



Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

**MODELO PREDICTIVO DEL RIESGO DE SEPSIS
URINARIA TRAS LA REALIZACIÓN DE UNA
URETERORRENOSCOPIA PARA EL TRATAMIENTO DE
LA PATOLOGÍA LITIÁSICA**

Tesis Doctoral presentada por

DAVID ESTEBAN DÍAZ PÉREZ

2023



Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

**MODELO PREDICTIVO DEL RIESGO DE SEPSIS
URINARIA TRAS LA REALIZACIÓN DE UNA
URETERORRENOSCOPIA PARA EL TRATAMIENTO DE
LA PATOLOGÍA LITIÁSICA**

Tesis Doctoral presentada por

DAVID ESTEBAN DÍAZ PÉREZ

Directores:

DR. FRANCISCO JAVIER BURGOS REVILLA

DRA. INES MARÍA LASO GARCÍA

Tutora:

DRA. VICTORIA GÓMEZ DOS SANTOS

Alcalá de Henares, 2023



AGRADECIMIENTOS:

- Dra I.M. Laso García, por apoyarme en la búsqueda de los factores de riesgo así como el estudio de la sepsis tras ureteroscopia desde que esta idea asomaba por la mente de un joven residente de segundo año y, especialmente, por ser un ejemplo a seguir.
- Dra C. Sánchez Guerrero, por su apoyo y ayuda siempre que lo he necesitado.
- Dr F.J. Burgos Revilla, por incentivar la investigación y azuzar en los momentos precisos para llevar a cabo este proyecto de tesis doctoral.
- Dra V. Gómez dos Santos, por su estimulación de la ética y la exactitud procedimental en la investigación biomédica.
- Alfonso Muriel García, por su soporte en el diseño y soporte estadístico
- Dr F. Arias Funes y dra G.Duque Ruiz, por su colaboración en la realización de ureteroscopias y facilitar la recogida de datos.
- Dres. J. Lorca Álvaro, J. Braseró Burgos, A. Fernández Alcalde y F. Donis Canet, por su ejemplo a seguir como residentes mayores, estimulando la investigación y el crecimiento del estudio.
- A los urólogos del servicio del HURyC así como el personal de enfermería y TCAE implicado en la resolución de la patología litiásica.

Índice

1.INTRODUCCIÓN	9
1.1. INTRODUCCIÓN A LA LITIASIS URINARIA	11
1.1.1. Formación de la litiasis urinaria	11
1.1.2 Epidemiología de la litiasis urinaria.....	13
1.2. TRATAMIENTO DE LA LITIASIS URINARIA	15
1.2.1.Cuándo tratar una litiasis urinaria.....	15
1.2.2. Expulsión espontánea de la litiasis.....	17
1.2.3. Tratamiento médico de la litiasis	18
1.2.4. Litotricia con ondas de choque	18
1.2.5. Ureterorrenoscopia.....	21
1.2.6. Nefrolitotomía percutánea	22
1.2.7. Otras técnicas.....	24
1.3. URETEROSCOPIA	24
1.3.1. Repaso histórico	24
1.3.2. Material de ureteroscopia.....	26
1.3.3. Técnica de ureteroscopia	28
1.3.4. Complicaciones potenciales de la ureterorrenoscopia.....	31
1.4. SEPSIS URINARIA	34
1.4.1. Sepsis: concepto, cuadro clínico y consensos de sepsis	34
1.4.2. Fisiopatología	38
1.4.3. Manejo diagnóstico y terapéutico	39
1.5. FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE SEPSIS TRAS URETERORRENOSCOPIA	41
1.5.1. Epidemiología de la complicación.....	41
1.5.2. Estudios disponibles en la literatura sobre los factores asociados al desarrollo de sepsis urinaria tras ureteroscopia en el momento de diseño de nuestro estudio	42
1.5.3. Factores asociados al desarrollo de sepsis urinaria tras ureterorrenoscopia en estudios previos	50
1.5.4. Estudios posteriores al diseño de nuestro estudio que abordan los factores asociados al desarrollo de sepsis	53
1.6. MODELOS PREDICTIVOS EN UROLOGÍA.....	55
1.6.1. Tipos de modelos predictivos.....	55
1.6.2 Modelos predictivos en Urología	56
1.6.3 Modelos predictivos de sepsis tras ureteroscopia.....	58

2. JUSTIFICACIÓN.....	59
3. HIPÓTESIS	63
4. OBJETIVOS	67

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Término
AEMPS	Asociación Española del Medicamento
AEU	Asociación Española de Urología
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
DM	Diabetes Mellitus
EAU	Asociación Europea de Urología (<i>European Association of Urology</i>)
ERC	Enfermedad renal crónica
ESID	Sociedad Europea de Inmunodeficiencias
ID	Identidad sujeto a estudio
ITU	Infección del tracto urinario
HURyC	Hospital Universitario Ramón y Cajal
LEOC	Litotricia extracorpórea por ondas de choque
CMA	Cirugía Mayor Ambulatoria
NLPC	Nefrolitotomía percutánea
RIRS	Cirugía retrógrada intrarrenal
TC	Tomografía computarizada
TCAE	Técnicos en cuidados auxiliares de enfermería
UC	Urocultivo (cultivo de micción media
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UH	Unidades Hounsfield

ÍNDICE DE FIGURAS

Número de figura	Título de figura
1	Proceso de formación de la litiasis
2	Proceso de nucleación de cristales de oxalato cálcico
3	Imagen endoscópica de la formación de cristales de oxalato cálcico
4	Prevalencia de la litiasis urinaria y su evolución en las últimas 3 décadas según el estudio NHANES.
5	Onda de presión típica de LEOC. Efecto sobre la litiasis.
6	Detalle del efecto de cavitación
7	Posición de litotomía y litotomía modificada para ureteroscopia
8	Escala SOFA en español
9	Esquema fisiopatológico de la inducción y desarrollo de sepsis
10	Funcionamiento de un modelo neural
11	Pirámide poblacional del área sanitaria HURyC
12	Esquema de seguimiento de la variable sepsis en el estudio prospectivo
13	Ureteroscopio semirrígido Storz®
14	Ureteroscopio semirrígido Olympus®
15	Ureteroscopio flexible URF-P5® (Olympus®)
16	Ureteroscopio flexible URF-P6® (Olympus®)
17	Ureteroscopio flexible de un solo uso LithoVue® (Boston Scientific®)
18	Estación de trabajo LithoVue® (Boston Scientific®)
19	Caja de sellado para ureteroscopios Storz®
20	Esterilizador químico Steris 1E®
21	Campo quirúrgico preformado Molnlycke®
22	Lubricante urológico Cathejell, Teleflex®
23	Bolsa de suero salino 0,9%, 3L, Grifols®
24	Cistoscopio rígido con óptica 30º de Karl Storz®
25	Pinza de agarre flexible para cistoscopio rígido Olympus®
26	Pinza de agarre flexible para ureteroscopio semirrígido Olympus®
27	Guías ureterales PTFE con punta hidrófila de nitinol (Boston Scientific®) y serie Radiofocus Terumo®
28	Catéter ureteral recto Cook®
29	Catéter ureteral doble J
30	Sonda vesical tipo Nelaton y Foley de látex, Coloplast®
31	Arco en C de fluoroscopia Philips®
32	Pielografía previa a doble J
33	Bomba de irrigación ureteral Endomat LC de Karl Storz®
34	Cesta de agarre de nitinol, Zero Tip Boston Scientific®
35	Láser Auriga XL 50 watios, Boston Scientific®

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Número de gráfica	Título de gráfica
ESTUDIO DE DESARROLLO DEL MODELO	
1	Ureteroscopias/año
2	Ureteroscopias flexibles/año
3	Proporción de ureteroscopia flexible sobre el total de ureteroscopias
4	Distribución de edad por década.
5	Resultado UC preoperatorio
6	Comorbilidad del grupo según índice de Charlson modificado
7	Carga litiásica
8	Distribución del tiempo quirúrgico empleado para la realización de la ureteroscopia
9	Relación fragmentos residuales-carga litiásica tratada
10	Desarrollo de sepsis/año de estudio
11	Proporción de sepsis/ureteroscopias realizadas
12	Día de desarrollo de la sepsis
13	Estancia hospitalaria total
14	Estancia hospitalaria pacientes con sepsis postoperatoria
15	Resistencia a antibióticos de uso común en Urología
16	Distribución etaria pacientes que no desarrollaron sepsis tras ureteroscopia
17	Distribución etaria pacientes que desarrollaron sepsis tras ureteroscopia
18	Distribución de comorbilidad entre los pacientes que no desarrollaron sepsis tras ureteroscopia
19	Distribución de comorbilidad entre los pacientes que desarrollaron sepsis tras ureteroscopia
20	Distribución de carga litiásica entre los pacientes que no desarrollaron sepsis tras ureteroscopia
21	Distribución de carga litiásica entre los pacientes que desarrollaron sepsis tras ureteroscopia
22	Distribución de tiempo quirúrgico entre los pacientes que no desarrollaron sepsis tras ureteroscopia
23	Distribución de tiempo quirúrgico entre los pacientes que desarrollaron sepsis tras ureteroscopia
ESTUDIO DE VALIDACIÓN DEL MODELO	
24	Ureteroscopias realizadas en cada mes natural incluido en el estudio
25	Distribución etaria grupo prospectivo
26	Resultado urocultivo preoperatorio
27	Distribución de comorbilidad
28	Distribución de carga litiásica
29	Distribución del tiempo quirúrgico empleado para la ureteroscopia
30	Distribución de la estancia hospitalaria tras la ureteroscopia.
31	Presencia de fragmentos residuales según tamaño litiásico
32	Día de desarrollo de la sepsis
33	Resistencia a antibióticos de uso común en urología.
34	Proporción de ureteroscopia flexible en el periodo de ambos estudios
35	Comparativa del momento de desarrollo de la sepsis urinaria entre ambos estudios

36	Comparativa del perfil microbiológico de la sepsis urinaria entre ambos estudios
37	Comparativa del perfil de resistencia antimicrobiana entre ambos estudios
38	Diferencias entre lo pronosticado por el modelo para cada cuartil y lo observado.
39	AUC del modelo predictivo en el estudio de validación
40	Nomograma de probabilidad de sepsis tras ureteroscopia

ÍNDICE DE TABLAS

Número de tabla	Nombre de tabla
1	Estudios publicados para la evaluación del riesgo de sepsis y factores asociados a esta complicación en el momento del diseño de nuestro estudio
2	Criterios sepsis, sepsis grave y shock séptico según Consenso Internacional de Sepsis-2
3	Distribución por sexo
4	Frecuencia absoluta y relativa de DM, ERC e inmunodeficiencias
5	Frecuencia absoluta y relativa de localización, número y lateralidad de las litiasis
6	Debut clínico, uso de antibioterapia o requerimiento de derivación urinaria en el debut clínico de la litiasis
7	Tipo de ureteroscopia, técnica de tratamiento de la litiasis y colocación de doble J tras procedimiento
8	Gravedad del cuadro de sepsis
9	Cepas microbiológicas aisladas en pacientes con sepsis tras ureteroscopia
10	Tabla de contingencia para análisis univariante del factor sexo
11	Tabla de contingencia para análisis univariante del factor urocultivo preoperatorio
12	Tabla de contingencia para análisis univariante del factor diabetes mellitus
13	Tabla de contingencia para análisis univariante del factor enfermedad renal crónica
14	Tabla de contingencia para análisis univariante del factor inmunodeficiencia
15	Tabla de contingencia para análisis univariante del factor disfunción de vaciado vesical
16	Tabla de contingencia para análisis univariante del factor portador de sonda vesical
17	Tabla de contingencia para análisis univariante del factor presencia al debut de síntomas de la litiasis
18	Tabla de contingencia para análisis univariante del factor presencia al debut sintomático de la litiasis como sepsis urinaria
19	Tabla de contingencia para análisis univariante del factor aplicación de antibioterapia en el debut clínico de la litiasis
20	Tabla de contingencia para análisis univariante del factor colocación de doble J en el debut clínico de la litiasis
21	Tabla de contingencia para análisis univariante del factor localización de la litiasis
22	Tabla de contingencia para análisis univariante del factor número de litiasis tratada
23	Tabla de contingencia para análisis univariante del factor lateralidad sometida a tratamiento
24	Tabla de contingencia para análisis univariante del factor tipo de ureteroscopia realizada
25	Tabla de contingencia para análisis univariante del factor técnica de tratamiento de la litiasis

26	Tabla de contingencia para análisis univariante del factor doble J tras ureteroscopy
27	Tabla de contingencia para análisis univariante del factor profilaxis vs tratamiento antibiótico previo a la ureteroscopy
28	Tabla de contingencia para análisis univariante del factor tipo de profilaxis previo a la ureteroscopy
29	Tabla de contingencia para análisis univariante del factor presencia de restos litíasicos tras la ureteroscopy
30	Tabla de contingencia para análisis univariante del factor antibioterapia al alta médica
31	Tabla resumen del análisis univariante de factores asociados al desarrollo de sepsis tras ureteroscopy
32	Factores asociados de forma independiente al desarrollo de sepsis tras ureteroscopy tras el análisis multivariante
33	Distribución por sexo del grupo prospectivo
34	Características de localización, número y lateralidad tratada en el estudio de validación
35	Características del debut de la litiasis
36	Tipo de ureteroscopy, técnica de tratamiento de la litiasis y colocación de doble J tras ureteroscopy
37	Gravedad de sepsis. Estudio de validación
38	Perfil microbiológico. Estudio de validación
39	Comparativa del cuadro de gravedad de la sepsis entre ambos estudios
40	Comparativa de la ubicación del paciente al momento de desarrollo de la sepsis entre ambos estudios
41	Comparativa entre ambos estudios de los factores analizados como potencialmente asociados al riesgo de sepsis
42	Distribución en cuartiles y riesgo esperado según el modelo predictivo para cada cuartil
43	Diferencias entre lo pronosticado por el modelo y lo observado en la muestra de validación

1.INTRODUCCIÓN

1.1. INTRODUCCIÓN A LA LITIASIS URINARIA

1.1.1. Formación de la litiasis urinaria

La formación de litiasis en la vía urinaria es un proceso complejo que comienza con la formación de cristales (cristalización) precursores de la litiasis. La formación de cristales transcurre en los túbulos o el intersticio renal y requiere que dicho medio se encuentre sobresaturado de los elementos constituyentes de la litiasis (1). La orina de los pacientes formadores de litiasis tiende a estar sobresaturada de los elementos constituyentes del tipo de cálculo que presentan. Sin embargo, muchos adultos sanos presentan orina sobresaturada sin presentar litiasis recurrente. Asimismo, existen pacientes formadores de litiasis sin sobresaturación de elementos constituyentes(2). Para que el medio se sobresature se precisa un aumento de la excreción de las moléculas constituyentes, la reducción del volumen de orina, la alteración del pH de la orina o la combinación de estos factores (3).

Una vez iniciada la cristalización, esta transcurre en 4 procesos sucesivos, tal y como se expresa en la figura 1 (4):

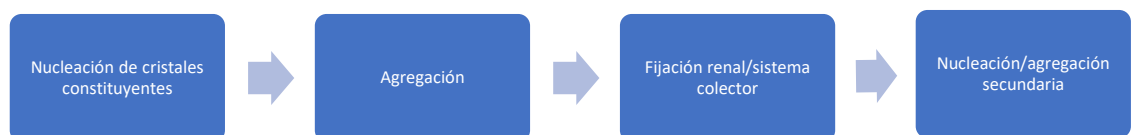


Figura 1. Proceso de formación de la litiasis

Una solución está saturada cuando contiene su concentración más alta posible del soluto sin precipitar o formar cristales (definido como proporción 1). Cuando la concentración es superior a este valor se produce cristalización espontánea, y se considera la solución sobresaturada. De esta manera si la concentración del soluto está por encima de 1 los cristales pueden nuclearse y crecer, mientras que si la concentración del soluto está por debajo de 1 los cristales se disuelven (5,6). La orina se encuentra habitualmente sobresaturada para el oxalato cálcico y en menor medida para fosfato cálcico y otros constituyentes de las litiasis en adultos sanos sin que esto sea causa suficiente para la nucleación de los cristales. Esto se debe a que el líquido tubular contiene inhibidores de la nucleación y agregación. Este estado de equilibrio entre orina sobresaturada para algunos componentes con inhibidores que impiden la nucleación definen la orina metaestable (7–9).

Cuando la sobresaturación de un constituyente sobrepasa el límite superior de metaestabilidad (LSM) la orina se vuelve un medio inestable y se inicia la nucleación de cristales por incapacidad de los inhibidores de abarcar el exceso de solutos. Este LSM puede verse modificado por la presencia de elementos celulares u otros cristales en el medio (10,11):

- reduciendo el LSM→ promotores de la cristalización
- aumentado el LSM→ inhibidores de la cristalización

Una vez la nucleación de cristales comienza, se producen una serie de procesos sucesivos que van formando y haciendo crecer la litiasis urinaria:

- 1) Nucleación: los iones libres en la solución se asocian, formando partículas microscópicas. Esto puede tener lugar tanto en la solución que transcurre a lo largo de la nefrona como la superficie celular o la matriz extracelular (12,13).

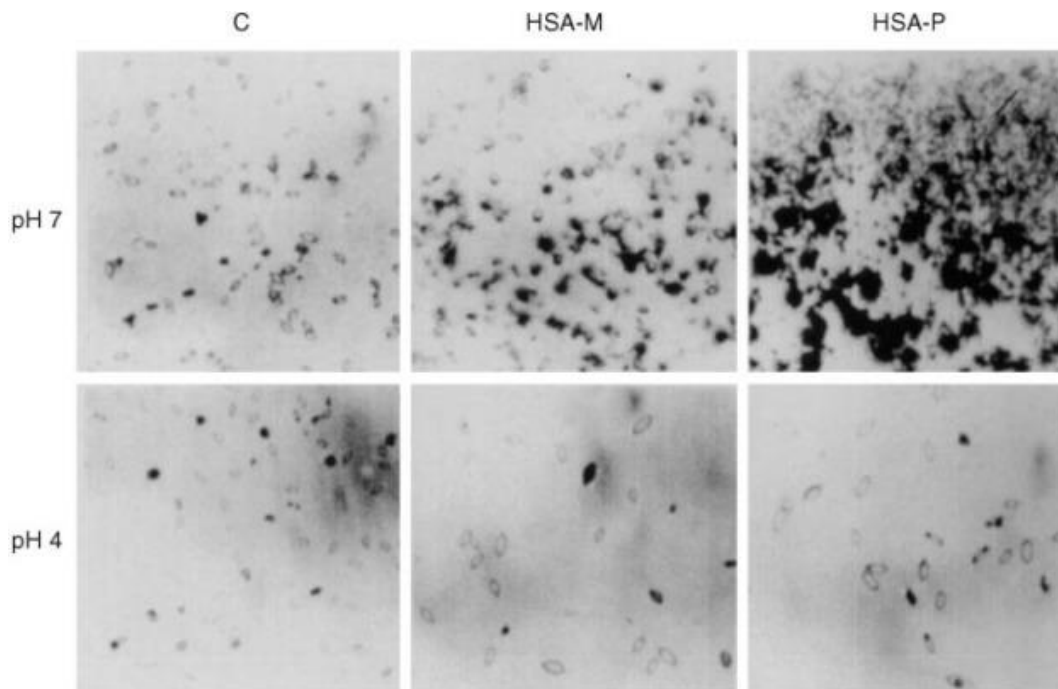


Figura 2. Proceso de nucleación de cristales de oxalato cálcico. Extraído de Cerini C, Geider S, Dussol B, Hennequin C, Daudon M, Veesler S, et al. Nucleation of calcium oxalate crystals by albumin: involvement in the prevention of stone formation. *Kidney Int.* 1999 May;55(5):1776–86.(14)

- 2) Agregación: los cristales producidos de forma libre se aglomeran para formar partículas más grandes. Entre los cristales se dispone la matriz orgánica (proteínas, lípidos y otros derivados celulares) que actúa de agente de unión(15,16).
- 3) Fijación: adherencia del cristal agregado a estructuras renales específicas que permiten el crecimiento de la litiasis. Existen estructuras específicas de la fijación de cristales como son (17):
- Las placas de Randall: depósitos de fosfato cálcico que se forman en el asa de Henle a la altura de la médula interna, pudiendo erosionar el urotelio y observarse directamente bajo visión de la papila renal por ureterorrenoscopia. Se ha propuesto que estos depósitos actúan como nido para la formación de las litiasis de oxalato cálcico(18,19).
 - La internalización de los cristales oxalato cálcico en el epitelio del túbulo colector: las células colectoras muestran la capacidad de internalizar los cristales del medio urinario, activando vías de señalización intracelular que llevan a la apoptosis y producción de especies reactivas de oxígeno.

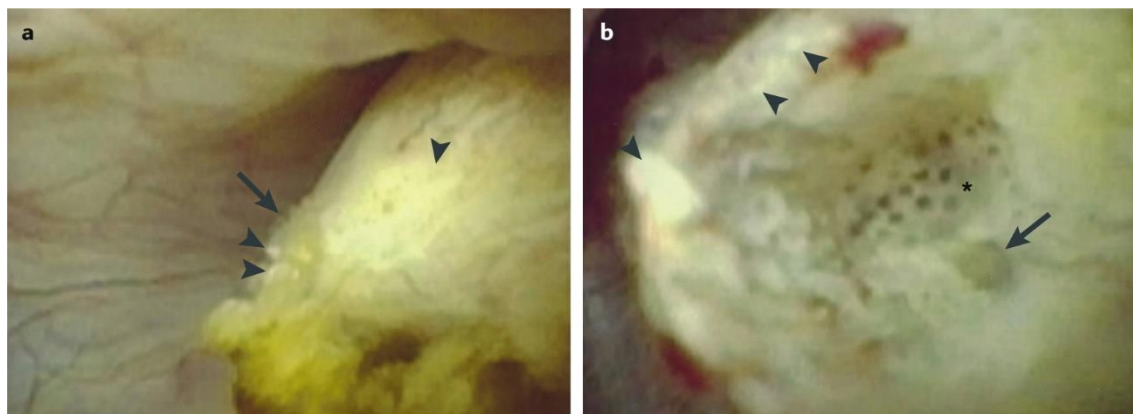


Figura 3. Imagen endoscópica de la formación de cristales de oxalato cálcico formando una placa de Randall (a) visión endoscópica; (b) tras apertura de la placa por papilotomía. Imagen extraída de Khan SR, Canales BK, Dominguez-Gutierrez PR. Randall's plaque and calcium oxalate stone formation: role for immunity and inflammation. *Nat Rev Nephrol.* 2021 Jun;17(6):417–33. (19)

- 4) Nucleación/agregación secundaria: formación de nuevos cristales sobre la superficie previa (nucleación secundaria) y adhesión de cristales ya formados a la estructura en crecimiento (agregación secundaria) (20).

1.1.2 Epidemiología de la litiasis urinaria

La litiasis urinaria es una condición frecuente en la población general, cuya prevalencia ha aumentado en las últimas 3 décadas en los países occidentales, algo evidenciado en estudios como la encuesta nacional de salud americana (NHANES) donde se aprecia un aumento de la prevalencia de la litiasis urinaria desde el 3,8% (1976-1980) al 8,8% (2007-2010) (21).

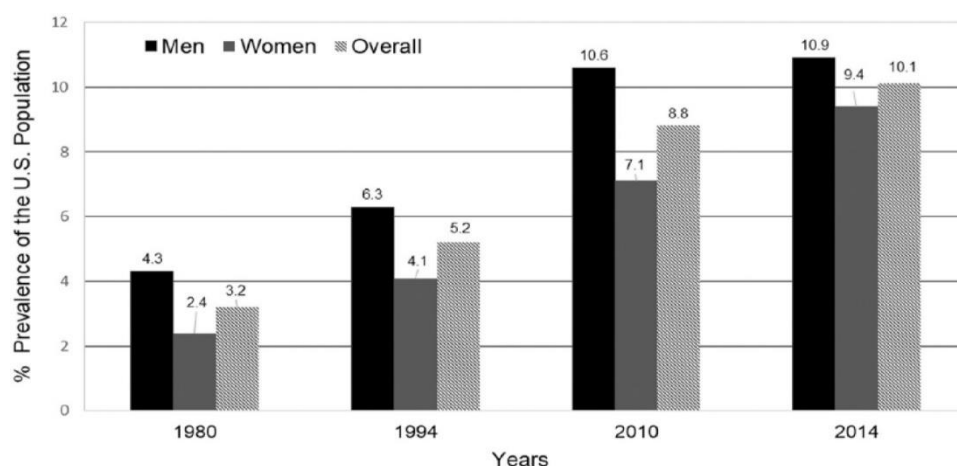


Figura 4: prevalencia de la litiasis urinaria y su evolución en las últimas 3 décadas según el estudio NHANES. Extraído de Chen Z, Prosperi M, Bird VY. Prevalence of kidney stones in the USA: The National Health and Nutrition Evaluation Survey. *J Clin Urol.* 2019 Jul 1;12(4):296–302.(22)

En España existen numerosos estudios poblacionales antiguos, como el estudio de Inmark (1984), con una prevalencia de la litiasis urinaria en población española del 4,8%; y estudios más recientes como el EPIRCE(23), con una prevalencia de la litiasis renal en mayores de 19 años del 13,9%, y el PreLiRenE (24), con una prevalencia del 14,6%. Aunque las encuestas no tienen los mismos métodos de realización, parece que en nuestro país también se aprecia un aumento de la prevalencia de la litiasis urinaria(25).

El paciente con litiasis urinaria presenta frecuentemente recidivas, estimándose el riesgo de recurrencia tras un primer episodio en el 30-50% a 5-10 años(26). En España, el estudio PreLiRenE(24) mostró una tasa de recurrencia del 52,8%. La elevada prevalencia y riesgo de recurrencia conllevan que la litiasis urinaria sea una de las patologías urológicas con mayor carga económica para los sistemas sanitarios (27).

Se han descrito estudios de asociación de múltiples factores al desarrollo de litiasis urinaria. Un breve repaso de estos factores incluye:

Factores genéticos: la influencia de los factores genéticos se fundamenta en que uno de cada cuatro pacientes con urolitiasis tiene antecedentes familiares. Genes que se han asociado al desarrollo de litiasis son los polimorfismos del gen que codifica el receptor sensible al calcio, el receptor de vitamina D o los genes relacionados con la osteopontina(28,29).

Igualmente, hay enfermedades genéticas que se asocian a la formación de litiasis urinaria, algo especialmente importante en las litiasis infantiles, donde están relacionadas con el 10-20% de ellas. Entre estas enfermedades genéticas destacan la hiperoxaluria primaria (la más frecuente), la enfermedad de Dent, la acidosis tubular renal familiar, la cistinuria o la xantinuria(30).

Sexo: clásicamente, la prevalencia de la litiasis renal era mayor en varones que en mujeres, en una relación 1,5:1(31). En los últimos años la prevalencia de litiasis en las mujeres ha aumentado a mayor ritmo que en los varones, por lo que la prevalencia actual se estima en 1,3:1 (32).

El menor riesgo de las mujeres en los trabajos clásicos se explica dotando a los estrógenos de un papel protector de la formación de litiasis, puesto que reduce la calciuria en mujeres menores de 50 años al aumentar la absorción renal y reducir la resorción ósea del calcio. Por el contrario, la testosterona incrementa la excreción urinaria de oxalato, promoviendo la formación de litiasis (33).

El estudio PreLiRenE , en España, describe mayor prevalencia en mujeres (14,3% en varones vs 14,8% en mujeres). Este aumento de prevalencia en la mujer se asocia a los cambios de hábito alimentario (24).

Edad: la prevalencia de la litiasis renal aumenta a partir de los 20 años, siendo más frecuente entre la cuarta y sexta década de vida(34). El pico de incidencia en España se encuentra en los 56 años en varones y entre los 46 y 50 años en mujeres (24).

