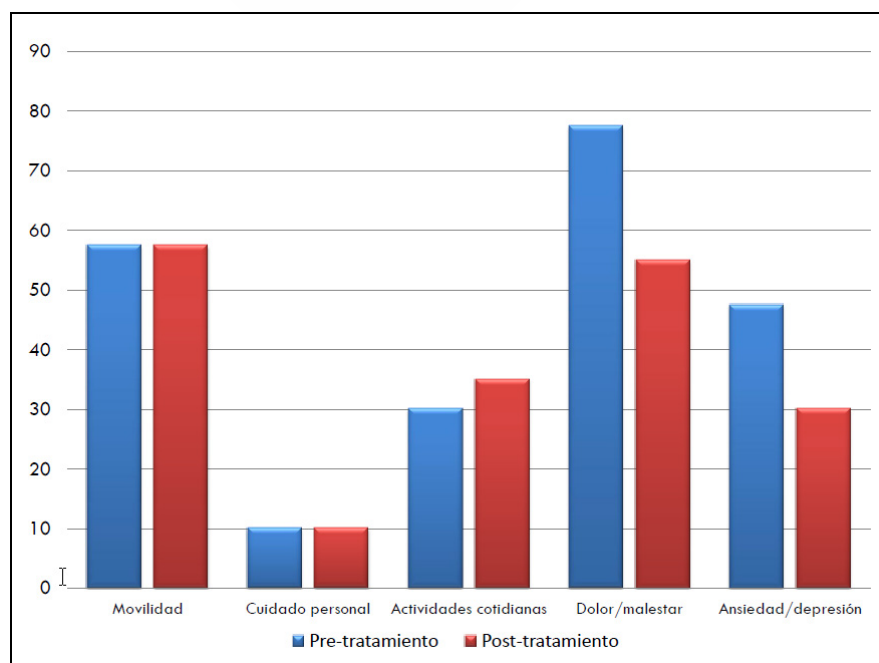


Tabla 43. Calidad de vida de los pacientes tratados mediante litotricia extracorpórea por ondas de choque, estandarizada y normalizada para la población española, ajustada por edad y sexo (n=35).

	Pre-tratamiento	3 meses post-tratamiento	P
Función física	45,4 ± 10,3	47,3 ± 9,6	0,159
Rol físico	43,2 ± 11,9	48,5 ± 11,1	0,041*
Dolor corporal	43,6 ± 9,5	48,1 ± 9,0	0,019*
Salud general	41,8 ± 9,5	44,0 ± 8,8	0,019*
Vitalidad	40,8 ± 6,2	40,6 ± 5,6	0,834
Función social	39,9 ± 12,6	45,6 ± 11,1	0,016*
Rol emocional	38,6 ± 15,0	44,0 ± 12,8	0,074
Salud mental	43,6 ± 11,7	47,5 ± 9,3	0,020*
CSF	44,8 ± 9,6	47,5 ± 9,0	0,084
CSM	39,7 ± 13,6	43,8 ± 10,5	0,072

*p<0,05. Los datos se expresan en media ± DE
 CSF: componente sumario físico CSM: componente sumario mental

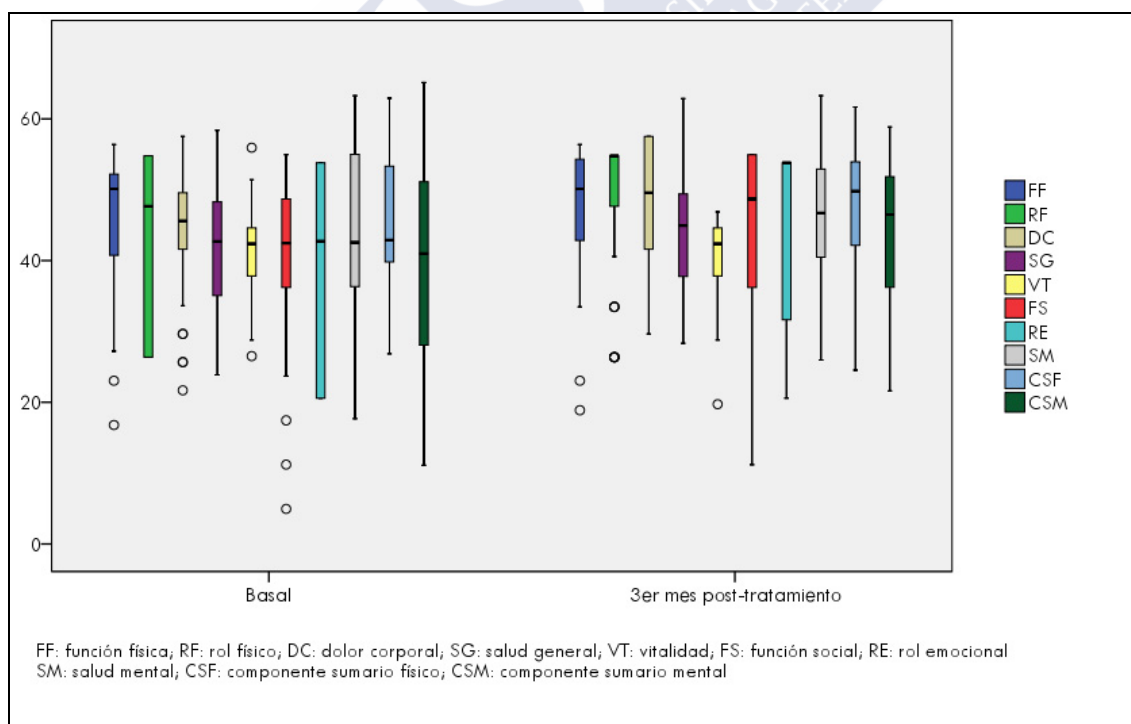
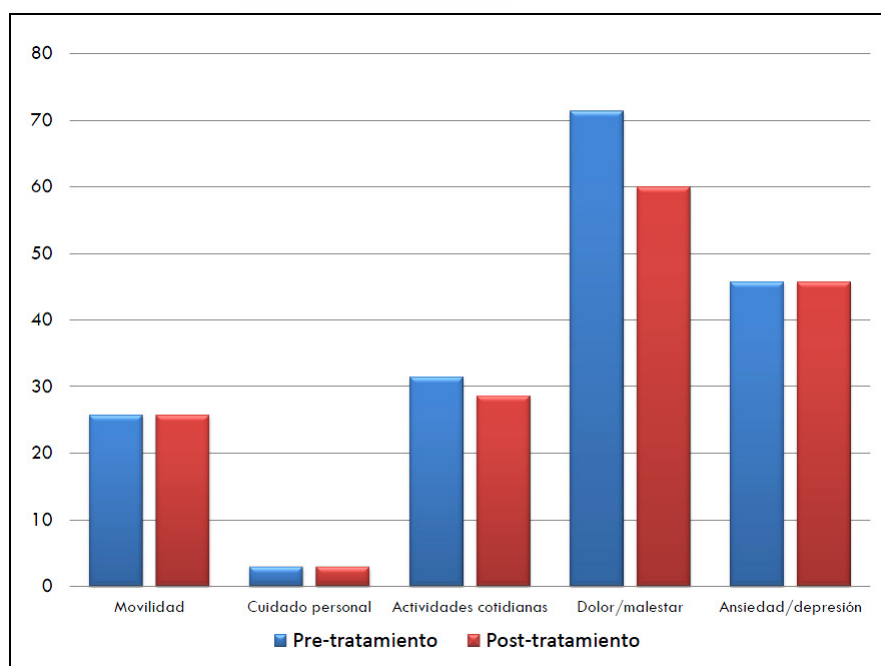


Tabla 44. Calidad de vida basal y a los 3 meses del tratamiento mediante litotricia extracorpórea por ondas de choque, en las 5 dimensiones de salud del EQ-5D (n=35).

	Pre-tratamiento	3 meses post-tratamiento	p
Movilidad			
Sin problemas	26 (74,3)	26 (74,3)	1,000
Con problemas	9 (25,7)	9 (25,7)	
Cuidado personal			
Sin problemas	34 (97,1)	34 (97,1)	0,754
Con problemas	1 (2,9)	1 (2,9)	
Actividades cotidianas			
Sin problemas	24 (68,6)	25 (71,4)	1,000
Con problemas	11 (31,4)	10 (28,6)	
Dolor/malestar			
Sin problemas	10 (28,6)	14 (40,0)	0,424
Con problemas	25 (71,4)	21 (60,0)	
Ansiedad/depresión			
Sin problemas	19 (54,3)	19 (54,3)	1,000
Con problemas	16 (45,7)	16 (45,7)	

* $p < 0,05$. Los datos se expresan frecuencia (%)

Figura 42. Porcentaje de pacientes que presentan algún tipo de problema en las dimensiones del EQ-5D antes y después de ser tratados mediante litotricia extracorpórea por ondas de choque.



Para poder determinar la relevancia clínica de los cambios encontrados tras el tratamiento, se cuantificó la magnitud del cambio mediante el tamaño del efecto (TE) y la media de respuesta estandarizada (SRM). Posteriormente se determinaron las diferencias mínimas clínicamente importantes (MCID) para cada dimensión y componente sumario. Los criterios para cuantificar el TE y la SRM se detallan en el apartado 5.2.5 de este proyecto de Tesis doctoral.

En el caso del tratamiento mediante NLP, siguiendo estos criterios, se observó un efecto moderado en las dimensiones rol físico (TE=0,55; SRM=0,50), dolor corporal (TE=0,71; SRM=0,77) y en el componente sumario físico CSF (TE=0,50; SRM=0,57). El efecto fue pequeño para la función física, función social y salud mental. Finalmente, el efecto se consideró muy pequeño sobre salud general, vitalidad, rol emocional y componente salud mental CSM. Las diferencias entre el TE y la SRM en el grupo NLP fueron $\leq 0,10$ en todas la dimensiones.

Para el grupo tratado con LEOC, los TE y SRM fueron inferiores a 0,50 en todas las dimensiones y componentes sumario. Por tanto, la magnitud de los cambios tras tratamiento con LEOC fue pequeña o muy pequeña. Las diferencias entre el TE y la SRM en este grupo fueron $\leq 0,10$ en todas la dimensiones, excepto en el dominio salud general, debido a una DE de las diferencias más baja en esta escala.

En las Tablas 44 y 45 se especifican los resultados del cálculo del TE, SRM y MCID para cada uno de los grupos de tratamiento.

Tabla 44. Diferencias en la calidad de vida de los pacientes sometidos a nefrolitotomía percutánea, estandarizadas y normalizadas para la población española. Tamaño del efecto, media de respuesta estandarizada y diferencia mínima clínicamente importante (n=40).

	Media	TE	SRM	MCID (TE)	MCID (SRM)
Función física	4,3 ± 10,4*	0,38	0,41	0,56	0,61
Rol físico	7,3 ± 14,4*	0,55	0,50	0,72	0,66
Dolor corporal	7,2 ± 9,2*	0,71	0,77	0,56	0,61
Salud general	0,8 ± 6,7	0,08	0,12	0,39	0,54
Vitalidad	0,3 ± 5,0	0,05	0,06	0,56	0,63
Función social	3,6 ± 12,2	0,27	0,29	0,62	0,67
Rol emocional	1,9 ± 16,2	0,15	0,12	0,88	0,71
Salud mental	3,7 ± 10,4*	0,31	0,35	0,54	0,60
CSF	5,7 ± 10,0*	0,50	0,57	0,54	0,61
CSM	0,8 ± 13,0	0,07	0,06	0,71	0,66

* $p < 0,05$. CSF: componente sumario físico; CSM: componente sumario mental; MCID: diferencia mínima clínicamente importante; SRM: media de respuesta estandarizada; TE: tamaño del efecto. Los datos cuantitativos se expresan en media ± DE.

Tabla 45. Diferencias en la calidad de vida de los pacientes sometidos a litotricia extracorpórea por ondas de choque, estandarizadas y normalizadas para la población española. Tamaño del efecto, media de respuesta estandarizada y diferencia mínima clínicamente importante (n=35).

	Media ± DE	TE	SRM	MCID (TE)	MCID (SRM)
Función física	2,0 ± 7,9	0,19	0,25	0,43	0,56
Rol físico	5,3 ± 14,1*	0,44	0,37	0,77	0,65
Dolor corporal	4,4 ± 10,7*	0,46	0,42	0,71	0,63
Salud general	2,2 ± 5,3*	0,23	0,42	0,3	0,54
Vitalidad	0,2 ± 5,4	0,03	0,03	0,52	0,59
Función social	5,7 ± 13,3*	0,45	0,43	0,68	0,64
Rol emocional	5,4 ± 16,8	0,36	0,32	0,76	0,67
Salud mental	3,8 ± 9,4*	0,32	0,41	0,49	0,62
CSF	2,8 ± 9,1	0,29	0,30	0,57	0,59
CSM	4,1 ± 13,1	0,30	0,31	0,64	0,66

* $p < 0,05$. CSF: componente sumario físico; CSM: componente sumario mental; MCID: diferencia mínima clínicamente importante; SRM: media de respuesta estandarizada; TE: tamaño del efecto. Los datos cuantitativos se expresan en media ± DE.

En el grupo de pacientes tratados mediante NLP, si analizamos las MCID tanto en función del TE como de la SRM, observamos que el dolor corporal ($TE=0,71$ y $MCID(TE)=0,56$; $SRM=0,77$ y $MCID(SRM)=0,61$) es la única dimensión que tiene una magnitud de cambio que supera ampliamente el mínimo exigido para que sea percibida clínicamente por el paciente. En el caso de el componente sumario físico CSF, tanto su TE como la SRM estuvieron en el límite de alcanzar sus respectivas MCID y de poder considerar los cambios en este componente sumario físico como relevantes clínicamente. En las otras 3 dimensiones que habían demostrado cambios estadísticamente significativos tras la NLP, el efecto medido dista de alcanzar la relevancia clínica.

En el caso del tratamiento con LEOC, la magnitud del cambio cuantificada no superó el mínimo exigido para ser percibida por el paciente como clínicamente relevante en ninguna dimensión o componente sumario.

En resumen, el tratamiento de la litiasis renal mediante nefrolitotomía percutánea produjo una mejoría en el dolor corporal de los pacientes, de magnitud suficiente como para ser percibida por ellos como un beneficio clínicamente significativo. En cambio, ninguna dimensión de la calidad de vida de los pacientes tratados con LEOC mejoró lo suficiente como para ser apreciada clínicamente.

El cuestionario EQ-5D contiene en su segunda parte una escala (EVA) en la que el paciente señala su percepción del estado de salud global que tiene en el momento en el que realiza el cuestionario. Los pacientes candidatos a NLP tienen una peor percepción basal de su estado de salud que los candidatos a LEOC, diferencia que casi alcanza la significación estadística (media de 61,2 para el grupo NLP, frente a 68,7 en el grupo LEOC, $p=0,087$). El tratamiento mediante LEOC no mejora significativamente el estado de salud global de los pacientes, mientras que la nefrolitotomía percutánea sí lo hace

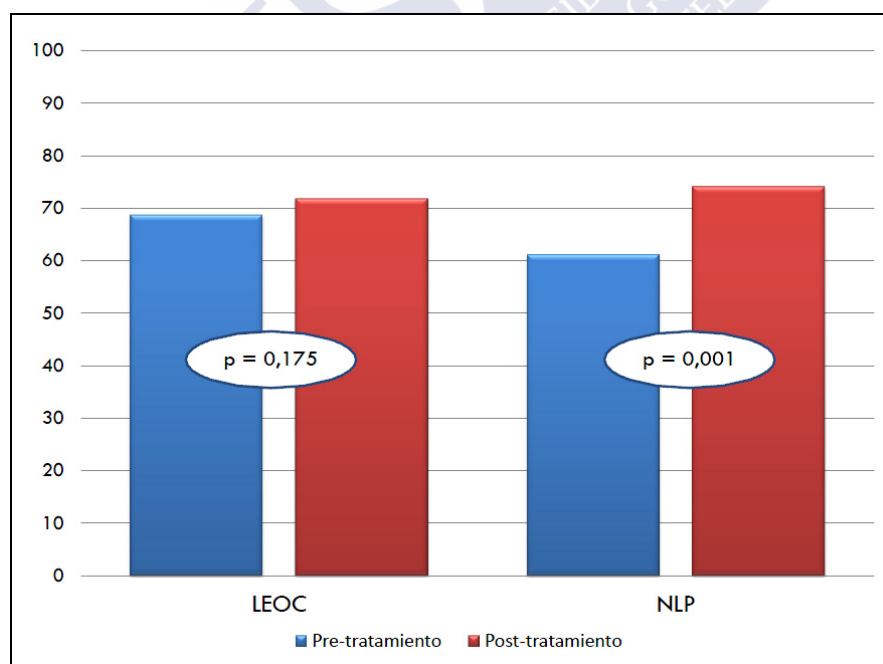
(media de 61,2 basal, frente a media de 74,1 post-NLP, $p=0,001$). Estos datos se recogen en la Tabla 46 y se representan en la Figura 43.

Tabla 46. Autovaloración del estado de salud global de los pacientes sometidos a nefrolitotomía percutánea y litotricia extracorpórea por ondas de choque, pre y post-tratamiento.

	Pre-tratamiento	3 meses post-tratamiento	p
LEOC	68,7 ± 15,4	71,8 ± 17,8	0,175
NLP	61,2 ± 21,1	74,1 ± 17,6	0,001*
p	0,087	0,586	

* $p < 0,05$. Los datos se expresan en media ± DE.

Figura 43. Autovaloración del estado de salud global de los pacientes sometidos a nefrolitotomía percutánea y litotricia extracorpórea por ondas de choque, pre y post-tratamiento.



En cuanto a las tarifas sociales del EQ-5D, que permiten resumir los estados de salud para comparaciones entre grupos, no se encuentran diferencias basales entre los pacientes candidatos a NLP o LEOC. A los 3 meses, se produce una mejoría en el estado de salud cuantificado mediante las tarifas sociales en ambos grupos de tratamiento, aunque estas mejorías no alcanzan significación estadística.

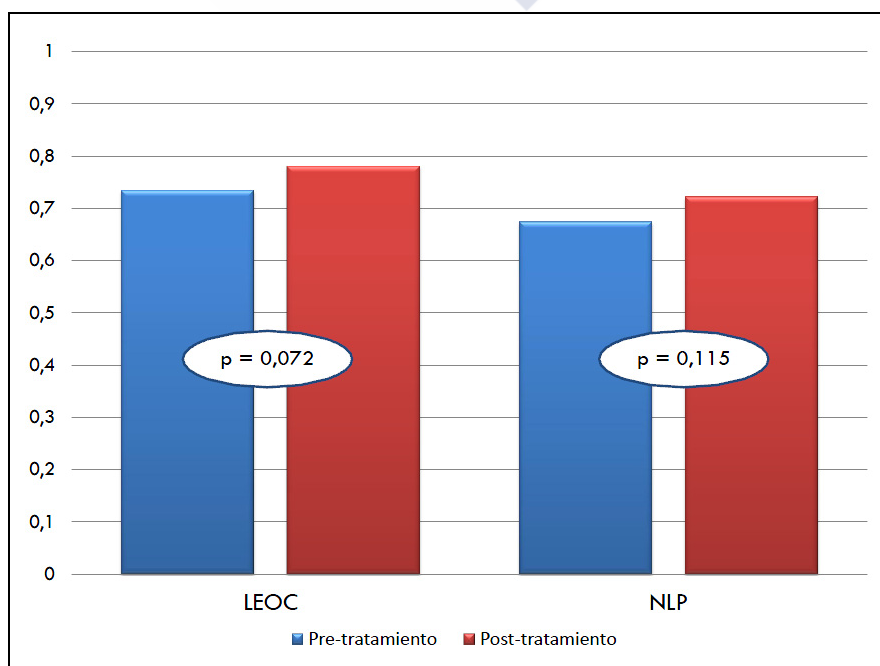
Los resultados de este análisis de tarifas sociales se especifican en la Tabla 47 y se representan mediante diagrama de barras en la Figura 44.

Tabla 47. Tarifas sociales antes y después del tratamiento con litotricia extracorpórea por ondas de choque y nefrolitotomía percutánea.

	Pre-tratamiento	3 meses post-tratamiento	p
LEOC	0,734 ± 0,176	0,781 ± 0,170	0,072
NLP	0,674 ± 0,206	0,722 ± 0,199	0,115
p	0,189	0,172	

* $p < 0,05$. Los datos se expresan en media \pm DE.

Figura 44. Tarifas sociales antes y después del tratamiento con litotricia extracorpórea por ondas de choque y nefrolitotomía percutánea.



Teniendo en cuenta los criterios utilizados previamente para clasificar el TE, se observó un efecto moderado sobre la autovaloración del estado de salud tras NLP (TE=0,61; SRM=0,58), mientras que el impacto en las tarifas sociales fue pequeño (TE=0,23; SRM=0,25). En el caso del tratamiento con LEOC, el efecto fue pequeño tanto sobre la autovaloración de salud (TE=0,20; SRM=0,23) como en las tarifas sociales (TE=0,27; SRM=0,31). Las diferencias entre el TE y la SRM en los grupos NLP y LEOC fueron $\leq 0,10$ en todas la dimensiones.

En las Tablas 48 y 49 se especifican los resultados del cálculo del TE, SRM y MCID para cada uno de los grupos de tratamiento.

Tabla 48. Diferencias en la calidad de vida de los pacientes sometidos a nefrolitotomía percutánea. Tamaño del efecto, media de respuesta estandarizada y diferencia mínima clínicamente importante (n=40).