Raza: los estudios muestran mayor prevalencia en la raza blanca no hispana, seguido de hispanos, asiáticos y finalmente, afroamericanos (35). Sin embargo, todos los grupos raciales presentan similares anomalías metabólicas (36). Por ello, la dieta y otros factores sociosanitarios parecen estar implicados en esta diferencia, existiendo estudios que han encontrado asociaciones específicas de estos factores dietéticos en cada raza, tal como los niveles elevados de triglicéridos en los afroamericanos (36).

Clima: se ha encontrado mayor prevalencia de litiasis en climas áridos, así como en los meses más calurosos del año. De esta manera, en España es más prevalente la litiasis

en las regiones del sur, y la frecuencia de cólicos sintomáticos aumenta en los meses de verano (37). Esto se ha explicado tanto por el aumento de la probabilidad de cristaluria que se produce al perderse más líquido por la sudoración como por el aumento de vitamina D (y por tanto calciuria) que se produce con la mayor exposición al sol (38).

Trabajo: en relación al punto anterior, se ha evidenciado que los trabajos que implican mayor exposición al calor y a la deshidratación presentan un riesgo mayor de presentar litiasis urinaria (39). De la misma manera, parece que el riesgo de litiasis aumenta cuanto más sedentario es el oficio laboral, siendo los grupos de mayor riesgo los directivos de empresa, alto funcionariado, profesionales liberales y técnicos superiores (24,40).

Factores dietéticos: múltiples factores dietéticos se han estudiado en relación a la formación de litiasis, siendo los más destacados:

- Ingesta elevada de proteínas animales y sal: aumenta la excreción urinaria de calcio y disminuye la de citrato, elevando el riesgo de formación de litiasis. De esta forma, existen estudios de intervención donde modificar la dieta a una baja en calcio y proteínas animales reducía la recurrencia de las litiasis (41).
- Obesidad: los pacientes con obesidad tienen un riesgo elevado de formación de litiasis, especialmente de ácido úrico (42). Ello se debe a que la resistencia a la insulina que muestran estos pacientes altera el metabolismo ácido-base renal produciendo una orina de pH bajo (43).
- Ingesta de calcio y oxalato: dado que la mayoría de las litiasis son de oxalato cálcico, cabría pensar que su ingesta oral está directamente relacionada con el mayor riesgo de litiasis. Sin embargo, los estudios NHS I y II mostraron que la ingesta rica en calcio tenía influencia solo en las mujeres mayores de 50 años (44). La ingesta de oxalato no se ha demostrado factor de riesgo siempre y cuando no haya una alteración intestinal en la absorción del mismo (45).
- Ingesta de citrato y potasio: las dietas ricas en frutas y verduras contienen cantidades importantes de citrato y de potasio (que eleva la concentración urinaria de citrato) asociándose a menor riesgo de formación de litiasis (46).

1.2. TRATAMIENTO DE LA LITIASIS URINARIA

1.2.1. Cuándo tratar una litiasis urinaria

Cuando se plantean los métodos de tratamiento de las litiasis debemos diferenciar entre aquellos medios destinados a manejar los síntomas y/o complicaciones producidas por la litiasis de aquellos medios destinados a eliminar la litiasis de la vía urinaria (47).

Tratamiento de síntomas o complicaciones producidas por la litiasis

La litiasis urinaria, formada mediante los procesos previamente mencionados, puede producir un amalgama de síntomas derivados de su avance a lo largo de la vía urinaria especialmente en las zonas más estrechas del uréter (unión pieloureteral, cruce con los vasos ilíacos, uréter intramural), el roce con las paredes de la vía urinaria, la

obstrucción al tránsito de la orina o la sobreinfección entre otras causas(48). Aunque existen numerosos síntomas, los más relevantes se desarrollan a continuación (49):

- Dolor cólico nefrítico agudo: dolor súbito e intenso ubicado en la región lumbar y/o a lo largo del trayecto ureteral secundario a la obstrucción de la salida de orina en algún punto de la vía urinaria desde el uréter a los grupos caliciales. El cuadro puede acompañarse de cortejo vegetativo (sudoración, náuseas, vómitos...) (50).
El tratamiento se basa en la administración de antiinflamatorios no esteroideos (diclofenaco, ketorolaco, metamizol, dexketoprofeno...) o paracetamol, que tienen similar efecto analgésico para el cólico renal que los opioides con menores efectos adversos y menor requerimiento de sucesiva analgesia de rescate (51,52), reservando los opiáceos a rescates puntuales (53). No aportan beneficios los antiespasmódicos (butilescopolamina), utilizados clásicamente en el manejo agudo del cólico nefrítico (54).
Para controlar el dolor cólico nefrítico recurrente se puede administrar un antiinflamatorio (diclofenaco, ketorolaco, metamizol, dexketoprofeno...) de forma pautada durante 3-10 días, si la función renal se encuentra conservada. De la misma manera, la administración de un alfabloqueante (tamsulosina, silodosina), parece efectiva en reducir el número de episodios de cólico nefrítico mientras el cálculo avanza a lo largo de la vía urinaria (55).
En caso de dolor cólico nefrítico refractario a tratamiento médico o recurrente a pesar de la correcta administración del mismo, el tratamiento indicado es quirúrgico, bien mediante derivación de la vía urinaria (doble J o nefrostomía percutánea), bien mediante eliminación de la litiasis (56,57).
- Obstrucción de la vía urinaria con deterioro de la función renal: en caso de anuria (por obstrucción bilateral o en pacientes monorrenos) se debe realizar una derivación urinaria emergente, bien mediante doble J, bien mediante nefrostomía percutánea (58). En el resto de ocasiones, la decisión de manejo médico o quirúrgico de la obstrucción dependerá de la situación del paciente, el grado de deterioro de función renal, la probabilidad de expulsión próxima de la litiasis entre otros factores a considerar (59).
- Sepsis: en caso de sepsis urinaria y obstrucción de la vía urinaria debe realizarse una descompresión quirúrgica urgente, independientemente de que la causa sea una litiasis, una estenosis ureteral, una compresión extrínseca etc. (60).
Para la descompresión quirúrgica puede utilizarse tanto doble J como nefrostomía. El único ensayo clínico disponible que ha buscado comparar ambos métodos de derivación urinaria, no encontró diferencias significativas en cuanto a la evolución de la sepsis urinaria tras el procedimiento, si bien existen diferencias técnicas y logísticas a valorar por el urólogo a la hora de elegir entre una y otra (61). El apartado de manejo de la sepsis urinaria se desarrolla en profundidad más adelante.

Tratamiento de eliminación de la litiasis

La decisión de tratar una litiasis y cómo hacerlo varía en función de los grupos consultados (47) . Las propias guías clínicas dejan un amplio margen a las expectativas y preferencias del paciente así como al criterio del clínico a la hora de optar por una de las múltiples alternativas que se encuentran disponibles (62). Para la eliminación de la litiasis puede recurrirse, en esencia, a las siguientes estrategias terapéuticas (63):

- Esperar la expulsión espontánea de la litiasis
- Ayudar a la expulsión espontánea de la litiasis mediante la administración de fármacos
- Litotricia con ondas de choque
- Ureterorenoscopia
- Nefrolitotomía percutánea

Siguiendo las guías de la Asociación Europea de Urología respecto a la urolitiasis debe plantearse tratamiento de eliminación de la litiasis mediante litotricia extracorpórea, ureterorenoscopia o nefrolitotomía percutánea en caso de:

- Infección urinaria
- Obstrucción persistente de la vía urinaria, especialmente si produce insuficiencia renal.
- Interferencia profesional del paciente (trabajadores aéreos...)

En caso de ubicación ureteral de la litiasis además si:

- Tiene una baja probabilidad de expulsión espontánea
- Produce dolor persistente a pesar de tratamiento analgésico óptimo

En caso de ubicación renal de la litiasis además si:

- Producen síntomas recurrentes (hematuria, dolor en flanco)
- La litiasis muestra crecimiento progresivo
- Es un paciente formador de litiasis recurrente o metabólicamente activo
- Litiasis mayores de 15mm

Las estrategias terapéuticas de eliminación de la litiasis se exponen en profundidad en los siguientes apartados.

1.2.2. Expulsión espontánea de la litiasis

La posibilidad de expulsión espontánea de la litiasis depende, fundamentalmente, del tamaño y la localización de la litiasis (64). Así, la posibilidad es del 87% para litiasis de 1mm, 76% para litiasis de 2-4mm, 60% para litiasis de 5-7mm, 48% para litiasis de 8-9mm y 25% para litiasis mayores de 9mm, tal y como revela el estudio, ya clásico, de MColl con los tamaños de la litiasis medidos por TAC sin contraste (65). Igualmente, la posibilidad de expulsión espontánea de la litiasis es del 48% para las litiasis del uréter proximal, 60% en uréter medio, 75% en uréter distal y 79% para las ubicadas en la unión ureterovesical (66). A esta probabilidad pueden afectarle numerosos factores, como son las alteraciones anatómicas de la vía urinaria o el grado de inflamación inducido por la litiasis (67).

Por tanto, esperar a la expulsión espontánea de la litiasis es una opción terapéutica en aquellos pacientes sin complicaciones agudas (sepsis, infección del tracto urinario, fracaso renal agudo, dolor cólico refractario, anuria) que tengan una elevada probabilidad de expulsión espontánea de la litiasis. No existe, sin embargo, un punto de corte exacto que defina cuando aplicar o no esta actitud terapéutica, siendo por

tanto importante considerar la situación de cada paciente de forma individual, si bien se han desarrollado nomogramas con el fin de ayudar a esta decisión clínica (68).

1.2.3. Tratamiento médico de la litiasis

Para facilitar la expulsión de la litiasis se ha recurrido al uso de diferentes grupos farmacológicos, destacando los alfabloqueantes (especialmente tamsulosina y silodosina), calcioantagonistas (nifedipino), inhibidores de la fosfodiesterasa (tadalafilo), corticoesteroides (metilprednisolona, prednisona) (55).

El grupo farmacológico con mayor evidencia clínica es el de los alfabloqueantes, habiéndose demostrado un efecto de clase en varios metaanálisis (69,70). Su mayor beneficio acelerando la expulsión espontánea de la litiasis se ha demostrado en litiasis ureterales distales >5mm (71)

Por ello, las guías europeas recomiendan, con un grado de recomendación fuerte, la administración de alfabloqueantes para facilitar la expulsión espontánea de la litiasis con elevada probabilidad de paso espontáneo a través del uréter, especialmente litiasis ureterales distales >5mm (62).

1.2.4. Litotricia con ondas de choque

La litotricia con ondas de choque (LEOC) se trata de una técnica no invasiva que busca fragmentar el cálculo mediante el efecto de un pulso acústico (72). Las ondas acústicas utilizadas son ondas de alta intensidad y baja frecuencia (infrasonidos), utilizando la propiedad de reflejarse al pasar a un medio más sólido (como es el cálculo urinario) de estas ondas para producir ondas de presión que fragmentan el cálculo. A este efecto se suma el llamado efecto de cavitación, donde las microburbujas de aire formadas en el medio líquido se comprimen y colapsan formando microjets que colaboran en la fragmentación del cálculo (73).

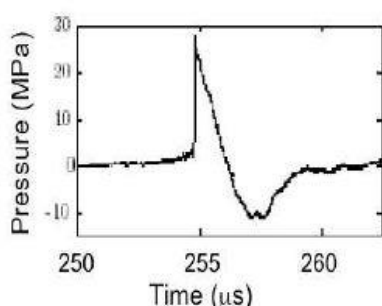


Figura 5. Onda de presión típica de LEOC. Efecto sobre la litiasis. Extraído de Rassweiler JJ, Knoll T, Köhrmann KU, McAteer JA, Lingeman JE, Cleveland RO, et al. Shock Wave Technology and Application: An Update. Eur Urol. 2011 May;59(5):784–96. (74)

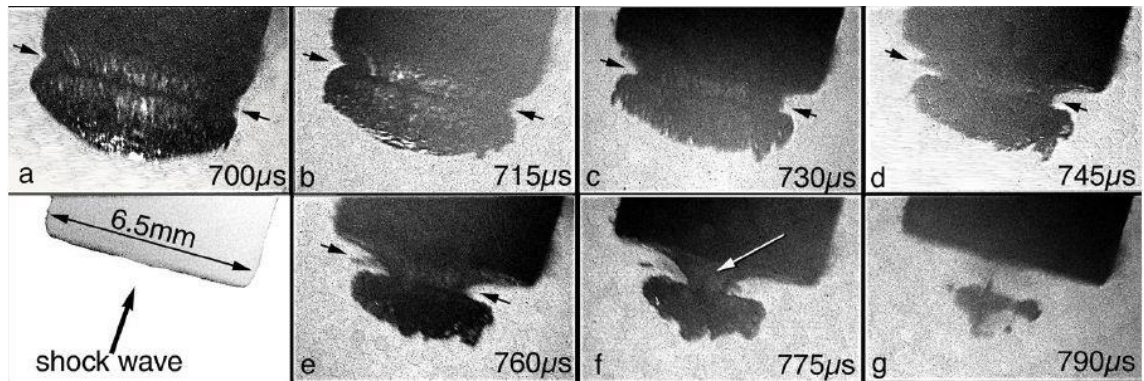


Figura 6. Detalle del efecto de cavitación. Extraído de Pishchalnikov YA, Sapozhnikov OA, Bailey MR, Williams JC, Cleveland RO, Colonius T, et al. *Cavitation bubble cluster activity in the breakage of kidney stones by lithotripter shockwaves. J Endourol. 2003 Sep;17(7):435–46 (75).*

El tratamiento se administra al paciente (habitualmente bajo sedación o anestesia general) tumbado sobre una camilla apoyado sobre un dispositivo con agua en la zona donde se ubica la litiasis. Para focalizar las ondas de choque en un punto (el cálculo a tratar) se utilizan tanto los rayos X como la ecografía, así como la administración de medios de contraste intravenoso que permiten contrastar la vía urinaria en caso de ser necesario (76).

Existen 4 grandes tipos de litotriptores, que se diferencian fundamentalmente en el tipo de energía utilizada para generar la onda de choque, si bien los distintos modelos se diferencian también por el sistema de visualización, de focalización y de acoplamiento. Según la fuente de la onda de choque nos encontramos litotriptores (77):

- Electrohidráulicos: semielipsoide con agua y dos electrodos que genera la onda de choque mediante un interruptor de alto voltaje (“spark gap”). La energía generada por estos sistemas tiene gran variabilidad, lo que conlleva un área focal grande y requieren mayor demanda analgésica.
- Electromagnéticos: similar a un altavoz, genera la energía induciendo la flexión de una lámina metálica rodeada de agua, tras la emisión de un pulso eléctrico a una bobina enrollada en forma de espiral cerca de la lámina.
- Piezoeléctricos: se trata de la unión de elementos piezoeléctricos dispuestos en la superficie interna de un disco esférico lleno de agua. Se les excita simultáneamente para crear una onda de choque que converge en el centro de la curvatura del disco. Estos generadores tienen un área focal muy reducida.
- Electroconductor: sistema electrohidráulico en el cual la descarga se lleva a cabo en un medio altamente conductor, por lo que aumenta la reproducibilidad de los disparos y reduce la zona focal.

La eficacia de la litotricia extracorpórea, además del tipo de litotriptor utilizado, depende de múltiples factores, siendo los más relevantes (78):

- Características de la litiasis

Tamaño: el efecto de la litotricia es mayor en litiasis menores de 2cm, si bien puede utilizarse en litiasis mayores si el paciente no es candidato a la realización de una nefrolitotomía percutánea (79).

Localización: las litiasis ubicadas en el cáliz inferior muestran menor tasa de éxito por la dificultad de la vía urinaria para eliminar los fragmentos tras la desintegración de la litiasis por la litotricia, lo que facilita que estos fragmentos se agreguen y la litiasis recurra (80). Por ello cuando las litiasis están ubicadas en el cáliz inferior, existen una serie de factores que predicen una mayor tasa de éxito de la litiasis (85% si tienen los 3 factores vs <10% si no presentan ninguno): diámetro infundibular>4mm, relación longitud-diámetro infundibular<7, el ángulo infundíbulopiélico y cáliz menor único (81).

Composición : existen litiasis con menor fragilidad al efecto de las ondas de choque, como son aquellas compuestas de oxalato cálcico monohidrato, brushita o cistina (82,83).

- Índice de masa corporal: el índice de masa corporal, o el subrogado distancia piel-litiasis han demostrado ser factores predictores del éxito de la litotricia (84). Así, los pacientes con una distancia piel-litiasis mayor de 8-9cm o un IMC>30 tienen una menor probabilidad de éxito del procedimiento (85).
- Técnica de aplicación de la litotricia por el urólogo
 - Ondas de choque/minuto: cuando se reducen las ondas de choque de 120 a 60-90 ondas/minuto se eleva la probabilidad de éxito de la técnica y se reduce la posibilidad de daño tisular (86)
 - Número máximo de ondas de choque: no existe consenso sobre el número máximo de ondas de choque que se pueden administrar por sesión, dependiendo fundamentalmente, del tipo de litotriptor utilizado (87).
 - Distribución de energía: comenzar con energías bajas que van incrementándose gradualmente (“stepwise voltage ramping”) permite obtener mejores resultados con menor riesgo de sangrado por el efecto vasoconstrictor que consigue (88).
 - Adecuado acople acústico: es importante obtener un adecuado acople acústico entre el cabezal del litotriptor y la piel del paciente, para lo que se aplica un gel de acople (habitualmente gel de ecografía). La existencia de burbujas de aire entre la piel y el cabezal del litotriptor aumenta la desviación de las ondas de choque y reduce la efectividad del mismo (89).
 - Control del dolor: la aplicación de LEOC produce dolor y con ello se producen movimientos del paciente que reducen la efectividad del tratamiento. Por ello es importante un correcto control mediante analgésicos que permita la máxima aplicación del tratamiento en el punto correcto (89).
 - Control periódico y corrección de la localización del foco de tratamiento mediante técnicas de imagen (radioscopia o ecografía) (90).

- Experiencia del urólogo: la aplicación de este tratamiento por un urólogo experimentado aumenta la probabilidad de éxito y reduce la ratio de complicaciones (91).
- Aplicación de tratamiento médico:
La administración de alfabloqueantes u otras medicaciones para facilitar la expulsión de fragmentos residuales presenta resultados contradictorios en los estudios publicados acerca de su efectividad para aumentar la tasa libre de litiasis tras el procedimiento (92).

Por su carácter no invasivo, la LEOC es y ha sido un tratamiento de elección de la litiasis en la vía urinaria a ofertar siempre y cuando su disponibilidad, las características de la litiasis y la preferencia del paciente así lo indicara. De esta manera la LEOC puede utilizarse para el tratamiento de litiasis (62):

- Ureterales con baja probabilidad de expulsión espontánea, especialmente aquellas con tamaño menor de 1cm, con tasa de éxito entre el 70 y el 80% (93). Las litiasis mayores de 1cm o con características desfavorables a la LEOC (especialmente dureza de la litiasis e IMC del paciente) tienen peores resultados, por lo que en estos pacientes suele aplicarse cuando la ureteroscopia no es posible (94).
- Renales menores de 2cm como tratamiento de elección en igualdad de condiciones respecto a la ureterorrenoscopia, exceptuando el grupo calicial inferior si existen los factores desfavorables previamente descritos (95). La ureterorrenoscopia ofrece mayor tasa libre de litiasis a cambio de un procedimiento invasivo, si bien esta tasa libre de litiasis tiende a igualarse al tener en cuenta los procedimientos de litotricia repetidos (96).

1.2.5. Ureterorrenoscopia

La ureterorrenoscopia consiste en la introducción de una óptica de pequeño calibre en la vía urinaria superior (97). Puede hacerse en sentido ascendente, desde el meato ureteral (ureterorrenoscopia retrógrada) o en sentido descendente desde un acceso percutáneo al riñón (ureterorrenoscopia anterógrada).

Esta técnica puede utilizarse tanto con finalidades diagnóstica (visualización y biopsia de tumores del tracto urinario superior, anomalías congénitas...) como terapéuticas, destacando en este ámbito el tratamiento de la litiasis, bien sea por fragmentación (sea con láser, energía neumática...) como la extracción directa (con pinzas, cestillas...) (98).

Desde sus albores, sucesivos avances técnicos han ido miniaturizando el instrumental y aumentando la efectividad de las herramientas terapéuticas disponibles, ampliando sucesivamente las indicaciones de tratamiento de la litiasis mediante el uso de ureteroscopia (99). Así, podemos tratar litiasis:

- Ureterales con baja probabilidad de expulsión espontánea, tras fracaso del mismo o con indicación de tratamiento independientemente del tamaño (ver

2.1.2). Es la técnica preferida si la litiasis tiene más de 1cm, hay uropatía obstructiva, es una litiasis muy dura o el paciente tiene un IMC elevado (100).

- Renales menores de 2cm en igualdad de condiciones respecto a la LEOC, con la excepción del grupo calicial inferior con condiciones desfavorables, donde la ureteroscopia presenta mejores resultados. Igualmente, puede aplicarse en litiasis mayores de 2cm obteniendo buenos resultados de tasa libre de litiasis en grupos con gran experiencia (asumiendo un mayor riesgo de requerir procedimientos repetidos) así como en pacientes con contraindicaciones a la realización de una nefrolitotomía percutánea (101).

1.2.6. Nefrolitotomía percutánea

La nefrolitotomía percutánea (NLPC) se trata de un procedimiento endoscópico que permite el tratamiento de las litiasis renales mediante un trayecto que comunica directamente la piel con la vía urinaria, atravesando el tejido subcutáneo, muscular, grasa perirrenal y parénquima, denominado acceso renal (102).

A la hora de realizar una nefrolitotomía percutánea debemos tomar en cuenta la posición del paciente, el acceso renal o la técnica de fragmentación de la litiasis entre otros (103).

La NLPC puede realizarse en posición supino o prono:

- Supino: se caracteriza por un menor tiempo quirúrgico y por permitir el tratamiento combinado con una ureterorrenoscopia para tratar aquellas litiasis o fragmentos a los que no se puede acceder desde la NLPC(104).
- Prono: implica una mayor demanda cardiopulmonar y vigilancia anestésica, si bien permite un mejor acceso al grupo calicial superior y se prefiere en caso de realizar la cirugía mediante accesos múltiples.

Existen números estudios que han evaluado las diferencias entre ambas posiciones, sin demostrar diferencias significativas en cuanto a tasa libre de litiasis, complicaciones postoperatorias o estancia hospitalaria entre ambas técnicas (104).

El calibre del acceso renal obtenido por esta técnica es variable, asumiendo a mayor calibre un mayor riesgo de sangrado y fístula; y a menor calibre del acceso un mayor tiempo quirúrgico y mayor riesgo de dejar fragmentos residuales significativos. Este balance ha dado lugar a que la técnica se divida a medida que los avances técnicos fueron permitiendo menores calibres del acceso renal en (105):

- Nefrolitotomía percutánea estándar (entre 24 y 30F)
- Nefrolitotomía minipercutánea (entre 14 y 20F)
- Nefrolitotomía ultraminipercutánea (entre 11 y 13F)
- Nefrolitotomía micropercutánea (4,85F)

La punción percutánea para el acceso renal puede hacerse con ayuda tanto de fluoroscopia como de ecografía, así como la combinación de ambas o ayudándose de la visión directa del acceso mediante el acceso retrogrado por ureterorrenoscopia flexible (106).

La dilatación del trayecto hasta obtener el calibre deseado puede realizarse mediante dilatadores metálicos, dilatadores flexibles de poliuretano o balones de dilatación (107).

Las técnicas de litotricia intracorpórea con la nefrolitotomía percutánea son amplias, existiendo dispositivos que usan energía ultrasónica, energía neumática o la combinación de ambas (Lithoclast®; Shockpulse®...) así como la litofragmentación con láser Ho:Yag o Tulio. La energía utilizada depende de su disponibilidad, la preferencia del cirujano y del calibre del acceso renal utilizado, pues los accesos de pequeño calibre no permiten el uso de los dispositivos comercializados de energía ultrasónica o neumática, debiéndose utilizar fibras de láser. Esto mismo sucede si en vez de un nefroscopio rígido se usa un endoscopio flexible (108).

La colocación de drenaje en la vía urinaria (doble J o nefrostomía percutánea) tras el procedimiento es recomendable en caso de (62):

- Fragmentos residuales
- Se va a realizar una segunda intervención por tratamiento incompleto
- Sangrado intraoperatorio abundante
- Extravasado de orina por el trayecto de dilatación
- Presencia de obstrucción ureteral
- Se planea aplicar quimiolisis percutánea de los fragmentos residuales
- Pacientes monorrenos o con diátesis sanguíneas

Por el contrario, no dejar nefrostomía (*"tubeless"*) reduce el dolor postoperatorio y la estancia hospitalaria, así como no dejar Nefrostomía ni doble J (*"total tubeless"*) evita las molestias asociadas al catéter ureteral y el procedimiento de retirada del mismo (109). Por ello suelen utilizarse en casos no complicados, especialmente si se ha utilizado un acceso renal pequeño y no hay sangrado o fuga de orina tras el procedimiento (110).

Entre las complicaciones potenciales de la NLPC destacan (111):

- Fiebre perioperatoria (10%) y desarrollo de sepsis urinaria, a pesar del uso de profilaxis antibiótica y de la realización de la técnica previo cultivo de orina negativo. Para su tratamiento, además de antibioterapia, pueden ser necesarias medidas de cuidados intensivos en caso de sepsis, así como la derivación de la vía urinaria en caso de obstrucción de la misma en procedimientos donde no se dejó derivación urinaria tras la intervención.
- Sangrado anemizante, que requiere transfusión de hemoderivados (7%), más frecuente a mayor calibre de acceso renal utilizado. En caso de sangrado severo puede ser necesario la embolización supraselectiva de la rama arterial sangrante (0,4%).
- Lesión de órganos adyacentes por el trayecto de punción, destacando la lesión pleural (1,5%) o del colon (0,3%).

La NLPC, en resumen, permite un acceso de gran calibre a la vía urinaria superior, por lo que permite una rápida litotricia y fácil extracción de fragmentos. Por esta razón, es el tratamiento de elección de las litiasis renales de gran tamaño, mayores de 2cm

según la asociación europea de urología (62). Existen una serie de contraindicaciones a tener en cuenta:

- La infección del tracto urinario no tratada (común a otras técnicas)
- La sospecha de tumor maligno renal o en el tracto de acceso renal
- Coagulopatías no corregidas
- Embarazo

1.2.7. Otras técnicas

Quimiolisis

La existencia de un pH óptimo para la cristalización y agregación de las litiasis es la base de la quimiolisis, que busca modificar el pH de la orina para disolver las litiasis (o los fragmentos residuales tras un procedimiento terapéutico). Su aplicación implica conocer la composición de la litiasis o tener una alta sospecha de su composición probable (112).

Las litiasis de ácido úrico son especialmente sensibles al proceso de quimiolisis. Estas litiasis se caracterizan por un perfil de paciente (IMC elevado, alta ingesta de purinas) y características radiológicas (radiolúcidas, <500 unidades Hounsfield en TC) que permiten tener una elevada sospecha de litiasis de ácido úrico en su composición, unido a un pH en orina bajo (<5,8) (113)

La quimiolisis de las litiasis de ácido úrico se basa en la aplicación de un agente que alcalinice la orina (>6,5) como es el citrato potásico o el bicarbonato sódico. El éxito de la quimiolisis en litiasis sospechosas de ácido úrico tratadas con alcalinización a los 3 meses de aplicación puede elevarse hasta el 60%, especialmente aquellas más pequeñas o con menores unidades Hounsfield (UH) en TC. La quimiolisis también puede administrarse a través de la Nefrostomía tras una NLPC para tratar los fragmentos residuales tras el procedimiento (114).

Cirugía abierta de la litiasis

La apertura y extracción de la litiasis del uréter (ureterolitectomía) o del riñón (pielolitectomía) fueron técnicas muy aplicadas para el tratamiento de la litiasis hasta el desarrollo de la LEOC, ureteroscopia y NLPC, que la han desplazado a situaciones excepcionales. El desarrollo de la cirugía mínimamente invasiva mediante laparoscopia o cirugía robótica ha reducido las complicaciones inmediatas y la estancia hospitalaria siendo la vía de elección en estos momentos en caso de tener que realizar estas técnicas (115).

1.3. URETEROSCOPIA

1.3.1. Repaso histórico

Ureterorrenoscopia semirrígida

La primera ureterorrenoscopia “semirrígida” fue realizada por Hugh Hampton Young en 1912 en un bebé de 2 meses con uréteres masivamente dilatados por una malformación congénita, las válvulas uretrales posteriores. Esta dilatación masiva le

permitió ascender con un cistoscopio pediátrico de 9,5F hasta visualizar los cálices renales (116).

Hasta los años 60, los endoscopios estaban constituidos por un tubo hueco con una lente de objetivo distal, una lente ocular y una serie de lentes de relé a lo largo del tubo, lo que hacía que sin una buena alineación de las lentes la imagen se perdiera (e incluso con buena alineación la transmisión de la luz era mala). Esto cambió cuando Harold Hopkins creó el sistema de lentes de varilla donde la mayoría del espacio de aire de los diseños previos fue sustituida por varillas de vidrio, comportándose los pequeños espacios de aire residuales como las antiguas ópticas de relé. Esta mejora técnica mejoró la imagen y la transmisión de la luz, dando cabida a la progresiva construcción de instrumentos más pequeños.

Sin embargo, la ureteroscopia semirrígida no avanzó hasta que en 1977 dos grupos independientes (Goodman y Lyon) publicaron sus resultados:

- Goodman utilizó un cistoscopio pediátrico 11F para la exploración del uréter distal en 3 pacientes, realizando en uno de ellos la primera fulguración endoscópica de tumor ureteral descrita (117).
- Lyon utilizó las sondas de Jewett para dilatar el uréter, posteriormente realizando ureterorrenoscopia semirrígida en 5 pacientes con un cistoscopio pediátrico de 11F. Posteriormente, Lyon publicó un dilatador ureteral especial que permitía dilatar el orificio hasta 16F, realizando la ureterorrenoscopia con un cistoscopio de 13F en varones (118).

En 1979 el grupo de Lyon utilizó el primer ureteroscopio semirrígido, diseñado por Richard Wolf Medical Instruments®, con una longitud de 23cm y 3 calibres disponibles (13F, 14.5F, 16F), que permitían el paso de catéteres ureterales y cestas de manipulación. Así, se realizó la primera extracción de un cálculo ureteral distal por ureterorrenoscopia (119).

Un año después, en 1980, Pérez-Castro y Martínez-Piñeiro desarrollaron junto a la empresa Karl Storz Endoscopy un ureteroscopio semirrígido largo, de 39cm, que permitía ascender hasta la pelvis renal dando inicio a la ureterorrenoscopia como tal (120).

A medida que se fueron localizando litiasis en el uréter mediante el uso de ureterorrenoscopia apareció la necesidad de romper dichas litiasis de cara a posibilitar la extracción de los fragmentos. La primera energía de litotricia utilizada fue la energía ultrasónica, si bien su diámetro de 8F no permitía su paso por el canal de trabajo de los ureteroscopios en desarrollo. Así, el ureteroscopio se utilizaba para alcanzar la litiasis, se atrapaba con una cestilla y posteriormente se retiraba la óptica para aplicar la litotricia ultrasónica, con alto riesgo de lesión ureteral. Para mejorar la seguridad, se miniaturizaron progresivamente las sondas ultrasónicas a 1,5-2mm y se adaptó el canal de trabajo y la óptica, permitiendo una litotricia bajo visión directa.

Sin embargo, las ópticas de sistema de lentes de varilla de Hopkins tenían un límite: cuando se angulan se produce una imagen en media luna, lo que limitaba su mayor miniaturización. Por ello, no fueron los sistemas de lente de varilla sino la fibra óptica la que permitió la miniaturización de los ureterorrenoscopios al evitar esta distorsión de la imagen con la angulación. Dretler y Cho utilizaron por primera vez un ureterorrenoscopio con fibra óptica en 1989, reduciendo el calibre del mismo a 7,2F (con un canal de trabajo de 2,1F) lo que no requería la dilatación ureteral previa (121). La fragmentación de la litiasis fue paralelamente mejorando, especialmente con la introducción, en 1987 por Dretler del láser pulsado, que mediante pequeñas fibras

permitían una fragmentación bajo visión directa de la litiasis y requerían de menor calibre del canal de trabajo.

La miniaturización del ureteroscopio y la introducción del láser pulsado permitieron en adelante la popularización progresiva de la ureterorrenoscopia como técnica de tratamiento de la litiasis ureteral (121).

Ureterorrenoscopia flexible

La ureteroscopia flexible no fue posible hasta que la fibra óptica se introdujo en el material médico con el desarrollo del gastroscopio en 1957 por Basil Hirschowitz (122). Basado en esta tecnología, Marshall en 1964 presentó el primer ureteroscopio flexible, de 9F, que no tenía ni método de flexión en la punta ni canal de trabajo, lo que limitaba su uso (123). Posteriormente Takagi en 1971 desarrolló junto a Olympus® un ureteroscopio flexible de 6F que presentaba una punta flexible pero no un sistema de irrigación, y que se caracterizaba por su fragilidad, especialmente al pasar el uréter intramural (124). Para evitar esta fragilidad, Takayasu en 1974 desarrolló un tubo teflonado que actuaba de protección, colocándose previo catéter ureteral que se sustituía por el ureteroscopio flexible pasados los primeros 10cm del uréter, permitiendo la ureteroscopia flexible exitosa en 19 pacientes (125).

El desarrollo de los ureteroscopios semirrígidos a finales de los 70 y principios de los 80 dejó de lado los ureteroscopios flexibles, dadas las limitaciones de la época, hasta finales de los 80, cuando se diseñaron dispositivos con flexión activa en la punta, canales de trabajo adecuados e instrumentos milimétricos (<1mm) que permitieran tanto el diagnóstico como el tratamiento con estos dispositivos, publicando Kavoussi en 1989 la realización de 76 ureteroscopias flexibles con éxito en cuanto al acceso al área de interés en el 96% de ellas (126).

Las mejoras posteriores en el diseño, calibre y la maniobrabilidad de los ureteroscopios flexibles han permitido su uso ampliamente aceptado en el tratamiento de la litiasis ureteral y renal (127).

1.3.2. Material de ureterosopia

Ureterorrenoscopia semirrígido

Los ureterorrenoscopios semirrígidos se utilizan preferentemente en el uréter por su facilidad de uso y el buen control de los instrumentos de trabajo. Están constituidos por 4 elementos, la vaina, el sistema óptico, el canal de trabajo y el ocular. Los ureterorrenoscopios semirrígidos más utilizados hoy en día oscilan entre los 6,9 y los 12F, con canales de trabajo inferiores a 3,4F, ayudados de la miniaturización de los instrumentos de trabajo (fibras de laser de 200 a 600 µm, sondas de ultrasonido de 1,6F y pinzas de extracción menores de 3F) (128).

Ureterorrenoscopia flexible

Los ureterorrenoscopios flexibles se utilizan preferentemente en la parte superior del uréter y especialmente en la pelvis y cálices renales por su capacidad de flexión, que permite acceder y tratar la patología ubicada en estas localizaciones. Entre sus elementos técnicos a destacar encontramos el sistema óptico, el sistema de iluminación, el canal de trabajo y el mecanismo de deflexión (129).

Instrumental de litotricia

A lo largo de la historia de la ureteroscopia se han utilizado diferentes energías para la fragmentación endoscópica de la litiasis: ultrasónica, electrohidráulica, neumática y láseres. Con el paso del tiempo y la progresiva miniaturización de los instrumentos ha sido la energía láser la que se ha impuesto como energía predominante por el pequeño tamaño de las fibras, que permite aplicar un tratamiento sin perder mucho flujo de irrigación ni ocupar una gran porción de la imagen endoscópica, así como su elevado poder de fragmentación de la litiasis aplicando la energía en un punto muy concreto, con escasa dispersión de la misma o movimientos de retropulsión que puedan dañar la pared de la vía urinaria. El láser más utilizado es el láser Holmium-YAG (del inglés yttrium-aluminum-garnet), que actúa mediante un mecanismo fototérmico que crea una burbuja de vaporización que inestabiliza los componentes químicos de la litiasis, permitiendo su fragmentación (130).

Guía endoscópica

El alambre guía (traducción del inglés guidewire) se utiliza como elemento de tanteo y seguridad en la instrumentación de la vía urinaria. Permite encontrar paso a través de las zonas más estrechas intentando facilitar el posterior acceso con el endoscopio, guiar su ascenso a lo largo de la vía urinaria y, en último término, tener asegurada la vía urinaria para, si se produce una lesión durante la instrumentación, poder dejar un elemento de drenaje y esperar a su reparación sin tener que recurrir a una cirugía más agresiva (131).

Elementos de extracción de la litiasis

Son instrumentos utilizados para la extracción de la litiasis o sus fragmentos. Incluyen cestillas de extracción y pinzas de agarre.

- Las cestas de extracción son instrumentos formados por la cestilla distal, la vaina o cuerpo y el mango de agarre donde se encuentra el sistema de control que saca o mete la cestilla en la vaina. Existen multitud de cestillas comercializadas, con variaciones en la forma de la cestilla distal o el mecanismo de funcionamiento del mango. Las más populares son las cestillas helicoidales, de 1,9 a 4,5F, cuya morfología permite enganchar fácilmente la litiasis mediante su mecanismo de giro y apertura-cierre; y las cestillas tipo Segura que disponen de espacios grandes entre los alambres de la cestilla para facilitar enganchar la litiasis (disponible de 2,4 a 4,5F) (132)
- Las pinzas de agarre tienen la ventaja de permitir soltar la litiasis fácilmente si no es posible su extracción de forma segura (realizar un movimiento de suelta de la litiasis con una cestilla puede ser realmente difícil) y de hecho cuando hay una tracción excesiva la litiasis suele soltarse de la propia pinza. Están disponibles diseños de 1,9 a 4,5F tanto para ureteroscopia semirrígida como flexible (132).

Sistemas de irrigación ureteral

Cuando el ureterorrenoscopio se encuentra en uso, el paso de instrumental a lo largo del canal de trabajo reduce el flujo de irrigación, empeorando la visión y la distensión de la cavidad sobre la que se está trabajando. El mecanismo de compensación más utilizado es aumentar la presión de irrigación, lo cual puede realizarse mediante jeringas de pequeño calibre, usando manguitos de presión arterial o mediante

sistemas automáticos de presión denominados bombas de irrigación. Estos sistemas permiten establecer una presión determinada al fluido de irrigación, incrementándolo si es necesario y controlando las presiones que se utilizan durante la intervención (133).

Vainas de acceso ureteral

Las vainas de acceso ureteral se utilizan fundamentalmente durante la ureteroscopia flexible, como mecanismo que facilita la entrada repetida del ureteroscopio durante la instrumentación quirúrgica (reduciendo el daño potencial y aumentando la tasa libre de litiasis al facilitar la retirada de los fragmentos), reduce la presión intrarrenal de irrigación y mejora la visibilidad al permitir un lavado de los restos de la litotricia (134).

1.3.3. Técnica de ureteroscopia

Técnica anestésica

La intervención se realiza habitualmente bajo una anestesia raquídea o una anestesia general, en función de las características del paciente y la altura y duración de la intervención. En este sentido la anestesia general presenta la ventaja de poder obtener periodos de apnea y evitar respiraciones espontáneas profundas que movilicen en exceso el riñón y reduzcan la precisión del cirujano. Igualmente, existen protocolos de ureteroscopia bajo anestesia local, especialmente en regímenes quirúrgicos ambulatorios (135)

Posición del paciente

La posición más utilizada para esta intervención es la litotomía dorsal con ambas piernas flexionadas y apoyadas sobre estribos y la cadera ligeramente flexionada. Pueden realizarse modificaciones de esta posición en función de las preferencias del cirujano, como la litotomía dorsal con la pierna ipsilateral al cálculo ligeramente extendida y la cadera en abducción, lo que teóricamente favorece el paso y avance del ureteroscopio, tal y como muestra la figura de Fernando Korkes (135)

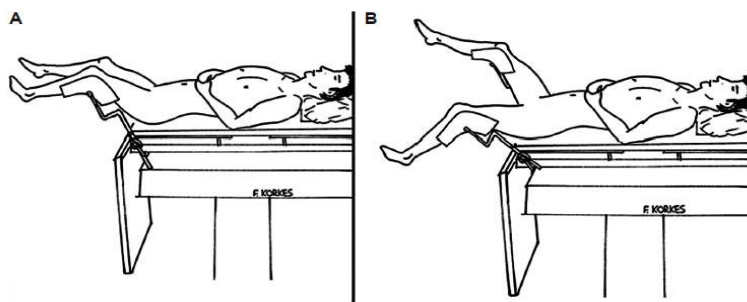


Figure 1 – Patient position during left ureteroscopy: A) Dorsal lithotomy position. B) Dorsal lithotomy with extended leg.

Figura 7. Posición de litotomía y litotomía modificada para ureteroscopia. Extraído de Korkes F, Lopes-Neto AC, Mattos MHE, Pompeo ACL, Wroclawski ER. Patient position and semi-rigid ureteroscopy outcomes. Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol. 2009 Oct;35(5):542–7; discussion 548-550. (135)

Ureterorrenoscopia semirrígida

La intervención comienza con una cistoscopia (semirrígida o flexible) explorando la vejiga hasta hallar el orificio ureteral del lado a tratar. El orificio ureteral se cateteriza mediante un catéter ureteral sobre el que puede realizarse una pielografía retrógrada. En general se recomienda realizar una pielografía retrógrada diagnóstica antes de pasar la guía de seguridad, pero existe el riesgo de ascender la litiasis, dificultando el procedimiento. Por este motivo puede obviarse en caso de litiasis de pequeño tamaño o muy proximales, donde la presión necesaria para hacer la pielografía puede ascender fácilmente la litiasis, reduciendo la tasa libre de litiasis (136). El siguiente paso es colocar la guía de seguridad bajo control radioscópico en la pelvis renal. En ocasiones, colocar la guía resulta difícil por la existencia de barreras anatómicas (uréter en anzueto por hipertrofia benigna de próstata, dolicoúreter) o patológicas (litiasis impactada, edema ureteral, estenosis por instrumentaciones previas). En estos casos puede ser útil insuflar contraste o acercar el catéter ureteral al punto de dificultad de paso para estabilizar la guía y aumentar la precisión en su movilización. En caso de no poderse colocar una guía de seguridad puede intentarse accederse con el ureteroscopio a la zona de dificultad de paso e intentar pasar la guía bajo visión directa (137). Antiguamente, tras colocar la guía de seguridad se procedía a la dilatación del orificio ureteral/uréter intramural utilizando un balón de dilatación. Con la miniaturización de los ureteroscopios este procedimiento ha pasado a ser anecdótico en la ureteroscopia semirrígida (138). En este punto puede colocarse una sonda vesical para evitar el sobrellenado de la vejiga durante el procedimiento, si bien su colocación durante el procedimiento o tras el mismo depende de la elección del cirujano. El siguiente paso consiste en el acceso del ureterorenoscopia a través de la vía urinaria en sentido ascendente hasta la localización de la litiasis a tratar. A lo largo del ascenso debe tenerse cuidado en no denudar el urotelio o producir lesiones en la estructura del uréter que puedan pasar inadvertidas. Para mejorar la visualización durante el ascenso y durante la fragmentación pueden utilizarse bombas de irrigación, en cuyo caso debe tenerse cuidado con la presión de irrigación puesto que a mayor presión mayor es la posibilidad de ascender la litiasis durante el procedimiento, entre otras complicaciones potenciales (139). Una vez localizada la litiasis se procede a su litofragmentación con láser de Holmium YAG en la energía y frecuencia seleccionada. En la litofragmentación de la litiasis puede recurrirse a dos técnicas (129):

- Fragmentación: segmenta la litiasis en trozos más pequeños, pero requiere la posterior extracción instrumental de los mismos (mediante pinza, cestillas aspiración...)
- Dusting (del inglés espolvoreado): consiste en pulverizar la litiasis formando fragmentos muy pequeños que se dejan in situ para la eliminación espontánea por el paciente.

Una vez realizada la litofragmentación puede ser necesaria la captura y extracción de fragmentos que tengan un tamaño suficiente como para no ser fácilmente expulsables de forma espontánea. El tamaño de los fragmentos que se consideran no expulsables es variado en la literatura (140). Además, con el uso de tomografía computarizada en el seguimiento de estos pacientes se ha detectado una mayor incidencia de fragmentos residuales que los que se detectaban por radiografía de abdomen o ecografía. En todo caso, cuanto menos material litiasico se deje en la vía urinaria mayor es la probabilidad de obtener un paciente libre de litiasis (141).

Para la extracción de fragmentos puede recurrirse a la pinza de agarre, las cestillas de extracción o incluso a la presión negativa durante la retirada del ureterorrenoscopia. En todo caso implica realizar múltiples pasos a lo largo del uréter, y el arrastre de fragmentos litíasicos que pueden lesionar la mucosa urotelial en su descenso, e incluso atascarse y producir una avulsión ureteral por tracción (142). Por ello en último término, la extracción de fragmentos debe tener en cuenta el beneficio de la extracción de la mayor masa litíásica disponible reduciendo el riesgo de lesión ureteral por la retirada de fragmentos voluminosos o los pasos ureterales múltiples. Los fragmentos pueden dejarse en la vejiga o extraerse para su análisis bioquímico.

El traumatismo al urotelio que supone la ureteroscopia, litofragmentación y extracción de fragmentos hace que frecuentemente se coloque un catéter ureteral doble J tras el procedimiento para facilitar la recuperación ureteral y evitar las derivaciones ureterales urgentes por obstrucción del uréter instrumentado. Sin embargo, la colocación de doble J aumenta el dolor postoperatorio, el uso de analgésicos, los síntomas irritativos del tracto urinario inferior, el riesgo de infección del tracto urinario en cateterizaciones prolongadas y requiere un segundo procedimiento: su retirada mediante cistoscopia (habitualmente ambulatoria). Por ello, en ureterorrenoscopias no complicadas, donde no se haya evidenciado traumatismo ureteral, fragmentos residuales que puedan resultar obstructivos, sangrado, perforación u otros hallazgos desfavorables, se recomienda evitar el doble J o colocar de forma transitoria de un catéter ureteral externo (que se retira el primer día postoperatorio). Aun así, en caso de duda se recomienda dejar doble J durante 1-2 semanas (136).

Ureterorrenoscopia flexible

La intervención comienza de forma similar a la ureterorrenoscopia semirrígida, mediante la realización de una cistoscopia que explora la vejiga hasta localizar el meato ureteral y cateterizar el mismo. En este caso, si no hay sospecha de litiasis ureteral, se recomienda la realización de una pielografía diagnóstica, que no solo va a darnos información acerca de las litiasis presentes en la pelvis y calices renales, sino que puede servir de soporte anatómico para la posterior colocación de la vaina de acceso ureteral. Tras esto, se coloca la guía de seguridad bajo control radioscópico. Existen grupos que realizan ureterorrenoscopia semirrígida para explorar todo el uréter antes de realizar la ureterorrenoscopia flexible para pelvis y grupos caliciales. Esto aporta mayor seguridad, al detectar zonas estenóticas o de potencial dificultad de paso, pero prolonga el tiempo quirúrgico y puede igualmente producir lesiones ureterales (143).

Para facilitar los múltiples accesos renales que pueden ser necesarios, facilitar la visión y reducir la presión intrarrenal un gran número de urólogos coloca una vaina de acceso ureteral bajo control radioscópico. En su colocación debe prestarse especial atención a que su ascenso no produzca lesiones ureterales que pueden implicar una complicación potencialmente grave (144).

Tras acceder al riñón a tratar se localizan las litiasis y se realiza progresivamente una litofragmentación de las mismas bajo principios similares a los explicados en la ureterorrenoscopia semirrígida. La formación de fragmentos dispersos en el riñón puede ser difícil de evacuar y reducir enormemente la tasa libre de litiasis, por lo que tiende a preferirse las estrategias de pulverización mediante dusting, extrayendo un pequeño fragmento si se considera necesario para su análisis bioquímico. La retirada

del ureteroscopio (y la vaina de acceso si se ha utilizado) debe utilizarse para inspeccionar la integridad del uréter en su descenso. Tras el procedimiento muchos urólogos colocan un catéter ureteral doble J, si bien deben tenerse en cuenta los pros y contras expuestos previamente (136).

1.3.4. Complicaciones potenciales de la ureterorrenoscopia

La ureterorrenoscopia se incluye entre las técnicas mínimamente invasivas para el tratamiento de la litiasis urinaria, siendo una de las intervenciones más frecuentemente realizadas por el urólogo. Sin embargo, no por ello está exenta de un conjunto de riesgos potenciales que deben conocerse antes de la realización de un procedimiento. Así, aproximadamente un 2-3% de pacientes desarrollan una complicación grave tras la ureteroscopia, siendo factores de riesgo genéricos los procedimientos prolongados, hospitales de poco volumen y pacientes mayores o con importantes comorbilidades previas (145).

Complicaciones intraoperatorias:

- A. **Avulsión ureteral:** se trata de una de las complicaciones potenciales más graves, apareciendo en el 0,04 y el 0,9% de procedimientos. El mecanismo más habitual es la tracción excesiva de la cestilla durante la retirada de un fragmento demasiado grande para la luz ureteral, si bien también se han descrito casos tras endopielolitomía endoscópica, durante el paso de la vaina de acceso ureteral o tras la retirada de un ureteroscopio atascado entre dos segmentos ureterales estrechos o roto (donde la tracción del ureteroscopio secciona en dos puntos el uréter y se extrae el segmento intermedio como una “vaina” junto al ureterorrenoscopio) (146).
- B. **Lesión de la pared ureteral:** se trata de una complicación relativamente frecuente, cuya gravedad aumenta a mayor profundidad y circunferencia del uréter afecto). Existen múltiples clasificaciones, siendo la escala PULS (post-ureteroscopic lesion scale) de Shoentlhaler la más utilizada. Así, se aprecian lesiones superficiales de la mucosa ureteral en el 40% de ureterorrenoscopias, lesiones de la capa profunda de la mucosa ureteral en el 17% y perforación circunferencial en el 5% (147).
- C. **Migración extraluminal de fragmentos litiásicos:** se trata de una complicación que afecta al 0,15% de ureteroscopias semirrígidas. La presencia de fragmentos submucosos favorece la inflamación crónica y secundariamente la formación de estenosis ureterales diferidas, por lo que debe intentarse la retirada endoscópica de dichos fragmentos (148).
- D. **Acceso difícil al uréter:** el avance del ureteroscopio hasta la localización y tratamiento de la litiasis no es posible en el 1-37% de procedimientos a pesar de la miniaturización evolutiva del ureteroscopio, siendo el meato ureteral/uréter intramural estrecho la causa más frecuente de este suceso (149).

- E. **Sangrado:** la realización de una endopielolitotomía, una endoureterotomía o bien la dilatación con balón para el acceso endoscópico a la litiasis tienen el mayor riesgo de sangrado en este procedimiento, con una ratio de transfusión del 8%. El resto de los traumatismos potencialmente sangrantes durante la ureteroscopia (paso de instrumental, lasertricia, extracción de fragmentos, elevada presión intrarrenal) suelen producir una hematuria transitoria de hasta 48 horas, presente en el 0,2-19,9% de pacientes (150).
- F. **Malfuncionamiento o rotura del instrumental quirúrgico:** su incidencia oscila entre el 0,1 y 5,3% de casos, pudiendo solventarse en la mayoría de las ocasiones mediante la retirada y recambio del instrumental afecto (151).
- G. **Migración a pelvis de fragmentos durante ureteroscopia semirrígida:** ascenso involuntario de los fragmentos de litotricia durante la ureteroscopia, que se describe hasta en el 7% de procedimientos, especialmente si se utilizan elevadas presiones de irrigación, energía neumática y no se fija la litiasis con una cestilla de nitinol (152).

Complicaciones postoperatorias

- A. **Muerte:** aunque se considera la ureteroscopia un procedimiento seguro, los eventos fatales son una complicación potencial que aparece en menos del 0,1% de casos, con al menos 72 casos descritos en la literatura. La causa más frecuente de muerte es la sepsis urinaria, si bien se han descrito casos secundarios a eventos cardíacos y tromboembolismos pulmonares no relacionados con la sepsis urinaria (150).
- B. **Pseudoaneurisma renal:** se trata de una complicación poco común pero potencialmente muy grave, causada por una perforación arterial que queda rodeada por tejido conectivo y hematoma (153).
- C. **Fistulas arteriovenosas:** es una complicación poco frecuente causada por lesiones en pequeños vasos arteriales y venosos interlobares durante la litotricia (descrito tanto en láser como en energía electrohidráulica), expresado clínicamente como hematuria y manejado con embolización selectiva radioguiada (154).
- D. **Fístula ureteroiliaca:** solo existen dos casos descritos en la literatura, el primero tras dilatación de una estenosis ureteral y el segundo por flexión repentina del paciente por náuseas, con enclavado del ureteroscopio en la arteria iliaca y desarrollo rápido de hipotensión, requiriendo una laparotomía urgente y reparación vascular (142).
- E. **Urinoma y/o absceso perirrenal:** complicación descrita en numerosas series hasta el 2,2% de procedimientos, secundaria al uso de elevada presión intrarrenal durante la ureteroscopia o a la lesión de la pared ureteral por la manipulación e incluso por la incorrecta colocación del doble J tras la misma (155).

- F. **Hematoma subcapsular, perirrenal o retroperitoneal:** aparece hasta el 0,4% de procedimientos, y, si no hay lesión vascular durante la ureteroscopia puede deberse también al uso de presiones intrarrenales elevadas durante la cirugía (155).
- G. **Obstrucción ureteral:** aparece hasta en el 2% de casos, como consecuencia del edema de la mucosa, los fragmentos residuales o los coágulos intraureterales. La expresión clínica es la de cólico renoureteral que puede acompañarse de deterioro de función renal tras el procedimiento (154).
- H. **Reflujo vesicoureteral:** aparece en el 10-20% de casos cuando ha habido dilatación mecánica del orificio ureteral, o bien de forma leve por la presencia de un doble J tras el procedimiento (153).
- I. **Riesgo de parto prematuro en embarazadas:** aunque los cólicos renoureterales tienden a manejarse de la forma más conservadora posible, utilizando doble J y demorando la ureteroscopia a un momento posterior al parto, la tendencia a la incrustación de los doble J durante el embarazo ha llevado a diferentes grupos a realizar ureteroscopia directa si el manejo analgésico no calma el dolor del cólico (153).
- J. **Migración urinaria del catéter ureteral:** aunque los catéteres ureterales utilizados tienen la J o un sistema de pigtail como mecanismo retentivo, su malposicionamiento, una incorrecta elección del tamaño o la propia peristalsis ureteral puede conducir a su migración, ascendente o descendente, perdiendo su función y pudiendo desembocar en una uropatía obstructiva (155).
- K. **Migración intravascular del catéter ureteral:** existen numerosos reportes en la literatura, por perforación inadvertida con entrada en vasos ilíacos o vena cava, pudiendo ascender hasta las venas pulmonares u originar un tromboembolismo por agregación en torno al cuerpo extraño (155).
- L. **Retención urinaria:** se desarrolla hasta en el 1,1% de ureteroscopias, habitualmente en varones de edad avanzada con datos previos de obstrucción al vaciado vesical o vejiga neurógena (156).
- M. **Elevación transitoria de creatinina con derivación urinaria desobstructiva:** se trata de una elevación autolimitada por reabsorción o por disminución del flujo vascular ante el uso de presiones intrarrenales elevadas (155).
- N. **Síntomas persistentes asociados al catéter ureteral:** se trata de un conjunto variado de síntomas (urgencia, disuria, dolor lumbar...) que se describen de forma muy variable en la literatura, desde cifras menores al 0,5% hasta el 88% de procedimientos, con criterios de definición igualmente variables (155).
- O. **Catéter ureteral olvidado:** no retirar el catéter ureteral pasadas unas semanas tras el procedimiento puede dar lugar a infecciones de repetición, deterioro o

cólicos habituales por su comportamiento obstructivo así como incrustación del cateter que puede derivar en la necesidad de un procedimiento endourológico o abierto más complejo que la litiasis original que llevó a la ureteroscopia (155).