	Media	TE	SRM	MCID (TE)	MCID (SRM)
Autovaloración del estado de salud	12,9 ± 22,1*	0,61	0,58	0,69	0,66
Tarifa social	0,048 ± 0,19	0,23	0,25	0,52	0,56

* $p < 0,05$. MCID: diferencia mínima clínicamente importante; SRM: media de respuesta estandarizada; TE: tamaño del efecto.
Los datos cuantitativos se expresan en media \pm DE.

Tabla 49. Diferencias en la calidad de vida de los pacientes sometidos a litotricia extracorpórea por ondas de choque. Tamaño del efecto, media de respuesta estandarizada y diferencia mínima clínicamente importante (n=35).

	Media	TE	SRM	MCID (TE)	MCID (SRM)
Autovaloración del estado de salud	3,1 ± 13,4	0,20	0,23	0,44	0,50
Tarifa social	0,048 ± 0,15	0,27	0,31	0,49	0,57

* $p < 0,05$. MCID: diferencia mínima clínicamente importante; SRM: media de respuesta estandarizada; TE: tamaño del efecto.
Los datos cuantitativos se expresan en media \pm DE.

En el grupo de pacientes tratados mediante NLP, si analizamos las MCID tanto en función del TE como de la SRM, observamos que los cambios en la autovaloración del estado de salud global ($TE=0,61$ y $MCID(TE)=0,69$; $SRM=0,58$ y $MCID(SRM)=0,66$) están en el límite de poder ser considerados relevantes clínicamente. En cambio, los cambios producidos por la NLP sobre las tarifas sociales están lejos de alcanzar la relevancia clínica. En el caso del tratamiento con LEOC, el pequeño efecto producido por ésta sobre la autovaloración del estado de salud y las tarifas sociales no es percibido por los pacientes.

6.3.3. RELACIÓN ENTRE LOS CAMBIOS EN LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA Y EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

Por último, se evaluaron los cambios en la calidad de vida con el cuestionario SF-36, al cabo de 3 meses de seguimiento, de los pacientes sometidos a nefrolitotomía percutánea, en función del desarrollo o no de complicaciones postoperatorias. Los resultados de este análisis se muestran en las Tablas 50 y 51.

Los pacientes que presentaron complicaciones postoperatorias no experimentaron mejoría significativa en ninguno de los dominios ni componentes sumario del cuestionario, mientras que los que tuvieron un postoperatorio sin complicaciones mejoraron significativamente su función física ($p=0,012$), el rol físico ($p=0,001$), el dolor corporal ($p=0,000$) y el componente sumario físico ($p=0,000$).

Tabla 50. Calidad de vida de los pacientes tratados mediante nefrolitotomía percutánea que no desarrollan complicaciones postoperatorias, estandarizada y normalizada para la población española, ajustada por edad y sexo (n=26).

	Pre-tratamiento	3 meses post-tratamiento	P
Función física	41,3 ± 10,7	46,5 ± 9,1	0,012*
Rol físico	36,2 ± 12,6	47,9 ± 9,7	0,001*
Dolor corporal	39,8 ± 10,4	48,2 ± 8,2	0,000*
Salud general	44,7 ± 9,9	45,7 ± 9,6	0,428
Vitalidad	40,0 ± 5,9	40,5 ± 4,9	0,624
Función social	41,0 ± 13,0	45,3 ± 8,7	0,068
Rol emocional	47,0 ± 11,7	49,5 ± 9,9	0,405
Salud mental	46,9 ± 11,7	50,7 ± 9,3	0,092
CSF	37,4 ± 11,1	45,4 ± 9,7	0,000*
CSM	48,2 ± 11,5	48,4 ± 9,2	0,916

*p<0,05. Los datos se expresan en media ± DE
CSF: componente sumario físico CSM: componente sumario mental

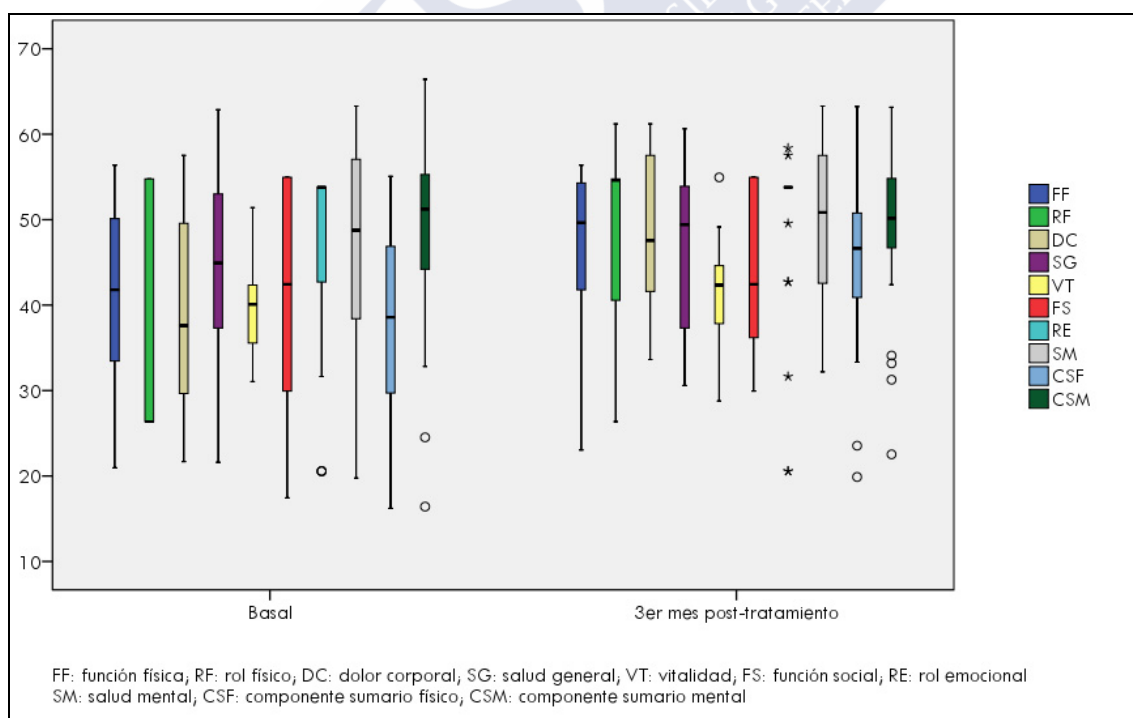
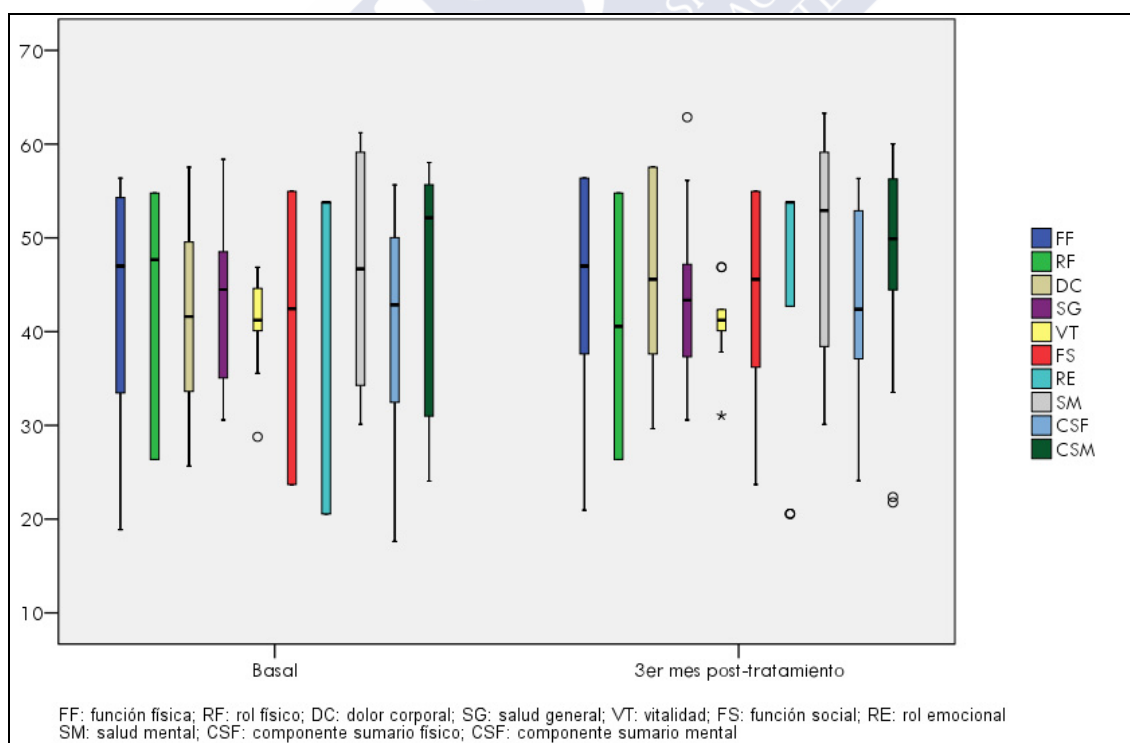


Tabla 51. Calidad de vida de los pacientes tratados mediante nefrolitotomía percutánea que desarrollan complicaciones postoperatorias, estandarizada y normalizada para la población española, ajustada por edad y sexo (n=14).

	Pre-tratamiento	3 meses post-tratamiento	P
Función física	43,0 ± 12,9	45,5 ± 11,6	0,425
Rol físico	41,6 ± 14,2	40,6 ± 13,1	0,785
Dolor corporal	41,0 ± 10,0	45,9 ± 9,9	0,112
Salud general	43,8 ± 8,8	44,3 ± 8,8	0,818
Vitalidad	41,1 ± 5,1	40,9 ± 3,9	0,893
Función social	41,6 ± 13,6	43,8 ± 12,0	0,555
Rol emocional	43,5 ± 15,4	44,3 ± 13,6	0,861
Salud mental	46,5 ± 12,2	50,0 ± 11,9	0,192
CSF	41,1 ± 11,6	42,6 ± 10,0	0,594
CSM	45,2 ± 12,8	46,9 ± 12,5	0,632

*p<0,05. Los datos se expresan en media ± DE.

CSF: componente sumario físico CSM: componente sumario mental



En el caso de los pacientes sin complicaciones postoperatorias, el tamaño del efecto fue grande en las dimensiones rol físico (TE=0,93; SRM=0,90) y dolor corporal (TE=0,81, SRM=1). El efecto fue moderado en el componente sumario físico CSF (TE=0,72; SRM=0,85), siendo considerado como pequeño o muy pequeño en el resto de las dimensiones. Las diferencias entre el TE y la SRM en este grupo fueron $\leq 0,10$ en todas las dimensiones, excepto en el dolor corporal y la CSF, debido a una menor DE de las diferencias basal-seguimiento en estas escalas. Los dominios rol físico (TE=0,93 y MCID(TE)=0,71; SRM=0,90 y MCID(SRM)=0,69), dolor corporal (TE=0,81 y MCID(TE)=0,50; SRM=1 y MCID(SRM)=0,62) y el componente sumario físico CSF (TE=0,72 y MCID(TE)=0,50; SRM=0,85 y MCID(SRM)=0,59) son las únicas que tuvieron una magnitud de cambio que supera ampliamente el mínimo exigido para que éste sea percibida clínicamente por el paciente (Tabla 52).

Tabla 52. Cambios en la calidad de vida de los pacientes sometidos a nefrolitotomía percutánea que no desarrollan complicaciones postoperatorias, estandarizadas y normalizadas para la población española. Tamaño del efecto, media de respuesta estandarizada y diferencia mínima clínicamente importante (n=26).

	Media	TE	SRM	MCID (TE)	MCID (SRM)
Función física	5,2 ± 9,9*	0,49	0,52	0,57	0,62
Rol físico	11,7 ± 13,0*	0,93	0,90	0,71	0,69
Dolor corporal	8,4 ± 8,4*	0,81	1	0,50	0,62
Salud general	1,0 ± 6,3	0,1	0,16	0,34	0,53
Vitalidad	0,5 ± 5,4	0,08	0,09	0,57	0,62
Función social	4,3 ± 11,6	0,33	0,37	0,61	0,68
Rol emocional	2,6 ± 16,4	0,22	0,16	0,83	0,59
Salud mental	3,8 ± 11,1	0,32	0,34	0,62	0,65
CSF	8,0 ± 9,4*	0,72	0,85	0,50	0,59
CSM	0,3 ± 13,3	0,03	0,02	0,83	0,72

* $p < 0,05$. CSF: componente sumario físico; CSM: componente sumario mental; MCID: diferencia mínima clínicamente importante; SRM: media de respuesta estandarizada; TE: tamaño del efecto.
Los datos cuantitativos se expresan en media \pm DE.

En cuanto al grupo de pacientes con complicaciones postoperatorias, los TE y SRM fueron inferiores a 0,50 en todas las dimensiones y componentes sumario. Por tanto, la magnitud de los cambios en calidad de vida cuando se sufren complicaciones en el postoperatorio de la NLP es pequeña o muy pequeña. Las diferencias entre el TE y la SRM en este grupo fueron $\leq 0,10$ en todas las dimensiones. La magnitud de cambio cuantificada no superó el mínimo exigido para ser percibida como clínicamente relevante por el paciente en ninguna dimensión o componente sumario (Tabla 53).

Tabla 53. Cambios en la calidad de vida de los pacientes sometidos a nefrolitotomía percutánea que desarrollan complicaciones postoperatorias, estandarizadas y normalizadas para la población española. Tamaño del efecto, media de respuesta estandarizada y diferencia mínima clínicamente importante (n=14).

	Media \pm DE	TE	SRM	MCID (TE)	MCID (SRM)
Función física	2,5 \pm 11,5	0,19	0,22	0,53	0,59
Rol físico	1,0 \pm 13,6	0,07	0,07	0,58	0,61
Dolor corporal	4,8 \pm 10,6	0,48	0,45	0,63	0,59
Salud general	0,5 \pm 7,6	0,06	0,06	0,48	0,55
Vitalidad	0,2 \pm 4,4	0,04	0,04	0,54	0,62
Función social	2,2 \pm 13,8	0,16	0,16	0,63	0,62
Rol emocional	0,8 \pm 16,5	0,05	0,05	0,69	0,63
Salud mental	3,4 \pm 9,3	0,28	0,37	0,41	0,54
CSF	1,5 \pm 10,0	0,13	0,15	0,52	0,60
CSM	1,7 \pm 12,7	0,13	0,13	0,58	0,58

* $p < 0,05$. CSF: componente sumario físico; CSM: componente sumario mental; MCID: diferencia mínima clínicamente importante; SRM: media de respuesta estandarizada; TE: tamaño del efecto.

Los datos cuantitativos se expresan en media \pm DE.



7. DISCUSIÓN



7.1 DAÑO FUNCIONAL RENAL Y NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA

La nefrolitotomía percutánea ha demostrado ser una técnica efectiva para el tratamiento de litiasis renales complejas y de gran tamaño [198]. Su objetivo principal es dejar la unidad renal libre de cálculos, provocando el menor deterioro funcional posible. Dado que el acceso a la vía excretora se realiza directamente a través del parénquima renal, parece razonable que el principal daño se produzca a este nivel, si bien el tejido a distancia también puede verse afectado. El daño parenquimatoso provocado por la intervención puede evolucionar hacia la curación o progresar hacia la fibrosis, causando pérdida funcional irreversible [110, 199].

El primer objetivo de este proyecto de Tesis doctoral pretende determinar el grado de daño funcional renal producido por la nefrolitotomía percutánea. Para ello se determina la FRD global del riñón tratado mediante gammagrafía planar y SPECT, así como la FRD en la región de acceso percutáneo tras dividir a la unidad renal en tercios anatómicos, gracias a la fusión de imágenes SPECT-TC. Como radiofármaco se empleó el DMSA-Tc99m, de elección para la evaluación de la función cortical renal de modo no invasivo [200].

Para poder conocer el efecto real de la NLP y evitar una sobreestimación del daño producido se opta por programar el estudio de control a los 3 meses de la intervención. Esto se basa en la experiencia de otros autores, que consideran que un periodo de 90 días es el intervalo de tiempo ideal para permitir que la función renal se estabilice tras la intervención [102, 105, 106, 201]. Ekelund y Handa han demostrado que tras la cirugía se produce un deterioro inmediato y transitorio de la función renal, que se estabiliza o vuelve a la normalidad a partir de la segunda semana [202, 203].

Además de aquellas contraindicaciones propias de la técnica, del estudio fueron excluidos los pacientes monorrenos anatómicos o funcionales, así como los que mostraron cambios superiores al 5% en la FRD global del riñón no intervenido en la imagen gammagráfica post-tratamiento. El cálculo de la FRD estima la contribución de cada unidad renal a la función renal de modo relativo, no absoluto. Por tanto, es necesario que ambos riñones muestren cierto grado de función. Por este mismo motivo, cambios considerables en la función del riñón no intervenido durante el seguimiento harían variar los resultados de la FRD de la unidad renal a estudio sin que estos cambios estén directamente relacionados con el efecto de la NLP.

Los pacientes con insuficiencia renal crónica severa también se excluyeron debido a que en estos casos no se consigue una óptima relación órgano-fondo que permita un análisis cuantitativo de la función cortical renal de calidad [89, 204].

Aunque no está claro que la cirugía percutánea con varios accesos provoque un mayor deterioro en la función renal que la cirugía de tracto único [106, 205, 206], con el objetivo de disminuir la variabilidad debida a la técnica quirúrgica realizada, sólo se incluyeron en el estudio cirugías realizadas a través de un único acceso percutáneo.

Finalmente, se descartaron también aquellos casos que requirieron abordaje combinado con ureteroscopia o que recibieron algún tipo de tratamiento complementario (LEOC o segundo tiempo de cirugía percutánea) durante el seguimiento. De este modo, se evitó medir cambios no específicamente relacionados con la NLP.

Nuestra serie no demostró cambios significativos a los 3 meses de la intervención en la creatinina plasmática o en el FGE. La principal limitación de estos marcadores bioquímicos de función renal se debe al efecto compensatorio del riñón contralateral. De hecho, se pueden encontrar valores séricos normales de creatinina o de FGE en casos de enfermedad renal unilateral, incluso estando más de la mitad del parénquima dañado

[95]. Estos marcadores séricos y algunas enzimas urinarias como la β -2-microglobulina, la prostaglandina F₂ α o la N-acetil-glucosaminidasa han sido utilizados por otros autores para determinar el grado de daño parenquimatoso renal tras la NLP sin encontrar tampoco diferencias [147, 207-209].

Pese a haber tratado un elevado porcentaje de casos de litiasis coraliforme con gran superficie litiásica, nuestro estudio determinó únicamente un descenso medio entorno a 1 punto porcentual en la FRD global del riñón intervenido. No se encontraron grandes diferencias entre la FRD medida mediante gammagrafía planar o por SPECT, al igual que en el trabajo de Brenner, que empleaba también una gammacámara de 2 cabezales [210]. Teniendo en cuenta que podemos considerar como clínicamente significativas diferencias superiores a 5 puntos porcentuales en la FRD global [81, 211, 212], encontramos que el 97% de los pacientes en el estudio planar y el 93% en el estudio SPECT no presentaron cambios relevantes en la FRD global a los 3 meses de la nefrolitotomía percutánea. Nuestros resultados coinciden con los de varios autores que concluyen que el efecto de la NLP sobre el parénquima renal funcionante es mínimo o insignificante [101, 104, 109, 111, 213]. Los diferentes trabajos publicados no han mostrado cambios significativos en la funcional global del riñón intervenido, salvo cuando se realiza un análisis de la FRD en la región de acceso percutáneo. En este sentido, Moskovitz encontró un descenso significativo del volumen funcional renal tras cirugía percutánea, a expensas del polo renal de acceso [109]. Con el objetivo de focalizar la evaluación sobre la zona de acceso, este trabajo presenta la aportación original de un estudio cuantitativo de la FRD dividida en tercios renales. En este caso, la afectación cortical causada por el trayecto percutáneo también ha sido mínima, puesto que el 80% de las unidades renales intervenidas no presentaron cambios relevantes en la FRD del acceso.

En nuestra serie, 7 unidades renales (24%) han mejorado su función tras la NLP, cifra similar a la descrita en el trabajo de Ünsal et al [110]. Esta mejoría se podría justificar por el alivio de una uropatía obstructiva causada por la litiasis renal, o por la limpieza de la unidad renal de litiasis infectivas [105, 106, 214]. En este sentido, en nuestro estudio, pese a tratar un porcentaje considerable de litiasis complejas, el 72% de las unidades renales están completamente limpias de cálculos a los 3 meses del procedimiento.

Además de conseguir una buena limpieza de litiasis de la unidad renal [215], en aquellos casos de cálculos en riñones con cierto deterioro funcional es de especial interés que la NLP sea escasamente agresiva y preserve la mayor masa nefronal posible, con el objetivo de retrasar o impedir la pérdida irreversible de ese riñón o el desarrollo de una insuficiencia renal terminal en el caso de pacientes monorrenos. Éste es el primer trabajo de la literatura que analiza el daño producido por la NLP en un subgrupo de riñones subóptimos mediante estudios isotópicos. La mayoría de los autores han utilizado marcadores de función renal menos precisos, como la creatinina plasmática o el FGE, para determinar el efecto de la NLP en riñones con deterioro funcional, concluyendo que la función renal se preserva [216-219] o incluso puede mejorar [220-224] tras la intervención. Dentro de este subgrupo de pacientes, nosotros no hemos encontrado cambios significativos en la FRD global tras la NLP, observando únicamente 1 caso con un empeoramiento superior al 5%. Por tanto, la repercusión funcional de la nefrolitotomía percutánea es también mínima en el caso de litiasis en el seno de riñones subóptimos, preservando su función, al menos a corto plazo. Se necesitaría un mayor periodo de seguimiento para poder determinar el efecto a largo plazo sobre la función renal de la enfermedad litiásica o de la realización de cirugías repetidas en este subgrupo de pacientes.

Esta escasa repercusión es especialmente importante dado que la enfermedad litiasica deteriora la función renal a largo plazo [225] y porque suele presentarse asociada a otras comorbilidades como hipertensión arterial, dislipemia o diabetes mellitus, que también comprometen esta función. Además, dada la recurrencia de esta patología, es probable que estos pacientes puedan sufrir nuevos episodios litiasicos y requerir múltiples tratamientos en el futuro, con el consiguiente deterioro de la unidad renal [226].

Como consecuencia del mínimo deterioro funcional encontrado tras la NLP, ésta mantendría su indicación incluso en riñones con una FRD global en el límite de la viabilidad, entre el 20-25%, con el objetivo de prolongar en lo posible su vida útil. Unidades renales con una FRD inferior al 15-20% se consideran anuladas funcionalmente según varios autores, en las que la cirugía de extracción de la litiasis carecería de sentido [227].

En esta serie hemos tenido 10 casos de complicaciones postoperatorias, la mayoría de grados Clavien I y II. Según nuestros resultados, parece que existe una asociación entre el haber padecido complicaciones en el postoperatorio de la NLP y el deterioro de la función renal. Mientras los pacientes sin complicaciones presentan un descenso de medio punto en la FRD global, los casos complicados pierden entre 2 y 3 puntos porcentuales. Schiff y Eshghi, utilizando DTPA como radiofármaco, también observaron cambios significativos en aquellos pacientes que sufrieron complicaciones post-NLP [106, 199].

Teniendo en cuenta esta asociación entre complicaciones postoperatorias y deterioro funcional, es fundamental centrar nuestros esfuerzos en la prevención de éstas, así como en un diagnóstico y tratamiento precoz de las mismas, para evitar el desarrollo de daño renal irreversible.

Una de los principales factores que podría condicionar diferencias en el daño producido por la NLP es el modo en el que se realiza la técnica quirúrgica [110, 111, 228, 229]. Para intentar minimizar la variabilidad debida a ésta, todos los casos de la serie fueron intervenidos por la misma pareja de cirujanos, cuyas curvas de aprendizaje estaban ampliamente superadas, empleando la misma técnica y calibre de dilatación.

La principal limitación de este estudio es el reducido tamaño de la serie, lo cual limita principalmente la realización de los distintos subanálisis. En este sentido, un mayor número de casos permitiría establecer un criterio más estricto de riñón subóptimo, en lugar del criterio tan amplio (FRD global inferior al 40%) empleado en este trabajo. Por otro lado, un mayor número de unidades renales intervenidas posibilitaría ampliar el conocimiento acerca del grado de afectación funcional que tienen los distintos tipos de complicaciones sobre el parénquima renal.

En cuanto a sus ventajas, está su diseño prospectivo y el haber analizado cuantitativamente el daño producido por la NLP, en lugar de emplear criterios cualitativos, más subjetivos, como hacen la mayoría de autores. [103, 107, 108, 230]

La principal aportación de este trabajo es el método de cuantificación de la FRD por tercios anatómicos, aprovechando la fusión de imágenes SPECT-TC. Hasta la fecha, éste es el primer estudio que emplea esta técnica que combina imagen anatómica y funcional para conocer el deterioro producido por la NLP. El análisis de la FRD en el tercio anatómico de acceso nos ha permitido identificar pequeñas lesiones que hubieran pasado inadvertidas en el estudio de la FRD global planar o SPECT, donde los cambios detectados tras el tratamiento han sido mínimos. Además, el co-registro realizado de las imágenes pre y post-NLP ha eliminado las posibles diferencias intra-sujeto secundarias a cambios en la posición del paciente. Una de las potenciales aplicaciones futuras de la técnica SPECT-TC con DMSA-Tc99m es la posibilidad de realizar estudios anatómicos y

de función renal en una única prueba de imagen, con el objetivo de ayudar al endourólogo en el proceso de toma de decisiones terapéuticas o en la planificación quirúrgica. La combinación de ambos estudios previos al tratamiento quirúrgico de la litiasis es, si cabe, más importante en casos de enfermedad litiasica agresiva, en los que el volumen anatómico y el funcional no siempre coinciden [109].



7.2 DAÑO TISULAR Y NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA

El segundo de los objetivos principales de este proyecto de Tesis doctoral pretende analizar el daño tisular producido por la nefrolitotomía percutánea. Varios autores han demostrado que este daño puede ser estimado a través del conocimiento de la respuesta inflamatoria producida por la intervención [122].

Nuestro grupo a estudio comprende 40 pacientes candidatos a NLP, a los que realizamos diferentes determinaciones de citoquinas y proteínas de fase aguda a lo largo del tiempo. Los parámetros analizados fueron IL-1 β , TNF- α , IL-6 y PCR. La elección de estos marcadores inflamatorios se basó en la experiencia de otros trabajos que pretendían estimar el daño tisular tras NLP [147-150].

Las determinaciones se realizaron antes del procedimiento, a las 2 horas, a las 6 horas y a las 24 horas de la cirugía. La elección de estos tiempos se basó en los resultados de estudios previos similares, así como en el conocimiento de la biología de la respuesta inflamatoria, del mecanismo de acción de estos marcadores y de sus respectivas vidas medias [113, 114, 118, 122]. En este sentido, aunque un mayor número de determinaciones hubiera seguramente permitido una mejor aproximación a la realidad del proceso inflamatorio post-quirúrgico, a costa de añadir mayores molestias a los pacientes en su fase de recuperación, experiencias previas han demostrado que para determinar la magnitud del daño tisular producido estas 4 mediciones son suficientes.

Para poder comparar la evolución de la respuesta inflamatoria en el grupo NLP, se escogió como grupo control a pacientes con litiasis renal e indicación de LEOC. Trabajos previos han demostrado que la LEOC no causa apenas elevación de estos marcadores inflamatorios y, por tanto, convierten a estos pacientes en una cohorte ideal para formar un grupo control [145, 146].

Litotricia extracorpórea por ondas de choque y nefrolitotomía percutánea comparten una misma patología, la litiasis renal. Sin embargo, su ámbito de actuación es, en términos generales, diferente. Mientras las litiasis renales de menor tamaño (aproximadamente inferiores a 2 cm de diámetro máximo) son indicación de LEOC, los cálculos más complejos, de mayor tamaño (superior a 2 cm de diámetro máximo) o refractarios a otros tratamientos menos invasivos son indicación de NLP [6]. Debido a este diferente perfil de pacientes candidatos, la aleatorización entre ambas alternativas terapéuticas no es, en general, posible.

El diseño de nuestra investigación no contempló la aleatorización de los pacientes entre estas 2 opciones de tratamiento, sino que simplemente pretendió estudiar la respuesta inflamatoria producida tras la realización de la NLP. Los niveles de los diferentes marcadores inflamatorios obtenidos en el grupo control se emplearon como referencia para los datos obtenidos en el grupo NLP y para ampliar el conocimiento existente sobre el daño tisular y respuesta inflamatoria provocado por la LEOC.

En conclusión, debido al diseño del estudio y a que ambas técnicas tratan realidades distintas de la litiasis renal, los análisis comparativos entre LEOC y NLP que se pretendan realizar deben ser interpretados con cautela.

A todos los candidatos a participar en este trabajo se les aplicaron los mismos criterios de exclusión. Éstos comprendían contraindicaciones propias del tratamiento NLP o LEOC, así como situaciones en las que la enfermedad de base o determinados tratamientos pudiesen alterar las mediciones de respuesta inflamatoria. En este sentido, varios trabajos han demostrado que determinados procesos inflamatorios crónicos, enfermedades autoinmunes o procesos tumorales presentan aumentada su respuesta inflamatoria. En el polo opuesto se sitúan los pacientes a tratamiento inmunosupresor, que presentarán esta respuesta atenuada [231-234].

Nuestro estudio no encontró diferencias en cuanto a edad, sexo, índice de masa corporal, riesgo anestésico, o lado del riñón a tratar entre ambos grupos. La media de edad de los pacientes estudiados es de unos 55 años, cifra similar a la descrita por otros autores para la incidencia de la litiasis en función de la edad [4, 235]. Aunque se ha descrito que la litiasis es más frecuente en varones, en nuestro caso este predominio sólo es visible en el grupo LEOC. Por el contrario, el grupo NLP contiene más mujeres (60%), probablemente debido al mayor volumen de casos de litiasis coraliforme infectiva tratados mediante NLP. Está descrito que en los casos de cálculos infectivos, la prevalencia del sexo femenino es 2:1 [236]. De todos modos, en los últimos años se está observando un aumento de la prevalencia de la enfermedad litiasica en el género femenino [237].

Uno de los posibles sesgos que altera los resultados de cualquier estudio sobre una intervención quirúrgica es la variabilidad en la técnica empleada. En este sentido, hemos hecho un esfuerzo en homogeneizar la técnica para aumentar la consistencia de nuestros resultados. De hecho, las intervenciones fueron siempre realizadas por la misma pareja de cirujanos, entre los que se incluye el autor de la presente Tesis Doctoral. Además, por protocolo, sólo se incluyeron casos de trayecto percutáneo único y sin empleo de ureteroscopia combinada. Finalmente, como se observa en la tabla de resultados, en todos los casos el trayecto percutáneo se creó con el mismo método (set de dilatadores de Amplatz) hasta el mismo calibre de dilatación (24 Ch).

El éxito de la nefrolitotomía percutánea se basa en la completa eliminación de la litiasis, con la menor incidencia de complicaciones posible. Nuestra serie de NLP presenta un 70% de pacientes sin litiasis residuales tras la intervención, con un 35% de complicaciones perioperatorias.

Uno de los principales problemas para comparar los resultados de las distintas series de NLP ha sido las diferentes definiciones de éxito utilizadas [62]. Algunos autores clasifican como éxito tamaños de litiasis residuales de hasta 5 mm al considerarlas “clínicamente insignificantes”, mientras que otros emplean una definición más estricta. Nosotros optamos por seguir el criterio estricto de éxito basándonos en estudios sobre la evolución clínica de esos fragmentos considerados “clínicamente insignificantes” tras el tratamiento de la litiasis, en los que se comprueba que, pese a su pequeño tamaño, en un breve plazo de tiempo pueden progresar o causar problemas a los pacientes [238-240].

Por otro lado, la sensibilidad de la prueba de imagen empleada para determinar la presencia de litiasis residuales y el momento en el que se realiza tras la intervención también condicionan variabilidad en los resultados. En este sentido, nosotros empleamos la prueba más sensible para el diagnóstico de la litiasis que es la TC sin contraste [63].

En definitiva, se hace necesario un acuerdo que intente homogeneizar el modo en el que se definen los resultados post-NLP para permitir comparaciones más reales entre los grupos [241].

En conjunto, nuestra estricta definición de éxito y el empleo de la TC como método de imagen podrían justificar un menor porcentaje de éxito que otros grupos. Aún así, nuestro resultado es similar al publicado por series más amplias. Estudios multicéntricos de gran tamaño como el CROES, el BAUS o el de la AEU publican porcentajes de éxito del 76%, 68% y 69,6% respectivamente [64-66].

Nuestra incidencia de complicaciones post-NLP es de un 35%, cifra ligeramente superior a la publicada por el grupo CROES (20,5%) [242], pero que se enmarca no obstante dentro de lo publicado en la literatura (16,2 - 52,5%). El porcentaje de complicaciones de una serie carece de sentido si no se complementa describiendo la gravedad de las

mismas. Utilizando el sistema de Clavien para clasificar la severidad de las complicaciones quirúrgicas, vemos que en nuestra serie la mayoría de éstas (13 de 14 casos) son de grado I y II de Clavien, y que sólo 1 paciente tuvo que ser sometido a una intervención endoscópica sin anestesia general (IIIa de Clavien). Por tanto, pese a la relativamente alta incidencia de complicaciones postoperatorias en nuestro estudio, la gravedad de las mismas ha sido baja.

En el grupo control tratado mediante LEOC, el porcentaje de pacientes sin litiasis residuales fue de un 42%, con un 8% de complicaciones post-tratamiento, pese a tratar un mayor porcentaje de litiasis únicas y con menor volumen. Se trata, por tanto, de un resultado sensiblemente peor a lo publicado para esta técnica en litiasis inferiores a 2 cm (66-99% de éxito) [20].

Basándonos en la concentración de creatinina en plasma para estimar la función renal de los pacientes, vemos que los candidatos a NLP presentan una peor función renal basal, que no se ve deteriorada a las 24 horas de la intervención. Nuestra serie no ha incluido ningún caso de paciente monorreño anatómico o funcional, por lo que esta ausencia de cambios en la función renal post-NLP podría deberse a un efecto compensatorio del riñón contralateral [243]. Por este motivo, para un análisis más adecuado del daño funcional renal post-NLP se ha utilizado previamente una aproximación más precisa, basada en el DMSA. La peor función renal basal del grupo NLP puede ser debida a la mayor agresividad de historia natural de la enfermedad litiasica en este grupo de pacientes. Los cambios en los recuentos leucocitario y plaquetario tras la intervención, pese a alcanzar la significación estadística, no presentaron relevancia clínica.

Las complicaciones más frecuentes de la NLP son el sangrado y la infección. En nuestra serie observamos un descenso medio de 5 puntos en el hematocrito a las 24 horas de la

intervención, aunque sólo en 4 casos se requirió la transfusión del paciente. Las variaciones en el hematocrito del grupo LEOC son mínimas y carecen de significado clínico. En cuanto al desarrollo de bacteriemia e infección, 7 casos de nuestra serie presentaron criterios de sepsis, resolviéndose con antibioterapia intravenosa sin necesidad de ingreso en una unidad de cuidados intensivos. Sin embargo, las complicaciones infecciosas post-NLP pueden presentar una evolución más agresiva, estableciéndose un cuadro de sepsis severa que puede progresar fatalmente hacia el fracaso multiorgánico. En casos de sepsis, está descrita la aparición de coagulopatía, fácilmente detectable mediante una prolongación del tiempo de protrombina o empeoramiento del porcentaje en el tiempo de Quick. Esta coagulopatía es de mayor intensidad y confiere peor pronóstico al cuadro en casos de sepsis severa [244]. Los cuadros sépticos desarrollados en el grupo NLP podrían explicar el discreto descenso porcentual en el tiempo de Quick observado en estos pacientes, mientras que en el grupo LEOC los parámetros de coagulación no se han visto alterados.

Finalmente, tampoco se apreciaron cambios en las enzimas CPK y LDH a las 24 horas de la intervención de nefrolitotomía percutánea. Estas enzimas se han utilizado para medir el daño muscular provocado por algunas intervenciones quirúrgicas [245]. Nuestros resultados demuestran que la lesión muscular provocada por el tracto percutáneo es mínima o casi inexistente, coincidiendo con lo publicado por algunos autores [207]. Sin embargo, en el trabajo de Mojtahedzadeh se observó un incremento considerable en los niveles séricos de CPK a las 24 horas de NLP [246].

Una de las principales limitaciones de este análisis es no haber medido las isoenzimas musculares de CPK (CPK-MM) y LDH (principalmente LDH-5). De todos modos, en lo que a la CPK se refiere, está estudiado que más del 95% de la CPK total se debe a la isoenzima CPK-MM que se encuentra en el músculo esquelético [247].

En lo referente a la respuesta inflamatoria producida por la NLP, no encontramos cambios significativos en la concentración de IL-1 β y TNF- α a lo largo del tiempo. Esto puede ser debido a que estas citoquinas iniciadoras de la cascada inflamatoria se elevan inmediatamente tras la agresión quirúrgica, por lo que su análisis a las 2 horas post-NLP puede ser un poco tardío para su detección. Por otro lado, la liberación de estas citoquinas, sobre todo la IL-1 β , se produce principalmente a nivel local, siendo muy compleja su determinación a nivel sistémico, incluso en pacientes con sepsis severa [117]. Además, se conoce que dado que IL-1 β y TNF- α actúan sinérgicamente, no son necesarios niveles excesivamente altos de ambas citoquinas para desencadenar toda la respuesta inflamatoria y de fase aguda [115, 139]. Como era esperable, en el grupo control tratado mediante LEOC tampoco se observaron cambios a lo largo del tiempo en los niveles de estas citoquinas iniciadoras, si bien existe una pequeña tendencia hacia valores más bajos de IL-1 β . Estas mínimas diferencias en la concentración sérica de IL-1 β entre ambos grupos existen incluso desde la determinación pre-tratamiento, lo que podría traducir un mayor componente inflamatorio basal en los pacientes candidatos a NLP debido a una enfermedad más agresiva.

IL-6 es la citoquina que mejor se asocia con la magnitud o extensión del daño tisular producido por las intervenciones quirúrgicas [122, 124]. En nuestro estudio, los pacientes sometidos a NLP presentaron su pico de IL-6 entre las 2 y las 6 horas de la intervención, con valores medianos de 17,8 y 15,8 pg/mL, respectivamente. Dado que algunos autores han publicado concentraciones séricas de IL-6 de hasta 20 pg/mL en voluntarios sanos [248], podríamos considerar que la intensidad de respuesta inflamatoria encontrada en nuestra serie de NLP es bastante baja. Dicho de otro modo, se podría afirmar que aunque el daño tisular producido por la NLP existe, éste es de escasa cuantía. Los pacientes sometidos a LEOC presentaron valores medianos de IL-6 de 2

pg/mL en todas las determinaciones, por lo que se podría considerar el daño tisular producido por esta técnica como inexistente.

La proteína C-reactiva es la principal proteína producida en la respuesta de fase aguda, estando su síntesis hepática regulada principalmente por la IL-6. Así, los aumentos en la concentración sérica de PCR están precedidos por un incremento de los niveles de IL-6, siendo sus niveles directamente proporcionales. Al igual que IL-6, la concentración sérica de PCR se ha asociado con la severidad del daño tisular o estrés quirúrgico [122]. En nuestro estudio, los pacientes sometidos a NLP presentaron su pico de PCR a las 24 horas de la intervención, con un valor mediano de 3,4 mg/L. Los pacientes sometidos a LEOC presentaban valores de PCR muy bajos, con un pico a las 24 horas de 0,3 mg/L. Teniendo en cuenta que se han descrito medianas de PCR de hasta 0,8 mg/L en voluntarios adultos sanos, podríamos afirmar que, considerando los niveles de PCR obtenidos en nuestro trabajo, el daño tisular producido por la NLP es mínimo y el de la LEOC inexistente [130].

Múltiples trabajos han utilizado las concentraciones séricas de IL-6 y PCR para determinar el estrés quirúrgico de distintas intervenciones, tanto urológicas como no urológicas [135-140, 142-144, 249]. Los diseños de estos estudios son distintos, tanto por el método de análisis empleado para medir los niveles de IL-6 y PCR, como por el momento en el que se realizaron las determinaciones. En general, la mayoría de los trabajos realizan siempre una medición a las 24 horas de la cirugía y expresan sus resultados en media o mediana. En la Tabla 54 se recogen los resultados de distintos autores que analizaron la respuesta inflamatoria tras cirugía utilizando IL-6 y PCR como marcadores de daño tisular.

Según estos resultados, la magnitud de daño tisular producido por la NLP en nuestra serie sería considerablemente inferior a otras cirugías urológicas como la cistectomía

radical, la nefrectomía radical, la prostatectomía radical (abierta o laparoscópica) y la resección transuretral de próstata [142, 143, 249]. También sería de menor agresividad sobre los tejidos que la colecistectomía (abierta o laparoscópica), la sigmoidectomía (abierta o laparoscópica), la cirugía cardíaca, la cirugía bariátrica o la cirugía de recambio articular [136, 138, 140]. La NLP tendría un impacto similar al producido por la prostatectomía radical robótica, la resección transuretral de vejiga o la cirugía de hernia discal [139, 144]. Finalmente, la NLP quedaría clasificada como más lesiva para los tejidos que la LEOC y la discectomía microendoscópica [139, 142].

Tabla 54. Estudios sobre respuesta inflamatoria y cirugía. Resultados de IL-6 y PCR a las 24 horas de la intervención.

Serie	Tratamiento	N	Método de análisis		IL-6 Media o mediana* a las 24h (pg/mL)	PCR Media o mediana* a las 24h (mg/L)
			IL-6	PCR		
IGARASHI (1996)	Cistectomía	12	ELISA	N.D.	148*	N.D.
	Nefrectomía	8			88*	N.D.
	Prostatectomía	10			54*	N.D.
	RTU-P	26			24*	N.D.
	RTU-V	9			11*	N.D.
	LEOC	16			6*	N.D.
KRAGSBJERG (1995)	Cirugía cardíaca	8	ELISA	I.T.	150*	180*
	Recambio articular	10			120*	80*
	Cirugía bariátrica	10			80*	90*
HELMI (1999)	Colecistectomía Lap.	20	ELISA	N.D.	56	N.D.
	Colecistectomía abierta	20			114	N.D.
LEUNG (2000)	Sigmoidectomía Lap.	17	ELISA	I.N.	40*	60*
	Sigmoidectomía abierta	17			60*	95*
HUANG (2005)	Discectomía Microend.	10	ELISA	I.N.	6	14
	Discectomía abierta	12			17	28
JURCZOK (2007)	Prostatectomía Lap.	163	Q.L.	I.T.	30*	75*
	Prostatectomía abierta	240			40*	75*
FRACALANZA (2008)	Prostatectomía robótica	37	Q.L.	I.N.	18*	33*
	Prostatectomía abierta	26			48*	58*
GRECO (2010)	Prostatectomía Lap.	286	ELISA	I.N.	30*	70*
	Prostatectomía abierta	294			40*	110*
PÉREZ FENTES (2013)	NLP	40	Q.L.	Q.L.	15,5*	3,4*
	LEOC	50			2*	0,3*

ELISA: Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas; I.N: inmunonefelometría; I.T: inmunoturbidimetría; Lap: laparoscópica; Microend: microendoscópica; N.D: no disponible; Q.L: quimioluminiscencia; RTU-P: resección transuretral de próstata; RTU-V: resección transuretral de vejiga.