- P. **Estenosis ureteral:** complicación que se desarrolla en un 3% de pacientes sometidos a ureteroscopia. Puede ser secundaria a traumatismo directo de la pared ureteral, la presencia de cuerpos extraños (litiasis, doble J...), la lesión térmica (lasertricia) o a la isquemia de la pared ureteral, que induce una reacción inflamatoria que finaliza en la formación de una cicatriz ureteral (157).
- Q. **ITU febril y sepsis urinaria:** complicación que aparece hasta en el 15% de procedimientos y puede resultar potencialmente fatal, por lo que requiere rápido reconocimiento clínico y manejo precoz (155).

1.4. SEPSIS URINARIA

1.4.1. Sepsis: concepto, cuadro clínico y consensos de sepsis

La sepsis se define actualmente como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección (158). Se trata de un proceso grave, con una mortalidad potencial de hasta el 28% y el 41% según los datos extraídos de la Survival Sepsis Campaign (159), cuya incidencia se ha doblado desde el inicio del siglo XXI (160), lo que la convierte en una de las causas más frecuentes de exitus en las unidades de cuidados intensivos (161).

La sepsis se ha intentado definir en base a una serie de criterios clínicos y de laboratorio, dado que no existe un criterio único que defina patognomónicamente la misma. Por ello, a lo largo de la historia han ido sucediéndose una serie de consensos internacionales: los Consensos de Sepsis-1 (1991), Sepsis-2 (2001) y Sepsis-3 (2016). En 1991 se reunieron en Chicago la American College of Chest Physicians (ACCP) y la Society of Critical Care Medicine (SCCM), enfatizando en que la sepsis era un proceso continuo que abordaba desde el inicio del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica a la disfunción multiorgánica pasando por las etapas de sepsis, sepsis grave y shock séptico, definiendo cada uno de estos conceptos que empezaron a utilizarse en la práctica clínica (162):

- Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS): situación clínica de respuesta inflamatoria a una agresión (sepsis, traumatismo, cirugía...) que se caracteriza por:
 - Temperatura corporal $>38^{\circ}$ o $<36^{\circ}\text{C}$
 - Frecuencia cardíaca >90 latidos por minuto
 - Frecuencia respiratoria >20 respiraciones por minuto y presión arterial de dióxido de carbono (CO_2) <32 mmHg
 - Leucocitosis $>12000/\mu\text{L}$ o $<4000\mu\text{L}$ o $>10\%$ de formas inmaduras
- Sepsis: desarrollo de ≥ 2 criterios de SRIS con una infección conocida o sospechada

- Sepsis grave: sepsis asociada a disfunción de órganos, hipoperfusión o hipotensión, manifestadas como oliguria, acidosis láctica o alteración del estado mental.
- Shock séptico: sepsis asociada a hipotensión a pesar de adecuada reposición de líquidos unido a anomalías en la perfusión cardiovascular (hipotensión e hipoperfusión), renal (oliguria), respiratoria (presión arterial oxígeno/fracción de oxígeno inspirado <300), hepática (bilirrubina total plasmática >4mg/dL) o hematológica (trombocitopenia con plaquetas <100.000/μL).

Los criterios de sepsis-1 tuvieron una buena acogida inicial en la práctica clínica. Sin embargo, la respuesta inflamatoria es un proceso inespecífico que puede manifestarse en condiciones no relacionadas con una infección en curso, tales como el estado hiperdinámico inducido por la cirugía cardíaca, así como traumatismos o enfermedades autoinmunes. Asimismo, los criterios tal y como se habían definido de sepsis, sepsis grave y shock séptico no aportaban la precisión suficiente como para realizar una estandarización del concepto (162).

Por estos motivos se realizó la segunda conferencia internacional de sepsis en 2001 (Sepsis-2), donde a los organizadores iniciales (ACCP y SCCM) se les unieron la *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM), *American Thoracic Society* (ATS) y la *Surgical Infection Society* (SIS). En dicha conferencia se ratificaron los conceptos de sepsis, sepsis grave y shock séptico. A fin de mejorar la identificación de la sepsis y discernirla de otros procesos se procedió a una mayor especificación de los signos y síntomas, que se categorizaron en (159):

- Generales:
 - Fiebre >38,3°C o hipotermia <36°C
 - Frecuencia cardíaca > 90 latidos por minuto o >2 desviaciones estándar la media para la edad considerada
 - Taquipnea >30 latidos/minuto
 - Estado mental alterado
 - Edema significativo o balance positivo (>20mL/kg en 24 horas)
 - Hiperglucemia (glucosa en plasma >110mg/dL)
- Inflamatorios
 - Leucocitosis (>12.000/ μL) o leucopenia (<4.000/ μL)
 - Glóbulos blancos en rango de normalidad, pero >10% de formas inmaduras
 - Proteína C reactiva o procalcitonina >2 desviaciones estándar sobre la normalidad del laboratorio utilizado
- Hemodinámicos
 - Hipotensión arterial (presión arterial sistólica <90mmHg o descenso de la presión sistólica >40mmHg sobre su basal)
 - Saturación venosa de oxígeno >70%
 - Índice cardíaco >3,5l minuto⁻¹metro⁻²
- Disfunción orgánica
 - Hipoxemia arterial (presión arterial O₂/fracción inspiratoria oxígeno <300)
 - Oliguria (diuresis < 0,5mL kg⁻¹) o aumento de creatinina ≥0,5mg/dL
 - Anomalías de la coagulación (ratio internacional normalizado INR >1,5 o tiempo parcial activado de tromboplastina >60 segundos)

- Íleo (ausencia de ruidos intestinales)
- Trombocitopenia (recuento plaquetario $<100000/\mu\text{L}$)
- Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total plasmática $>4\text{mg/dL}$)
- Variaciones de la perfusión tisular
 - Hiperlactacidemia $>3\text{mmol L}^{-1}$
 - Descenso del relleno capilar

Sin embargo, dicho consenso mantuvo vigente la importancia de la respuesta inflamatoria sistémica, cuando el SRIS tiene baja sensibilidad y especificidad para discriminar entre sepsis e infección no complicada (163). Así, las infecciones simples pueden presentar criterios de SRIS y ser diagnosticadas de sepsis, cuando su manejo y pronóstico es mucho más favorable (164). Igualmente, los criterios de SRIS tienen baja especificidad en las primeras 24 horas de ingreso en unidad de cuidados intensivos, pudiendo aparecer precozmente la conciencia alterada en ausencia de signos de SRIS (165).

Con el objetivo de poner énfasis en la disfunción orgánica generada por la sepsis, y aplicar los avances de conocimiento en su fisiopatología y manejo terapéutico se realizó el tercer consenso internacional de sepsis (Sepsis-3) (166). En ella se define la sepsis tal y como se ha presentado al inicio del epígrafe: disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección.

Para acelerar la identificación y tratamiento precoz del paciente con sepsis se definieron los criterios quickSOFA (qSOFA). Así, tener dos o más puntos en la escala qSOFA de un paciente debe hacernos sospechar sepsis en curso e iniciar medidas de evaluación y prevención de la disfunción orgánica. En este sentido, un valor de qSOFA no es criterio diagnóstico de sepsis, sino debe ponernos en alerta sobre su desarrollo en un paciente con infección en curso (167). La escala qSOFA incluye:

- Alteración del nivel de conciencia (escala Glasgow ≤ 13 puntos)
- Tensión arterial sistólica $\leq 100\text{mmHg}$
- Frecuencia respiratoria ≥ 22 respiraciones/minuto

En sepsis-3 se concibe el shock séptico como aquel subconjunto de pacientes en sepsis donde existen una serie de alteraciones circulatorias, metabólicas y celulares subyacentes que incrementan sustancialmente la mortalidad. Por ello se define como shock séptico aquellos pacientes con lactato sérico $>2\text{mmol L}^{-1}$ con inicio de uso de vasopresores para tensión arterial media mayor de 65mmHg .

La disfunción de órganos se define como el aumento en dos o más puntos en la escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). Esta escala evalúa la disfunción de cinco sistemas (respiratorio, cardiovascular, coagulación, renal y neurológico) y busca evaluar la expectativa de evolución del paciente, en morbilidad y mortalidad (168).

Escala SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment)					
CRITERIOS	0	1	2	3	4
SNC Escala de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal Creatinina (mg/dl) Diuresis (ml/día)	< 1,2	1,2-1,9	2-3,4	3,5-4,9 ou < 500	> 5 ou < 200
Hepático Bilirrubina (mg/dl)	< 1,2	1,2-1,9	2-5,9	6-11,9	> 12
Coagulación Plaquetas 10 ³ /mm ³	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Respiratorio PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	≥ 400	< 400	< 300	< 200 y soporte ventilatorio	< 100 y soporte ventilatorio
Cardiovascular TAM (mmHg) Drogas vasoactivas (µg/kg/min)	≥ 70	< 70	Dopamina a < 5 o dobutamina a cualquier dosis	Dopamina 5-15 Noradrenalina o adrenalina ≤ 0,1	Dopamina > 15 Noradrenalina o adrenalina > 0,1

SNC: sistema nervioso central; PaO₂: presión arterial de oxígeno; FiO₂: fracción de oxígeno inspirado; TAM: tensión arterial media.

Figura 8. Escala SOFA en español. Extraído del servicio gallego de salud (SERGAS)

La escala SOFA presenta una capacidad de predecir mortalidad hospitalaria similar al Logistic Organ Dysfunction Score (LODS), y superior al SRIS. Se calcula al ingreso en la unidad de cuidados intensivos y cada 24 horas. La puntuación oscila entre los 0 y los 24 puntos. Así la mortalidad es de (169):

- <10% entre 0 y 6 puntos
- 15-20% entre 7 y 9 puntos
- 40-50% entre 10 y 14 puntos
- >90% para puntuaciones mayores a 15

De la misma forma la variación de la escala SOFA durante su estancia en UCI tiene valor pronóstico, de forma que, independientemente del valor inicial, su aumento durante las primeras 96 horas supone una mortalidad >50% y su descenso en este plazo la reduce a <27% (170).

Aunque los criterios definidos en Sepsis-3 tienen un importante valor pronóstico, presenta ciertas limitaciones a tener en cuenta (171):

- La disfunción orgánica vuelve a ser un término inexacto, pudiendo presentarse en cuadros clínicos distintos a la sepsis, siendo difícil discriminar entre uno u otro en algunos pacientes.
- Los valores de qSOFA y SOFA puede variar tanto por disfunciones agudas como crónicas. Por este motivo es particularmente relevante a nivel pronóstico la variación del SOFA a lo largo del tiempo.
- El qSOFA es más específico que los criterios SRIS para el diagnóstico de sospecha de sepsis, pero recientes estudios han demostrado que es menos sensible. Dado que la detección precoz es fundamental para el manejo adecuado de la sepsis, parece que los criterios SRIS se ajustan mejor a este objetivo (172)
- Se define la sepsis como un síndrome, no diferenciando entre subgrupos con fisiopatología diferentes y permitiendo un tratamiento orientado a dicha fisiopatología subyacente, tal y como se realiza hoy en día bajo el epígrafe “cáncer” (173).

En este estudio nos centramos en la sepsis urinaria, que definiremos como la disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección del tracto urinario.

1.4.2. Fisiopatología

El proceso de desarrollo de la sepsis urinaria es un proceso complejo de interacción entre el agente causal microbiológico y el huésped, que atraviesa por diferentes fases a lo largo de su instauración y evolución.

El proceso comienza con la interacción entre los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPS por sus siglas en inglés) con los receptores de reconocimiento de patrón (PRR en inglés). Entre los PAMPS destacan los lipopolisacáridos de las bacterias Gram negativas, los ácidos lipoteicoicos de los gram positivos y los peptidoglicanos. Los PRR más conocidos son los receptores tipo Toll (TLR) 2 y 4 así como los receptores de membrana CD 14, CD 18 y selectina, presentes en la superficie de macrófagos, neutrófilos y células uroteliales de la vía urinaria. La activación de estos receptores genera una señal intracelular de quinasas que desencadena la transcripción de citocinas proinflamatorias TNF α (factor de necrosis tumoral alfa), interleucinas 1, 6 y 12 así como interferón gamma que movilizan al complemento y células de la respuesta inmune innata, tales como neutrófilos o macrófagos (174). Estas liberan sustancias bactericidas, tales como proteasas y radicales de oxígeno, y amplifican la propia respuesta inflamatoria, movilizando los aminoácidos musculares e induciendo la liberación endotelial del PAF (factor activador de plaquetas) y óxido nítrico, que conducen a la hipotensión y mayor permeabilidad vascular. Por otro lado, se inicia la respuesta inmune adquirida mediante la presentación de antígenos a los linfocitos T (175).

La respuesta inflamatoria inicial se sigue de una respuesta antiinflamatoria contrarreguladora que condiciona una inmunosupresión con importante impacto en la mortalidad de la sepsis. Esta respuesta antiinflamatoria está mediada por factores tales como el antagonista del receptor de la interleucina 1, TGF β (factor transformador del crecimiento beta) así como las interleucinas 4, 6, 10, 11 y 13. Estos factores producen una paralización de la respuesta inmune de macrófagos y neutrófilos, así como un aumento de la apoptosis de células dendríticas y linfocitos.

Durante la sepsis se produce una hiperactivación del sistema del complemento, que está íntimamente relacionado (mediante serin-proteasas) con el sistema de la coagulación y fibrinólisis. Igualmente aumenta la expresión de receptores de superficie de células endoteliales y neutrófilos, incrementando su adhesividad mutua. De la misma manera se incrementa la actividad procoagulante endotelial y la síntesis del inhibidor del activador del plasminógeno. Todo ello en conjunto deriva en el estado procoagulante y de consumo de factores que caracteriza a la coagulación durante el estado de sepsis (42).

Las citocinas proinflamatorias estimulan el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, lo que conduce a la liberación endógena de cortisol, que actúa como antiinflamatorio, si bien la liberación del factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF) antagoniza el efecto del cortisol.

Así pues, durante el proceso de sepsis se produce una sucesión de cascadas proinflamatoria y antiinflamatoria con consumo de factores intravasculares que

conduce a la disfunción de órganos que la caracteriza. Un esquema conjunto de la fisiopatología de la sepsis es el propuesto por Dreger (176).

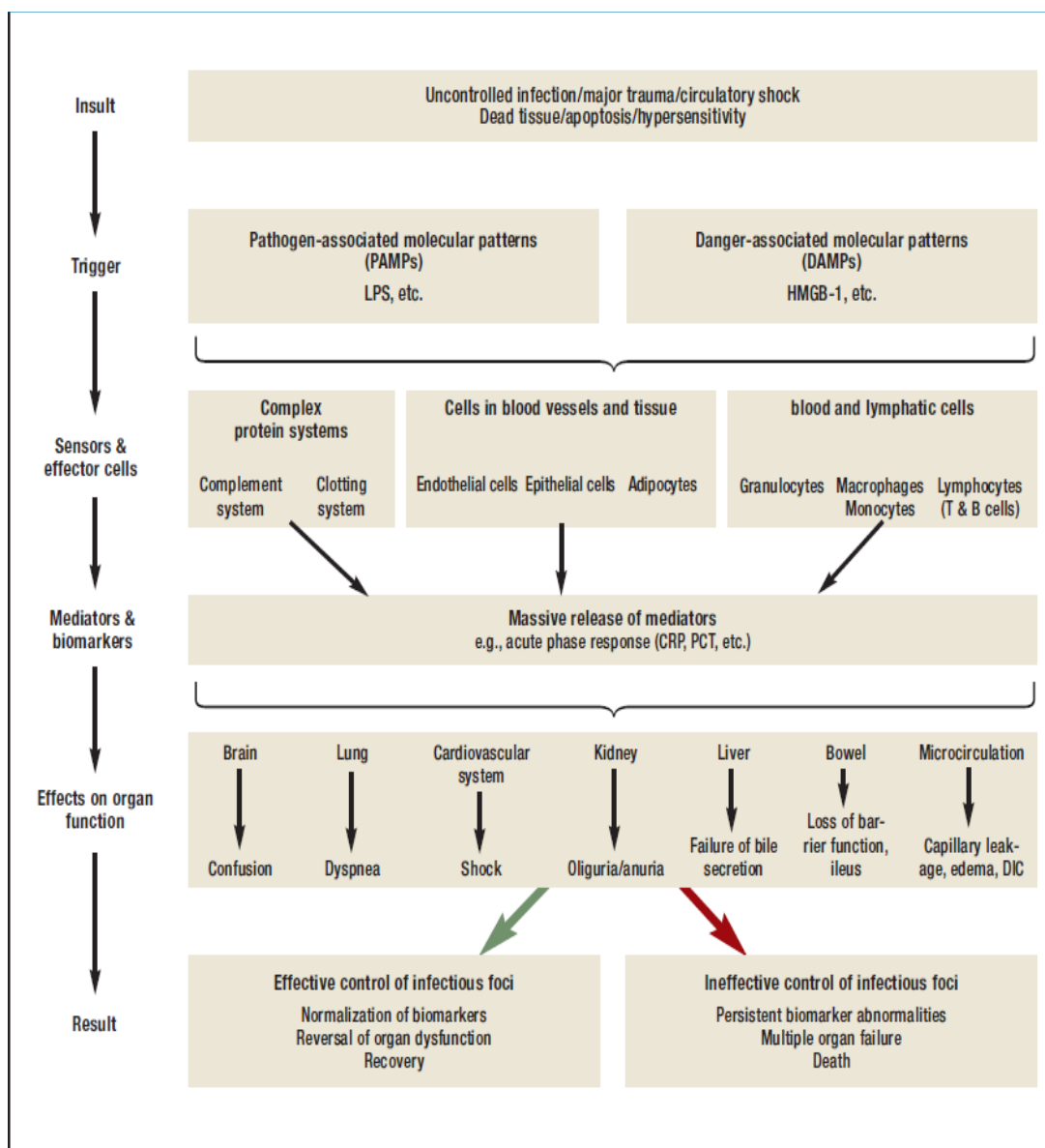


Figura 9. Esquema fisiopatológico de la inducción y desarrollo de sepsis propuesto por Dreger NM, Degener S, Ahmad-Nejad P, Wöbker G, Roth S. Urosepsis--Etiology, Diagnosis, and Treatment. Dtsch Arzteblatt Int. 2015 Dec 4;112(49):837–47; quiz 848.

1.4.3. Manejo diagnóstico y terapéutico

Se han realizado numerosos estudios comparativos que evidenciaron que la mortalidad por sepsis variaba enormemente entre los grupos estudiados, dependiendo, entre otros factores, del manejo diagnóstico y terapéutico realizado en estos pacientes (177). Por este motivo se idearon y se han ido actualizado las Campañas para Sobrevivir a la Sepsis (SSC) (cuya primera edición se publicó en 2004) y se han realizado sucesivas actualizaciones la última de ellas este 2021 (178). En ellas se

exponen y actualizan las evidencias clínicas en diagnóstico y manejo de la sepsis. Las recomendaciones más relevantes de la edición más reciente de la SSC son (178):

A. Detección de sepsis:

- ✓ Se recomienda utilizar un programa de cribado precoz de sepsis en pacientes con enfermedad aguda, así como procedimientos terapéuticos que puedan desembocar en sepsis o pacientes de alto riesgo (recomendación fuerte, evidencia moderada).
- ✓ No recomienda utilizar qSOFA como herramienta de screening única en la detección de sepsis en lugar de SRIS u otras (recomendación fuerte, evidencia moderada)
- ✓ En los adultos con sospecha de sepsis sugieren la medición del lactato (recomendación débil, evidencia baja)

B. Resucitación inicial:

- ✓ La sepsis y el shock séptico son emergencias médicas. Por ello recomiendan que el tratamiento y las medidas de soporte comiencen de forma inmediata (buena práctica)
- ✓ En los pacientes con hipoperfusión o shock séptico inducido por sepsis se sugiere que deben recibir al menos 30ml/kg de cristaloides intravenosos en las primeras 3 horas de reanimación (recomendación débil, evidencia baja).
- ✓ Para guiar la resucitación de fluidos se sugiere utilizar parámetros dinámicos (tales como la variación del volumen sistólico o la variación de la presión del pulso) sobre parámetros estáticos o la exploración física (recomendación débil, evidencia baja)
- ✓ Se sugiere utilizar el tiempo de relleno capilar como complemento de otras medidas de perfusión (recomendación débil, evidencia baja)
- ✓ Para pacientes en shock séptico donde se están aplicando drogas vasoactivas se recomienda una presión arterial media objetivo de 65mmHg (recomendación fuerte, evidencia moderada)
- ✓ En aquellos pacientes en sepsis/shock séptico que requieran admisión en UCI, se sugiere que dicha admisión se realice en menos de 6 horas (recomendación débil, evidencia baja)

C. Antibioterapia

- ✓ En los pacientes con sepsis sospechada, pero sin diagnóstico de confirmación se recomienda reevaluar y buscar continuamente diagnósticos alternativos, discontinuando antimicrobianos si se demuestra o se sospecha fuertemente una causa alternativa para la situación clínica (buena práctica)
- ✓ En los pacientes con elevada probabilidad de shock séptico se recomienda administrar antimicrobianos de forma inmediata, dentro de la primera hora desde su reconocimiento (recomendación fuerte, evidencia baja). En los pacientes con sepsis sin shock séptico este plazo se amplía a las 3 horas (recomendación débil, evidencia baja)
- ✓ No sugieren el uso de procalcitonina como biomarcador para tomar la decisión de iniciar tratamiento antibiótico (recomendación débil, evidencia baja)
- ✓ En cuanto a la elección antibiótica recomiendan el uso de un antibiótico de amplio espectro, que además debe cubrir

Staphylococcus Aureus meticilin-resistente si el riesgo del mismo es alto. En caso de alto riesgo de bacilos gram negativos multirresistentes recomiendan iniciar tratamiento con doble cobertura hasta la identificación del patógeno causal (recomendación débil, evidencia baja).

- ✓ Asimismo, para el uso de betalactámicos, sugieren el uso de sistemas de infusión prolongada o infusión continua sobre la infusión en bolo para mantener unos niveles estables de antibiótico en sangre (recomendación débil, evidencia moderada).
- ✓ En cuanto al foco de infección, recomiendan valorar precozmente si requiere un control local, como puede ser una derivación urinaria en caso de uropatía obstructiva o la retirada de la vía intravascular en una sepsis por catéter (buena práctica).
- ✓ Para la desescalada antibiótica, se sugiere valorar diariamente la desescalada sobre la alternativa de mantener pautas fijas de duración de antibioterapia (recomendación débil, evidencia baja)
- ✓ Si se ha realizado el control del foco, se sugieren las pautas cortas sobre las pautas largas de antibioterapia (recomendación débil, evidencia baja)
- ✓ La procalcitonina puede utilizarse junto a la evaluación clínica para decidir cuándo terminar la antibioterapia (recomendación débil, evidencia baja)

D. Manejo circulatorio y ventilatorio: se realizan numerosas recomendaciones de cara a su manejo específico en unidades de cuidados intensivos que escapan al objetivo de nuestro estudio sobre el paciente con sepsis urinaria

1.5. FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE SEPSIS TRAS URETERORRENOSCOPIA

1.5.1. Epidemiología de la complicación

La sepsis urinaria tiene una prevalencia descrita muy variable, desde el 2% en los estudios de Özsoy et al (179) o el CROES (Clinical Research Office of Endourological Society; (180)) hasta el 18,3% del grupo de Mitsuzuka (181). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que existen importantes diferencias entre los distintos estudios publicados en cuanto a la propia definición de sepsis, el periodo de evaluación de esta complicación (primeras 24 horas tras la intervención, 7 días, 30 días...) así como las características basales de los pacientes incluidos o los criterios de realización de ureterorrenoscopia terapéutica. Igualmente, en algunos estudios se asume como sepsis urinaria la infección del tracto urinario que se acompaña de fiebre tras la realización de una ureterorrenoscopia, sin detallar de forma específica si el paciente cumplía los criterios de Sepsis-1, Sepsis-2 o Sepsis-3 (182).

En todo caso, la frecuencia de aparición como complicación postoperatoria más habitual en los estudios realizados hasta el momento la sitúa entre el 7 y el 10% (183).

1.5.2. Estudios disponibles en la literatura sobre los factores asociados al desarrollo de sepsis urinaria tras ureteroscopia en el momento de diseño de nuestro estudio

Previo al diseño del presente estudio, se realizó una búsqueda sistemática de los estudios realizados a fin de evaluar esta complicación. Los estudios prospectivos o retrospectivos hasta el momento de diseño de nuestro estudio de validación se muestran en la tabla adjunta ([añadir referencia de cada uno](#)):

Estudios de evaluación de sepsis tras ureterorrenoscopia y estudio de factores de riesgo				
Autor	Año	Tipo	Número total de pacientes incluidos	Prevalencia de sepsis
Alezra(184)	2010-2013	Retrospectivo	325	24 (7.4%)
Blackmur(185)	2010-2015	Prospectivo	462	34 (7.4%)
Fan(186)	2012-2014	Retrospectivo	227	19 (8.4%)
Kim(187)	2013-2015	Retrospectivo	304	43 (14.1%)
Mitsuzuka(181)	2011-2013	Retrospectivo	153	28 (18.3%)
Nevo(188)	2010-2016	Prospectivo	1256	35 (2.8%)
Özsoy(179)	No especificado	Prospectivo	927	19 (2.04%)
Senocak(189)	2010-2014	Retrospectivo	492	42 (8.5%)
Sohn(190)	2002-2011	Retrospectivo	531	20 (3,8%)
Uchida(191)	2008-2016	Retrospectivo	469	27 (5.7%)
Zhong(192)	2012-2013	Retrospectivo	260	21 (8.1%)

Tabla 1. Estudios publicados para la evaluación del riesgo de sepsis y factores asociados a esta complicación en el momento del diseño de nuestro estudio.

Cada estudio posee unas características, objetivos y resultados propios, como se muestra a continuación:

- A. **Nevo et al:** Amihay Nevo, junto al grupo de urólogos con los que ejerce en las ciudades de Petach Tikva y Tel Aviv, Israel, es uno de los autores más prolíficos en este campo, especialmente por su estudio específico de la influencia del tiempo de cateterización previo a la ureteroscopia como factor de riesgo de sepsis. Es autor principal de 3 estudios:
 - En 2016 publicó “*Clinical Implications of Stent Culture in Patients with Indwelling Ureteral Stents Prior to Ureteroscopy*”(188) cuyo objetivo principal era determinar si el patógeno determinado por el cultivo de orina por micción media previo al procedimiento se correspondía con el patógeno determinado por el cultivo del doble J extraído al inicio de la ureteroscopia, así como evaluar cuál de estos tipos de cultivo se asociaba más frecuentemente al desarrollo de sepsis urinaria en las primeras 48 horas tras el procedimiento. Se trata de un estudio prospectivo con un total de 509 ureteroscopias realizadas entre octubre de 2010 y agosto de 2016.