Siguiendo el mismo esquema de estudio, otros autores han utilizado también IL-6 y PCR para determinar el grado de daño producido por las distintas alternativas terapéuticas de la litiasis urinaria. Los resultados se recogen en la Tabla 55 [147-150].

Tabla 55. Estudios sobre respuesta inflamatoria y tratamiento de la litiasis renal. Resultados de IL-6 y PCR a las 24 horas de la intervención.

Serie	Tratamiento	N	Método de análisis		IL-6	PCR
			IL-6	PCR	Media a las 24h (pg/mL)	Media a las 24h (mg/L)
AGHAMIR (2008)	NLP	15	ELISA	I.T.	48,5	20,5
	Cirugía abierta	15			58	73
SHEN (2010)	NLP	20	N.D.	N.D.	34,9	18,8
	Cirugía abierta	20			98,5	48,3
LI (2010)	NLP	72	Q.L.	I.T.	34,7	33,9
	Mini-NLP	93			31,3	34,5
KRUCK (2011)	Mini-NLP	29	Q.L.	I.T.	24,2	21
	CEIR	74			14,9	29
	LEOC	40			19,2	86
PÉREZ FENTES (2013)	NLP	40	Q.L.	Q.L.	31	5,7
	LEOC	50			3,3	0,6

CEIR: Cirugía endoscópica intrarrenal retrógrada; ELISA: Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas; I.T: inmunoturbidimetría; Mini-NLP: cirugía mini-percutánea; N.D: no disponible; Q.L: quimioluminiscencia.

Según estos resultados, la cirugía abierta de la litiasis sería la opción terapéutica de mayor agresividad sobre los tejidos, con bastante diferencia con el resto de opciones. Debido a esta elevada morbilidad, en la actualidad la cirugía abierta de la litiasis carece prácticamente de indicaciones [40]. Los niveles séricos de IL-6 y PCR detectados tras NLP, CEIR y LEOC se sitúan próximos a los valores detectados en individuos sanos, por lo que podríamos afirmar que el daño provocado por estas técnicas sobre los tejidos es bajo o inapreciable.

Llama la atención la bajísima respuesta inflamatoria sistémica encontrada en nuestro grupo control tratado mediante LEOC y los resultados con esta técnica publicados por Kruck. Esta diferencia podría deberse a la mayor concentración basal de IL-6 y PCR en

los pacientes de ese trabajo y a las características técnicas del equipo de litotricia empleado, que no se recogen en el artículo [150].

De todos modos, estas comparaciones entre estudios deben ser analizadas con cautela por varias razones. En primer lugar, por los distintos métodos de análisis empleados que, al presentar distinta sensibilidad para la detección de IL-6 y PCR en suero, pueden provocar un sesgo en los resultados. Por ejemplo, la técnica de quimioluminiscencia empleada por nosotros permite la detección ultrasensible de la PCR desde 0,1 mg/L. En el caso de la IL-6, se conoce que su determinación sérica es problemática, siendo incluso indetectable para algunos ensayos por la existencia de proteínas chaperonas que camuflan su análisis [250, 251]. Finalmente, porque la experiencia de los cirujanos y la dotación tecnológica con la que realizan la técnica también puede contribuir a las diferencias en estos resultados. En este sentido, las series más recientes de una técnica deberían presentar mejores resultados en términos de daño tisular que las series históricas.

En definitiva, aún teniendo en cuenta estas limitaciones, creemos que el conocimiento del impacto de estas 3 técnicas sobre los tejidos puede ser de ayuda en el proceso de toma de decisiones terapéuticas de la litiasis renal, principalmente en aquellas situaciones en las que sus indicaciones pueden solaparse. En este grupo de pacientes, la técnica de elección debería ser aquella que, ofreciendo similares resultados, provoque el menor daño. Desde este punto de vista, aunque el daño provocado por estas técnicas es bajo, la menor invasividad se produciría con la LEOC, seguido de la CEIR y la NLP.

Varios autores han relacionado también los niveles de IL-6 y PCR con el desarrollo de complicaciones post-quirúrgicas, principalmente de tipo infeccioso, y con la severidad de determinadas enfermedades [117, 134, 252, 253]. Nosotros hemos encontrado que los pacientes que presentan complicaciones post-NLP presentan concentraciones de IL-6 y

PCR significativamente más altas a las 24 horas de la intervención que aquellos sin complicaciones. Los valores de IL-6 y PCR a las 24 horas que mejor predicen el desarrollo de complicaciones post-NLP en nuestra serie son de 20,7 pg/mL y de 4,0 mg/L, respectivamente.

La cinética de IL-6 también difiere entre el desarrollo o no de complicaciones. En los casos no complicados, los niveles de IL-6 suelen presentar su pico entre las 2 y las 6 horas post-cirugía, para posteriormente descender de forma gradual en el tiempo. Sin embargo, en aquellos pacientes que desarrollan complicaciones postoperatorias, este descenso no existe, sino que los valores continúan aumentando a las 24 horas (como en nuestro estudio) o descienden para volver a experimentar un nuevo pico sérico días después (como en el trabajo de Oka) [134].

Pese a que IL-6 y PCR se han comportado como predictores del desarrollo de complicaciones tras NLP, a partir de los resultados de este estudio no podemos aconsejar su determinación sistemática en la práctica clínica con este propósito. En primer lugar, debido al reducido tamaño de nuestra serie que limita la potencia de este subanálisis. En segundo lugar, debido a que posiblemente el beneficio clínico de su realización no compense los costes derivados de los ensayos de laboratorio.

En el caso concreto de la NLP, nosotros creemos que la principal intervención relacionada con el desarrollo de complicaciones postoperatorias debe ser su prevención. Para ello, es fundamental identificar los casos en riesgo y poder corregir aquellos factores que puedan estar relacionados con su aparición [73-78].

Además, el conocimiento de las potenciales complicaciones de la NLP nos permitirá estar alerta para un diagnóstico y tratamiento precoces, lo que se traducirá en un mejor pronóstico [79, 80].

7.3 CALIDAD DE VIDA Y NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA

El tercer objetivo principal de este proyecto de Tesis Doctoral pretende evaluar el impacto de la nefrolitotomía percutánea sobre la calidad de vida. En urología se ha investigado escasamente el impacto que supone la litiasis sobre la CVAS de los pacientes. La mayoría de los estudios publicados se centran en la insuficiencia renal crónica, el cáncer de próstata, el tratamiento del cáncer renal metastásico, la hiperplasia benigna de próstata, la incontinencia urinaria, y el trasplante renal [254-259].

Para determinar el efecto de la NLP sobre la calidad de vida se han utilizado los cuestionarios generales de calidad de vida SF-36 y EQ-5D antes de la cirugía y a los 3 meses de la misma. El empleo de cuestionarios generales de CVAS se debe a que, hasta la fecha, no se dispone de cuestionarios específicos validados que permitan medir la calidad de vida de los pacientes con litiasis renal o el impacto que tienen sobre la misma los distintos tratamientos. Penniston y Nakada están desarrollando en la actualidad un cuestionario específico, el Wisconsin StoneQoL. Este cuestionario ha demostrado una alta consistencia interna, pero requiere todavía confirmar su fiabilidad test-retest para medir los cambios que supone una intervención en el paciente litiásico. [260]. Dentro de los cuestionarios generales de CVAS, el SF-36 es el que más frecuentemente se ha utilizado para conocer el impacto de la enfermedad litiásica [176-180]. Este cuestionario dispone de valores poblacionales de referencia que permiten comparar los resultados obtenidos con la población general o presentarlos de forma estandarizada y normalizada para esta población [165, 166]. El cuestionario EQ-5D ha sido menos empleado para investigar los efectos de la litiasis o sus tratamientos en los individuos [181, 182]. Debido a la sencillez y brevedad del EQ-5D, la información obtenida sobre CVAS es mucho más limitada que en el SF-36. Sin

embargo, el EQ-5D es un cuestionario excelente para estudios de coste-efectividad o coste-utilidad.

La no disponibilidad de cuestionarios específicos para la enfermedad litiasica ofrece ciertas limitaciones a nuestro análisis. Los cuestionarios generales de CVAS son sensibles al efecto de otras comorbilidades distintas a la litiasis o a cambios en el nivel socioeconómico de los sujetos a estudio [174]. Por tanto, empleando cuestionarios generales no se puede asegurar que los cambios en la CVAS puedan ser debidos únicamente al efecto del tratamiento de la litiasis. Para minimizar el riesgo de que los cambios en CVAS detectados tras el tratamiento se deban a la aparición de nuevas comorbilidades o cambios en la situación de los pacientes ajenos a la litiasis, se ha reducido el intervalo de tiempo entre los test pre y post-tratamiento a 3 meses.

En relación con la población española, hemos encontrado que los enfermos con litiasis renal de nuestra serie presentan una puntuación inferior en todos los dominios y componentes sumario del cuestionario SF-36. Esto quiere decir que la litiasis renal, de modo general, afecta considerablemente a la calidad de vida de los pacientes, tanto desde un punto de vista físico como mental. El deterioro en la CVAS de los litiasicos se debe también al hecho de que se trata de una enfermedad crónica, cuyo principal síntoma es el dolor. Está demostrado que las enfermedades crónicas y el dolor, sobre todo cuanto mayor tiempo de evolución tengan, provocan un deterioro en la CVAS considerable en los individuos que las padecen, como sucede en la artritis reumatoide, la fibromialgia, las cefaleas crónicas o la pancreatitis crónica [261, 262]. La afectación mental de la enfermedad litiasica puede ser debida a la frecuente asociación entre dolor crónico y depresión [263, 264]. De hecho, se ha descrito un 30,4% de síntomas depresivos significativos en población litiasica [265]. Penniston encontró que los pacientes litiasicos presentaban una peor puntuación en el dolor corporal y salud

general, sin diferencias en el resto de dominios [155]. Bensalah, en cambio, observó que la litiasis afectaba a 5 dominios (función física, rol físico, vitalidad, función social, dolor corporal) y al componente sumario físico [156]. Bryant publicó un resultado similar, en el que la litiasis afectaba significativamente a la función física, rol físico, vitalidad, función social, dolor corporal y salud general [266]. Finalmente, Kurahashi no apreció diferencias en la calidad de vida del paciente litíásico con respecto a la población general japonesa [153]. Una de las limitaciones de este análisis es que nuestra serie ha incluido únicamente casos de litiasis renal con indicación de tratamiento mediante LEOC o NLP en un hospital terciario. Por tanto, es posible que nuestro estudio esté sobreestimando el impacto de la litiasis renal sobre la CVAS.

Nuestro trabajo coincide con estudios previos en los que la litiasis afectaba de modo distinto la calidad de vida de hombres y mujeres. En nuestra serie, el sexo femenino ve principalmente alterada su función física, mientras que los varones presentaron más limitaciones en la vitalidad. Los trabajos de Penniston y Bensalah [155, 156] también refieren una mayor limitación en las actividades físicas en las mujeres litíásicas. En cambio, Bryant [266] describe que la vitalidad se ve más afectada en mujeres. Las diferencias encontradas pueden ser debidas a que la enfermedad litíásica afecta de modo diferente a ambos sexos y, consecuentemente, a su calidad de vida. De hecho, las mujeres suelen presentar litiasis de tipo infectivo, con morfología coraliforme y de mayor tamaño, lo que justifica mayores molestias y limitaciones a la actividad física. De todos modos, debido al carácter general del cuestionario SF-36, es posible que las diferencias encontradas puedan también deberse a la existencia de distintas comorbilidades entre hombres y mujeres que suponen un impacto en la CVAS.

Este carácter general del cuestionario también puede explicar las diferencias encontradas en la calidad de vida de los pacientes litíásicos en función de su índice de

masa corporal. La obesidad se asocia a enfermedades como la hipertensión arterial, la dislipemia o la diabetes mellitus, que limitan la CVAS. En nuestro estudio, los individuos obesos presentaron mayores limitaciones en sus actividades físicas y percibieron una peor salud general. Bensalah también ha encontrado que, a mayor índice de masa corporal, peor puntuación en el componente sumario físico [156].

Asimismo, la carga litiásica condiciona la calidad de vida de los individuos. Lógicamente, la mayor carga litiásica de los pacientes candidatos a nefrolitotomía percutánea supone un mayor deterioro en el componente sumario físico del SF-36. En cambio, los resultados del cuestionario SF-36 mostraron que en los pacientes con indicación de litotricia extracorpórea su calidad de vida se ve más afectada a nivel emocional y mental. Esta mayor afectación emocional previa a tratamiento con LEOC puede deberse a la ansiedad por el posible dolor en la expulsión de fragmentos tras el tratamiento [267, 268]. También es posible que los pacientes con experiencias negativas o tratamientos previos fallidos con litotricia tengan una menor expectativa de resolución del caso, influyendo esto a nivel emocional [156, 269]. Finalmente, en ocasiones el tratamiento con LEOC de litiasis de gran tamaño requiere de la colocación previa de un catéter doble J para evitar la obstrucción ureteral por fragmentos. Rabah ha demostrado peor CVAS en los pacientes portadores de catéter ureteral [157].

Averiguar el impacto de los diferentes tratamientos de la litiasis renal sobre la CVAS puede ayudar a decidir el régimen terapéutico más apropiado. De hecho, el mejor tratamiento desde el punto de vista del médico no tiene por qué coincidir con el del paciente. En este sentido, las percepciones y preferencias de los pacientes deberían ser tenidas en cuenta siempre en el proceso de toma de decisiones [269].

En el caso de la nefrolitotomía percutánea, pese a que la calidad de vida de los pacientes candidatos está considerablemente afectada, el impacto de la técnica en la

CVAS no ha sido frecuentemente estudiado. Nosotros hemos encontrado que la NLP mejora significativamente la función física, rol físico, dolor corporal, salud mental y el componente sumario físico del cuestionario SF-36, y el dolor/malestar, ansiedad/depresión y la autovaloración del estado de salud de los pacientes en el cuestionario EQ-5D. Los cambios observados se producen fundamentalmente en las escalas que evalúan aspectos físicos, siendo el dolor corporal la dimensión que más mejora, tal y como describió Arafa en su estudio [178]. Además, las puntuaciones obtenidas post-NLP en los distintos dominios se encuentran próximas a los valores poblacionales de referencia, coincidiendo con lo publicado por Rabah [157] y Deem [270]. La mejoría en la salud mental de los individuos tras NLP puede deberse a la reducción de la ansiedad producida por tener que someterse a una cirugía, tal y como describieron algunos autores [267, 271, 272]. Estos cambios positivos en la salud mental también se encontraron en el trabajo de Staios sobre el tratamiento percutáneo de la litiasis en divertículos caliciales [179].

El dolor es el principal síntoma que afecta a la CVAS de los individuos, de ahí la importancia de conseguir su alivio [174]. Atendiendo al tamaño del efecto encontrado y a las diferencias mínimas clínicamente importantes, la mejoría del dolor corporal producida por el tratamiento con NLP es percibida clínicamente por los pacientes. En el caso del componente sumario físico, el impacto positivo de la NLP está próximo también a alcanzar la relevancia clínica.

Este efecto beneficioso sobre la calidad de vida demostrado por la nefrolitotomía percutánea desaparece cuando el paciente desarrolla complicaciones en el postoperatorio. Así, mientras los pacientes sin complicaciones postoperatorias perciben como clínicamente relevantes mejorías en el rol físico, dolor corporal y en el componente sumario físico, los que presentan complicaciones no perciben ningún beneficio clínico en

su calidad de vida tras la intervención. Para evitar esta pérdida de beneficio clínico en calidad de vida, es fundamental centrar nuestros esfuerzos en la prevención de las posibles complicaciones post-NLP, así como en un diagnóstico y tratamiento precoz de las mismas [73-80].

En el caso del tratamiento con LEOC, se produjo una mejoría en el rol físico, dolor corporal, salud general, función social y salud mental de los pacientes, sin cambios significativos en los componentes sumario del cuestionario SF-36 ni en las escalas del sistema descriptivo del EQ-5D. Arafa describió que la CVAS de los pacientes tratados mediante LEOC era superior a la de los que se sometieron a NLP [178]. En cambio, en el trabajo de Mays no se encontró tal superioridad [175].

Atendiendo al tamaño del efecto producido por la LEOC sobre la calidad de vida de los pacientes y a las diferencias mínimas clínicamente importantes, pese a producir un impacto positivo en 5 de las 8 dimensiones del SF-36, ninguna de estos cambios fue percibido como clínicamente relevante por los pacientes. Sin embargo, la LEOC sigue siendo una opción atractiva para éstos, tal y como se observó en el trabajo de de Kuo, donde los individuos tratados previamente con NLP o cirugía abierta de la litiasis preferían la litotricia extracorpórea en caso de requerir un nuevo tratamiento [269].

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. La primera se debe al empleo de cuestionarios generales de CVAS. Estos cuestionarios presentan unos efectos techo y suelo considerables, que limitan su capacidad para cuantificar los cambios en la salud de los pacientes tras la intervención. Pese a ello, hemos encontrado diferencias post-NLP en la calidad de vida de los pacientes, al contrario de Donnally [176]. De todos modos, coincidimos con estos autores en la necesidad de desarrollar y validar cuestionarios específicos que permitan medir con mayor precisión el impacto de la enfermedad litiásica sobre la calidad de vida.

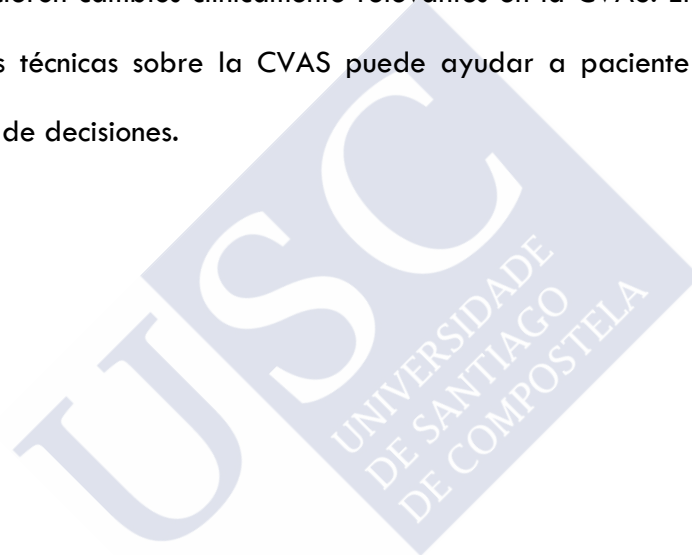
Otro inconveniente es el pequeño tamaño de nuestra serie, que puede limitar la potencia del estudio. Futuros trabajos con mayor número de pacientes pueden ayudar a conocer mejor el impacto de la litiasis renal y de las distintas alternativas de tratamiento sobre la CVAS.

Por último, se ha postulado la existencia de un fenómeno, conocido como “cambio de respuestas” o “*response shift*”, que podría cuestionar la validez de los estudios de evaluación de CVAS tras un tratamiento. Descrito por Sprangers y Schwartz, el “*response shift*” se basa en que los individuos con enfermedades crónicas o graves se enfrentan con la necesidad de adaptarse a su enfermedad mediante cambios en sus estándares internos, sus valores y en su conceptualización de la calidad de vida [273]. Según esto, es posible que la mejoría en la calidad de vida encontrada en los pacientes con litiasis renal no se deba únicamente al efecto positivo del tratamiento, sino a este fenómeno de “cambio de respuestas” o “*response shift*” [178].

La principal ventaja de nuestro estudio es su diseño longitudinal y prospectivo, dado que la mayoría de las escasas investigaciones sobre calidad de vida y litiasis publicadas son transversales y retrospectivas. Además, el riesgo de presentar un sesgo de inclusión por un bajo porcentaje de respondedores al cuestionario está minimizado al tener un 83% de respuestas, frente al 20-30% de la mayoría de estudios. Finalmente, el cálculo de las diferencias mínimas clínicamente relevantes realizado para el análisis del impacto de los tratamientos de la litiasis renal sobre la CVAS nos ha permitido conocer si el beneficio obtenido por estas técnicas, además de ser estadísticamente significativo, es percibido clínicamente por los pacientes y si es suficiente como para considerar un posible cambio en la terapéutica de los mismos [186, 190, 191, 274, 275].

Hasta la fecha, este es el primer trabajo a nivel mundial que analiza específicamente, mediante un diseño longitudinal y prospectivo, el efecto de la nefrolitotomía percutánea

sobre la calidad de vida de los pacientes, y el primero a nivel europeo que estudia el impacto de la litiasis renal sobre la CVAS. Nuestro trabajo demuestra que la litiasis renal es un problema de salud que provoca un considerable efecto sobre la calidad de vida. La nefrolitotomía percutánea mejora la calidad de vida de los pacientes, produciendo un alivio del dolor corporal que es percibido clínicamente por éstos. Teniendo en cuenta que la litiasis renal afecta a una población socialmente activa, el impacto positivo de la NLP en la CVAS de los pacientes es relevante incluso desde el punto de vista socioeconómico. Otras alternativas terapéuticas de la litiasis renal como la LEOC no ofrecieron cambios clínicamente relevantes en la CVAS. El conocimiento del impacto de estas técnicas sobre la CVAS puede ayudar a paciente y urólogo en el proceso de toma de decisiones.



7.4 SINOPSIS

En el presente proyecto de Tesis Doctoral se ha pretendido completar el conocimiento actual sobre la nefrolitotomía percutánea, realizando un análisis holístico de sus efectos a nivel funcional, tisular y sobre la calidad de vida de los pacientes.

En primer lugar, como consecuencia fundamentalmente de las indicaciones de la técnica, hemos observado que la enfermedad litiasica en los pacientes candidatos a NLP provoca cierto deterioro funcional, daño tisular y respuesta inflamatoria. Además, afecta significativamente a la calidad de vida de una población socialmente activa, entre los 55 y 60 años. Por tanto, constituye un problema de salud relevante en el que el tratamiento mediante NLP, además de buscar la máxima limpieza litiasica con la menor incidencia de complicaciones posible, tiene que intentar minimizar en lo posible el deterioro funcional y el daño tisular, así como mejorar la calidad de vida.

Para determinar la repercusión funcional de la técnica, se emplearon estudios isotópicos planares y SPECT con DMSA-Tc99m como radiofármaco. Según nuestros resultados, el daño cortical funcional, analizado globalmente en la unidad renal intervenida, es mínimo, independientemente de la función preoperatoria de ese riñón. La principal aportación de esta parte del trabajo es la fusión de imágenes SPECT-TC, que nos ha permitido combinar estudios anatómicos y funcionales para realizar una cuantificación de la función cortical por tercios anatómicos. Según este análisis, el daño funcional, aunque mínimo globalmente, se localiza principalmente en la región a través de la cual se realiza el acceso percutáneo.

La segunda parte de este proyecto de Tesis Doctoral es la estimación del daño tisular provocado por la NLP, a partir de la determinación de la respuesta inflamatoria sistémica. Nuestros resultados nos permiten afirmar que el daño tisular provocado por la NLP es, en términos generales, bajo. Por otro lado, parece que los niveles séricos de IL-6

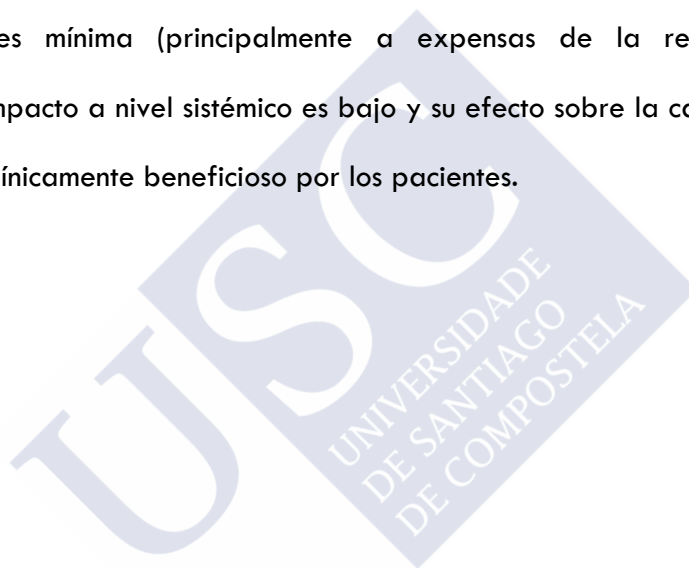
y PCR a las 24 horas de la intervención podrían predecir el desarrollo de complicaciones postoperatorias. Comparando nuestros resultados con los de otros autores que han investigado la respuesta inflamatoria producida tras otras alternativas de tratamiento de la litiasis renal, parece que el daño provocado por la NLP es levemente superior al de la CEIR o la LEOC, y significativamente inferior al producido por la cirugía abierta. El conocimiento del impacto tisular de las distintas alternativas terapéuticas de la litiasis renal puede ser de ayuda en el proceso de toma de decisiones, principalmente en aquellas situaciones en las que sus indicaciones y resultados teóricos pueden coincidir.

En cuanto a la repercusión que tiene la cirugía percutánea sobre la calidad de vida de los pacientes, hemos observado que tras la intervención se mejoran significativamente aspectos relacionados con las dimensiones físicas. La principal aportación de esta parte del estudio es el cálculo de las diferencias mínimas clínicamente importantes, que nos ha permitido conocer cuáles de estos cambios en calidad de vida alcanzan la relevancia clínica. Según este criterio, los individuos sometidos a NLP experimentan una mejora importante en el dolor corporal, percibida como relevante clínicamente.

Un aspecto importante a tener en cuenta es que, a tenor de los resultados de estos estudios, los pacientes que sufren complicaciones en el postoperatorio de NLP parece que presentan mayor deterioro funcional, daño tisular, y experimentan una pérdida de beneficio clínico en calidad de vida. Por tanto, se hace fundamental conocer los posibles factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones postoperatorias, disponer todos los mecanismos necesarios para su prevención, así como estar alerta de su aparición para un diagnóstico y tratamiento precoces, limitando así el impacto negativo que éstas tienen a nivel funcional, tisular y sobre la calidad de vida.

La principal limitación de estos estudios, como se ha detallado en cada una de las discusiones individuales, es el reducido tamaño de las series. Esto viene condicionado principalmente por el volumen de litiasis tratado en nuestro centro en el periodo de estudio, las indicaciones de tratamiento mediante NLP y los estrictos criterios de exclusión empleados en cada uno de los trabajos. Futuros estudios con mayor número de casos aportarán mayor potencia a los distintos análisis realizados.

En resumen, teniendo en cuenta los resultados de este análisis holístico del impacto de la nefrolitotomía percutánea sobre los pacientes, podríamos concluir que su repercusión funcional local es mínima (principalmente a expensas de la región de acceso percutáneo), su impacto a nivel sistémico es bajo y su efecto sobre la calidad de vida es percibido como clínicamente beneficioso por los pacientes.





8. CONCLUSIONES



1. El daño parenquimatoso funcional renal producido tras la realización de la nefrolitotomía percutánea es mínimo, localizado principalmente en la región a través de la cual se realiza el acceso percutáneo.
2. El daño tisular y respuesta inflamatoria sistémica provocado por la realización de la nefrolitotomía percutánea es de baja intensidad.
3. La nefrolitotomía percutánea mejora fundamentalmente las dimensiones físicas de la calidad de vida así como la autovaloración del estado de salud global del paciente, siendo el dolor corporal la única dimensión cuya mejoría es percibida como clínicamente relevante.
4. El deterioro funcional producido por la nefrolitotomía percutánea en riñones subóptimos es mínimo, similar al producido en riñones con función cortical normal.
5. El daño parenquimatoso funcional renal producido por la nefrolitotomía percutánea es mayor en aquellos pacientes que desarrollan complicaciones postoperatorias.
6. Los niveles séricos de IL-6 y PCR a las 24 horas de la intervención pueden predecir el desarrollo de complicaciones postoperatorias.
7. El beneficio clínico sobre la calidad de vida demostrado tras nefrolitotomía percutánea desaparece cuando se desarrollan complicaciones en el postoperatorio.
8. La enfermedad litiasica en pacientes candidatos a tratamiento mediante litotricia extracorpórea o nefrolitotomía percutánea condiciona un deterioro importante de su calidad de vida, que afecta a todas las dimensiones, tanto físicas como psíquicas.

9. El daño tisular y respuesta inflamatoria sistémica producida tras la realización de litotricia extracorpórea por ondas de choque es inapreciable.

10. El tratamiento mediante litotricia extracorpórea por ondas de choque mejora algunas dimensiones de calidad de vida de los pacientes, aunque estos cambios no alcanzan relevancia clínica.





9. BIBLIOGRAFÍA



1. Clark JY, Thompson IM, Optenberg SA. Economic impact of urolithiasis in the United States. *J Urol* 1995; 154(6): 2020-2024.
2. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, et al. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. *Kidney Int* 2003; 63(5): 1817-1823.
3. Tiselius HG. Epidemiology and medical management of stone disease. *BJU Int* 2003; 91: 758-767.
4. Sánchez-Martín FM, Millán F, Esquena S et al. Incidencia y prevalencia de la urolitiasis en España: revisión de los datos originales disponibles hasta la actualidad. *Actas Urol Esp* 2007; 31(5): 511-520.
5. Tiselius HG. Urinary tract stone disease: are all problems solved? *Scand J Urol* 2013; 47(1): 4-9.
6. Türk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Straub M, Seitz C. Guidelines on Urolithiasis 2012. *European Association of Urology* 2012: 55-58.
7. Portis AJ, Yan Y, Pattaras JG, et al. Matched pair analysis of shock wave lithotripsy effectiveness for comparison of lithotriptors. *J Urol* 2003; 169: 58-62.
8. Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG et al. 2007 Guideline for the management of ureteral calculi. *Eur Urol* 2007; 52(6): 1610-1631.
9. Miler OF, Kane CJ. Time to stone passage for observed ureteral calculi: a guide for patient education. *J Urol* 1999; 162: 688-690.
10. Giowacki LS, Beecroft ML, Cook RJ, Pahl D, Churchill DN. The natural history of asymptomatic urolithiasis. *J Urol* 1992; 147(2): 319-321.

11. Burgher A, Beman M, Holtzman JL, Monga M. Progression of nephrolithiasis: long-term outcomes with observation of asymptomatic calculi. *J Endourol* 2004; 18(6): 534-539.
12. Hubner W, Porpaczy P. Treatment of caliceal calculi. *Br J Urol* 1990; 66(1): 9-11.
13. Inci K, Sahin A, Islamoglu E, Eren MT, Bakkaloglu M, Ozen H. Prospective long-term followup of patients with asymptomatic lower pole caliceal stones. *J Urol* 2007; 177(6): 2189-2192.
14. Bernardo NO, Smith AD. Chemolysis of urinary calculi. *Urol Clin North Am* 2000; 27(2): 355-365.
15. Shekarriz B, Stoller MZ. Uric acid nephrolithiasis: current concepts and controversies. *J Urol* 2002; 168: 1307-1314.
16. Cameron MA, Sakhaee K. Uric acid nephrolithiasis. *Urol Clin North Am* 2007; 34(3): 335-346.
17. Preminger GM. Shock wave physics. *Am J Kidney Dis* 1991; 17(4): 431-435.
18. Weizer AZ, Zhong P, Preminger GM. New concepts in shock wave lithotripsy. *Urol Clin North Am* 2007; 34(3): 375-382.
19. Preminger GM, Assimos DG, Lingeman JE, Nakada SY, Pearle MS, Wolf JS Jr. Chapter 1: AUA guideline on management of staghorn calculi: diagnosis and treatment recommendations. *J Urol* 2005; 173(6): 1991-2000.
20. Pearle MS. Shock-wave lithotripsy for renal calculi. *N Engl J Med* 2012; 367(1): 50-57.

21. Dretler SP. Stone fragility—a new therapeutic distinction. *J Urol* 1988; 139(5): 1124-1127.
22. Ansari MS, Gupta NP, Seth A, Hemal AK, Dogra PN, Singh TP. Stone fragility: its therapeutic implications in shock wave lithotripsy of upper urinary tract stones. *Int Urol Nephrol* 2003; 35(3): 387-392.
23. Ghoneim IA, Ziada AM, Elkatib SE. Predictive factors of lower caliceal stone clearance after Extracorporeal Shockwave Lithotripsy (ESWL): a focus on the infundibulopelvic anatomy. *Eur Urol* 2005; 48(2): 296-302.
24. Elbahnasy AM, Shalhav AL, Hoenig DM et al. Lower caliceal stone clearance after shock wave lithotripsy or ureteroscopy: the impact of lower pole radiographic anatomy. *J Urol* 1998; 159(3): 676-682.
25. Lingeman JE. Prospective randomized trial of extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrostolithotomy for lower pole nephrolithiasis: initial long-term follow up. *J Endourol* 1997; 11:95.
26. Albala DM, Assimos DG, Clayman RV et al. Lower pole I: a prospective randomized trial of extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrostolithotomy for lower pole nephrolithiasis - initial results. *J Urol* 2001; 166(6): 2072-2080.
27. Pearle MS, Lingeman JE, Leveillee R et al. Prospective randomized trial comparing shock wave lithotripsy and ureteroscopy for lower pole caliceal calculi 1 cm or less. *J Urol* 2005; 173 (6): 2005-2009.
28. Skolarikos A, Alivizatos G, de la Rosette J. Extracorporeal shock wave lithotripsy 25 years later: complications and their prevention. *Eur Urol* 2006; 50(5): 981-990.

29. Takayasu H, Aso Y, Takagi T, Go T. Clinical application of fiber-optic pyeloureteroscope. *Urol Int* 1971; 26: 97-104.
30. Cansino JR, Reinoso J, López D et al. Ureterorenoscopia (URS) flexible: técnica e indicaciones. *Arch Esp Urol* 2010; 63(10): 862-870.
31. Canes D, Desai MM. New technology in the treatment of nephrolithiasis. *Curr Opin Urol* 2008; 18(2): 235-240.
32. Srisubat A, Potisat S, Lojanapiwat B, Setthawong V, Laopaiboon M. Litotripsia extracorpórea por ondas de choque (LEOCh) versus nefrolitotomía percutánea (NLPC) o la cirugía intrarrenal retrógrada (CIRR) para los cálculos renales (Revisión Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
33. Geavlete P, Multescu R, Geavlete B. Ureterorenoscopia retrógrada flexible: remodelando la endourología del tracto urinario superior. *Arch Esp Urol* 2011; 64(1): 3-13.
34. Breda A, Ogunyemi O, Leppert JT, Schulam PG. Flexible ureteroscopy and laser lithotripsy for multiple unilateral intrarenal stones. *Eur Urol* 2009; 55(5): 1190-1196.
35. Grasso M, Ficazzola M. Retrograde ureteropyeloscopy for lower pole caliceal calculi. *J Urol* 1999; 162(6): 1904-1908.
36. Breda A, Ogunyemi O, Leppert JT, Lam JS, Schulam PG. Flexible ureteroscopy and laser lithotripsy for single intrarenal stones 2cm or greater--is this the new frontier? *J Urol* 2007; 179(3): 981-984.

37. Monga M, Beeman WW. Advanced intrarenal ureteroscopic procedures. *Urol Clin North Am* 2004; 31(1): 129-135.
38. Fabrizio MD, Behari A, Bagley DH. Ureteroscopic management of intrarenal calculi. *J Urol* 1998; 159(4): 1139-1143.
39. Lusuardi L, Janetschek G. Indications and outcomes of laparoscopic uretero-renal stone surgery. *Curr Opin Urol* 2011; 21(2): 161-165.
40. Alivizatos G, Skolarikos a. Is there still a role for open surgery in the management of renal stones? *Curr Opin Urol* 2006; 16(2): 106-111.
41. Lechevallier E, Traxer O, Saussine C. Open surgery for upper urinary tract stones. *Prog Urol* 2008; 18(2): 952-954.
42. Canales B, Mogna M. Surgical management of the caliceal diverticulum. *Curr Opin Urol* 2003; 13(3): 255-260.
43. Osther PJ, Razvi H, Liatsikos E et al. Percutaneous nephrolithotomy among patients with renal anomalies: patient characteristics and outcomes; a subgroup analysis of the clinical research office of the endourological society global percutaneous nephrolithotomy study. *J Endourol* 2011; 25(10): 1627-1632.
44. Valdivia JG, Lanchares E, Villarroya S, Taberner J, Abril G, Aranda JM. NefrolitECTomía percutánea: Técnica simplificada (nota previa). *Arch Esp Urol* 1987; 40(3): 177-180.
45. Ibarluzea G, Scoffone CM, Cracco CM et al. Supine Valdivia and modified lithotomy position for simultaneous anterograde and retrograde endourological access. *BJU Int* 2007; 100(1): 233-236.

46. Scoffone CM, Cracco CM, Cossu M, Grande S, Poggio M, Scarpa RM. Endoscopic combined intrarenal surgery in Galdakao-modified supine Valdivia position: a new standard for percutaneous nephrolithotomy? *Eur Urol* 2008; 54(6): 1393-1406.
47. De Sio M, Autorino R, Quarto G, et al. Modified supine versus prone position in percutaneous nephrolithotomy for renal stones treatable with a single percutaneous access: a prospective randomized trial. *Eur Urol* 2008; 54(1): 196-202.
48. Falahatkar S, Moghaddam AA, Salehi M, Nikpour S, Esmaili F, Khaki N. Complete supine percutaneous nephrolithotripsy comparison with the prone standard technique. *J Endourol* 2008; 22(11): 2513-2517.
49. Liu L, Zheng S, Xu Y, Wei Q. Systematic review and meta-analysis of percutaneous nephrolithotomy for patients in the supine versus prone position. *J Endourol* 2010; 24(12): 1941-1946.
50. Wu P, Wang L, Wang K. Supine versus prone position in percutaneous nephrolithotomy for kidney calculi: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2011; 43(1): 67-77.
51. Basiri A, Ziaee AM, Kianian HR, Mehrabi S, Karami H, Moghaddam SM. Ultrasonographic versus fluoroscopic access for percutaneous nephrolithotomy: a randomized clinical trial. *J Endourol* 2008; 22(2): 281-284.
52. Falahatkar S, Neiroomand H, Enshaei A, Kazemzadeh M, Allahkhah A, Jalili MF. Totally ultrasound versus fluoroscopically guided complete supine percutaneous nephrolithotomy: a first report. *J Endourol* 2010; 24(9): 1421-1426.

53. Lopes T, Sangam K, Alken P, et al. The Clinical Research Office of the Endourological Society Percutaneous Nephrolithotomy Global Study: tract dilation comparisons in 5537 patients. *J Endourol* 2011; 25(5): 755-762.
54. Yamaguchi A, Skolarikos A, Buchholz NP, et al. Operating times and bleeding complications in percutaneous nephrolithotomy: a comparison of tract dilation methods in 5,537 patients in the Clinical Research Office of the Endourological Society Percutaneous Nephrolithotomy Global Study. *J Endourol* 2011; 25(6): 933-939.
55. Jackman SV, Docimo SG, Cadeddu JA, Bishoff JT, Kavoussi LR, Jarrett TW. The "mini-perc" technique: a less invasive alternative to percutaneous nephrolithotomy. *World J Urol* 1998; 16(6): 371-374.
56. Fernández I, Santos D, Llanes L, Espinales G, Luján M, Berenguer A. Técnica e indicaciones de la nefrolitotomía percutánea "mini-percutánea". *Arch Esp Urol* 2005; 58(1): 55-60.
57. Wang J, Zhao C, Zhang C, Fan X, Lin Y, Jiang Q. Tubeless vs standard percutaneous nephrolithotomy: a meta-analysis. *BJU Int* 2012; 109(6): 918-924.
58. Shen P, Liu Y, Wang J. Nephrostomy tube-free versus nephrostomy tube for renal drainage after percutaneous nephrolithotomy: a systematic Review and meta-analysis. *Urol Int* 2012; 88(3): 298-306.
59. Amer T, Ahmed K, Bultitude M, et al. Standard versus tubeless percutaneous nephrolithotomy: a systematic review. *Urol Int* 2012; 88(4): 373-382.
60. Skolarikos A, Alivizatos G, de la Rosette JJ. Percutaneous nephrolithotomy and its legacy. *Eur Urol* 2005; 47(1): 22-28.

61. Desai M, Jain P, Ganpule A et al. Developments in technique and technology: the effect on the results of percutaneous nephrolithotomy for staghorn calculi. *BJU Int* 2009; 104: 542-548.
62. Hyams ES, Bruhn A, Lipkin M, Shah O. Heterogeneity in the reporting of disease characteristics and treatment outcomes in studies evaluating treatments for nephrolithiasis. *J Endourol* 2010; 24(9): 1411-1414.
63. Park J, Hong B, Park T, Park HK. Effectiveness of noncontrast computed tomography in evaluation of residual stones after percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol* 2007; 21(7): 684-687.
64. de la Rosette J, Assimos D, Desai M, et al. The Clinical Research Office of the Endourological Society Percutaneous Nephrolithotomy Global Study: indications, complications, and outcomes in 5803 patients. *J Endourol* 2011; 25(1): 11-17.
65. Armitage JN, Irving SO, Burgess NA, for the British Association of Urological Surgeons Section of Endourology. Percutaneous nephrolithotomy in the United Kingdom: results of a prospective data registry. *Eur Urol* 2012; 61(6): 1188-1193.
66. Amón JH, Pérez-Fentes D, Resel L, et al. El aprendizaje de la nefrolitotomía percutánea en posición supina. Estudio observacional multicéntrico. *Actas Urol Esp* 2013 (Aceptado, pendiente de publicación).
67. Zhu Z, Wang S, Xi Q, Bai J, Yu X, Liu J. Logistic regression model for predicting stone-free rate after minimally invasive percutaneous nephrolithotomy. *Urology* 2011; 78(1): 32-36.

68. El-Nahas AR, Eraky I, Shokeir AA, et al. Factors affecting stone-free rate and complications of percutaneous nephrolithotomy for treatment of staghorn stone. *Urology* 2012; 79(6): 1236-1241.
69. Shahrour K, Tomaszewski J, Ortiz T. Predictors of immediate postoperative outcome of single-tract percutaneous nephrolithotomy. *Urology* 2012; 80(1): 19-25.
70. Seitz C, Desai M, Häcker A, et al. Incidence, prevention, and management of complications following percutaneous nephrolithotomy. *Eur Urol* 2012; 61(1): 146-158.
71. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complication of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery* 1992; 111(5): 518-526.
72. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240(2): 205-213.
73. de la Rosette JJ, Zuazu JR, Tsakiris P, et al. Prognostic factors and percutaneous nephrolithotomy morbidity: a multivariate analysis of a contemporary series using the Clavien classification. *J Urol* 2008; 180(6): 2489-2493.
74. Kukreja R, Desai M, Patel S, Bapat S, Desai M. Factors affecting blood loss during percutaneous nephrolithotomy: prospective study. *J Endourol* 2004; 18(8): 715-722.
75. Akman T, Binbay M, Sari E, et al. Factors affecting bleeding during percutaneous nephrolithotomy: single surgeon experience. *J Endourol* 2011; 25(2): 327-333.