Obtuvo cultivo de micción media positivo en 91 pacientes (17,8%) y cultivo de la litiasis positivo en 104 pacientes (20,4%). De ellos en 48 casos coincidieron ambos cultivos positivos (9,4%), y solo 24 de estas coincidencias presentaron la misma cepa microbiológica. Fueron 25 pacientes (4,9%) los que desarrollaron sepsis urinaria en las primeras 48 horas tras la ureteroscopia. De ellos el 84% tenía cultivo de la litiasis positiva y un 59% cultivo de micción media positivo. El análisis univariante obtuvo como potenciales factores asociados a sepsis la edad, el género femenino, la diabetes, la comorbilidad medida según índice de Charlson, el cultivo de micción media positivo y el cultivo del doble J. El análisis multivariante determina al sexo femenino y al cultivo del doble J positivo como los factores asociados de forma independiente al desarrollo de sepsis tras ureteroscopia en este estudio. Un aspecto muy interesante de este estudio es que aporta las cepas microbiológicas determinadas en todos los cultivos, y los diferencia según la muestra fue micción media o cultivo del doble J. Si bien la *Escherichia coli* es la cepa dominante en la micción media el *Enterococcus sp.* es la cepa más común en el cultivo del doble J, seguido de otras bacterias gram positivas como los *Staphylococcus sp.* y *Streptococcus sp.*

- En 2017 publicó "*Ureteric stent dwelling time: a risk factor for postureteroscopy sepsis*"(193) cuyo objetivo principal era evaluar la influencia del tiempo de porte del doble J previo a la ureteroscopia en el riesgo de desarrollar sepsis urinaria en las primeras 48 horas tras la misma, e igualmente evaluó los factores de riesgo asociados a esta complicación. Estudio prospectivo con un total de 1256 pacientes entre octubre de 2010 y abril de 2016, 601 de los cuales portaban doble J preoperatorio, entre los cuales 97 (16,1%) tenían urocultivo de micción media preoperatorio positivo. Desarrollaron sepsis urinaria en las primeras 48 horas tras el procedimiento 36 pacientes (2,8%), 8 de los cuales no tenían doble J preoperatorio (tasa de sepsis sin doble J 1,2%) y 28 si tenían doble J preoperatorio (tasa de sepsis con doble J 4,7%). El análisis univariante y multivariante en todo el grupo reveló al doble J preoperatorio, el sexo femenino y el índice de comorbilidad de Charlson como los factores asociados de forma independiente al desarrollo de sepsis tras ureteroscopia. Los factores analizados en este estudio pero que no se asociaron de forma significativa a sepsis fueron: edad, urocultivo de micción media positivo, diabetes mellitus, enfermedad cardiaca isquémica, uso de vaina de acceso ureteral, carga litiásica, tiempo quirúrgico y localización renal de la litiasis. El análisis de la sepsis en el grupo de pacientes con doble J preoperatorio mostró una ratio de sepsis creciente a medida que se incrementaba el tiempo de porte del doble J: 1% si ≤ 1 mes; 4,9% si 1-2 meses; 5,5% 2-3 meses y 9,2% si lo portaban desde hacía más de 3 meses. Así, la ratio de sepsis fue 5 veces superior comparando

aquellos que portaron doble J <1 mes con aquellos que lo portaron >1 mes (1,1 vs 6,2%; p=0,048). El análisis univariante y multivariante realizado exclusivamente en este subgrupo de pacientes mostró que el tiempo de porte de doble J preoperatorio, la colocación del doble J por cuadro de sepsis y el sexo femenino se comportaron como factores de riesgo asociados de forma independiente al desarrollo de sepsis tras ureteroscopia. Por el contrario, la edad, el urocultivo de micción media preoperatorio positivo, la diabetes mellitus, la enfermedad isquémica cardíaca, el índice de comorbilidad de Charlson elevado (>5), el uso de vaina de acceso ureteral, la carga litiasica, el tiempo operatorio, la localización renal de la litiasis, el doble J postoperatorio o la composición bioquímica de la litiasis no alcanzaron la significación estadística requerida.

- En 2019 publicó *“Predicting the risk of sepsis and causative organisms following urinary stones removal using urinary versus stone and stent cultures”* (194) cuyo objetivo principal era evaluar el efecto de la presencia de cuerpos extraños en la vía urinaria en el riesgo de desarrollar sepsis tras ureteroscopia o nefrolitotomía percutánea, así como la correspondencia del cultivo de orina de micción media con el cultivo de estos cuerpos extraños. A diferencia del estudio de 2016 en este caso incluyó también nefrostomías, sondas vesicales y fragmentos litiasicos como cuerpos extraños a evaluar. Igualmente, en este análisis incluyó pacientes sometidos a nefrolitotomía percutánea o tratamiento combinado. Estudio prospectivo realizado sobre 1011 pacientes sometidos a ureteroscopia o nefrolitotomía percutánea entre 2005 y 2016.

En este estudio 72 pacientes (7,1%) desarrollaron sepsis tras la ureteroscopia o nefrolitotomía percutánea, 34 (47,2%) tenían cultivo de micción media preoperatoria positiva mientras que 53 (73,6%) presentaron cultivo del cuerpo extraño positivo.

El autor muestra los resultados de los aislamientos microbiológicos de cada tipo de cultivo entre los pacientes que desarrollaron sepsis tras el procedimiento:

- ✓ En el cultivo de los cuerpos extraños (sin incluir la litiasis) el microorganismo más frecuente fue el *Enterococcus* spp (18,4%) seguido de *Escherichia coli* (16,5%) y *Cándida* spp (9,7%). En estos pacientes el cultivo de micción media mostró al *Escherichia coli* (36,7%) como el microorganismo más frecuente seguido del *Enterococcus* (18,4%) y la *Klebsiella* spp (13,3%)
- ✓ En el cultivo de los fragmentos litiasicos el microorganismo más frecuente fue *Escherichia coli* (21,6%) seguido de *Enterococcus* spp (18,4%) y *Pseudomonas Aeruginosa* (13,5%). En estos pacientes el cultivo de micción media mostró al *Escherichia coli* como el microorganismo más frecuente (31,4%) seguido de *Proteus mirabilis* (16,1%) y *Pseudomonas aeruginosa* (14,4%)

- ✓ También muestra el resultado del aislamiento microbiológico en sangre (hemocultivo) cuando este fue positivo: *Klebsiella spp* en 8 casos (22,8%); *Escherichia coli* y *Enterococcus spp* en 6 (17,1%); *Pseudomonas aeruginosa* en 4 (11,4%) y *Acinetobacter spp* en 3 (8,6%).

El análisis univariante y multivariante mostró que el cultivo selectivo del cuerpo extraño positivo y el procedimiento de nefrolitotomía percutánea se comportaron como factores asociados de forma independiente al desarrollo de sepsis urinaria tras el procedimiento. Por el contrario, la diabetes mellitus, el sexo femenino, el cultivo de micción media preoperatorio positivo, el antecedente de infección del tracto urinario en el año previo a la ureteroscopia, el índice de comorbilidad de Charlson, la edad media, el índice de masa corporal, la carga litiasica y el tiempo operatorio no alcanzaron la significación estadística requerida.

En este estudio enfrentó igualmente los resultados del cultivo de orina de micción media con los resultados del cultivo selectivo del cuerpo extraño extraído durante el procedimiento. Entre los datos más relevantes de esta comparación destaca:

- ✓ Entre los 795 pacientes que tenían un cultivo de micción media negativo, 98 (12,3%) presentaron un cultivo positivo del cuerpo extraño.
- ✓ Solo el 53% de los pacientes con cultivo de micción media positivo obtuvieron un cultivo selectivo del cuerpo extraño positivo.
- ✓ En el 31% de cultivos de micción media positivos se identificó la misma cepa microbiológica en el cultivo selectivo del cuerpo extraño.

B. **Alezra et al** (184): el grupo de Amiens realizó este estudio en 2015 publicado en francés bajo el título "*Facteurs favorisant les infections sévères après urétroscopie souple : intérêt de l'ECBU systématique la veille de l'intervention*" cuyo objetivo principal era determinar los factores asociados al desarrollo de pielonefritis aguda en los primeros 30 días tras la realización de una ureteroscopia (tanto para tratamiento de litiasis como para identificación o tratamiento de tumores del tracto superior). Estudio retrospectivo realizado sobre 325 procedimientos entre 2010 y 2013, 24 de los cuales desarrollaron pielonefritis aguda en los primeros 30 días (7,4%), 17 antes del alta hospitalaria y 7 tras readmisión por urgencias.

El análisis univariante mostró a la carga litiasica, el tiempo operatorio mayor de 70 minutos, el cultivo de micción media preoperatorio positivo y el tratamiento antibiótico durante 1 semana antes de la ureteroscopia (tratamiento de los cultivos previos positivos) como factores asociados al desarrollo de pielonefritis aguda. El análisis multivariante identificó al tratamiento antibiótico durante 1 semana antes de la ureteroscopia como el factor asociado de forma independiente al desarrollo de pielonefritis aguda tras la ureteroscopia.

El estudio muestra numerosos factores que no alcanzaron la significación estadística requerida: edad, índice de masa corporal, antecedente de ureteroscopia previa, número de litiasis, ubicación de la litiasis, doble J preoperatorio, el tipo de ureteroscopia o la colocación de doble J tras el procedimiento.

- C. **Blackmur et al (185):** el grupo del hospital de Forth Valley (Larbert, Escocia) realizó este estudio publicado en 2015 como *"Analysis of Factors' Association with Risk of Postoperative Urosepsis in Patients Undergoing Ureteroscopy for Treatment of Stone Disease"* con el objetivo de identificar los factores asociados al desarrollo de sepsis en los primeros 28 días tras ureteroscopia, realizando una amplia recogida de potenciales variables relacionadas con dicha complicación. Estudio prospectivo realizado sobre 462 pacientes entre noviembre de 2010 y abril de 2015, 34 de los cuales (7,4%) desarrollaron sepsis urinaria tras el procedimiento.
- El análisis univariante mostró al urocultivo preoperatorio de micción media positivo, la diabetes mellitus, la enfermedad isquémica cardíaca, el ASA preoperatorio (American Society of Anesthesiologists score), la bilateralidad del procedimiento y el volumen litiasico como factores asociados significativamente al desarrollo de esta complicación.
- El análisis multivariante mostró al urocultivo preoperatorio de micción media positivo, a pesar del tratamiento de estos pacientes con 7 días de antibioterapia orientada por el cultivo antes de realizar la ureteroscopia, como factor asociado de forma independiente al desarrollo de sepsis tras ureteroscopia. Establece que la probabilidad de ocurrencia (odds ratio) del evento sepsis urinaria es 17 veces mayor en el grupo de pacientes con urocultivo positivo que en aquellos con urocultivo negativo.
- El estudio realiza además un análisis por subgrupos, donde aprecia que la probabilidad de ocurrencia (odds ratio) del evento sepsis en pacientes con cultivo de micción media preoperatorio positivo es mayor en los pacientes sin doble J preoperatorio.
- Los factores potenciales que no alcanzaron significación estadística en este estudio incluyen: edad, índice de masa corporal, ITU febril los 3 meses previos al procedimiento, localización de la litiasis, litiasis múltiples, doble J preoperatorio o postoperatorio, experiencia del urólogo, tiempo operatorio o cirugía realizada de urgencia.
- La descripción microbiológica en este estudio muestra identificó como cepas más frecuentes en los pacientes con sepsis tras ureteroscopia al *Escherichia coli* y al *Enterococcus spp.*
- D. **Fan et al (186):** el grupo de Song Fan, de la ciudad china de Hefei realizó este estudio titulado *"Risk factors of infectious complications following flexible ureteroscopy with a holmium laser: a retrospective study"* con el objetivo de identificar los factores de riesgo para la aparición de complicaciones infecciosas tras la realización de un procedimiento de ureteroscopia flexible para el tratamiento de la litiasis. Se consideraron complicaciones infecciosas aquellos pacientes que desarrollaron fiebre de $>38^{\circ}$ unido a signos clínicos de pielonefritis con urocultivo positivo. Posteriormente se diferenció entre la

fiebre postoperatoria de aquellos que cumplían otros criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica según el consenso de sepsis-2. Estudio retrospectivo realizado sobre 227 pacientes entre enero de 2012 y septiembre de 2014, 19 (8,37%) de los cuales desarrollaron complicaciones infecciosas tras el procedimiento.

El análisis univariante mostró a la piuria preoperatoria, tamaño litiásico, tiempo operatorio y composición de estruvita como factores asociados significativamente al desarrollo de esta complicación.

El análisis multivariante mostró a la piuria preoperatoria, el tiempo operatorio y la composición de estruvita como factores asociados de forma independiente al desarrollo de complicaciones infecciosas tras ureteroscopia.

El estudio mostró resultados negativos para los factores: sexo, edad, diabetes mellitus, hipertensión, insuficiencia renal, hidronefrosis preoperatoria, intervenciones previas para la litiasis y la presencia de fragmentos residuales tras el procedimiento.

- E. **Kim et al (187):** el grupo de Jin Woo Kim, en la ciudad coreana de Daegu publicó este estudio en 2018 bajo el título *“Clinical characteristics of postoperative febrile urinary tract infections after ureteroscopic lithotripsy* “con el objetivo de analizar las características clínicas y microbiológicas de esta complicación, y de forma secundaria realizó un análisis de potenciales factores de riesgo. Los pacientes incluidos en el estudio corresponden a 304 ureteroscopias realizadas entre enero de 2013 y junio de 2015, 43 de los cuales (14,1%) desarrollaron sepsis tras el procedimiento siguiendo los criterios de sepsis-2. Se trata de un estudio retrospectivo.

La identificación de cepas microbiológicas en este estudio mostró a la *Pseudomonas Aeruginosa* como el microorganismo más frecuente (25,6%), seguido del *Escherichia coli* y microorganismos cutáneos como el *Staphylococcus capitis* y el *Staphylococcus epidermidis*.

El tratamiento antibiótico de los pacientes que desarrollaron sepsis fue predominantemente la piperacilina-tazobactam (18 pacientes, 42%), las cefalosporinas de tercera generación (12 pacientes, 28%) y los carbapenemes (6 pacientes, 14%).

El estudio univariante de potenciales factores de riesgo fue significativo solo para el tamaño litiásico (en milímetros) y el tiempo operatorio. El estudio multivariante mostró al tiempo operatorio como factor asociado de forma independiente al desarrollo de sepsis urinaria en este estudio.

Entre los factores que no alcanzaron la significación estadística se encuentra el sexo femenino, la hipertensión, la diabetes mellitus, la enfermedad renal crónica, el índice de masa corporal, el antecedente de ureteroscopia, la localización de la litiasis, el doble J preoperatorio, la hidronefrosis preoperatoria o el número de litiasis.

- F. **Mitsuzuka et al (181):** Koji Mitsuzuka y el grupo de urólogos de las ciudades japonesas de Rifu y Sendai publicaron este estudio en 2016 bajo el título *“Identification of factors associated with postoperative febrile urinary tract infection after ureteroscopy for urinary stones”* con el objetivo de identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de sepsis tras la realización de

una ureteroscopia para el tratamiento de la litiasis. Estudio retrospectivo realizado sobre 153 ureteroscopias realizadas entre 2011 y 2013, 28 de los cuales (18,3%) desarrollaron sepsis tras el procedimiento, según los criterios de sepsis-2. Además, realiza una categorización de esta complicación siguiendo los criterios de Clavien-Dindo (I: ITU febril sin tratamiento; II: ITU febril con uso de antibiótico; III: sepsis que no requiere ingreso en intensivos; IV: sepsis que requiere ingreso en intensivos).

El análisis univariante mostró a la piuria preoperatoria (no utiliza el resultado de cultivo de micción media preoperatorio), el antecedente de pielonefritis aguda y el doble J preoperatorio como factores asociados significativamente a la sepsis tras ureteroscopia.

El análisis multivariante identificó a la piuria preoperatoria y el antecedente de pielonefritis aguda como factores asociados de forma independiente al desarrollo de esta complicación.

Los factores analizados que no alcanzaron la significación estadística incluyeron: edad, sexo femenino, índice de comorbilidad de Charlson, performance-status (PS), índice de masa corporal, antecedente de litiasis previas, aplicación de antibioterapia en el debut de la litiasis, composición bioquímica de la litiasis, litiasis múltiple, ubicación renal de la litiasis, tamaño litiasico, tipo de ureteroscopia, tiempo quirúrgico y fragmentos residuales.

- G. **Özsoy et al (179)**: el grupo de urólogos del Vienna General Hospital, liderados por M.Ozsoy, diseñaron este estudio multicéntrico colaborando con 3 hospitales turcos y un hospital croata, publicado en 2015 bajo el título *“Impact of gender on success and complication rates after ureteroscopy”* con el objetivo de evaluar el efecto del sexo sobre la tasa de éxito y de complicaciones de la ureteroscopia realizada para el tratamiento de una única litiasis. Estudio prospectivo multicéntrico cuyas fechas de realización no se especifican en el artículo, realizado sobre 927 ureteroscopias. El estudio muestra que no existieron diferencias significativas en aspectos preoperatorios como ser portador de doble J o tener el doble J preoperatorio migrado. La tasa libre de litiasis fue del 87% en ambos sexos. La tasa de complicaciones intraoperatorias fue del 4,8% en mujeres vs 5,9% en varones ($p=0,313$). La tasa de sepsis urinaria que cumplía criterios de sepsis-2 y requirió hospitalización prolongada con uso empírico de antibioterapia fue del 3% en mujeres vs 1% en varones, diferencia estadísticamente significativa ($p=0,025$). No se evaluaron otros factores potencialmente relacionados con la sepsis urinaria.
- H. **Senocak et al (189)**: el grupo de urólogos liderados por Cagri Senocak, del hospital de Ankara asociado a la Gazi University School of Medicine, publicó este estudio en 2017 titulado *“Risk Factors of Infectious Complications after Flexible Uretero-rensoscopy with Laser Lithotripsy”* con el objetivo de identificar los factores asociados al desarrollo de sepsis en los primeros 30 días tras la realización de una ureteroscopia flexible, así como realizar una identificación de cepas microbiológicas y de perfil de resistencias que les ayudara a una mejor elección del antibiótico empírico en estos pacientes. Estudio retrospectivo realizado sobre 492 ureteroscopias flexibles que se llevaron a

cabo entre enero de 2010 y octubre de 2014, 42 de los cuales (8,5%) desarrollaron sepsis urinaria siguiendo los criterios de sepsis-2. El 12% de los pacientes obtuvo un resultado positivo en el cultivo de micción media preoperatorio, el 32% de los cuales correspondieron a cepas multirresistentes, predominando la *Escherichia coli* (50% de cepas resistentes) seguido de la *Klebsiella pneumoniae* (15%). El índice de resistencia a antibióticos de uso habitual en urología mostró elevadas resistencias a aminopenicilinas (39%), trimetoprim-sulfametoxazol (47,8%), quinolonas (24%), aminoglucósidos (28%) y cefalosporinas de tercera generación (21,7%). La resistencia fue menor a nitrofurantoinas (15%), carbapenemes (0%) y vancomicina (0%). El estudio univariante identificó a la diabetes mellitus, la carga litiasica (en mm), el cultivo de micción media positivo preoperatorio, el cultivo preoperatorio positivo para gérmenes multirresistentes, el tiempo operatorio como factores asociados al desarrollo de sepsis urinaria. El análisis multivariante identificó al crecimiento de cepas multirresistentes en el urocultivo preoperatorio como el factor asociado de forma independiente al desarrollo de sepsis urinaria tras ureteroscopia.

- I. **Sohn et al (190):** Dong Wan Sohn y el grupo de urólogos del Mary's Hospital, en la ciudad coreana de Seul, desarrollaron este trabajo publicado bajo el título "*Risk factors of infectious complication after ureteroscopic procedures of the upper urinary tract*" con el objetivo de identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de complicaciones infecciosas tras una ureteroscopia (diagnostica o para tratamiento de litiasis), incluyendo sepsis urinaria (según criterios sepsis-2) así como pielonefritis, prostatitis u orquiepididimitis. Se trata de un estudio retrospectivo realizado sobre 531 ureteroscopias entre enero de 2002 y diciembre de 2011, 20 de las cuales (3,8%) desarrollaron complicaciones infecciosas en los primeros días y acudieron a urgencias por dicho motivo. El análisis univariante mostró a la hidronefrosis, el cultivo de micción media preoperatorio positivo, la presencia de doble J preoperatorio como factores de riesgo asociados al desarrollo de complicaciones infecciosas. No se realizó análisis multivariante
- J. **Uchida et al(191):** Yusuke Uchida y sus colegas del Tokyo Metropolitan Ohtsuka Hospital desarrollaron este trabajo publicado bajo el titulo "*Predictive risk factors for systemic inflammatory response syndrome following ureteroscopic laser lithotripsy*" en Urolithiasis en el año 2017, con el objetivo de identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en las primeras 48 horas tras la realización de una ureteroscopia para el tratamiento de la litiasis. Estudio retrospectivo que incluye 469 ureteroscopias realizadas entre febrero de 2008 y junio de 2016, 27 de los cuales (5,7%) desarrollaron SRIS según criterios de sepsis-2, 25 de los cuales lo hicieron en las primeras 24 horas, solo 1 de los cuales requirió ingreso en cuidados intensivos.

El análisis multivariante mostró que el antecedente de pielonefritis obstructiva en el debut de la litiasis y el urocultivo preoperatorio positivo (a pesar de tratamiento antibiótico oral 7 días) se comportaron como factores asociados de forma independiente al desarrollo de sepsis urinaria

- K. **Zhong et al**(192): el grupo de Wen Zhong, del Hospital de Guangzhou publicaron su estudio bajo el título “*Systemic Inflammatory Response Syndrome After Flexible Ureteroscopic Lithotripsy: A Study of Risk Factors*” con el objetivo de identificar los factores de riesgo de desarrollar síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (según criterios sepsis-2) tras la realización de una ureteroscopia flexible para el tratamiento de la litiasis. El estudio comprende 260 pacientes que se realizaron una ureteroscopia flexible entre octubre de 2012 y noviembre de 2013, 21 de los cuales (8,1%) desarrollaron SRIS tras el procedimiento.

El análisis univariante identificó al sexo femenino, la carga litiásica (en cm de diámetro mayor), el volumen y el ritmo de irrigación ureteral (mL y mL/min), la composición litiásica de estruvita y el uso de vainas de acceso ureteral de pequeño calibre como factores asociados al desarrollo de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica tras la ureteroscopia flexible.

El análisis multivariante de este estudio debe tomarse con precaución, pues afirma que la carga litiásica, el pequeño calibre de las vainas de acceso ureteral, el ritmo de irrigación ureteral y la composición de estruvita se comportaron como factores de riesgo independientes asociados al desarrollo de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Sin embargo, el intervalo de confianza del odds ratio incluye valores por debajo y por encima del 1, lo cual es estadísticamente incorrecto.

1.5.3. Factores asociados al desarrollo de sepsis urinaria tras ureterorrenoscopia en estudios previos

Los más comúnmente analizados son los siguientes (183):

- A. Edad: de los estudios realizados hasta la fecha, la edad solo se ha mostrado como factor de riesgo en el análisis univariante del estudio de Nevo et al(188) (63 vs 55 años; $p=0,01$) y recientemente en el estudio de Yoshida et al (195). Las infecciones del tracto urinario aumentan su frecuencia a partir de los 50 años, llegando a afectar al 30% de mujeres mayores de 85 años (196). Pero su papel como factor de riesgo de sepsis tras ureterorrenoscopia no ha sido claramente establecido y de hecho en estudios como el de Sohn et al o el de Blackmur et al no fue siquiera evaluado como potencial factor de riesgo. En los análisis multivariantes no se ha identificado como factor de riesgo independiente en ningún estudio previo realizado.
- B. Sexo femenino: la prevalencia de las infecciones del tracto urinario adquiridas en la comunidad en mujeres es superior a la de los varones hasta edades avanzadas, donde tienden a igualarse. Por ello, el sexo femenino se ha evaluado como potencial factor de riesgo de sepsis tras ureteroscopia en la mayoría de los estudios previamente realizados. En el estudio de Oszoy et al,

Zhong et al y Nevo et al el sexo femenino alcanzó la significación estadística requerida para ser identificado como factor de riesgo, manteniéndose en el estudio de Nevo et al como factor de riesgo independiente tras el análisis multivariante. En el resto de los estudios mostró mayor frecuencia de aparición en el sexo femenino sin alcanzar la significación estadística requerida para ser considerado factor de riesgo. Solamente en el estudio de Kim la frecuencia de aparición de sepsis fue mayor en varones, si bien no alcanzó la significación estadística.

- C. Tiempo quirúrgico: las intervenciones de mayor duración se han demostrado como factor de riesgo de infección del sitio quirúrgico en numerosos estudios epidemiológicos, sea resultado de la dificultad del caso, la inexperiencia del cirujano, la disponibilidad de material más avanzado o cualquier otra causa subyacente, siendo evaluado habitualmente como un factor de riesgo modificable. Por este motivo también se ha evaluado como potencial factor de riesgo de sepsis tras ureterorrenoscopia. En casi todos los estudios publicados (a excepción de Uchida y Alezra) un mayor tiempo quirúrgico se comportó como factor de riesgo de sepsis en el análisis univariante. Sin embargo, en el estudio de Nevo et al no mantuvo esta condición en el análisis multivariante (193). Se trata de un factor de riesgo confuso, que incluye múltiples variables subyacentes (experiencia del cirujano, tamaño, dureza, accesibilidad de la litiasis) y una importante variabilidad en su medición en los estudios retrospectivos previamente publicados.

- D. Urocultivo preoperatorio positivo: la presencia significativa (dependiente de la muestra de orina utilizada para su cultivo, habitualmente micción media) de microorganismos en la orina de forma previa a una intervención del tracto urinario se ha mostrado como factor de riesgo del desarrollo de complicaciones postoperatorias infecciosas tras el procedimiento, especialmente en aquellas donde se produce traumatismo sobre el urotelio, tanto en adultos como en niños. Por ello se ha evaluado como potencial factor de riesgo en todos los estudios previamente realizados, mostrándose de forma unánime como factor de riesgo asociado al desarrollo de sepsis tras la ureterorrenoscopia (a excepción de Fan 2015 donde no alcanzó la significación estadística requerida). Por este motivo la Asociación Europea de Urología recomienda la extracción de un cultivo de orina previo a la realización de una ureterorrenoscopia, realizando tratamiento antibiótico y demorando la intervención en caso de infección del tracto urinario (62).

- E. Pielonefritis o infección del tracto urinario febril en el debut clínico de la litiasis: la presencia de una infección febril del tracto urinario en los meses previos a la ureterorrenoscopia ha sido evaluada en algunos estudios como potencial factor de riesgo de sepsis tras el procedimiento, buscando evaluar la persistencia de una tendencia a desarrollar esta complicación, a pesar de que el urocultivo previo a la ureteroscopia sea negativo. Así, Mitsuzuka et al encontraron una asociación significativa entre este factor y el desarrollo de

sepsis tras ureteroscopia. Sin embargo, en el resto de los estudios o no se ha evaluado, o se incluye bajo epígrafes difusos como sintomatología previa de infección del tracto urinario, por lo que no hay una bibliografía que la posicione como claro factor de riesgo en la literatura.

- F. Diabetes mellitus: los pacientes diabéticos presentan mayor frecuencia de infecciones del tracto urinario que los pacientes sin diabetes mellitus, por la alteración que esta produce en la respuesta inmune, la disfunción de vaciado vesical por la alteración de los nervios periféricos del sistema nervioso autónomo o la presencia de glucosa en el tracto urinario que actúa de nutriente para el crecimiento bacteriano (197). Por este motivo ha sido evaluada en la mayoría de los estudios previos como potencial factor de riesgo de sepsis tras ureterorrenoscopia. Sin embargo, aunque la mayoría de los estudios muestran mayor frecuencia de sepsis entre los pacientes diabéticos (a excepción del estudio de Uchida, donde la frecuencia es menor entre los diabéticos, no significativa), esta no alcanzó la significación estadística requerida para ser considerado factor de riesgo.