76. El-Nahas AR, Shokeir AA, El-Assmy AM, et al. Post-percutaneous nephrolithotomy extensive hemorrhage: a study of risk factors. *J Urol* 2007; 177(2): 576-579.
77. Gonen M, Turan H, Ozturk B, Ozkardes H. Factors affecting fever following percutaneous nephrolithotomy: a prospective clinical study. *J Endourol* 2008; 22(9): 2135-2138.
78. Lojanapiwat B, Kitirattrakarn P. Role of preoperative and intraoperative factors in mediating infection complication following percutaneous nephrolithotomy. *Urol Int* 2011; 86(4): 448-452.
79. Michel MS, Trojan L, Rassweiler JJ. Complications in percutaneous nephrolithotomy. *Eur Urol* 2007; 51(4): 899-906.
80. Skolarikos A, de la Rosette J. Prevention and treatment of complications following percutaneous nephrolithotomy. *Curr Opin Urol* 2008; 18(2): 229-234.
81. Piepsz A, Colarinha P, Gordon I, Hahn K, Olivier P, Roca I, Sixt R, van Velzen J, under the auspices of the Pediatric Committee of the European Association of Nuclear Medicine. Guidelines for ^{99m}Tc-DMSA scintigraphy in children. *Eur J Nucl Med* 2001; 28(3): 37-41.
82. Petrovic J, Vanlic-Razumenic N. Biochemical studies of the renal radiopharmaceutical compound dimercaptosuccinate. III. Subcellular distribution and interaction of ⁹⁹Tc-DMS complex with macromolecules in rat kidney homogenates in vitro. *Eur J Nucl Med* 1982; 7(7): 308-310.
83. Yee CA, Lee HB, Blaufox MD. Tc^{99m}-DMSA renal uptake: influence of biochemical and physiologic factors. *J Nucl Med* 1981; 22(12): 1054-1058.

84. Van Luyk WH, Ensing GJ, Piers DA. Low renal uptake of Tc99m-DMSA in patients with proximal tubular dysfunction. *Eur J Med* 1983; 8(9): 404-405.
85. Ben-Haim S, Sopov V, Stein A, et al. Kidney function after radical nephrectomy: assessment by quantitative SPECT of 99m-Tc-DMSA uptake by the kidneys. *J Nucl Med* 2000; 41(6): 1025-1029.
86. Taylor A. Quantification of renal function with static imaging agents. *Semin Nucl Med*. 1982; 12: 330-344.
87. De Sadeleer C, Bossuyt A, Goes E, Piepsz A. Renal technetium-99m-DMSA SPECT in normal volunteers. *J Nucl Med* 1996; 37(8): 1346-1349.
88. Kawamura J, Hosokawa S, Yoshida O, Fujit T, Ishii Y, Torizuka K. Validity of 99mTc dimercaptosuccinic acid renal uptake for an assessment of individual kidney function. *J Urol* 1978; 119(3): 305-309.
89. Taylor A Jr. Quantitation of renal function with static imaging agents. *Sem Nucl Med* 1982; 12(4): 330-344.
90. Baillet G, Gagnadoux MF, De Vernejoul P, Broyer M. Quantitation of renal function with 99Tcm-DMSA. A comparison with creatinine clearance in children with single kidney. *Nucl Med Commun* 1985; 6(11): 733-738.
91. Blaufox MD, Fine E, Lee HB, Scharf S. The role of nuclear medicine in clinical urology and nephrology. *J Nucl Med* 1984; 25(5): 619-625.
92. Prigent A, Cosgriff P, Gates GF, et al. Consensus report on quality control of quantitative measurements of renal function obtained from the renogram. International Consensus Committee from the Scientific Committee of Radionuclides in Nephrourology. *Sem Nucl Med* 1999; 29(2): 146-159.

93. Blafox MD. A brief history of the radionuclides in the nephrourology group (ISCORN). *Sem Nucl Med* 2008; 38(1): 2-8.
94. Durand E, Blafox MD, Britton KE, et al. International Scientific Committee of Radionuclides in Nephrourology (ISCORN) consensus on renal transit time measurements. *Semin Nucl Med* 2008; 38(1): 82-102.
95. Groshar D, Frankel A, Iosilevsky G, et al. Quantitation of renal uptake of technetium-99m DMSA using SPECT. *J Nucl Med*. 1989; 30(2): 246-250.
96. Groshar D, Embon OM, Frenkel A, Front D. Renal function and technetium-99m-dimercaptosuccinic acid uptake in single kidneys: the value of in vivo SPECT quantitation. *J Nucl Med* 1991; 32(5): 766-768.
97. Groshar D, Moskovitz B, Issaq E, Nativ O. Quantitative SPECT of DMSA uptake by the kidneys: assessment of reproducibility. *Kidney International* 1997; 52(3): 817-820.
98. Groshar D, Gorenberg M, Osamah H. Quantitative SPECT 99Tcm-DMSA uptake by the kidneys: age-related decline in healthy males. *Nucl Med Commun*. 1998; 19(9): 893-897.
99. Groshar D, Gorenberg M. Quantitative SPECT uptake of 99mTc-dimercaptosuccinic acid by the kidneys in children. *J Nucl Med*. 1999; 40 (1): 56-59.
100. Groshar D, Moskovitz B, Kastin A, Issaq E, Nativ O. Renal function after tumor enucleation: Assessment by quantitative SPECT of 99mTc-dimercaptosuccinic acid uptake by the kidneys. *J Nucl Med* 1999; 40(6): 968-971.

101. Lechevallier E, Siles E, Ortega JC, Coulange C. Comparison by SPECT of renal scars after extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol* 1993; 7(6): 465-467.
102. Balbay MD, Varoglu E, Devrim H, et al. Quantitative evaluation of renal parenchymal mass with ⁹⁹technetium dimercapto-succinic acid scintigraphy after nephrolithotomy. *J Urol* 1997; 157(4): 1226-1228.
103. Samad L, Qureshi S, Zaidi Z. Does percutaneous nephrolithotomy in children cause significant renal scarring? *J Pediatr Urol* 2007; 3(1): 36-39.
104. Mor Y, Elmasry YE, Kellett MJ, Duffy PG. The role of percutaneous nephrolithotomy in the management of pediatric renal calculi. *J Urol* 1997; 158 (3 Pt 2): 1319-1321
105. Mayo ME, Krieger JN, Rudd TG. Effect of percutaneous nephrostolithotomy on renal function. *J Urol* 1985; 133(2): 167-169.
106. Eshghi M, Schiff RG, Smith AD. Renal effects of percutaneous stone removal. *Urology* 1989; 33(2): 120-124.
107. Dawaba MS, Shokeir AA, Hafez A, et al. Percutaneous nephrolithotomy in children: early and late anatomical and functional results. *J Urol* 2004; 172(3): 1078-1081.
108. Wadhwa P, Aron M, Bal CS, Dhanpatty B, Gupta NP. Critical prospective appraisal of renal morphology and function in children undergoing shockwave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol* 2007; 21(9): 961-966.

109. Moskovitz B, Halachmi S, Sopov V, et al. Effect of percutaneous nephrolithotripsy on renal function: assessment with quantitative SPECT of (99m)Tc-DMSA renal scintigraphy. *J Endourol* 2006; 20(2): 102-106.
110. Ünsal A, Koca G, Resorlu B, Bayindir M, Korkmaz M. Effect of percutaneous nephrolithotomy and tract dilatation methods on renal function: assessment by quantitative single-photon emission computed tomography of technetium-99m-dimercaptosuccinic acid uptake by the kidneys. *J Endourol* 2010; 24(9): 1497-1502.
111. Aminsharifi A, Alavi M, Sadeghi G, Shakeri S, Afsar F. Renal parenchymal damage after percutaneous nephrolithotomy with one-single tract dilation technique: a randomized clinical trial. *J Endourol* 2011; 25(6): 927-931.
112. Basiri A, Shabaninia S, Mir A, Soltani MH. The safety and efficacy of percutaneous nephrolithotomy for management of large renal stones in single-versus double-functioning kidney patients. *J Endourol* 2012; 26(3): 235-238.
113. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340(6): 448-454.
114. Lin E, Calvano SE, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery* 2000; 127(2): 117-126.
115. Kaplan E, Dinarello CA, Gelfand JA. Interleukin-1 and the response to injury. *Immunol Res* 1989; 8(2): 118-129.
116. Dinarello CA. Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute-phase response. *N Engl J Med* 1984; 311(22): 1413-1418.

117. Damas P, Reuter A, Gysen P, Demonty J, Lamy M, Franchimont P. Tumor necrosis factor and interleukin-1 serum levels during severe sepsis in humans. *Crit Care Med* 1989; 17(10): 975-978.
118. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994; 15(2): 74-80.
119. Rose-John S, Scheller J, Elson G, Jones SA. Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer. *J Leukoc Biol* 2006; 80(2): 227-236.
120. Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T. Biological and clinical aspects of interleukin 6. *Immunol Today* 1990; 11(12): 443-449.
121. Naka T, Nishimoto N, Kishimoto T. The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. *Arthritis Res* 2002; 4: S233-242.
122. Jawa RS, Anillo S, Huntoon K, Baumann H, Kulaylat M. Analytic review: Interleukin-6 in surgery, trauma, and critical care: part I: basic Science. *J Intensive Care Med* 2011; 26(1): 3-12.
123. (Ni Choileain N, Redmond HP. Cell response to surgery. *Arch Surg* 2006; 141(11): 1132-1140)
124. Ohzato H, Yoshizaki K, Nishimoto N, et al. Interleukin-6 as a new indicator of inflammatory status: detection of serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein after surgery. *Surgery* 1992; 111(2): 201-209.
125. Damas P, Ledoux D, Nys M, et al. Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity. *Ann Surg* 1992; 215(4): 356-362.

126. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem* 2004; 279(47): 48487-48490.
127. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930; 52(4): 561-571.
128. Volanakis JE, Kaplan MH. Specificity of C-reactive protein for choline phosphate residues of pneumococcal C-polysaccharide. *Proc Soc Exp Biol Med* 1971; 136(2): 612-614.
129. Tilg H, Vannier E, Vachino G, Dinarello CA, Mier JW. Antiinflammatory properties of hepatic acute phase proteins: preferential induction of interleukin 1 (IL-1) receptor antagonist over IL-1 beta synthesis by human peripheral blood mononuclear cells. *J Exp Med* 1993; 178(5): 1629-1636.
130. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: A critical update. *J Clin Invest* 2003; 111(12): 1805-1812.
131. Verma S, Yeh ET. C-reactive protein and atherothrombosis--beyond a biomarker: an actual partaker of lesion formation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285(5): R1253-1256.
132. Jawa RS, Anillo S, Huntoon K, Baumann H, Kulaylat M. Interleukin-6 in surgery, trauma, and critical care part II: clinical implications. *J Intensiv Care Med* 2011; 26(2): 73-87.
133. Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D, Dallman MJ, Morris PJ. Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg* 1992; 79(8): 757-760.
134. Oka Y, Murata A, Nishijima J, et al. Circulating interleukin 6 as a useful marker for predicting postoperative complications. *Cytokine* 1992; 4(4): 298-304.

135. Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJ, Van Damme J, Shenkin A. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci (Lond)* 1990; 79(2): 161-165.
136. Kraggsberg P, Holmberg H, Vikerfors T. Serum concentrations of interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha, and C-reactive protein in patients undergoing major operations. *Eur J Surg* 1995; 161(1): 17-22.
137. Grande M, Tucci GF, Adorisio O, et al. Systemic acute-phase response after laparoscopic and open cholecystectomy. *Surg Endosc* 2002; 16(2): 313-316.
138. Leung KL, Lai PB, Ho RL, et al. Systemic cytokine response after laparoscopic-assisted resection of rectosigmoid carcinoma: A prospective trial. *Ann Surg* 2000; 23(4): 506-511.
139. Huang TJ, Jsu RW, Li YY, Cheng CC. Less Systemic cytokine response in patients following microendoscopic versus open lumbar discectomy. *J Orthop Res* 2005; 23(2): 406-411.
140. Helmi SA, Wahby MA, El-Nawaway M. The effect of anaesthesia and surgery on plasma cytokine production. *Anaesthesia* 1999; 54(8): 733-738.
141. Fornara P, Doehn C, Seyfarth M, Jocham D. Why is urological laparoscopy minimally invasive? *Eur Urol* 2000; 37(3): 241-250.
142. Igarashi T, Takahashi H, Tanaka M, Murakami S. Serum interleukin-6 levels after urologic operations. *Int J Urol* 1996; 3(5): 340-342.
143. Jurczok A, Zacharias M, Wagner S, Hamza A, Fornara P. Prospective non-randomized evaluation of four mediators of the systemic response after

- extraperitoneal laparoscopic and open retropubic radical prostatectomy. *BJU Int* 2007; 99(6): 1461-1466.
144. Fracalanza S, Ficarra V, Cavalleri S, et al. Is robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy less invasive than retropubic radical prostatectomy? Results from a prospective, unrandomized, comparative study. *BJU Int* 2008; 101(9): 1145-1149.
145. Wolff JM, Mattelaer P, Boeckmann W, Kraemer U, Jakse G. Evaluation of possible tissue damage in patients undergoing extracorporeal shock wave lithotripsy employing C-reactive protein. *Scand J Urol Nephrol* 1997; 31(1): 31-34.
146. Planz B, Wolff JM, Gutersohn A, Stampfer DS, Jakse G. C-reactive protein as a marker for tissue damage in patients undergoing ESWL with or without retrograde stone manipulation. *Urol Int* 1997; 59(3): 174-176.
147. Shen P, Wei W, Yang X, et al. The influence of percutaneous nephrolithotomy on human systemic stress response, SIRS and renal function. *Urol Res* 2010; 38(5): 403-408.
148. Aghamir SM, Mojtahedzadeh M, Meysamie A, Atharikia D, Izadpanah F, Sheikhvatan M. Comparison of systemic stress responses between percutaneous nephrolithotomy (PCNL) and open nephrolithotomy. *J Endourol* 2008; 22(11): 2495-2499.
149. Li LY, Gao X, Yang M, et al. Does a smaller tract in percutaneous nephrolithotomy contribute to less invasiveness? A prospective comparative study. *Urology* 2010; 75(1): 56-61.

150. Kruck S, Sonnleithner M, Hennenlotter J, et al. Interventional stress in renal stone treatment. *J Endourol* 2011; 25(6): 1069-1073.
151. Patrick DL, Erickson P. Theoretical foundations for health-related quality of life, 58. En: Patrick DL, editor. *Health status and health policy. Allocating resources to health care*. Nueva York: Oxford University Press, 1993; 58-75.
152. Alonso J. La medida de la calidad de vida relacionada con la salud en la investigación y la práctica clínica. *Gac Sanit* 2000; 14(2): 163-167.
153. Kurahashi T, Miyake H, Shinozaki M, et al. Health-related quality of life in patients undergoing lithotripsy for urinary stones. *Int Urol Nephrol* 2008; 40: 39-43.
154. Diniz DH, Blay SL, Schor N. Anxiety and depression symptoms in recurrent painful renal lithiasis colic. *Braz J Med Biol Res* 2007; 40(7): 949-955.
155. Penniston KL, Nakada SY. Health related quality of life differs between male and female stone formers. *J Urol* 2007; 178: 2435-2440.
156. Bensalah K, Tuncel A, Gupta A, Raman JD, Pearle MS, Lotan Y. Determinants of quality of life for patients with kidney stones. *J Urol* 2008; 179(6): 2238-2243.
157. Rabah DM, Alomar M, Binsaleh S, Arafa MA. Health related quality of life in ureteral stone patients: post-ureterolithiasis. *Urol Res* 2011; 39: 385-388.
158. Raynal G, Petit J, Saint F. Which efficiency index for urinary stones treatment? *Urol Res* 2009; 37: 237-239.
159. Ware JE Jr., Snow KK, Kosinski M and Gandek B. "Scoring the SF-36". In: Ware JE Jr. *SF-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide*. 2nd edition. Boston: 1997. The Health Institute, New England Medical Center. Pp: 6:1-6:22.

160. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, et al. El cuestionario de salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit* 2005; 19: 135-150.
161. Aaronson NK, Acquadro J, Alonso J et al. International quality of life assessment (IQOLA) project. *Qual Life Res* 1992; 1: 349-351.
162. Alonso J, Prieto L, Antó JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 771-776.
163. Medical Outcomes Trust. Puntuación del cuestionario de salud SF-36. Versión Española (España). Boston, MA: Medical Outcomes Trust, 1996.
164. Vilagut G, Valderas JM, Ferrer M, Garin O, López-García E, Alonso J. Interpretación de los cuestionarios SF-36 y SF-12 en España: componentes físico y mental. *Med Clin* 2008; 130: 726-735.
165. Alonso J, Regidor E, Barrio G, Prieto L, Rodríguez C, de la Fuente L. Valores poblacionales y de referencia de la versión española del Cuestionario de Salud SF-36. *Med Clin* 1998; 111; 410-416.
166. López-García E, Banegas Jr, Pérez-Regadera AG, Gutiérrez-Fisac JL, Alonso J y Rodríguez-Artalejo F. Valores de referencia de la población española del Cuestionario de Salud SF-36 en población adulta de más de 60 años. *Med Clin* 2003; 120: 568-573.
167. EuroQol Group. EuroQol – A new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990; 16: 199-208.

168. Herdman M, Badía X, Berra S. El EuroQol-5D: una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria. *Aten Primaria* 2001; 28(6): 425-429.
169. Brooks R, with the EuroQol Group. EuroQol: the current state of play. *Health Policy* 1996; 37(1): 53-72.
170. Badía X, Roset M, Montserrat S, Herdman M, Segura A. La versión española del EuroQol: descripción y aplicaciones. *Med Clin (Barc)* 1999; 112 (Supp 1): 79-86.
171. Badía X, Fernández E, Segura A. Influence of sociodemographic and health status variables on evaluation of health states in a Spanish population. *Eur J Public Health* 1995; 5: 87-93.
172. Rué M, Badía X. The Spanish EuroQol tariff: results from the Catalan Health Survey based on self-rating health. Proceedings of the EuroQol Plenary Meeting. Barcelona 3-6 October 1995. En Badía X, Herdman M, Segura A, editors. Barcelona: Institut de Salut Pública de Catalunya, 1996: 77-98.
173. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med* 2001; 33: 337-343.
174. Diniz DH, Blay SL, Schor N. Quality of life of patients with nephrolithiasis and recurrent painful renal colic. *Nephron Clin Pract* 2007; 106(3): c91-c97.
175. Mays NB, Petruckevitch A, Snowdon C. Patients' quality of life following extracorporeal shock-wave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy for renal calculi. *Int J Technol Assess Health Care* 1990; 6(4): 633-642.

176. Donnally CJ 3rd, Gupta A, Bensalah K, et al. Longitudinal evaluation of the SF-36 quality of life questionnaire in patients with kidney stones. *Urol Res* 2011; 39: 141-146.
177. Kurahashi T, Miyake H, Shinozaki M, et al. Health-related quality of life in patients undergoing lithotripsy for urinary stones. *Int Urol Nephrol* 2008; 40(1): 39-43.
178. Arafa MA, Rabah DM. Study of quality of life and its determinants in patients after urinary stone fragmentation. *Health Qual Life Outcomes* 2010; 8: 119.
179. Staios D, Andrews HO, Shaik T, Buchholz NN. Quality of life after percutaneous nephrolithotomy for caliceal diverticulum and secluded lower-pole renal stones. *J Endourol* 2007; 21(5): 515-519.
180. Li R, Louie MK, Lee HJ, et al. Prospective randomized trial of three different methods of nephrostomy tract closure after percutaneous nephrolithotripsy. *BJU Int* 2011; 107(10): 1660-1665.
181. Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G. Medical-expulsive therapy for distal ureterolithiasis: randomized prospective study on role of corticosteroids used in combination with Tamsulosin-simplified treatment regimen and health-related quality of life. *Urology* 2005; 66(4): 712-715.
182. Joshi HB, Adams S, Obadey OO, Rao PN. Nephrostomy tube or 'JJ' ureteric stent in ureteric obstruction: assessment of patient perspectives using quality-of-life survey and utility analysis. *Eur Urol* 2001; 39(6): 695-701.
183. Piepsz A, Blaufox MD, Gordon I, et al. Consensus on renal cortical scintigraphy in children with urinary tract infection. Scientific committee of radionuclides in nephrourology. *Semin Nucl Med* 1999; 29(2): 160-174.

184. Gordon I, Evans K, Peters AM, et al. The quantitation of ^{99}Tcm -DMSA in paediatrics. *Nucl Med Commun* 1987; 8(8): 661-670.
185. Angst F, Verra ML, Lehmann S, Aeschlimann A. Responsiveness of five condition-specific and generic outcome assessment instruments for chronic pain. *BMC Med Res Methodol* 2008; 8:26.
186. García Seara J, Gude F, Cabanas P et al. Diferencias en la calidad de vida en pacientes con flutter auricular típico sometidos a ablación del istmo cavotricuspídeo. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64(5): 401-408.
187. Redelmeier DA, Guyatt GH, Goldstein RS. Assessing the minimal important difference in symptoms: a comparison of two techniques. *J Clin Epidemiol* 1996; 49(11): 1215-1219.
188. Wyrwich KW, Wolinsky FD. Identifying meaningful intra-individual change standards for health-related quality of life measures. *J Eval Clin Pract* 2000; 6(1): 39-49.
189. McHorney CA, Tarlov AR. Individual-patient monitoring in clinical practice: are available health status surveys adequate? *Qual Life Res* 1995; 4(4): 293-307.
190. Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Controlled Clin Trials* 1989; 10: 407-415.
191. Beninato M, Gill-Body K, Salles S, Stark PC, Black-Schaffer RM, Stein J. Determination of the minimal clinically important difference in the FIM instrument in patients with stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2006; 87(1): 32-39.