- G. Enfermedad renal crónica: la presencia de infecciones del tracto urinario en pacientes con enfermedad renal crónica aumenta respecto a la población general por influencia de la inmunodeficiencia adquirida en estos pacientes, así como su manejo se ve obstaculizado por la menor excreción renal de los antibióticos habitualmente utilizados para su tratamiento. Tres estudios han evaluado su influencia (Sohn, Fan y Kim), mostrando la enfermedad renal crónica una tendencia a asociarse a sepsis pero sin alcanzar la significación estadística requerida (186,187,190).

- H. Doble J preoperatorio: la presencia de material extraño en la vía urinaria (doble J, sonda vesical, stents ureterales) permite la formación de biofilms de bacterias que las protegen del efecto de los antimicrobianos, por lo que se ha analizado el mismo modo repetido en los estudios realizados para la evaluación de sepsis tras ureterorrenoscopia (187). En casi todos mostró una tendencia a comportarse como factor de riesgo, si bien solo alcanzó la significación estadística en el estudio de Nevo, prospectivo, diseñado con el fin de evaluar concretamente este factor. Además, se mantuvo como factor de riesgo independiente en el estudio multivariante (193). Es importante reseñar que en el estudio de Nevo se evaluó también el tiempo previo de cateterización, mostrándose que a mayor tiempo transcurrido entre la colocación del doble J y la realización de la ureterorrenoscopia terapéutica mayor era el riesgo de sepsis tras ureteroscopia. Este tiempo depende en gran medida de la existencia de unidades específicas y de la carga asistencial de cada servicio de Urología, si bien el resto de los estudios no muestran este dato, lo que no permite realizar asunciones acerca de la heterogeneidad entre grupos (150).

- I. Doble J postoperatorio: bajo la misma premisa (formación de biofilms que dificultan el acceso de los antimicrobianos) se ha evaluado la influencia de la

colocación de doble J tras el procedimiento tanto por Blackmur et al como por Senocak et al, algo que se realiza en un número variable de ureteroscopias en función de las indicaciones. En ambos estudios mostró tendencia a comportarse como factor de riesgo sin alcanzar la significación estadística requerida. Los estudios de Baboudjian et al y Southern et al, publicados en 2019 tras el diseño de nuestro estudio, mostraron resultados similares, pero tampoco alcanzaron la significación estadística requerida.

- J. Carga litiásica: los factores propios de la litiasis (tales como tamaño, dureza o composición bioquímica) se han evaluado de forma heterogénea en los estudios publicados, siendo la carga litiásica (suma de los diámetros de las litiasis) la más repetida en la literatura. En los estudios de Fan et al, Zhong et al y Senocak et al se comportó como factor de riesgo, alcanzando en este estudio la significación estadística requerida, pero en el resto de los estudios no se identificó como variable asociada a sepsis.
- K. Índice de comorbilidad de Charlson: la comorbilidad se ha evaluado de forma heterogénea en los estudios previos, habitualmente evaluando factores de comorbilidad aislados (tales como enfermedad cardíaca previa, hipertensión o dislipemia) que no mostraron asociación significativa al desarrollo de sepsis urinaria. En el estudio de Nevo et al se evaluó el índice de comorbilidad de Charlson modificado, mostrando asociación significativa al desarrollo de sepsis tras ureteroscopia tanto en el análisis univariante como en el multivariante, dando inicio a la evaluación de la comorbilidad general del paciente como potencial factor de riesgo (193). Sin embargo, esto no se ha confirmado en estudios posteriores.
- L. Localización de la litiasis y tipo de ureterorrenoscopia realizada: la localización ureteral o renal de la litiasis tratada, así como el uso de ureterorrenoscopios flexibles o semirrígidos tiene potencial influencia en el riesgo de sepsis pues determina el uso de materiales diversos (vainas de acceso, bombas de perfusión...) y sistemas de esterilización diferentes (183). Sin embargo, la evidencia disponible en la literatura sobre su influencia en el riesgo de sepsis es escasa. Además, en algunos estudios, como el de Zhong et al o el de Senocak et al se evalúan solo procedimientos de ureterorrenoscopia flexible, mientras que Sohn et al u Ozsoy et al solo evaluaron procedimientos de ureterorrenoscopia semirrígida, limitando la evidencia disponible.

1.5.4. Estudios posteriores al diseño de nuestro estudio que abordan los factores asociados al desarrollo de sepsis

La sepsis urinaria tras ureteroscopia ha sido un tema recurrente en los últimos 15 años, toda vez que la popularización de la ureteroscopia ha puesto el foco en las complicaciones de este procedimiento y cómo identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollarla. Por ello existen varios estudios publicados desde 2019 en adelante, destacando:

- A. **Baboudjian et al**: estudio retrospectivo realizado sobre 604 ureteroscopias flexibles (enero de 2015 y marzo de 2019), 41 de las cuales (6,7%) desarrollaron sepsis urinaria en los primeros 15 días tras el procedimiento. Los factores identificados como independientemente asociados a sepsis tras el análisis multivariante fueron: sexo femenino, antecedente de ITU febril en los 6 meses previos, cultivo preoperatorio positivo y tiempo quirúrgico.
- B. **Farag et al**(139): estudio retrospectivo realizado sobre 234 ureteroscopias (2015-2018) con el objetivo de comparar la irrigación con manguito de presión a 150mmHg vs las bombas de control manual en relación al riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas tras el procedimiento. Los resultados mostraron un mayor riesgo de complicaciones infecciosas en el grupo de bombas de control manual (7,6% vs 1,1%; $p=0,032$). Las bombas de control manual también se asociaron a mayor riesgo de acudir a urgencias tras el procedimiento (por complicaciones infecciosas u otras) de forma significativa (32%vs 13%; $p=0,002$).
- C. **Lu et al**(198): estudio retrospectivo realizado sobre 759 ureteroscopias flexibles (2012-2018), 43 de las cuales desarrollaron sepsis urinaria tras el procedimiento (5,7%). Los factores identificados por el análisis multivariante, además del cultivo preoperatorio positivo, obtuvo al índice albúmina-globulina como factores de riesgo asociados de forma independiente al desarrollo de sepsis urinaria.
- D. **Qi-Dong Xia et al** (199): estudio retrospectivo realizado sobre 910 procedimientos para el tratamiento de litiasis ureterales proximales (412 ureteroscopias flexibles y 498 nefrolitotomía percutánea) que buscaba evaluar el mejor acceso para los pacientes con estas litiasis y un cultivo de micción media preoperatorio positivo. La sepsis postoperatoria fue menor en el grupo de nefrolitotomía percutánea (3,8% vs 6,6%; $p<0,01$). El análisis multivariante mostró a la ureteroscopia flexible, el índice albúmina-globulina y el tiempo operatorio como factores asociados de forma independiente al desarrollo de sepsis urinaria.
- E. **Southern et al**(200): estudio retrospectivo realizado sobre 3.298 ureteroscopias realizadas para el tratamiento de la litiasis (2008-2016), unicéntrico, 229 de las cuales (6,9%) desarrollaron sepsis urinaria según criterios Sepsis-2. En análisis univariante fue positivo para un elevado número de las variables estudiadas, dado el tamaño muestral del estudio. El análisis multivariante identificó al sexo femenino, el tiempo quirúrgico y el cultivo preoperatorio positivo como los factores independientemente asociados al desarrollo de sepsis.
- F. **Yoshida et al**(195): estudio prospectivo que evaluó 224 ureteroscopias (marzo 2015-diciembre 2017), 23 de las cuales (10,3%) desarrollaron sepsis siguiendo

los criterios de sepsis-2 en el primer mes tras la intervención. El análisis multivariante mostró al sexo femenino, la composición de estruvita y el urocultivo preoperatorio positivo como los factores asociados de forma independiente al desarrollo de sepsis.

1.6. MODELOS PREDICTIVOS EN UROLOGÍA

Un modelo predictivo es un proceso matemático que forma parte del análisis predictivo (201). Se utiliza para predecir eventos o resultados futuros mediante el análisis de tendencias y patrones extraídos de un conjunto de datos históricos y actuales (202). Este tipo de análisis se utiliza en múltiples facetas de la sociedad con objetivos muy variados, desde predecir la próxima compra de un cliente minorista, la probabilidad de clicar en un anuncio por internet y realizar la compra del producto anunciado, valorar el riesgo crediticio de un potencial préstamo hipotecario, predecir las audiencias televisivas de un programa de televisión y otras muchas facetas de nuestra realidad (203).

1.6.1. Tipos de modelos predictivos

Los modelos predictivos pueden agruparse en 3 categorías (203):

- **Modelos deterministas:** el resultado predictivo está determinado solo por las condiciones iniciales y los valores de los datos de entrada introducidos en el modelo. De esta manera, un conjunto de datos de entrada al modelo producirá siempre el mismo resultado, no habiendo aleatoriedad en el comportamiento evaluado. Un ejemplo de este modelo predictivo es la Cantidad Económica de Pedido (más conocido por sus siglas en inglés, EOQ) que se utiliza para el control de inventarios de una empresa, desarrollado por Ford Whitman Harris en 1913 (204). En medicina existen algunos modelos deterministas, especialmente en técnicas diagnósticas, como es el modelo determinista que intenta predecir el árbol bronquial humano en base a imágenes de tomografía computarizada de alta resolución (205).
- **Modelos estadísticos:** se trata de un modelo predictivo donde unos, varios o todos los datos de entrada al modelo tienen cierta aleatoriedad, descrita como una distribución de probabilidad. De esta manera el resultado predictivo del modelo se obtiene ejecutando el modelo un gran número de veces introduciendo un valor de entrada muestreado de la distribución de probabilidad de datos de entrada. Por ello un conjunto inicial de datos no producirá siempre el mismo resultado del modelo, presentando el modelo un cierto grado de incertidumbre (206). Se trata del tipo de modelo predictivo más utilizado en medicina puesto que la mayoría de las variables clínicas presentan aleatoriedad y se pueden describir mediante una distribución de probabilidad (207).
- **Modelos de redes neuronales:** se trata de un modelo predictivo basado en la forma en la que el cerebro humano procesa la información (208). Funciona simulando una gran cantidad de unidades de procesamiento interconectadas dispuestas en capas. Hay tres partes en una red neuronal: una capa de entrada, una o más capas ocultas y una capa de salida. Las unidades están conectadas con distintas fuerzas o pesos de conexión (209). Los datos de entrada se presentan en la primera capa y los valores se propagan desde cada neurona a cada neurona en la siguiente capa, entregando un resultado desde la capa de salida. La red aprende examinando registros individuales, generando

una predicción para cada registro y haciendo ajustes a los pesos cada vez que hace una predicción incorrecta. Este proceso se repite muchas veces y la red continúa mejorando sus predicciones hasta que se cumplen uno o más de los criterios de detención. Inicialmente, todos los pesos son aleatorios, y las respuestas que salen de la red probablemente no tengan sentido. La red aprende a través del entrenamiento (210)

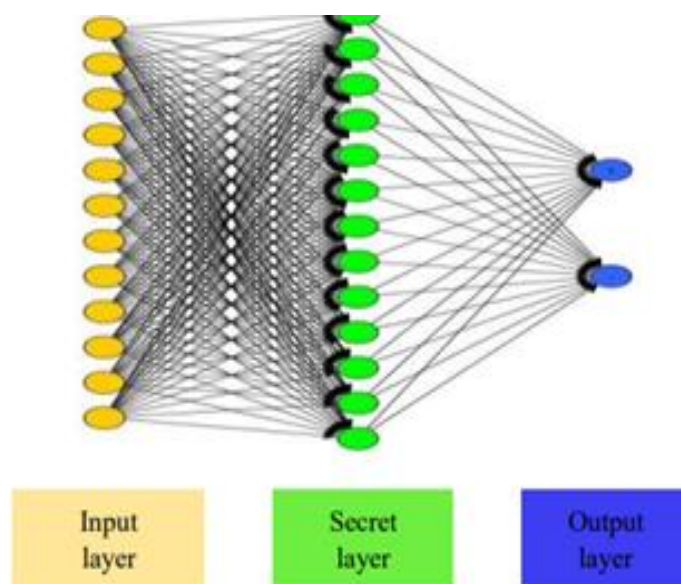


Figura 10. Funcionamiento de un modelo neural según Patel JL, Goyal RK. Applications of artificial neural networks in medical science. Curr Clin Pharmacol. 2007 Sep;2(3):217–26.(210)

Este tipo de modelo se utiliza en múltiples campos de la medicina, y dado el desarrollo del Big data y la mejora de los sistemas de procesamiento de información, permite una adaptación continua del modelo a los datos complejos e inestables de la información clínica. Un ejemplo aplicado es el modelo predictivo de enfermedad coronaria de Atkov (211).

1.6.2 Modelos predictivos en Urología

En el campo de la Urología se han desarrollado multitud de modelos predictivos, habitualmente modelos estadísticos, especialmente en el campo de la Uroncología:

- Cáncer de próstata: el primer modelo fue desarrollado por la universidad de Stanford en 1988 (212) con el objetivo de estimar el riesgo de invasión linfática en base al score de Gleason. En 1993 Partin (213) mejoró la herramienta introduciendo el estadio clínico y las cifras de PSA a modelo predictivo, estableciendo además que estas tres variables predecían mejor el resultado tras la prostatectomía que cada una de ellas por separado. Posteriormente se han seguido desarrollando estas herramientas para otros aspectos del cáncer de próstata, incluyendo la creación de nomogramas, útiles para aspectos concretos de la práctica diaria. En este sentido destacaron en inicio el nomograma de Walz (214) para estimar la esperanza de vida a 10 años en varones con

cáncer de próstata y el nomograma de Nam (215) en la evaluación del riesgo de cáncer de próstata.

El nomograma de Walz se desarrolló sobre la base de pacientes con cáncer de próstata del Quebec Health Plan, seleccionando una cohorte de 9.131 varones en un periodo de 11 años del que extrajeron un nomograma que utilizaba como datos de entrada la edad del paciente, el índice de comorbilidad de Charlson y el tipo de tratamiento local planeado sobre la próstata para predecir la supervivencia, con un 85% de precisión en la predicción estimada por el modelo (214).

El nomograma de Nam se diseñó por su parte para predecir el riesgo de cáncer de próstata en los varones que iban a comenzar un programa de screening mediante PSA. El modelo lo desarrollaron sobre una población de 3108 varones referidos a un centro de Toronto por presentar cifras de PSA >4ng/mL o tacto rectal sospechoso.

Identificaron aquellos pacientes que tenían cáncer de próstata (42% de evaluados) y, mediante un análisis multivariante identificaron que: edad, etnia, antecedentes familiares, clínica miccional, PSA total, ratio PSA total/PSA libre y tacto rectal se comportaron como variables independientemente asociadas al resultado positivo de la biopsia. Con estos datos desarrollaron un nomograma con un área bajo la curva ROC de 0,74 para predecir cáncer de próstata y 0,77 para predecir cáncer de próstata Gleason ≥ 7 (215).

El interés progresivo por los modelos predictivos ha hecho que, a día de hoy, se disponga de múltiples modelos que abarcan diferentes fases del cáncer de próstata: desde el riesgo pretest de tener cáncer de próstata a aspectos tan importantes como la predicción de afectación ganglionar (y con ello el balance beneficio-riesgo de realizar linfadenectomía iliobuturtriz), la recurrencia bioquímica, la respuesta a prostatectomía o radioterapia, la morbilidad terapéutica y por el propio cáncer de próstata, muerte específica por cáncer de próstata y calidad de vida del paciente. Se trata posiblemente de la patología urológica con mayor volumen de modelos predictivos desarrollados (216).

- Cáncer de riñón: en el campo de la oncología renal se han desarrollado modelos predictivos del riesgo de evolución desfavorable en base a factores clínicos, patológicos y marcadores (217). En el aspecto quirúrgico existen modelos predictivos, como el PADUA, diseñados para predecir el riesgo de complicaciones quirúrgicas y médicas tras una cirugía conservadora de nefronas (218).
- Cáncer de vejiga: el tumor de vejiga, por su elevada prevalencia y la necesidad de seguimiento estrecho ha focalizado los esfuerzos predictivos en estimar el riesgo de recurrencia y progresión de los tumores no músculo-invasivos, donde se aplican modelos como los desarrollados por la European Organization for Research and Treatment of Cancer (219) o el Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (220), sometidos posteriormente a estudios de validación externa. Existen modelos para la predicción preoperatoria de los resultados anatomopatológicos y complicaciones potenciales de un paciente candidato a cistectomía radical (221) así como para estimar el riesgo de recurrencia y supervivencia tras la cistectomía (222). El creciente desarrollo de los tratamientos sistémicos en este campo han supuesto igualmente una creciente publicación de modelos predictivos de respuesta, como el modelo de Seiler de respuesta a quimioterapia neoadyuvante en base a los subtipos moleculares (223).

En el campo de la litiasis urinaria, el desarrollo de modelos predictivos es más reciente y cuenta con menos estudios publicados en la literatura, elaborados sobre un conjunto menor de pacientes (224). Los modelos predictivos en la Endourología se han centrado especialmente en las tasas libre de litiasis después de:

- Litotricia extracorpórea: existen al menos 8 modelos publicados en este campo, 5 de ellos modelos predictivos de redes neuronales (225). Un ejemplo es el modelo desarrollado por el grupo de Chungnam. Este modelo se desarrolló sobre 358 pacientes sometidos a litotricia extracorpórea entre 2015 y 2018, obteniendo un modelo predictivo en base a características clínicas de la litiasis con AUC de 0,84 para predecir al paciente libre de litiasis tras una o varias sesiones de litotricia. El modelo redujo levemente su precisión al estimar el paciente libre de litiasis tras una sesión (AUC= 0,77) (226).
- Ureteroscopia: en la ureteroscopia semirrígida destaca el modelo de Kim (227) que estima la probabilidad de éxito en base a parámetros extraídos de la imagen de TAC como el diámetro o la localización estimada, obteniendo un área bajo la curva de 0,82.
- Nefrolitotomía percutánea: el modelo predictivo de la CROES (Clinical Research Office of Endourological Society) (228) y el score de Guy (229) presentan un área bajo la curva de 0,6-0,65 para la tasa libre de litiasis tras el procedimiento. Recientemente, el grupo de Shiraz, Irán, ha desarrollado un modelo predictivo de redes neuronales con AUC para predecir tasa libre de litiasis sensiblemente superior, de 0,91, si bien carece aún de validación externa (230).

1.6.3 Modelos predictivos de sepsis tras ureteroscopia

En el momento en que nuestro estudio fue desarrollado, no se había publicado un modelo predictivo del riesgo de sepsis tras ureteroscopia. En 2021 (posterior al diseño y desarrollo de nuestro estudio) se publicaron 2 modelos predictivos de sepsis en el tratamiento de la litiasis:

- El modelo predictivo de Tang para el riesgo de desarrollar síndrome de respuesta inflamatoria sistémica tras una NLPC (231). En base a 758 pacientes sometidos a NLPC entre enero de 2016 y diciembre de 2020, de forma retrospectiva se desarrolló un análisis multivariante que identificó 5 factores independientes: urocultivo preoperatorio positivo, género femenino, diabetes mellitus, STONE score y ratio linfocitos-neutrófilos. Con ello establecieron un modelo con AUC para SIRS y sepsis de 0,78.
- El modelo predictivo de Pietropaolo para el riesgo de sepsis tras ureteroscopia (232). Se trata de un estudio retrospectivo, que enfrentó 57 pacientes que desarrollaron sepsis con 57 pacientes que no la desarrollaron tras la ureteroscopia de 9 centros europeos. Se sometió a un paquete de algoritmos de bosque aleatorio (más conocido por su término en inglés, *“random forests model”*) para elaborar un modelo predictivo de redes neuronales con AUC para sepsis de 0,89.

2. JUSTIFICACIÓN

La litiasis urinaria es una patología frecuente en la población general y, para su resolución, la ureteroscopia es una de las técnicas más frecuentemente utilizadas en el abordaje intervencionista de esta patología, cuando se encuentra indicado. La sepsis urinaria es la complicación más importante tras la ureteroscopia, tanto por su implicación pronóstica como por los costes asociados a su tratamiento. Así, de los 72 casos de muerte descritos en la literatura, 42 se deben a sepsis urinaria (58%), tal y como describe Somani et al. en una reciente revisión de los factores predictores de mortalidad tras ureterorrenoscopia. El manejo de la sepsis requiere, como se ha reseñado, un diagnóstico de presunción rápido e iniciar de forma precoz su manejo terapéutico. Por este motivo, la elaboración de un modelo predictivo que evalúe el riesgo de desarrollar sepsis urinaria tras la ureterorrenoscopia permite orientar a qué pacientes se les debe prestar una mayor monitorización postoperatoria precoz y busca acelerar la detección y manejo terapéutico de los pacientes con sepsis tras ureteroscopia. De los diferentes factores estudiados en la literatura como factores asociados a sepsis, la mayoría son factores ya presentes en el momento de la programación de la cirugía, por lo que un modelo con buena capacidad predictiva nos ayudaría a dicotomizar entre los pacientes con alto riesgo de sepsis (que requieren monitorización y detección precoz de la misma) y aquellos con bajo riesgo de sepsis (que podrían ser intervenidos en régimen ambulatorio o de corta estancia).

3. HIPÓTESIS

En el estudio, se propone como hipótesis de trabajo que los pacientes que desarrollan sepsis tras una ureteroscopia presentan una serie de factores asociados que predisponen a la aparición de esta complicación. Dichos factores pueden ser identificados y, en base a ello, se puede proponer un modelo predictivo.

4. OBJETIVOS

Principales:

- Identificar los factores asociados al desarrollo de sepsis tras ureteroscopia.
- Elaborar en base a estos factores un modelo predictivo que nos permita calcular la probabilidad de cada paciente de desarrollar esta complicación.
- Evaluar la reproducibilidad del modelo mediante su aplicación a una muestra distinta a la de su desarrollo con el objetivo de asegurar su validez interna.

Secundarios:

- Evaluar las características clínicas de la sepsis urinaria tras ureteroscopia
- Explorar el perfil microbiológico de la sepsis urinaria tras ureteroscopia, orientando el tratamiento empírico a aplicar.
- Elaborar un nomograma del modelo predictivo que facilite su aplicación

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

5.1.1 Diseño general

El estudio se realizó en dos fases consecutivas:

1ª Fase: Desarrollo de un modelo predictivo

Se procedió a la identificación de los factores asociados de forma independiente al desarrollo de sepsis urinaria tras la realización de una ureteroscopia para el tratamiento de la litiasis. Con la identificación de estos factores se formula un modelo predictivo y se evalúa su calibración y discriminación.

2ª Fase: Validación del modelo predictivo

En una cohorte de pacientes sometidos a ureteroscopia para el tratamiento de la litiasis, distinta a la de su desarrollo, se procede a la validación del modelo predictivo. Se evalúan las diferencias entre los grupos de desarrollo y validación del modelo. Finalmente, se propone un nomograma como forma de aplicación práctica de nuestro modelo predictivo.

5.1.2. Aspectos éticos

Hoja de información y consentimiento informado

El estudio se llevó a cabo de acuerdo a las recomendaciones para estudios de investigación en seres humanos, siguiendo las Normas de Buena Práctica Clínica y la Declaración de Helsinki, última revisión Brasil (2013) y en la actual Legislación Española en materia de proyectos de investigación (Ley 14/2007 que regula la investigación biomédica). Ambos documentos se especifican en el *Apéndice A y B*.

En la primera fase del estudio (desarrollo de un modelo predictivo) se eximió de la necesidad de consentimiento informado por su diseño retrospectivo, previa autorización del Comité de Ética e Investigación Clínica del centro (CEIC).

En la segunda fase del estudio (validación del modelo predictivo) todos los participantes antes de iniciar el estudio fueron informados y firmaron su consentimiento por escrito para su inclusión. Igualmente, al participante se le entregó una copia de esta hoja de información. Los consentimientos fueron recogidos y custodiados por el investigador principal del estudio.

Confidencialidad de datos

La información obtenida y difundida por la puesta en marcha del presente estudio fue considerada confidencial y tratada en todo momento como tal. Los sujetos del estudio se identificaron con un código numérico. Sólo aquellos datos de la historia clínica que estaban relacionados con el estudio fueron objeto de comprobación. Esta comprobación se llevó a cabo únicamente por el Investigador Principal (IP), responsable de garantizar la confidencialidad de todos los datos de las historias clínicas pertenecientes a los sujetos participantes en el estudio. Los datos recogidos para el estudio se identificaron mediante un código y sólo el investigador principal/colaboradores pudo relacionar dichos datos con la historia clínica. El tratamiento de los datos se hizo con las medidas de seguridad establecidas en cumplimiento de la normativa de la Unión Europea en materia de Protección de Datos

de Carácter Personal 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD) así como la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

Financiación

Este estudio no recibió financiación específica y fue promovido por el Servicio de Urología del Hospital Universitario Ramón y Cajal (HURyC).

Investigadores

Los investigadores de este estudio fueron:

- Investigadores principales: David Esteban Díaz Pérez/Inés María Laso García.
- Investigadores colaboradores: Francisco Javier Burgos Revilla, Victoria Gómez Dos Santos, Fernando Arias Funez; Gema Duque Ruiz.

Plan de trabajo

Los investigadores se atuvieron a las normas de Buena Práctica Clínica y siguieron los procedimientos normalizados de trabajo del Servicio de Urología. Toda la información recogida durante la realización del estudio en los documentos fuente se anotó directamente en una hoja Excel de recogida de datos (en archivo adjunto) y que se mantuvo en la más estricta confidencialidad, a las que sólo tuvieron acceso los investigadores que participaron en el estudio, el CEIC y las autoridades competentes.

5.1.3. Primera fase: desarrollo del modelo predictivo

5.1.3.1. Población a estudio

La población estudiada son hombres y mujeres mayores de 18 años de edad que fueron sometidos a ureteroscopia para el tratamiento de la litiasis en el servicio de Urología del HURyC. Los pacientes que podían ser tratados en este centro son los determinados por la Ley 6/2009 de 16 de noviembre (BOCM número 274 de 18 de noviembre) de Libertad de Elección en la Sanidad de Madrid que modifica la Ley 12/2001 de 21 de diciembre y organiza el territorio de la Comunidad de Madrid en un Área Sanitaria única, esto es:

Pacientes pertenecientes al Área Noreste de Madrid (San Blas, Hortaleza, Ciudad Lineal y Barajas).

Aquellas personas que ejerzan su opción de libre elección sobre alguno o todos sus servicios.

La población del área sanitaria comprende 604.022 personas, cuya pirámide poblacional es la descrita en la memoria del HURyC.

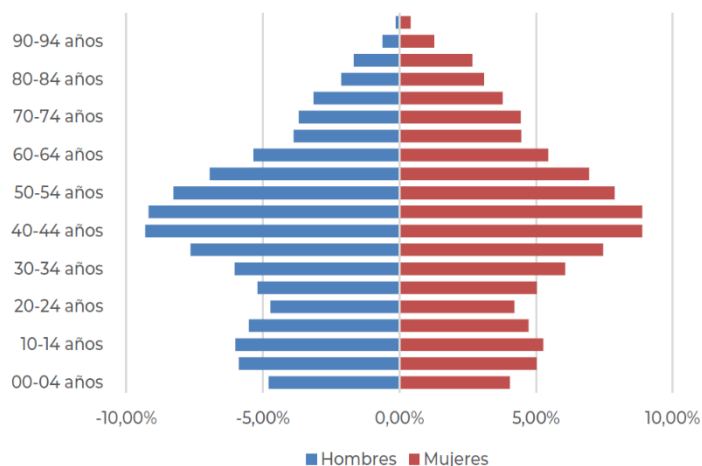


Figura 11. Pirámide poblacional del área sanitaria HURyC. Extraída de la Memoria anual del Hospital, año 2020.