192. Terwee CB, Bot SD, de Boer MR et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol* 2007; 60(1): 34-42.
193. Verbeke G, Molenberghs G. Linear models for longitudinal data. Springer Series in Statistics 2000.
194. Pinheiro J, Bates D, Debroy S, Sarkar D y el R Development Core Team. nlme: Linear and nonlinear mixed effect models. R package version 3.1-100, 2011.
195. Robin X, Turck N, Hainard A, et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics* 2011; 12: 77.
196. Sarkar D. Lattice: Multivariate Data Visualization with R. New York: Springer, 2008. ISBN: 978-0-387-75968-5.
197. R Development Core Team. R: A language and environment for Statistical computing [<http://www.R-project.org>] R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria, 2011.
198. Probst CE, Densted JD, Razvi H. Preoperative indications for percutaneous nephrolithotripsy in 2009. *J Endourol* 2009; 23(10): 1557-1561.
199. Handa RK, Matlaga BR, Connors BA, et al. Acute effects of percutaneous tract dilation on renal function and structure. *J Endourol* 2006; 20(12): 1030-1040.
200. Daly MJ, Milutinovic J, Rudd TG, Phillips LA, Flalkow PJ. The normal ^{99m}Tc-DMSA renal image. *Radiology* 1978; 128(3): 701-704.
201. Schiff RG, Lee WJ, Eshghi M, Moskowitz GW, Levy LM, Smith AD. Morphologic and functional changes in the kidney after percutaneous nephrostolithotomy. *AJR Am J Roentgenol* 1986; 147(2): 283-286.

202. Ekelund L, Lindstedt E, Lundquist SB, Sundin T, White T. Studies on renal damage from percutaneous nephrolitholapaxy. *J Urol* 1986; 135(4): 682-685.
203. Handa RK, Evan AP, Willis LR, et al. Renal functional effects of multiple-tract percutaneous access. *J Endourol* 2009; 23(12): 1951-1956.
204. Hegarty NJ, Desai MM. Percutaneous nephrolithotomy requiring multiple tracts: comparison of morbidity with single-tract procedures. *J Endourol* 2006, 20(10): 753-760.
205. Handa RK, Willis LR, Connors BA, et al. Time-course for recovery of renal function after unilateral (single-tract) percutaneous access in pig. *J Endourol* 2010; 24(2): 283-288.
206. Daly MJ, Jones W, Rudd TG, Tremann J. Differential renal function using technetium-99m dimercaptosuccinic acid (DMSA): in vitro correlation. *J Nucl Med* 1979; 20(1): 63-66.
207. Saxby MF. Effects of percutaneous nephrolithotomy and extracorporeal shock wave lithotripsy on renal function and prostaglandin excretion. *Scand J Urol Nephrol* 1996; 31(2): 141-144.
208. Urivetsky M, Motola J, King L, Smith AD. Impact of percutaneous renal stone removal on renal function: assessment by urinary lysozyme activity. *Urology* 1989; 33(4): 305-308.
209. Trincheri A, Mandressi A, Zanetti G, Ruoppolo M, Tombolini P, Pisani E. Renal tubular damage after renal stone treatment. *Urol Res* 1988; 16(2): 101-104.

210. Brenner M, Bonta D, Eslamy H, Ziessman HA. Comparison of 99m TC-DMSA dual-head SPECT versus high-resolution parallel-hole planar imaging for the detection of renal cortical defects. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193(2): 333-337.
211. Piepsz A, Blaufox MD, Gordon I, et al. Consensus on renal cortical scintigraphy in children with urinary tract infection. Scientific committee of radionuclides in nephrourology. *Semin Nucl Med* 1999; 29(2): 160-174.
212. Gordon I, Evans K, Peters AM, et al. The quantitation of 99Tcm-DMSA in paediatrics. *Nucl Med Commun* 1987; 8(8): 661-670.
213. Chatham JR, Dykes TE, Kennon WG, Schwartz BF. Effect of percutaneous nephrolithotomy on differential renal function as measured by mercaptoacetyl triglycine nuclear renography. *Urology* 2002; 59(4): 522-525.
214. Wood K, Keys T, Mufarrij P, Assimios DG. Impact of stone removal on renal function: a review. *Rev Urol* 2011; 13(2): 73-89.
215. Sairam K, Scoffone CM, Alken P, on behalf the CROES PCNL Study Group. Percutaneous nephrolithotomy and chronic kidney disease: results from the CROES PCNL Global Study. *J Urol* 2012; 188(4): 1195-1200.
216. Kuzgunbay B, Gul U, Turunc T, Egilmez T, Ozkardes H, Yaycioglu O. Long-term renal function and stone recurrence after percutaneous nephrolithotomy in patients with renal insufficiency. *J Endourol* 2010; 24(2): 305-308.
217. Yaycioglu O, Egilmez T, Gul U, Turunc T, Ozkardes H. Percutaneous nephrolithotomy in patients with normal versus impaired renal function. *Urol Res* 2007; 35(2): 101-105.

218. Jones DJ, Kellet MJ, Wickham JE. Percutaneous nephrolithotomy and the solitary kidney. *J Urol* 1991; 145(3): 477-479.
219. Liou LS, Stroom SB. Long-term renal functional effects of shock wave lithotripsy, percutaneous nephrolithotomy and combination therapy: a comparative study of patients with solitary kidney. *J Urol* 2001; 166(1):36.
220. Canes D, Hegarty NJ, Kamoi K, et al. Functional outcomes following percutaneous surgery in the solitary kidney. *J Urol* 2009; 181(1): 154-160.
221. Akman T, Binbay M, Tekinarslan E, et al. Outcomes of percutaneous nephrolithotomy in patients with solitary kidneys: a single-center experience. *Urology* 2011; 78(2): 272-276.
222. Agrawal MS, Aron M, Asopa HS. Endourological renal salvage in patients with calculus nephropathy and advanced uraemia. *BJU Int* 1999; 84(3): 252-256.
223. Bilen CY, Inci K, Kokac B, Tan B, Sarikaya S, Sahin A. Impact of percutaneous nephrolithotomy on estimated glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *J Endourol* 2008; 22(5): 895-900.
224. Kurien A, Baishya R, Mishra S, et al. The impact of percutaneous nephrolithotomy in patients with chronic kidney disease. *J Endourol* 2009; 23(9): 1403-1407.
225. Gambaro G, Favaro S, D'Angelo A. Risk for renal failure in nephrolithiasis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(2): 233-243.
226. Kukreja R, Desai M, Patel SH, Desai MR. Nephrolithiasis associated with renal insufficiency: factors predicting outcome. *J Endourol* 2003; 17(3): 875-879.
227. Thompson A, Gough DC. The use of renal scintigraphy in assessing the potential recovery in the obstructed renal tract in children. *BJU Int* 2001; 87(9): 853-856.

228. Al-Kandari AM, Jabbour M, Anderson A, Shokeir AA, Smith AD. Comparative study of degree of renal trauma between Amplatz sequential fascial dilation and balloon dilation during percutaneous renal surgery in an animal model. *Urology* 2007; 69(3): 586-589.
229. Traxer O, Smith TG 3rd, Pearle MS, Corwin S, Saboorian H, Cadeddu JA. Renal parenchymal injury after standard and mini percutaneous nephrostolithotomy. *J Urol* 2001; 165(5): 1693-1695.
230. Desai MR, Kureja RA, Patel SH, Bapat SD. Percutaneous nephrolithotomy for complex pediatric renal calculus disease. *J Endourol* 2004; 18(1): 23-27.
231. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol* 2007; 7(6): 429-442.
232. Shih DQ, Targan SR. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14(3): 390-400.
233. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009; 361(21): 2066-2078.
234. Schetter AJ, Heegaard HH, Harris CC. Inflammation and cancer: interweaving microRNA, free radical, cytokine and p53 pathways. *Carcinogenesis* 2010; 31(1): 37-39.
235. Leusmann DB, Blaschke R, Schmandt W. Results of 5035 stone analyses: a contribution to epidemiology of urinary stone disease. *J Urol Nephrol* 1990; 24(3): 205-210.
236. Ruiz Marcellán FJ, Ibarz Servio L, Salinas Duffo D. Litiasis infecciosa. Tratamiento y complicaciones. *Arch Esp Urol* 2001; 54(9): 937-950.

237. Scales CD Jr, Curtis LH, Norris RD, et al. Changing gender prevalence of stone disease. *J Urol* 2007; 177(3): 979-982.
238. Kaithan A, Gupta NP, Hemal AK, Dogra PN, Seth A, Aron M. Post-ESWL, clinically insignificant residual stones: reality or myth? *Urology* 2002; 59(1): 20-24.
239. Osman MM, Alfano Y, Kamp S, et al. 5-year-follow-up of patients with clinically insignificant residual fragments after extracorporeal shockwave lithotripsy. *Eur Urol* 2005; 47(6): 860-864.
240. Raman JD, Bagrodia A, Gupta A, et al. Natural history of residual fragments following percutaneous nephrostolithotomy. *J Urol* 2009; 181(3): 1163-1168.
241. Deters LA, Jumper CM, Steinberg PL, Pais VM JR. Evaluating the definition of "stone free status" in contemporary urologic literature. *Clin Nephrol* 2011; 76(5): 354-357.
242. Labate G, Modi P, Timoney A, et al. The percutaneous nephrolithotomy study: classification of complications. *J Endourol* 2011; 25(8): 1275-1280.
243. Mohta M, Bhagchandani T, Tyagi A, Pendse M, Sethi AK. Haemodynamic, electrolyte and metabolic changes during percutaneous nephrolithotomy. *Int Urol Nephrol* 2008; 40(2): 477-482.
244. Kinsewitz GT, Yan SB, Bason B, et al. Universal changes in biomarkers of coagulation and inflammation occur in patients with severe sepsis, regardless of causative micro-organism [ISRCTN74215569] *Crit Care* 2004; 8(2): R82-90.
245. Shin DA, Kim KN, Sin HC, Yoon do H. The efficacy of microendoscopic discectomy in reducing iatrogenic muscle injury. *J Neurosurg Spin* 2008; 8(1): 39-43.

246. Mojtahedzadeh M, Izadpanah F, Kazem Aghamir SM, et al. Effect of intravenous pentoxifylline on oxidative stress in patients undergoing nephrolithotomy. *Minerva Urol Nefrol* 2008; 69(3): 151-157.
247. Arts MP, Nieborg A, Brand R, Peul WC. Serum creatine phosphokinase as an indicator of muscle injury after various spinal and nonspinal surgical procedures. *J Neurosurg Spin* 2007; 7(3): 282-286.
248. Corbi P, Rahmati M, Delwail A, et al. Circulating soluble gp130, soluble IL-6R, and IL-6 in patients undergoing cardiac surgery, with or without extracorporeal circulation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18(1): 98-103.
249. Greco F, Hoda MR, Wagner S, et al. Adipocytokine: a new family of inflammatory and immunologic markers of invasiveness in major urologic surgery. *Eur Urol* 2010; 58(5): 781-787.
250. May LT, Ndubuisi MI, Patel K, Garcia D. Interleukin-6 chaperones in blood. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 762: 120-128.
251. Ndubuisi MI; Patel K, Rayanade RJ, Mittelman A, May LT, Sehgal PB. Distinct classes of chaperoned IL-6 in human blood: differential immunological and biological availability. *J Immunol* 1998; 160(1): 494-501.
252. Sander M, von Heymann C, von Dossow V, et al. Increased interleukin-6 after cardiac surgery predicts infection *Anesth Analg* 2006; 102(6): 1623-1629)
253. Ortega-Deballon P, Radais F, Facy O, et al. C-reactive protein is an early predictor of septic complications after elective colorectal surgery. *World J Surg* 2010; 34(4): 808-814.

254. Mucsi I, Kovacs AZ, Moinar MZ, Novak M. Co-morbidity and quality of life in chronic kidney disease patients. *J Nephrol* 2008; 21(Suppl 13): S84-91.
255. Singh J, Trabulsi EJ, Gomella LG. The quality-of-life of prostate cancer treatments. *Curr Urol Rep* 2010; 11(3): 139-146.
256. Cella D. Beyond traditional outcomes: improving quality of life in patients with renal cell carcinoma. *Oncologist* 2011; 16(Suppl 2): 23-31.
257. Barry MJ. Evaluation of symptoms and quality of life in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001; 58(6 Suppl 1): 25-32.
258. Symonds T. A review of condition-specific instruments to assess the impact of urinary incontinence on health-related quality of life. *Eur Urol* 2003; 43(2): 219-225.
259. Molnar-Varga M, Molnar MZ, Szeifert L, et al. Health-related quality of life and clinical outcomes in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2011; 58(3): 444-452.
260. Penniston KL, Nakada SY. Development of an instrument to assess the health related quality of life of kidney stone formers. *J Urol* 2013; 189: 921-930.
261. Bingefors K, Isacson D. Epidemiology, co-morbidity, and impact on health-related quality of life of self-reported headache and musculoskeletal pain: a gender perspective. *Eur J Pain* 2004; 8(5): 435-450.
262. Smith BH, Elliot AM, Chambers WA, Smith WC, Hannaford PC, Penny K. The impact of chronic pain in the community. *Fam Pract* 2001; 18(3): 292-299.
263. Greenberg PE, Leong SA, Birnbaum HG, Robinson RL. The economic burden of depression with painful symptoms. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(Suppl 7): 17-23.

264. Garis RI, Farmer KC. Examining costs of chronic conditions in a Medicaid population. *Manag Care* 2002; 11(8): 43-50.
265. Angell J, Bryant M, Tu H, Goodman M, Pattaras J, Ogan K. Association of depression and urolithiasis. *Urology* 2012; 79(3): 518-525.
266. Bryant M, Angell J, Tu H, Goodman M, Pattaras J, Ogan K. Health related quality of life for stone formers. *J Urol* 2012; 188(2): 436-440.
267. Brown SM. Quantitative measurement of anxiety in patients undergoing surgery for renal calculus disease. *J Adv Nurs* 1990; 15(8): 962-970.
268. Torrecilla C, Rodríguez LL, Díaz F, et al. Litotricia extracorpórea por ondas de choque: ansiedad y percepción de dolor. *Actas Urol Esp* 2000; 24(2): 163-168.
269. Kuo RL, Aslan P, Abrahamse PH, Matchar DB, Preminger GM. Incorporation of patient preferences in the treatment of upper urinary tract calculi: a decision analytical view. *J Urol* 1999; 162(6): 1913-1919.
270. Deem S, Defade B, Modak A, Emmett M, Martinez F, Davalos J. Percutaneous nephrolithotomy versus extracorporeal shock wave lithotripsy for moderate sized kidney stones. *Urology* 2011; 78(4): 739-743.
271. Margalith I, Shapiro A. Anxiety and patient participation in clinical decision-making: the case of patients with ureteral calculi. *Soc Sci Med* 1997; 45(3): 419-427.
272. Mitchell M. Patient anxiety and modern elective surgery: a literature review. *J Clin Nurs* 2003; 12(6): 806-815.
273. Sprangers MA, Schwartz CE. Integrating response shift into health-related quality of life research: a theoretical model. *Soc Sci Med* 1999; 48(11): 1507-1515.

274. Middel B, van Sonderen E. Statistical significant change versus relevant or important change in (quasi) experimental design: some conceptual and methodological problems in estimating magnitude of intervention-related change in health services research. *Int J Integr Care* 2002; 2: e15.
275. Crosby RD, Kolotkin RL, Williams GR. Defining clinically meaningful change in health-related quality of life. *J Clin Epidemiol* 2003; 56(5): 395-407.







ANEXOS



ANEXO 1. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE DEL ESTUDIO SOBRE DAÑO FUNCIONAL RENAL Y NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA

TÍTULO DEL ESTUDIO:

EVALUACIÓN DEL IMPACTO SOBRE LA FUNCIÓN CORTICAL RENAL PRODUCIDO POR LA NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA EN EL TRATAMIENTO DE LA LITIASIS RENAL MEDIANTE REALIZACIÓN DE SPECT-TC-DMSA
NLP/SPECT 12-15

INVESTIGADORES PRINCIPALES DEL ESTUDIO:

Daniel Adolfo Pérez Fentes, Julia Cortés Hernández y Pablo Aguiar Fernández

Servicios de Urología y Medicina Nuclear
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela
Travesía Choupana s/n. 15706. Santiago de Compostela.

Este documento tiene por objeto ofrecerle información sobre un **estudio de investigación** en el que se le invita a participar. Este estudio se está realizando en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, y está aprobado por su Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia.

Si decide participar en el mismo, debe recibir información personalizada del investigador, **leer antes este documento**, y hacer todas las preguntas que sean necesarias para comprender los detalles sobre el mismo. Si así lo desea, se puede llevar el documento, consultarlo con otras personas, y tomarse el tiempo necesario para decidir si participar o no.

La participación en este estudio es completamente **voluntaria**. Usted puede decidir no participar, o, si acepta hacerlo, cambiar de parecer retirando el consentimiento en cualquier momento sin obligación de dar explicaciones. Le aseguramos que esta decisión no afectará a la relación con su médico ni a la asistencia sanitaria a la que Vd. tiene derecho.

¿Cuál es el propósito del estudio?

El estudio para el que solicitamos su colaboración quiere evaluar si el tratamiento que se le ha indicado para la litiasis renal (nefrolitotomía percutánea) produce algún cambio en la función de los riñones. Para ello se le realizará una técnica de imagen no invasiva conocida como SPECT-TC-DMSA.

¿Por qué me ofrecen participar a mí?

La selección de las personas invitadas a participar depende de unos criterios que están descritos en el protocolo de la investigación. Estos criterios sirven para seleccionar a la población en la que se responderá mejor el interrogante de la investigación. Vd. está invitado a participar porque cumple esos criterios. Se espera que participen unos 65 pacientes en este estudio.

¿En qué consiste mi participación?

Su participación en este estudio no cambiará la práctica clínica habitual en este tipo de procesos. Si usted decide participar en el estudio, se le facilitará toda la información que usted necesite sobre el mismo y se consultará en su historia clínica algunos datos importantes para los objetivos del estudio.

Si Vd. acepta participar en el estudio, se le realizará un SPECT-TC-DMSA previo a la realización de nefrolitotomía percutánea y otro a los 3 meses de la cirugía. Esta técnica es una prueba de imagen no invasiva que necesita que pase un intervalo de tiempo entre la inyección del radiofármaco y la toma de imágenes, por lo que su estancia en el Servicio de Medicina Nuclear puede ser de unas 2-3 horas.

La duración del ingreso hospitalario para la realización del procedimiento quirúrgico es independiente de la participación en esta investigación. Además, su participación no aumenta el número de revisiones ni cambia las pautas habituales de seguimiento tras cirugía de la litiasis renal.

El investigador puede decidir finalizar el estudio antes de lo previsto o interrumpir su participación por aparición de nueva información relevante, por motivos de seguridad, o por incumplimiento de los procedimientos de estudio.

¿Qué riesgos o inconvenientes tiene?

La prueba diagnóstica que vamos a realizar (SPECT-TC-DMSA) no es una prueba invasiva ni causa dolor. Sin embargo conviene que conozca que:

Existe una amplia experiencia en la utilización clínica de radiofármacos marcados con isótopos emisores gamma con una mínima incidencia efectos secundarios. Por tanto, usted debe conocer que la probabilidad de reacciones adversas debido a esto es también mínima. En todo caso, de presentar algún tipo de reacción, el equipo le atenderá y recibirá la asistencia médica que sea necesaria.

La dosis de radiación empleada para realizar la SPECT-TC es baja, al tratarse de un TC de baja dosis y resolución, y siempre la mínima para obtener la información necesaria.

Aunque el embarazo es un criterio de exclusión estricto del estudio NLP/SPECT 12-15, conviene que conozca que los isótopos radiactivos pueden afectar al desarrollo del feto, no estando recomendada la realización de esta prueba durante el periodo gestacional.

Por favor, díganos si usted está embarazada o cree que puede estarlo antes de inyectar el radiofármaco.

En varones no se ha demostrado que estos radiofármacos tengan ningún efecto a largo plazo sobre la fertilidad ni sobre la salud de los hijos que puedan tenerse después del procedimiento.

¿Obtendré algún beneficio por participar?

No se espera que Vd. obtenga beneficio directo por participar en el estudio. La investigación pretende evaluar el impacto producido sobre la función cortical renal tras el tratamiento percutáneo de la litiasis renal. En el futuro, es posible que estos descubrimientos sean de utilidad para una mejor planificación e indicación de tratamiento en pacientes con este tipo de enfermedad y quizás puedan beneficiar a personas como Vd., pero no se prevén aplicaciones inmediatas de ellos.

¿Recibiré la información que se obtenga del estudio?

Si Vd. lo desea, se le facilitará un resumen de los resultados del estudio.

También podrá recibir los resultados de las pruebas que se le practiquen si así lo solicita. Estos resultados pueden no tener aplicación clínica ni una interpretación clara, por lo que, si quiere disponer de ellos, deberían ser comentados con el médico del estudio.

¿Se publicarán los resultados de este estudio?

Los resultados de este estudio serán remitidos a publicaciones científicas para su difusión, pero no se transmitirá ningún dato que pueda llevar a la identificación de los pacientes.

¿Cómo se protegerá la confidencialidad de mis datos?

El tratamiento, comunicación y cesión de sus datos se hará conforme a lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. En todo momento, Vd. podrá acceder a sus datos, corregirlos o cancelarlos.

Sólo el equipo investigador y las autoridades sanitarias, que tienen deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos, recogidos por el estudio.

Se podrá transmitir a terceros la información que no pueda ser identificada. En el caso de que alguna información sea transmitida a otros países, se realizará con un nivel de protección de los datos equivalente, como mínimo, al exigido por la normativa de nuestro país.

¿Existen intereses económicos en este estudio?

Esta investigación está promovida por el Dr. D. Daniel Adolfo Pérez Fentes, en colaboración con los doctores D. Julia Cortés Hernández, D. Pablo Aguiar Fernández y D. Álvaro Ruibal Morell.

Los investigadores no recibirán retribución específica por la dedicación al estudio.

Vd. no será retribuido por participar.

Es posible que de los resultados del estudio se deriven productos comerciales o patentes. En este caso, Vd. no participará de los beneficios económicos originados.

¿Quién me puede dar más información?

Puede contactar con _____ [miembro del
equipo investigador del estudio NLP/SPECT 12-15] en el teléfono
_____ [número de teléfono] para más información.

Muchas gracias por su colaboración.

ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ESTUDIO SOBRE DAÑO FUNCIONAL RENAL Y NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA

TÍTULO DEL ESTUDIO:

EVALUACIÓN DEL IMPACTO SOBRE LA FUNCIÓN CORTICAL RENAL PRODUCIDO POR LA NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA EN EL TRATAMIENTO DE LA LITIASIS RENAL MEDIANTE REALIZACIÓN DE SPECT-TC-DMSA
NLP/SPECT 12-14

Yo, _____ [nombre y apellidos]

- He leído la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se me entregó, he podido hablar con _____ [nombre del investigador] y hacerle todas las preguntas sobre el estudio necesarias para comprender sus condiciones y considero que he recibido suficiente información sobre el mismo.
- Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- Accedo a que se utilicen mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información, así como que se conserven para usos posteriores en líneas de investigación relacionadas con la presente y en las condiciones mencionadas.
- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

El participante,
[Firma del participante]

El investigador,
[Firma del investigador]

Fdo.: _____
[nombre y apellidos del participante]

Fdo.: _____
[nombre y apellidos del investigador]

Fecha: _____
[fecha de la firma del participante]

Fecha: _____
[fecha de la firma del investigador]

ANEXO 3. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE DEL ESTUDIO SOBRE DAÑO TISULAR E IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES TRAS NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA

TÍTULO DEL ESTUDIO:

EVALUACIÓN DEL DAÑO TISULAR PRODUCIDO POR LITOTRIZIA EXTRACORPÓREA POR ONDAS DE CHOQUE Y NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA EN EL TRATAMIENTO DE LA LITIASIS RENAL MEDIANTE DETERMINACIÓN SÉRICA DE CITOQUINAS: IL-1 β , IL-6, FNT- α Y PROTEÍNA-C-REACTIVA
LEOC/NLP 11-13

INVESTIGADORES PRINCIPALES DEL ESTUDIO:

Daniel Adolfo Pérez Fentes, Miguel Blanco Parra y Francisco Gude Sampedro

Servicios de Urología y Unidad de Epidemiología Clínica
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela
Travesía Choupana s/n. 15706. Santiago de Compostela.

Este documento tiene por objeto ofrecerle información sobre un **estudio de investigación** en el que se le invita a participar. Este estudio se está realizando en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, y está aprobado por su Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia.

Si decide participar en el mismo, debe recibir información personalizada del investigador, **leer antes este documento**, y hacer todas las preguntas que sean necesarias para comprender los detalles sobre el mismo. Si así lo desea, se puede llevar el documento, consultarlo con otras personas, y tomarse el tiempo necesario para decidir si participar o no.

La participación en este estudio es completamente **voluntaria**. Usted puede decidir no participar, o, si acepta hacerlo, cambiar de parecer retirando el consentimiento en cualquier momento sin obligación de dar explicaciones. Le aseguramos que esta decisión no afectará a la relación con su médico ni a la asistencia sanitaria a la que Vd. tiene derecho.

¿Cuál es el propósito del estudio?

El estudio para el que solicitamos su colaboración quiere evaluar el daño producido sobre los tejidos por las dos principales técnicas para el tratamiento de la litiasis renal no-expulsable: la litotricia extracorpórea por ondas de choque y la nefrolitotomía percutánea. Para ello se utilizarán muestras de sangre seriadas de los pacientes

tratados mediante ambas técnicas, para la medición de distintos marcadores que se asocian con la magnitud del daño tisular.

¿Por qué me ofrecen participar a mí?

La selección de las personas invitadas a participar depende de unos criterios que están descritos en el protocolo de la investigación. Estos criterios sirven para seleccionar a la población en la que se responderá mejor el interrogante de la investigación. Vd. está invitado a participar porque cumple esos criterios. Se espera que participen unos 200 pacientes en este estudio.

¿En qué consiste mi participación?

Su participación en este estudio no cambiará sustancialmente la práctica clínica habitual en este tipo de procesos. Si usted decide participar en el estudio, se le facilitará toda la información que usted necesite sobre el mismo, se consultará en su historia clínica algunos datos importantes para los objetivos del estudio y se le aplicarán unos cuestionarios de salud.

La participación en este estudio tampoco cambiará la indicación de tratamiento (litotricia extracorpórea o nefrolitotomía percutánea) realizada por su urólogo de referencia.

Se le realizarán varias determinaciones analíticas en sangre: previa al inicio del tratamiento, a las 2 horas, y a las 6 y 24 horas del mismo. Independientemente de su conformidad a participar en éste estudio, Vd. puede libremente y de forma opcional autorizar a que una parte de las muestras será congelada y almacenada en el Biobanco del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela para posibles estudios futuros relacionados con aspectos terapéuticos de la litiasis urinaria, siempre bajo responsabilidad del investigador principal y siguiendo la normativa vigente al respecto.

Si usted pertenece al grupo de tratamiento con litotricia extracorpórea, deberá estar únicamente hospitalizado durante 24 horas. Si por el contrario, pertenece al grupo tratado mediante nefrolitotomía percutánea, la duración del ingreso dependerá de la evolución postquirúrgica.

En ambos grupos, al mes del tratamiento, se valorará el resultado del mismo mediante la realización de pruebas de imagen no-invasivas (tomografía computerizada, radiografía simple o ecografía) y se le aplicarán nuevamente los cuestionarios de salud.

Su participación en el estudio LEOC/NLP 11-13 finalizará con una encuesta telefónica realizada al año de tratamiento en la que se le formularán las preguntas contenidas en los cuestionarios ya conocidos por usted.

El investigador puede decidir finalizar el estudio antes de lo previsto o interrumpir su participación por aparición de nueva información relevante, por motivos de seguridad, o por incumplimiento de los procedimientos de estudio.

¿Qué riesgos o inconvenientes tiene?

El estudio no implica ningún riesgo añadido a su situación actual. Sus principales inconvenientes son: la necesidad de hospitalización durante 24 horas en el grupo de pacientes tratados mediante litotricia extracorpórea y la necesidad de realizar alguna determinación analítica extraordinaria, no habitual en el proceso clínico de estos tratamientos de la litiasis renal.

¿Obtendré algún beneficio por participar?

No se espera que Vd. obtenga beneficio directo por participar en el estudio. La investigación pretende evaluar el daño producido sobre los tejidos por las dos técnicas más habituales en el tratamiento de la litiasis renal. En el futuro, es posible que estos descubrimientos sean de utilidad para una mejor planificación e indicación de tratamiento en pacientes con este tipo de enfermedad y quizás puedan beneficiar a personas como Vd., pero no se prevén aplicaciones inmediatas de ellos.

¿Recibiré la información que se obtenga del estudio?

Si Vd. lo desea, se le facilitará un resumen de los resultados del estudio.

También podrá recibir los resultados de las pruebas que se le practiquen si así lo solicita. Estos resultados pueden no tener aplicación clínica ni una interpretación clara, por lo que, si quiere disponer de ellos, deberían ser comentados con el médico del estudio.

¿Se publicarán los resultados de este estudio?

Los resultados de este estudio serán remitidos a publicaciones científicas para su difusión, pero no se transmitirá ningún dato que pueda llevar a la identificación de los pacientes.

¿Cómo se protegerá la confidencialidad de mis datos?

El tratamiento, comunicación y cesión de sus datos se hará conforme a lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. En todo momento, Vd. podrá acceder a sus datos, corregirlos o cancelarlos.

Sólo el equipo investigador y las autoridades sanitarias, que tienen deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos, recogidos por el estudio.

Se podrá transmitir a terceros la información que no pueda ser identificada. En el caso de que alguna información sea transmitida a otros países, se realizará con un nivel de protección de los datos equivalente, como mínimo, al exigido por la normativa de nuestro país.

¿Existen intereses económicos en este estudio?

Esta investigación está promovida por el Dr. D. Daniel Adolfo Pérez Fentes, en colaboración con los doctores D. Miguel Blanco Parra y D. Francisco Gude Sampedro.

Los investigadores no recibirán retribución específica por la dedicación al estudio.

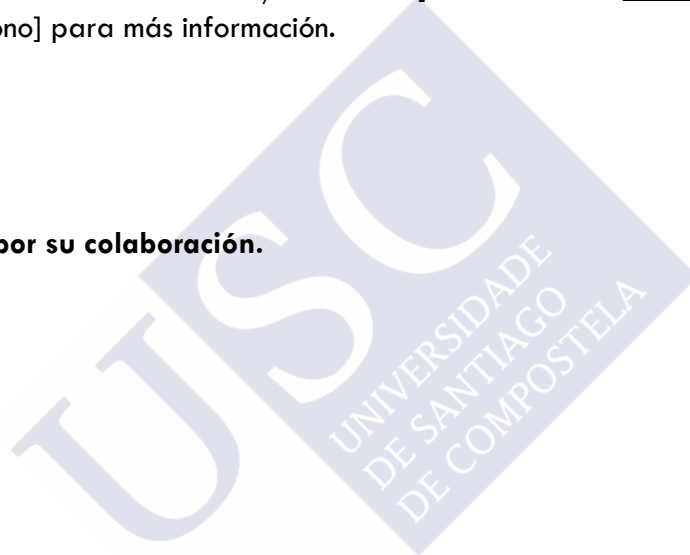
Vd. no será retribuido por participar.

Es posible que de los resultados del estudio se deriven productos comerciales o patentes. En este caso, Vd. no participará de los beneficios económicos originados.

¿Quién me puede dar más información?

Puede contactar con _____ [miembro del equipo investigador del estudio LEOC/NLP 11-13] en el teléfono _____ [número de teléfono] para más información.

Muchas gracias por su colaboración.



ANEXO 4. CUESTIONARIO DE SALUD SF-36 Versión española 1.4 (Junio 1999)

INSTRUCCIONES

Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales.

Conteste cada pregunta tal y como se indica. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor conteste lo que le parezca más cierto.

MARQUE UNA SOLA RESPUESTA

1. En general, usted diría que su salud es:

- 1. Excelente
- 2. Muy buena
- 3. Buena
- 4. Regular
- 5. Mala

2. ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

- 1. Mucho mejor ahora que hace un año
- 2. Algo mejor ahora que hace un año
- 3. Más o menos igual que hace un año
- 4. Algo peor ahora que hace un año
- 5. Mucho peor ahora que hace un año

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A ACTIVIDADES O COSAS QUE USTED
PODRÍA HACER EN UN DÍA NORMAL

3. Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos intensos**, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores?

1. Sí, me limita mucho
2. Sí, me limita un poco
3. No, no me limita nada

4. Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos moderados**, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?

1. Sí, me limita mucho
2. Sí, me limita un poco
3. No, no me limita nada

5. Su salud actual, ¿le limita **coger o llevar la bolsa de la compra**?

1. Sí, me limita mucho
2. Sí, me limita un poco
3. No, no me limita nada

6. Su salud actual, ¿le limita **subir varios pisos** por la escalera?

1. Sí, me limita mucho
2. Sí, me limita un poco
3. No, no me limita nada

7. Su salud actual, ¿le limita **subir un solo piso** por la escalera?

1. Sí, me limita mucho
2. Sí, me limita un poco
3. No, no me limita nada

8. Su salud actual, ¿le limita para **agacharse o arrodillarse**?

1. Sí, me limita mucho
2. Sí, me limita un poco
3. No, no me limita nada

9. Su salud actual, ¿le limita para **caminar un kilómetro o más**?

1. Sí, me limita mucho
2. Sí, me limita un poco
3. No, no me limita nada

10. Su salud actual, ¿le limita para **caminar varias manzanas** (varios centenares de metros)?

1. Sí, me limita mucho
2. Sí, me limita un poco
3. No, no me limita nada

11. Su salud actual, ¿le limita para **caminar una sola manzana** (unos 100 metros) ?

1. Sí, me limita mucho
2. Sí, me limita un poco
3. No, no me limita nada

12. Su salud actual, ¿le limita para **bañarse o vestirse por sí mismo**?

1. Sí, me limita mucho
2. Sí, me limita un poco
3. No, no me limita nada

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A PROBLEMAS EN SU TRABAJO O EN SUS ACTIVIDADES COTIDIANAS

13. Durante los últimos 3 meses ¿tuvo que **reducir el tiempo** dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

1. Si
2. No

14. Durante los últimos 3 meses ¿**hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física?

1. Si
2. No

15. Durante los últimos 3 meses ¿tuvo que **dejar de hacer algunas tareas** en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

1. Si
2. No

16. Durante los últimos 3 meses ¿tuvo **dificultad** para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal), a causa de su salud física?

1. Si
2. No

17. Durante los últimos 3 meses ¿tuvo que **reducir el tiempo** dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

1. Si
2. No

18. Durante los últimos 3 meses ¿**hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

1. Si
2. No

19. Durante los últimos 3 meses ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan **cuidadosamente** como de costumbre, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

1. Sí
2. No

20. Durante los últimos 3 meses ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

1. Nada
2. Un poco
3. Regular
4. Bastante
5. Mucho

21. Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante los últimos 3 meses?

1. No, ninguno
2. Sí, muy poco
3. Sí, un poco
4. Sí, moderado
5. Sí, mucho
6. Sí, muchísimo

22. Durante los últimos 3 meses ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

1. Nada
2. Un poco
3. Regular
4. Bastante
5. Mucho

LAS PREGUNTAS QUE SIGUEN SE REFIEREN A CÓMO SE HA SENTIDO Y CÓMO LE HAN IDO LAS COSAS DURANTE LOS ÚLTIMOS 3 MESES. EN CADA PREGUNTA RESPONDA LO QUE SE PAREZCA MÁS A CÓMO SE HA SENTIDO USTED.

23. Durante los últimos 3 meses ¿cuánto tiempo se sintió lleno de vitalidad?

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Muchas veces
4. Algunas veces
5. Sólo alguna vez
6. Nunca

24. Durante los últimos 3 meses ¿cuánto tiempo estuvo muy nervioso?

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Muchas veces
4. Algunas veces
5. Sólo alguna vez
6. Nunca

25. Durante los últimos 3 meses ¿cuánto tiempo se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Muchas veces
4. Algunas veces
5. Sólo alguna vez
6. Nunca

26. Durante los últimos 3 meses ¿cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo?

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Muchas veces
4. Algunas veces
5. Sólo alguna vez
6. Nunca

27. Durante los últimos 3 meses ¿cuánto tiempo tuvo mucha energía?

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Muchas veces
4. Algunas veces
5. Sólo alguna vez
6. Nunca

28. Durante los últimos 3 meses ¿cuánto tiempo se sintió desanimado y triste?

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Muchas veces
4. Algunas veces
5. Sólo alguna vez
6. Nunca

29. Durante los últimos 3 meses ¿cuánto tiempo se sintió agotado?

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Muchas veces
4. Algunas veces
5. Sólo alguna vez
6. Nunca

30. Durante los últimos 3 meses ¿cuánto tiempo se sintió feliz?

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Muchas veces
4. Algunas veces
5. Sólo alguna vez
6. Nunca

31. Durante los últimos 3 meses ¿cuánto tiempo se sintió cansado?

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Muchas veces
4. Algunas veces
5. Sólo alguna vez
6. Nunca

32. Durante los últimos 3 meses ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Algunas veces
4. Sólo alguna vez
5. Nunca

POR FAVOR, DIGA SI LE PARECE ACERTADA O FALSA CADA UNA DE LAS SIGUIENTES FRASES

33. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas.

1. Totalmente cierta
2. Bastante cierta
3. No lo sé
4. Bastante falsa
5. Totalmente falsa

34. Estoy tan sano como cualquiera.

1. Totalmente cierta
2. Bastante cierta
3. No lo sé
4. Bastante falsa
5. Totalmente falsa

35. Creo que mi salud va a empeorar.

1. Totalmente cierta
2. Bastante cierta
3. No lo sé
4. Bastante falsa
5. Totalmente falsa

36. Mi salud es excelente.

1. Totalmente cierta
2. Bastante cierta
3. No lo sé
4. Bastante falsa
5. Totalmente falsa

ANEXO 5. CUESTIONARIO DE SALUD EQ-5D Versión española

INSTRUCCIONES

Marque con una cruz la respuesta de cada apartado que mejor describa su estado de salud el día de HOY. MARQUE UNA SOLA RESPUESTA

Movilidad

- No tengo problemas para caminar
- Tengo algunos problemas para caminar
- Tengo que estar en la cama

Cuidado personal

- No tengo problemas con el cuidado personal
- Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme
- Soy incapaz de lavarme o vestirme

Actividades cotidianas

(Trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares o actividades durante el tiempo libre)

- No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas

Dolor/Malestar

- No tengo dolor ni malestar
- Tengo moderado dolor o malestar
- Tengo mucho dolor o malestar

Ansiedad/Depresión

- No estoy ansioso ni deprimido
- Estoy moderadamente ansioso o deprimido
- Estoy muy ansioso o deprimido

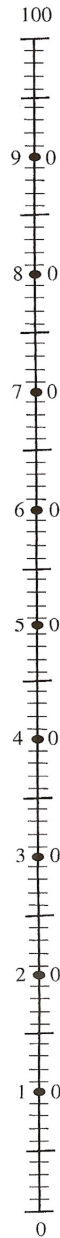
Para ayudar a la gente a describir lo bueno o malo que es su estado de salud hemos dibujado una escala parecida a un termómetro en el cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que pueda imaginarse y con un 0 el peor estado de salud que pueda imaginarse.

Nos gustaría que nos indicara en esta escala, en su opinión, lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY. Por favor, dibuje una línea desde el casillero donde dice "Su estado de salud hoy" hasta el punto del termómetro que en su opinión indique lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY.



Su estado de salud hoy

El mejor estado de salud imaginable



El peor estado de salud imaginable

ANEXO 6. CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ESTUDIO SOBRE DAÑO TISULAR E IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES TRAS NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA

TÍTULO DEL ESTUDIO:

EVALUACIÓN DEL DAÑO TISULAR PRODUCIDO POR LITOTRIZIA EXTRACORPÓREA POR ONDAS DE CHOQUE Y NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA EN EL TRATAMIENTO DE LA LITIASIS RENAL MEDIANTE DETERMINACIÓN SÉRICA DE CITOQUINAS: IL-1 β , IL-6, FNT- α Y PROTEÍNA-C-REACTIVA
LEOC/NLP 11-13

Yo, _____ [nombre y apellidos]

- He leído la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se me entregó, he podido hablar con _____ [nombre del investigador] y hacerle todas las preguntas sobre el estudio necesarias para comprender sus condiciones y considero que he recibido suficiente información sobre el mismo.
- Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- Accedo a que se utilicen mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.
- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

El participante,
[Firma del participante]

El investigador,
[Firma del investigador]

Fdo.: _____
[nombre y apellidos del participante]

Fdo.: _____
[nombre y apellidos del investigador]

Fecha: _____
[fecha de la firma del participante]

Fecha: _____
[fecha de la firma del investigador]

ANEXO 7. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA CONSERVACIÓN DE MUESTRAS DE ORIGEN BIOLÓGICO DEL ESTUDIO SOBRE DAÑO TISULAR E IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES TRAS NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA

TÍTULO DEL ESTUDIO:

EVALUACIÓN DEL DAÑO TISULAR PRODUCIDO POR LITOTRIZIA EXTRACORPÓREA POR ONDAS DE CHOQUE Y NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA EN EL TRATAMIENTO DE LA LITIASIS RENAL MEDIANTE DETERMINACIÓN SÉRICA DE CITOQUINAS: IL-1 β , IL-6, FNT- α Y PROTEÍNA-C-REACTIVA
LEOC/NLP 11-13

Yo, _____ [nombre y apellidos]

AUTORIZO,

De forma voluntaria e independientemente de mi conformidad a participar en el estudio LEOC/NLP 11-13, a que se conserven mis muestras de suero, en las condiciones de seguridad y confidencialidad requeridas, para futuros estudios relacionados con aspectos terapéuticos de la litiasis urinaria, bajo la responsabilidad del investigador principal del estudio.

Dichas muestras serán congeladas y almacenadas de modo anónimo en el Biobanco del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

El participante,
[Firma del participante]

El investigador,
[Firma del investigador]

Fdo.: _____
[nombre y apellidos del participante]

Fdo.: _____
[nombre y apellidos del investigador]

Fecha: _____
[fecha de la firma del participante]

Fecha: _____
[fecha de la firma del investigador]