5.1.3.2. Diseño

Para el propósito del estudio se utilizó un diseño de cohortes observacional retrospectivo incluyendo a pacientes sometidos a ureteroscopia para el tratamiento de la litiasis entre enero de 2010 y diciembre de 2017.

Se identificó como variable resultado principal el desarrollo de sepsis urinaria en los primeros 30 días tras la realización del procedimiento.

5.1.3.3. Selección de pacientes

En la selección de pacientes se incluyeron de forma sucesiva las ureteroscopias realizadas como primera escala terapéutica de la litiasis, tras fracaso de LEOC, que desarrollaron calle litiásica tras LEOC y tras fracaso de ureteroscopia previa.

Se consideraron criterio de exclusión:

- la combinación de ureteroscopia con NLPC (cirugía combinada).
- la realización concomitante de resección transuretral de próstata o vejiga.
- las ureteroscopias realizadas en trasplantado renal o con ureterostomía (cutánea, Bricker, continentes).

5.1.3.4. Autorización por el CEIC del centro

El estudio fue evaluado y autorizado por el CEIC del HURyC el 8 de marzo de 2019 bajo el código de estudio 018/19, tal y como se adjunta en el *Apéndice C*.

5.1.3.5 Protocolo de trabajo

El estudio se desarrolló siguiendo el orden y la metodología subsiguiente:

1. Identificación, mediante el registro quirúrgico del hospital, de todos los pacientes mayores de 18 años sometidos a ureteroscopia para el tratamiento de la litiasis entre enero de 2010 y diciembre de 2017 que cumplieran los criterios de inclusión y no cumplieran los criterios de exclusión.
2. Recopilación, mediante su historia clínica, de los datos de la historia clínica, así como los datos de laboratorio (general y microbiología) y radiológicos relativos

a las variables incluidas en el estudio, registrándolas en una hoja Excel bajo código numérico para salvaguardar el anonimato del paciente, siguiendo la hoja de registro de variables especificada en el *Apéndice D*. Como el estudio no suponía un cambio en la práctica clínica habitual ni la realización de pruebas complementarias adicionales a los pacientes, así como su carácter retrospectivo se solicitó y aprobó por el CEIC del HURyC la exención de obtener el consentimiento informado.

3. Análisis estadístico y obtención de resultados del estudio.

5.1.4. Segunda fase: validación del modelo predictivo

5.1.4.1 Población a estudio

El estudio se desarrolló sobre la misma base poblacional de hombres y mujeres mayores de 18 años de edad que fueron sometidos a ureteroscopia para el tratamiento de la litiasis en el servicio de Urología del HURyC.

5.1.4.2. Diseño

Se utilizó un diseño de cohortes no aleatorizado prospectivo incluyendo a pacientes sometidos a ureteroscopia para el tratamiento de la litiasis entre mayo de 2019 y diciembre de 2020.

Se identificó como variable resultado principal el desarrollo de sepsis urinaria en los primeros 30 días tras la realización del procedimiento.

5.1.4.3. Selección de pacientes

La selección de pacientes se realizó de forma consecutiva, incluyendo a todos los pacientes que se fueran a someter a una ureteroscopia para el tratamiento de la patología litiásica siguiendo las indicaciones descritas por las guías de práctica clínica de la EAU y que cumplieran todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

Los criterios de inclusión fueron:

- ✓ Mayores de 18 años.
- ✓ Que presentasen litiasis renoureteral susceptibles de tratamiento mediante ureteroscopia.
- ✓ Pacientes subsidiarios de ser sometidos a un procedimiento de anestesia regional/general.
- ✓ Pacientes que hayan firmado el consentimiento informado y presenten disposición para acudir a las citas de revisión.

Los criterios de exclusión fueron:

- ✓ Tratamiento combinado con NLPC, tratamiento de litiasis en trasplante renal, pacientes con Ureteroileostomía cutánea tipo Bricker u otra derivación urinaria o realización de otro procedimiento endoscópico conjunto a la ureteroscopia (resección transuretral de próstata o vejiga...).
- ✓ Pacientes que no firmasen el consentimiento informado.
- ✓ Pacientes con contraindicación para ser sometidos a anestesia general/raquídea.

5.1.4.4. Autorización por el CEIC del centro

El estudio fue evaluado y autorizado por el CEIC del HURyC el 10 de mayo de 2019 bajo el código de estudio 083/19, tal y como se adjunta en el *Apéndice E*.

5.1.4.5. Protocolo de trabajo

La secuencia aplicada sobre los pacientes candidatos a ureteroscopia para el tratamiento de la litiasis fue la siguiente:

1. Diagnóstico: Los pacientes con antecedentes de patología litiásica en seguimiento o bien con primer episodio o sucesivo de cólico renoureteral se les realizó ecografía, radiografía de abdomen o TC sin contraste siguiendo las indicaciones de las guías de práctica clínica de la EAU para el diagnóstico de la litiasis actual. Con ello se caracterizó la litiasis y se realizó la elección de la indicación terapéutica más apropiada para sus circunstancias, tal y como es práctica habitual en nuestro servicio.
2. Información y consentimiento informado (*Apéndice F*): los pacientes recibieron la información adecuada y se les respondió todas sus preguntas acerca de su participación en este estudio clínico. Tras firmar el debido consentimiento informado se comprobó que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión, momento en que se incluyeron en el estudio.
3. Antes del tratamiento: en la consulta se recogieron datos relacionados con el debut clínico de la litiasis, el tratamiento antibiótico aplicado y la derivación de la vía urinaria en el episodio agudo. A todos los pacientes se le realizó un UC previo a la realización del procedimiento, tal y como se indica en la guía de práctica clínica de la EAU. El paciente ingresó el día antes (si no ha tenido evaluación preanestésica) o el propio día de la intervención. Se le aplicó la profilaxis antibiótica habitual.
4. Realización del procedimiento: los pacientes se sometieron a ureteroscopia siguiendo la técnica descrita el apartado correspondiente.
5. Seguimiento para la detección de la variable dependiente: todos los pacientes a los que se les realizó una ureteroscopia fueron instruidos para acudir a Urgencias en caso de desarrollar fiebre u otra sintomatología aguda, así como el desarrolló un programa de vigilancia de la sepsis postoperatoria inmediata mediante su identificación precoz en las primeras 24 horas tras la intervención.
6. Registro de todas las variables incluidas en el estudio, registrándolas en una hoja Excel bajo código numérico para salvaguardar el anonimato del paciente, siguiendo la hoja de registro de variables especificada en el *Apéndice G*.
7. Análisis estadístico y obtención de resultados del estudio.

5.2. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO

5.2.1. Criterios de sepsis

La sepsis se definió y categorizó utilizando los criterios del Consenso Internacional de Sepsis-2, vigentes en el primer año incluido en el estudio (2010) (159).

Sepsis	Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ + 1 de los siguientes criterios: - frecuencia cardiaca > 90 latidos/minuto - frecuencia respiratoria > 12 /minuto - cifra de leucocitos > 12.000 o < 4.000
Sepsis Grave	Sepsis + Hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg o disminución de más de 40 mmHg en ausencia de otra causa de hipotensión) o Datos de disfunción orgánica: - hipoxemia con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ - oliguria $< 0,5$ mg/dL - alteración de la coagulación con $\text{INR} > 1,5$ - índice de tromboplastina > 60 segundos - plaquetas < 100.000 - bilirrubina > 4 mg/dL
Shock séptico	Sepsis grave que persiste a pesar de la administración de líquidos o que requieren fármacos vasoactivos para mantener la presión arterial

Tabla 2. Criterios sepsis, sepsis grave y shock séptico según Consenso Internacional de Sepsis-2 (159).

El diagnóstico de sepsis requirió además descartar otras causas potenciales de sepsis que no fueran la urinaria. Además, en los pacientes incluidos desde la pandemia de SARS-COV2 se requirió de una PCR negativa para este virus. Los pacientes con sepsis grave o shock séptico fueron valorados por medicina intensiva/anestesiología, tras lo que ingresaron en la unidad de cuidados intensivos para su monitorización y soporte hemodinámico.

5.2.2. Identificación del evento sepsis

El desarrollo de sepsis tras un procedimiento de ureteroscopia es la variable dependiente sobre la que se realizaron las comparaciones del estudio. En el estudio se incluyeron aquellos eventos de sepsis desarrollados en los primeros 30 días tras el procedimiento.

En la parte 1 (desarrollo del modelo predictivo), por su carácter retrospectivo, se aplicaron los criterios de Sepsis-2 a los eventos de sepsis identificados en los primeros 30 días tras la ureteroscopia, tal y como se encuentra registrado en

sus respectivas historias clínicas de hospitalización, urgencias y consultas externas. Se diferenció la infección del tracto urinario de la sepsis urinaria mediante la aplicación de los criterios correspondientes a la presencia de fiebre (frecuencia cardíaca > 90 latidos/minuto, frecuencia respiratoria > 12/minuto, cifra de leucocitos > 12.000 o < 4.000).

En la parte 2 (validación del modelo predictivo), por su carácter prospectivo, se desarrolló un programa de vigilancia de la sepsis postoperatoria mediante su identificación precoz en las primeras 24 horas tras la intervención (tiempo de ingreso habitual tras la ureteroscopia) o a su llegada a urgencias cuando esta se produjo tras el alta hospitalaria postquirúrgica. Se aplicaron los criterios de Sepsis-2, en consonancia a su aplicación durante el desarrollo del modelo. El modelo de seguimiento del paciente siguió el esquema especificado en el protocolo de diseño del estudio prospectivo presentado y aprobado por el CEIC del centro hospitalario:

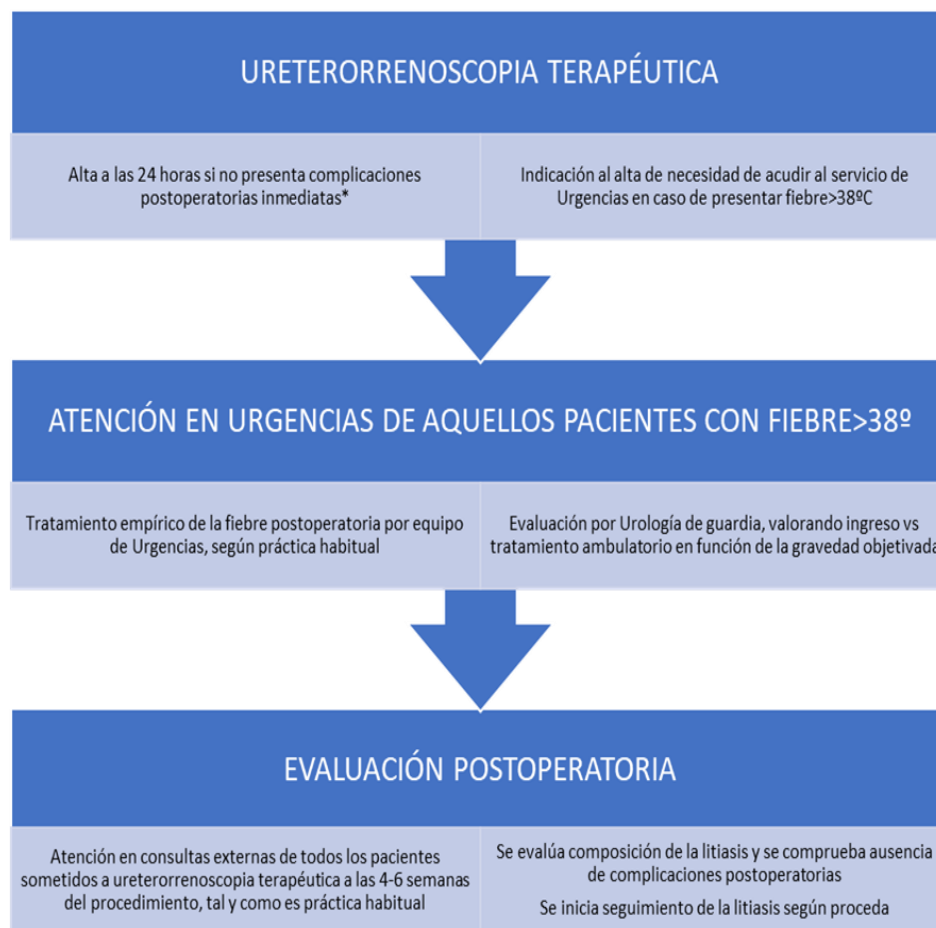


Figura 12: esquema de seguimiento de la variable sepsis en el estudio prospectivo.

5.2.3. Variables recogidas en el estudio

Las variables recogidas en el estudio, mediante el uso de historia clínica, informes de urgencia, microbiología, laboratorio y demás fuentes clínicas

utilizadas, así como su codificación en la base de datos se especifica en los *Apéndices D y G*.

5.2.4. Definición de variables

- Identidad: se protegió la identidad del paciente mediante asignación consecutiva de un código numérico en el momento de su inclusión en el estudio:
 - Estudio retrospectivo: tras su identificación como paciente sometido a ureteroscopia.
 - Estudio prospectivo: tras la firma del consentimiento informado de inclusión en el estudio por parte del paciente.
- Sexo: se categorizó en hombre o mujer, utilizando la asignación de género recogida en su pestaña de identificación clínica.
- Edad: se calculó de forma automática durante el análisis estadístico restando la fecha de realización de la ureteroscopia a la fecha de nacimiento del paciente. Se expresa en años.
- UC: se recogió el resultado del cultivo de orina preoperatorio realizado en los 30 días previos al procedimiento de ureteroscopia. El cultivo de orina se realizó en 2 medios (225):
 - Medio selectivo: agar MacConkey o eosina-azul de metileno, donde se identificaron las Enterobacteriaceae y los bacilos gram negativos no fermentadores.
 - Medio agar sangre: donde se identificaron los gram positivos y levaduras.

El resultado del UC se categorizó de forma dicotómica en positivo o negativo. Se consideró positivo por parte del laboratorio la presencia de >100.000 unidades formadoras de colonias en el cultivo de micción media (233).

Se recogió el microorganismo identificado en el UC según la nomenclatura género-especie utilizada de forma internacional (234). Se recogió el resultado del antibiograma realizado en el laboratorio de microbiología, mediante la determinación de la concentración mínima inhibitoria y su ajuste a los valores predeterminados para cada antibiótico (235).

Aquellos pacientes con un cultivo de orina positivo fueron tratados con antibioterapia oral orientada por el antibiograma durante 5 a 7 días antes de la intervención.

- Debut clínico de la litiasis: la presencia de síntomas en el momento en que el paciente fue valorado e incluido para la realización de una ureteroscopia se evaluó recurriendo a los datos presentes en su historia clínica. Se clasificó esta variable en 3 categorías:
 - Asintomático

Síntomas de cólico renoureteral sin fiebre o infección del tracto urinario recurrente

Síntomas de fiebre o infección del tracto urinario activa

De la misma manera se recogió la necesidad de utilización de antibioterapia durante el debut clínico y la derivación urinaria mediante colocación de catéter ureteral doble J o nefrostomía percutánea.

- Comorbilidad previa al procedimiento: se recogieron las comorbilidades del paciente en el momento de realización de la ureteroscopia, calculando el índice de comorbilidad modificado de Charlson (236).
Asimismo, se recogieron por separado un grupo de comorbilidades, presentes en el momento de realización de la ureteroscopia, potencialmente relacionadas con el desarrollo de sepsis tras la misma:
 - Diabetes mellitus: definida según los criterios de la American Diabetes Association 2010 (237).
 - Enfermedad renal crónica (ERC): definida como la presencia de una tasa de filtrado glomerular $<60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ durante más de 3 meses.
 - Inmunodeficiencias: presencia de inmunodeficiencias primarias o secundarias según criterios de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID) (238).
 - Disfunción de vaciado vesical: bajo esta categoría se recogieron los pacientes con hipertrofia benigna de próstata, patología del detrusor o cuello vesical conocida en el momento de la ureteroscopia (239).
 - Portador de sonda vesical: presencia de sonda vesical en el momento de realización de la ureteroscopia.
- Características de la litiasis tratada: se realizó una evaluación de las litiasis sometidas a ureteroscopia, mediante el estudio de las pruebas diagnósticas preoperatorias, fundamentalmente TAC y ecografía, recogiendo como variables:
 - Su localización: se clasificó en litiasis ureterales (por debajo de la pelvis renal hasta el meato ureteral) y renales (pelvis renal, grupos caliciales).
 - Su número: agrupado en litiasis únicas y litiasis múltiples.
 - Carga litiásica: definida multiplicando el diámetro longitudinal por el transversal de la litiasis. En litiasis múltiple se definió como la suma del área de cada litiasis (240). Se expresa en mm^2 .
- Procedimiento de ureteroscopia: la realización de una ureteroscopia para el tratamiento de la litiasis se registró mediante las variables:
 - Profilaxis antibiótica: se recogió el antibiótico utilizado durante la inducción anestésica, sean penicilinas o quinolonas. Se diferenció entre aquellos pacientes que solo recibieron

antibioterapia en la inducción de aquellos que habían recibido un tratamiento antibiótico prolongado prequirúrgico.

- Tipo de ureteroscopia: semirrígido o flexible. La ureteroscopia flexible incluyó, habitualmente, la realización previa de una ureteroscopia semirrígida para exploración del uréter.
- Lateralidad tratada: unilateral en caso de ureteroscopia centrada en una vía urinaria, o bilateral si se efectuó tratamiento sobre ambas vías.
- Técnica de tratamiento de la litiasis: se diferenciaron aquellos pacientes tratados mediante litofragmentación con láser holmium (no hay otras energías utilizadas durante el estudio) de aquellos en los que se procedió a extracción directa mecánica mediante pinza de cuerpo extraño o cesta de agarre.
- Tiempo quirúrgico: definido como el tiempo, en minutos, desde que se inicia el procedimiento endoscópico (mediante el uso de gel lubricante) hasta su finalización con la colocación de la sonda vesical.
- Uso de doble J postoperatorio: se registró el uso de doble J tras el procedimiento, diferenciando entre aquellos pacientes en los que se utilizó de forma preventiva durante 1-4 semanas de aquellos que no portaron doble J tras la ureteroscopia, muchos de los cuales llevaron catéter ureteral recto las primeras 24 horas tras la intervención, retirándose previamente al alta hospitalaria.

▪ Tras el procedimiento de ureteroscopia:

- Antibioterapia tras la ureteroscopia: se registró la utilización de antibióticos tras el procedimiento, así como su uso profiláctico tras el alta hospitalaria.
- Estancia hospitalaria: días de ingreso previo y posterior a la realización de la ureteroscopia terapéutica.
- Presencia de restos litíasicos: se definió como fragmento residual significativo la presencia de fragmentos mayores de 2mm en la prueba de imagen de control (ecografía, radiografía o TC) realizada a los 3 meses del procedimiento (141).

▪ Sepsis tras ureteroscopia: para el estudio de la variable dependiente de este trabajo se recogieron datos:

- Desarrollo de sepsis, definida por los criterios Sepsis-2 (159).
- Gravedad de la sepsis, diferenciando entre sepsis, sepsis grave y shock séptico (159).
- Tiempo de aparición de la sepsis con relación a la ureteroscopia, en días desde el procedimiento.
- Régimen del paciente al momento de presentar la sepsis, diferenciando entre aquellos que aún estaban ingresados respecto a aquellos que la desarrollaron en su domicilio.
- Evolución de la sepsis: se evaluó y diferenció los pacientes que presentaron una evolución favorable de la sepsis de aquellos

que empeoraron a sepsis grave/shock séptico o que tuvieron desenlace fatal.

- Manejo de los pacientes que desarrollaron sepsis en su domicilio: tras la reanimación inicial, se diferenció entre aquellos que continuaron tratamiento domiciliario de los que recibieron antibioterapia intravenosa con estancia hospitalaria.

5.3. MATERIAL Y ASPECTOS TÉCNICOS RELACIONADOS CON EL PROCEDIMIENTO DE URETEROSCOPIA

5.3.1. Ureteroscopios

Para el abordaje de litiasis ureterales o pélvicas si eran accesibles se utilizaron los ureteroscopios semirrígidos:

- 9,5-8CH de Storz®, de 43cm de longitud, con transmisión mediante fibra óptica y ángulo visual de 6º, 2 conexiones de irrigación en ángulo recto y canal de trabajo de 5Ch.

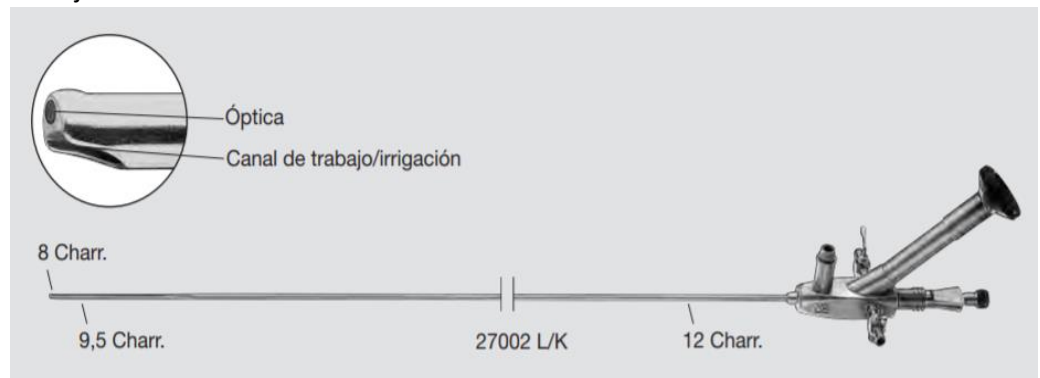


Figura 13. Ureteroscopio semirrígido Storz®. Imagen de catálogo del proveedor.

- 9,8-8,6CH de Olympus®, de 43cm de longitud, con transmisión mediante fibra óptica y ángulo visual de 7º, doble puente, 2 conexiones de irrigación en ángulo recto y canal de trabajo de 6,4CH.

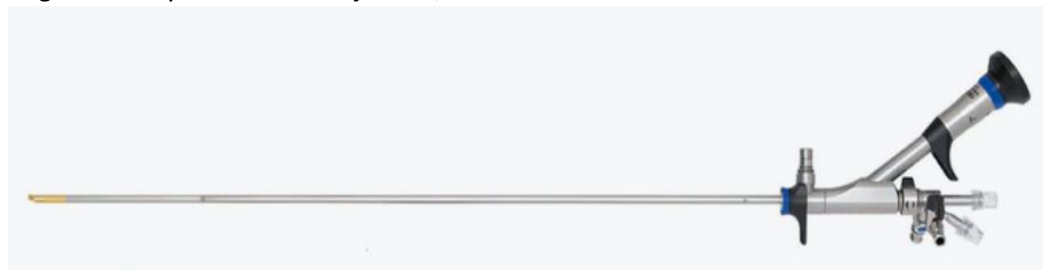


Figura 14. Ureteroscopio semirrígido Olympus®. Imagen de catálogo del proveedor.

Para el abordaje de las litiasis renales o aquellas ureterales donde no se logró acceder mediante el ureteroscopio semirrígido se utilizaron los ureteroscopios flexibles:

- URF-P5® (Olympus) de 70cm de longitud, con transmisión e imagen de fibra óptica, diámetro de 8,4CH (diámetro distal de 5,3CH) y canal de trabajo de 3,6CH, campo de visión de 90º, ángulo de visión de 0º y angulación up-down 180/270º.



Figura 15. Ureteroscopio flexible URF-P5® (Olympus®). Imagen de catálogo del proveedor.

- URF-P6® (Olympus) de 67cm de longitud, con transmisión e imagen de fibra óptica, diámetro de 8,4CH (diámetro distal de 7,95CH) y canal de trabajo de 3,6CH, campo de visión de 90º, ángulo de visión de 0º y angulación up-down 275/275º.



Figura 16. Ureteroscopio flexible URF-P6® (Olympus®). Imagen de catálogo del proveedor.

- Ureteroscopio flexible de un solo uso LithoVue® (Boston Scientific®), de 68cm de longitud, con transmisión mediante cable de video DVI e imagen digital, diámetro de 9,5CH (diámetro distal 7,7CH) y canal de trabajo de 3,6CH y angulación up-down de 270/270º.



Figura 17. Ureteroscopio flexible de un solo uso LithoVue® (Boston Scientific®). Imagen de catálogo del proveedor.

Para el uso de los ureteroscopios semirrígidos y los ureteroscopios reutilizables URF-P5 y P6 se requirió del uso de una columna de endoscopia, con fuente de luz, un cabezal de cámara conectado al ureteroscopio, entrada para el cabezal de cámara, procesador de imagen y pantalla de visualización de imagen.

El ureteroscopio flexible desechable LithoVue® dispone de cabezal de cámara integrado y tiene una estación de trabajo propia, con pantalla táctil, conexión y procesador de imagen incluidos.



Figura 18. Estación de trabajo LithoVue® (Boston Scientific®). Imagen de catálogo del proveedor.

5.3.2. Esterilización

Los ureteroscopios semirrígidos, así como el material quirúrgico reutilizable se sometió a esterilización con vapor de agua a 121º en la central de esterilización del hospital mediante el uso de autoclave en 5 pasos: calentamiento del agua, esterilización a 121º el tiempo establecido por el fabricante, despresurización, secado y enfriamiento. Tras su esterilización se procedió al empaquetado del material junto a un indicador químico (241).



Figura 19. Caja de sellado para ureteroscopios Storz®. Imagen de catálogo del proveedor.

Los ureteroscopios flexibles URF-P5 y URF-P6 se sometieron a esterilización química mediante el uso de ácido peracético con el sistema Steris 1E® (242). En él se somete, tras un lavado manual del instrumental para retirar restos macroscópicos y la realización de un test de fuga, a la esterilización del ureteroscopio flexible en un ciclo de 23 minutos utilizando un preparado comercial de la misma marca (S40® Sterilant Concentrate). Tras ello se transporta directamente al campo estéril para su uso (243).



Figura 20. Esterilizador químico Steris 1E®. Imagen de catálogo del proveedor.

El ureteroscopio desechable Lithovue® se encuentra estéril en su embalaje de presentación comercial y no se reutilizó tras el procedimiento.

5.3.3. Material quirúrgico accesorio

Antisepsia quirúrgica: se procedió a pintar el campo quirúrgico mediante el uso de povidona yodada o clorhexidina alcohólica al 2% según protocolo de antisepsia quirúrgica del HURyC ([referencia Rabi O. Darouiche 2010](#)).

Campo quirúrgico: se utilizó un campo quirúrgico preformado impermeable con bolsa de recogida de fluidos. Se utilizaron diferentes proveedores en las fechas del estudio. En otros casos se utilizaron combinaciones de paños y sábanas quirúrgicas ([referencia Jo C Dumville 2016](#)).



Figura 21. Campo quirúrgico preformado Molnlycke®. Imagen de catálogo del proveedor.

Material de hidratación y lubricación:

- Lubricante urológico: se utilizó lubricante estéril hidrosoluble con lidocaína para la cateterización uretral o como auxiliar en la manipulación endourológica.



Figura 22. Lubricante urológico Cathejell, Teleflex®. Imagen de catálogo del proveedor.

- Suero salino fisiológico 0,9%: se utilizó para la irrigación endoscópica, así como para la hidratación de todo el material hidrófilo utilizado (catéteres ureterales, guías, vainas de acceso ureteral...).



Figura 23. Bolsa de suero salino 0,9%, 3L, Grifols®. Imagen de catálogo del proveedor.

- Agua estéril: se utilizó para la repleción del balón de la sonda vesical

Material endoscópico auxiliar:

- Cistoscopio rígido: para la cateterización ureteral, colocación de guía de seguridad, realización de pielografía, así como retirada de doble J previo se utilizó un cistoscopio rígido 20CH junto a una óptica Hopkins de Karl Storz de 0, 30 o 70°.



Figura 24. Cistoscopio rígido con óptica 30° de Karl Storz®. Imagen de catálogo del proveedor.

- Pinzas de agarre para cistoscopio: auxiliares en la retirada del doble J.



Figura 25. Pinza de agarre flexible para cistoscopio rígido Olympus®. Imagen de catálogo del proveedor.

- Pinzas de agarre para ureteroscopia: para la extracción directa de la litiasis mediante ureteroscopia semirrígida.

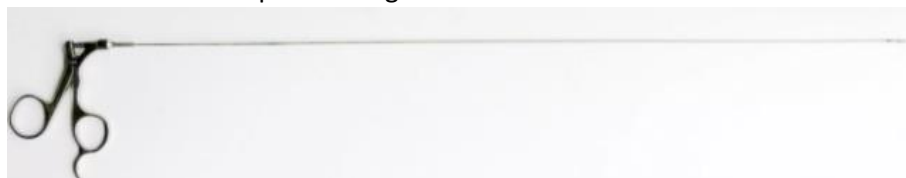


Figura 26. Pinza de agarre flexible para ureteroscopia semirrígida Olympus®. Imagen de catálogo del proveedor.

- Guías ureterales: se utilizaron fundamentalmente guías de politetrafluoroetileno (PTFE) con punta hidrófila de nitinol. Cuando fue necesario se recurrió a otro tipo de guías ureterales completamente hidrófilas de nitinol (Terumo®).

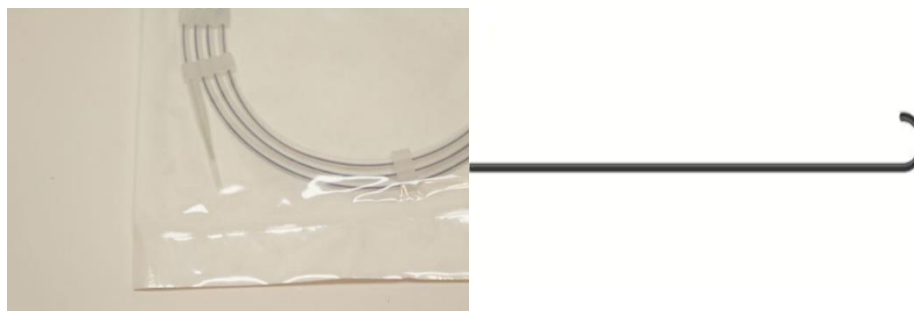


Figura 27. Guías ureterales PTFE con punta hidrófila de nitinol (Boston Scientific®) y serie Radiofocus Terumo®. Imágenes de catálogo de sendos proveedores.

- Catéteres ureterales rectos: se utilizaron catéteres de 4,5,6CH como material diagnóstico y de cateterización ureteral auxiliar. Asimismo, se utilizó como catéter transitorio cuando las características del procedimiento permitieron al cirujano no dejar doble J tras el mismo.

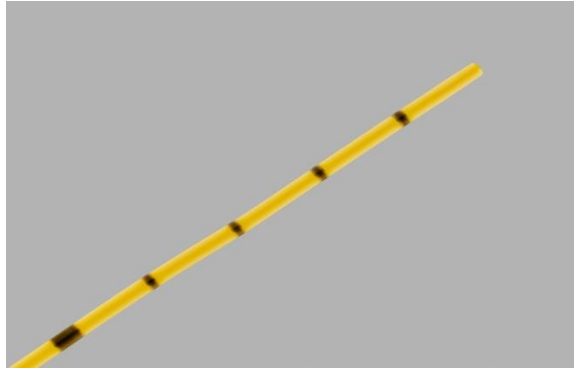


Figura 28. Catéter ureteral recto Cook®. Imagen de catálogo del proveedor.

- Catéter doble J: se utilizaron catéteres de diámetro y longitud variable, en función de las características que el cirujano consideró más apropiadas tras el procedimiento de ureteroscopia. El diámetro más utilizado fueron 6CH y la longitud osciló entre 26 y 32CH, siendo 28CH el más habitual.



Figura 29. Catéter ureteral doble J. Imagen propia

- Sondas vesicales: para el vaciado de la vejiga durante el procedimiento de ureteroscopia se utilizaron predominantemente sondas rectas tipo Nelaton entre 16 y 20CH. Para el drenaje vesical postquirúrgico se utilizaron sondas tipo Foley de látex o silicona con balón de retención y punta recta o tipo Tiemann a elección del cirujano



Figura 30. Sonda vesical tipo Nelaton y Foley de látex, Coloplast®. Imagen de catálogo del proveedor.

Material de imagen auxiliar:

- Arco en C de fluoroscopia: unidad móvil con sistema de toma de rayos X e intensificador de imágenes que permite variaciones isocéntricas, movimientos lineales y de rotación. Su manipulación mediante un técnico especializado se utilizó como herramienta diagnóstica auxiliar tanto en procedimientos de ureteroscopia semirrígida como flexible.



Figura 31. Arco en C de fluoroscopia Philips®. Imagen de catálogo del proveedor.

- Contraste radiológico yodado: se utilizó contraste de osmolaridad baja (Optiray®) para la realización de pielografía antes, durante o tras el procedimiento.



Figura 32 Pielografía previa a doble J. Estenosis de uréter utilizando contraste Optiray®. Imagen propia.

5.3.4. Irrigación y sistemas de irrigación ureteral

Para la realización de los procedimientos de ureteroscopia semirrígida o flexible se utilizó un sistema de irrigación de suero salino a temperatura ambiente conectado a la entrada correspondiente del ureteroscopio.

Dado que el uso de material (como la fibra láser, las guías de alambre, cestillas de nitinol...) reduce el flujo de irrigación se utilizó, bien presión mediante manguito hinchable de presión o bien una bomba de irrigación ureteral Endomat LC® de Karl Storz cuando esta estuvo disponible. Para reducir la posibilidad de migración de la litiasis, así como reducir la presión intrarrenal, en caso de utilizar bomba de irrigación ureteral se utilizó la menor presión posible que permitiera la realización del procedimiento (139).



Figura 33. Bomba de irrigación ureteral Endomat LC de Karl Storz®. Imagen de catálogo del proveedor

5.3.5. Tratamiento de la litiasis

El tratamiento de la litiasis se realizó mediante extracción directa de la litiasis por métodos mecánicos o mediante litofragmentación con uso de laser Holmium YAG.

Para la extracción mecánica de la litiasis se utilizaron dos métodos: pinzas de agarre para el ureteroscopio o cestas de agarre, habitualmente helicoidales.



Figura 34. Cesta de agarre de nitinol, Zero Tip Boston Scientific®. Imagen de catálogo del proveedor

En la litofragmentación con láser holmium se utilizaron láseres de 30 o 50W, a las energías seleccionadas por el equipo quirúrgico en función del objetivo de pulverización (energía baja, frecuencia elevada) o fragmentación de la litiasis (energía elevada, habitualmente con baja frecuencia para evitar retropulsión). Los datos concretos de energía y frecuencia se adaptaron no solo al objetivo de pulverización o fragmentación sino también a las características de la litiasis.



Figura 35. Láser Auriga XL 50 watios, Boston Scientific®. Imagen de catálogo del proveedor.

5.3.6. Recursos humanos

- **Anestesia:** los procedimientos de ureteroscopia se realizaron bajo una anestesia general (inhhalada o total intravenosa) o anestesia raquídea ejecutada o supervisada por un facultativo especialista en Anestesiología. Los residentes de dicha especialidad participaron frecuentemente en estos procedimientos, estando en dicho caso supervisados por el médico adjunto de Anestesiología responsable.
- **Equipo de enfermería de quirófano:** las cirugías se realizaron habitualmente con la ayuda de dos enfermeras de quirófano, una ejerciendo la función de enfermera instrumentista y la segunda como enfermera circulante. Asimismo, contaron con la ayuda de un técnico en cuidados auxiliares de enfermería (TCAE).
- **Técnico en radiología:** el uso del arco en C durante la intervención se realizó en la mayoría de las ocasiones, por el técnico en radiología asignado a dicha actividad quirúrgica, siguiendo las necesidades solicitadas por el urólogo durante la intervención.
- **Urólogos:** los procedimientos se realizaron, en su mayoría, por los miembros de la unidad de Litiasis, Endourología y Cirugía Mínimamente Invasiva o bajo su supervisión. Este equipo comprende, en la línea histórica incluida en el estudio, a los doctores Fernando Arias Fúnez (jefe de unidad), Gema Isabel Duque Ruiz, Maria Inés Laso García, Manuel Hevia Palacios, David Carracedo Calvo y Marta Rodríguez Izquierdo. Dado su carácter formador de residentes y la implicación aplicada en su aprendizaje, un importante volumen de los procedimientos de ureteroscopia, tanto semirrígida como flexible, fueron realizados por los distintos residentes que han pasado por la unidad entre los años 2010 y 2021, bajo la supervisión del facultativo adjunto responsable.

5.4. METODOLOGÍA DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

5.4.1. Recogida de datos

Los datos se recogieron en ambos estudios mediante una plantilla Excel, única y exclusivamente por el investigador principal. Cada variable se codificó tal y como se especifica en la tabla de variables (*Apéndices D y G*). Se revisó específicamente los valores perdidos de las variables, así como los valores extremos a fin de corroborar la veracidad de los datos y corregir errores de recogida.

5.4.2. Estadística descriptiva

Las variables cuantitativas se describieron mediante media y desviación estándar en caso de ajustarse a una distribución normal, o mediana y rango intercuartílico en caso de no ajustarse a una distribución normal. La normalidad de la distribución de cada variable se evaluó mediante el test de bondad de Kolmogorov-Smirnov, de manera que si el valor de probabilidad $p < 0,05$ se rechazó la hipótesis nula de normalidad y se asumió que la distribución de la variable fue no normal (244).

Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencia absoluta y relativa (proporciones y porcentajes)

5.4.3. Parte 1: Desarrollo del modelo predictivo. Estadística inferencial

Análisis univariante

El análisis univariante para evaluar la relación de cada variable con el desarrollo de sepsis tras ureteroscopia se realizó asumiendo un error α del 5%, utilizando los test de J_i^2 /Fisher en variables cualitativas y los t-Student o U-Mann Whitney (en caso de no normalidad) en variables cuantitativas, seleccionando el primero en caso de distribución normal de la variable y el segundo en caso de distribución no normal de la variable independiente analizada. Los resultados del análisis estadístico univariante se expresan con la medida de tendencia central (media o mediana para variables cuantitativas; frecuencia relativa para variables cualitativas) y el valor de probabilidad p. En las variables cuantitativas se muestra además el intervalo de confianza al 95% para la diferencia (245).

Análisis multivariante

El análisis multivariante para evaluar las variables relacionadas de forma independiente con el desarrollo de sepsis tras ureteroscopia se realizó mediante regresión logística binaria. El modelo se formuló siguiendo una estrategia backward: partiendo de un modelo máximo donde se incluyeron todas las variables detectadas en el análisis univariante se calcula el logaritmo de la razón de verosimilitudes para cada variable, se eligió la variable con la menor razón de verosimilitud y se contrastó con el nivel de significación exigido ($p=0,05$), retirándose la variable del modelo en caso de que fuera $\geq 0,05$. El proceso se repitió de forma sucesiva hasta no poder retirar variables del modelo, obteniendo en ese momento el modelo predictivo y las variables relacionadas de forma independiente con el desarrollo de sepsis tras

ureteroscopia. El resultado del análisis multivariante se muestra el odds ratio de influencia de la variable independiente sobre el desarrollo de sepsis urinaria, así como el intervalo de confianza al 95% para dicho odds ratio y el valor de probabilidad p obtenido en el análisis de regresión logística (246).

Formulación del modelo:

El modelo de regresión logística obtenido se expresa como una fórmula de regresión logística que define la probabilidad de sepsis urinaria en función de los valores incluidos en la fórmula.

Ajuste:

Los coeficientes de determinación (proporción de varianza de la variable dependiente explicada por las variables predictoras) se expresaron utilizando R cuadrado de Cox y Snell, así como R cuadrado de Nagelkerke.

Para evaluar la calibración del modelo se utilizó la prueba de Hosmer-Lemeshow, enfrentando la probabilidad predicha por el modelo con la probabilidad observada. Ambas distribuciones, esperada y observada, se contrastan mediante una prueba de χ^2 . La hipótesis nula del test de Hosmer-Lemeshow es que no hay diferencias entre los valores observados y los valores pronosticados (el rechazo este test indicaría que el modelo no está bien ajustado). Se consideró pobre ajuste si el valor p obtenido por la prueba es $<0,05$ (247).

Discriminación:

Para evaluar la discriminación del modelo utilizamos el área bajo la curva ROC construida para la probabilidad predicha por el modelo. Esto representa, para todos los posibles pares de individuos formados por un individuo en el que ocurrió el evento sepsis urinaria y otro en el que el evento sepsis urinaria no ocurrió, la proporción de casos en que el modelo predice una mayor probabilidad para el individuo que presentó sepsis urinaria. En esencia, la probabilidad del modelo de predecir con éxito el evento sepsis urinaria (248).

5.4.4. Parte 2: Validación del modelo predictivo

Comparación entre muestras:

Se realizó una comparativa de la frecuencia relativa de todas las variables analizadas en el estudio como potencial factor de riesgo entre el estudio retrospectivo y el estudio prospectivo, asumiendo un error α del 5%, utilizando las pruebas de χ^2 /Fisher en variables cualitativas y la prueba t de dos muestras para variables cuantitativas. Los resultados del análisis estadístico se expresan con la medida de tendencia central (media o mediana) y dispersión (desviación estándar, DE) para variables cuantitativas, la frecuencia relativa para variables cualitativas y el valor de probabilidad p.

Calibración del modelo:

La calibración del modelo se realizó enfrentando por cuartiles la proporción observada en el grupo de validación con la predicha por el modelo predictivo. Para ello se dividió el conjunto de pacientes del estudio prospectivo en 4 cuartiles de riesgo. Para cada cuartil se definieron:

- Frecuencia relativa observaciones
- Observaciones incluidas en cada grupo

- Riesgo esperado de sepsis de cada cuartil

La diferencia entre lo pronosticado por el modelo y lo observado en el grupo de validación se enfrentó mediante test binomial, considerando significativo el valor $p < 0,05$, y seleccionando entre infraestimación y sobrestimación en función de la dirección tomada por los datos observados respecto a lo pronosticado por el modelo

- Sobrestimación: proporción observada menor que la pronosticada
- Infraestimación: proporción observada mayor que la pronosticada

Discriminación del modelo:

La discriminación se evaluó enfrentando los datos predichos por el modelo predictivo previamente establecido con los datos observados en el grupo de validación, obteniendo un área bajo la curva ROC

Nomograma del modelo validado:

Para facilitar el uso clínico del modelo se elaboró un nomograma donde se aplica una puntuación (score) a cada variable y se obtiene una probabilidad de desarrollar sepsis tras ureteroscopia en función al modelo predictivo establecido.

6. RESULTADOS

6.1. Parte primera: desarrollo del modelo predictivo

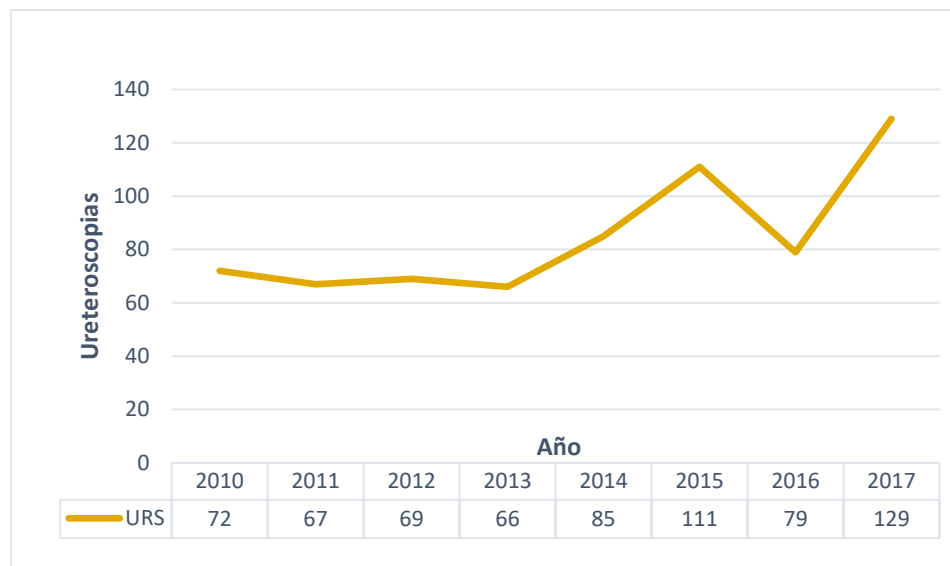
6.1.1. Descripción de la muestra

1. Tamaño muestral

Entre enero de 2010 y diciembre de 2017 se realizaron 678 ureterorrenoscopias para el tratamiento de la litiasis en nuestro centro que cumplieron los criterios de inclusión y no presentaron ninguno de los criterios de exclusión definidos para el estudio.

Número ureteroscopias

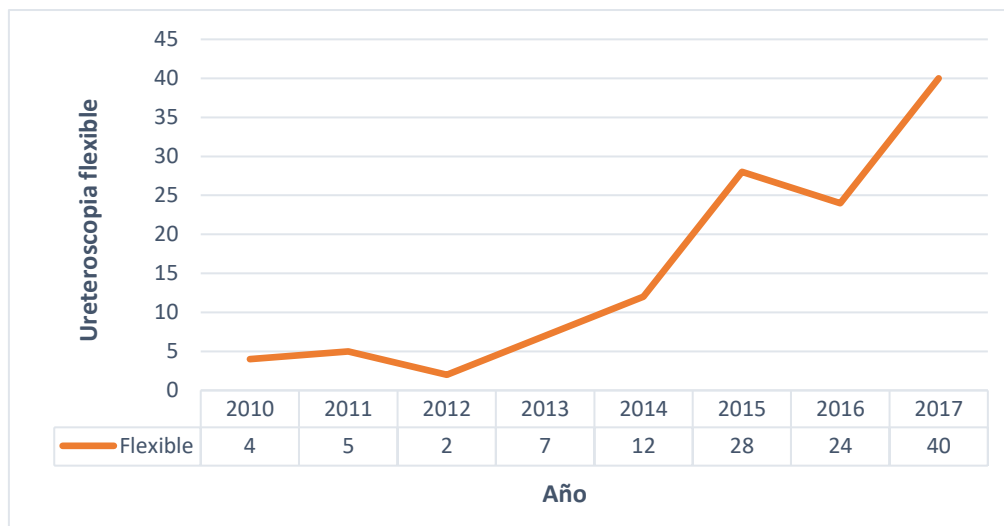
En la gráfica 1 se muestran los procedimientos de ureteroscopia realizados de enero a diciembre de cada año natural incluido en el estudio. Existe una tendencia creciente en la realización de las mismas.



Gráfica 1. Ureteroscopias/año

Procedimientos ureteroscopia flexible

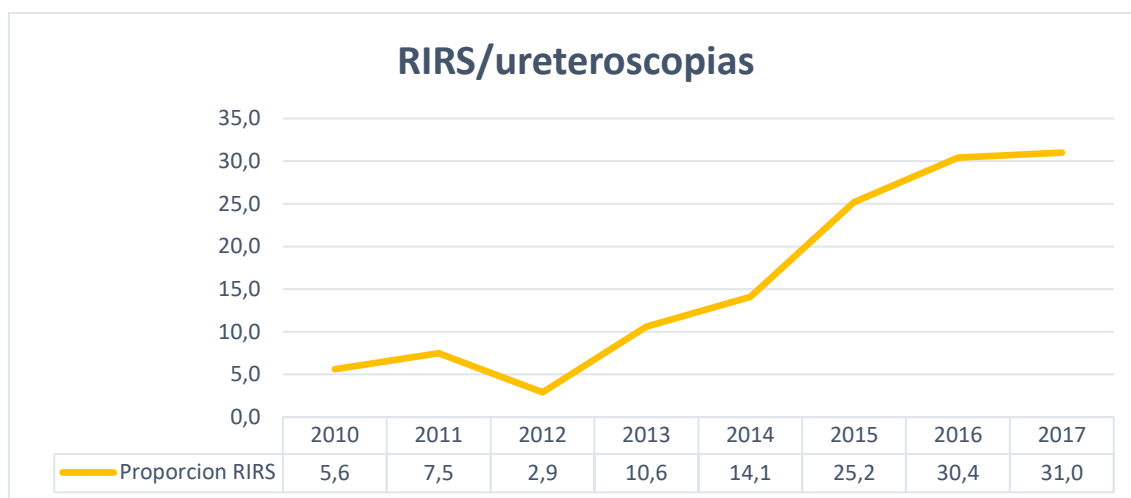
Los procedimientos de ureteroscopia flexible realizados de enero a diciembre de cada año natural incluido en el estudio se muestran en la gráfica 2. El número total de ureteroscopias flexibles fue de 122 (18% total ureteroscopias). Se aprecia una tendencia creciente en la realización de este procedimiento.



Gráfica 2. Ureteroscopias flexibles/año

Evolución de la proporción ureteroscopia flexible

La proporción de ureteroscopias flexibles sobre el total de ureteroscopias se muestra en la gráfica adjunta.

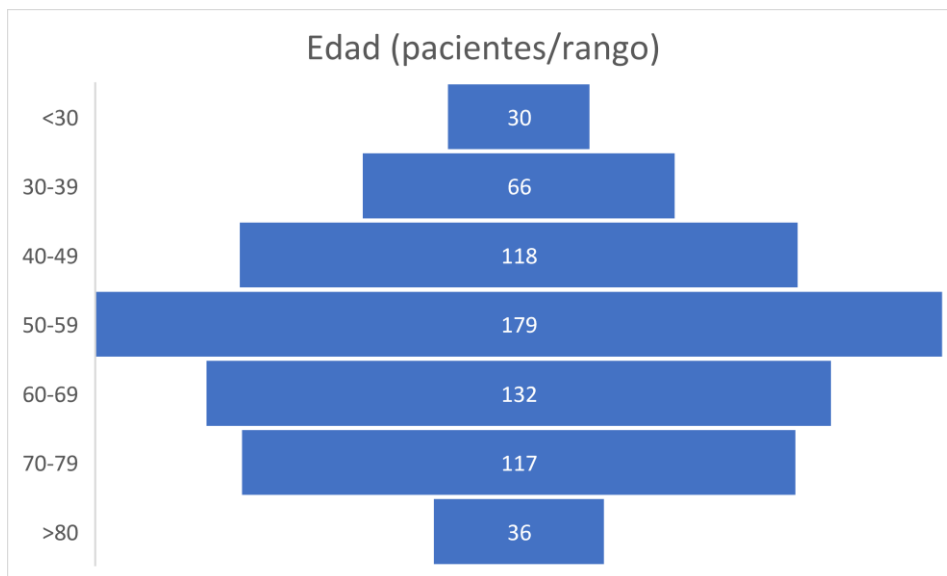


Gráfica 3. Proporción de ureteroscopia flexible sobre el total de ureteroscopias

2. Edad

La edad de los pacientes incluidos en el estudio presenta una distribución normal (Kolmogorov-Smirnov $p=0,56$) cuya media fue de 56,6 años (DE 14,8).

La distribución de la edad de la muestra se adjunta en la gráfica 4. Se aprecia que el grupo etario más frecuente es el comprendido entre los 50 y los 59 años.



Gráfica 4. Distribución de edad por década.

3. Sexo

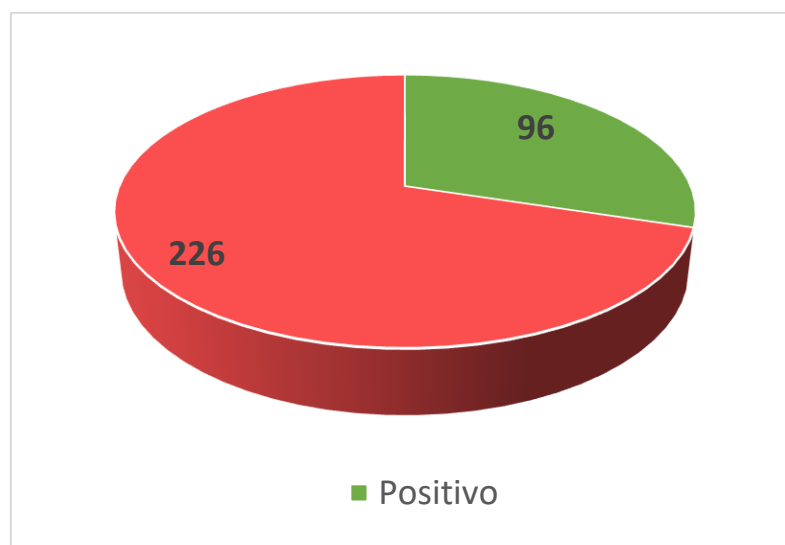
La distribución por sexo se muestra en la tabla adjunta. El sexo masculino fue el más frecuente con una proporción 1,7:1.

Sexo	Varón	Mujer	Total
Frecuencia absoluta	427	251	678
Frecuencia relativa	62,9%	37,1%	100%

Tabla 3. Distribución por sexo.

4. Urocultivo preoperatorio:

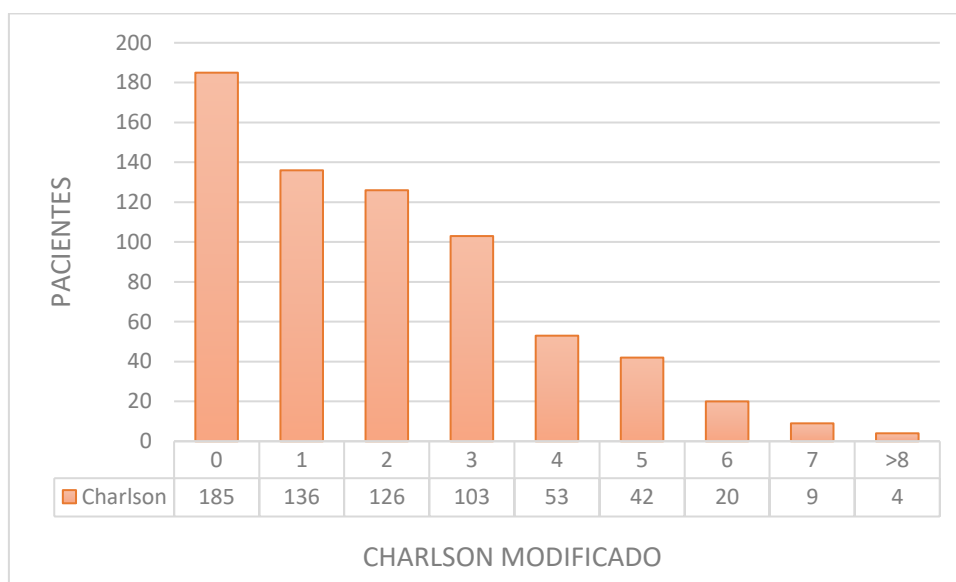
El cultivo preoperatorio estuvo presente en 322 pacientes (47,4%) en los 30 días previos a la realización de la ureteroscopia. En la gráfica 5 se muestran los resultados del urocultivo preoperatorio. Se aprecia que el 29,8% de cultivos disponibles fueron positivos.



Gráfica 5. Resultado UC preoperatorio (n=322)

5. Comorbilidad

La comorbilidad del grupo, definida mediante la escala ordinal índice de Charlson modificado, presentó una mediana de 2 (p25-p75 1-3). La gráfica 6 muestra la distribución de la población del estudio en función de su Charlson preoperatorio.



Gráfica 6. Comorbilidad del grupo según índice de Charlson modificado

Los factores de comorbilidad evaluados de forma específica como potencial factor de riesgo de sepsis, diabetes mellitus (DM), enfermedad renal crónica (ERC) y la presencia de inmunodeficiencias presentaron las siguientes frecuencias absolutas y relativas

Factor	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Diabetes mellitus	102	15%
Enfermedad renal crónica	37	5,4%
Inmunodeficiencias	21	3%

Tabla 4. Frecuencia absoluta y relativa de DM, ERC e inmunodeficiencias

6. Características de la litiasis

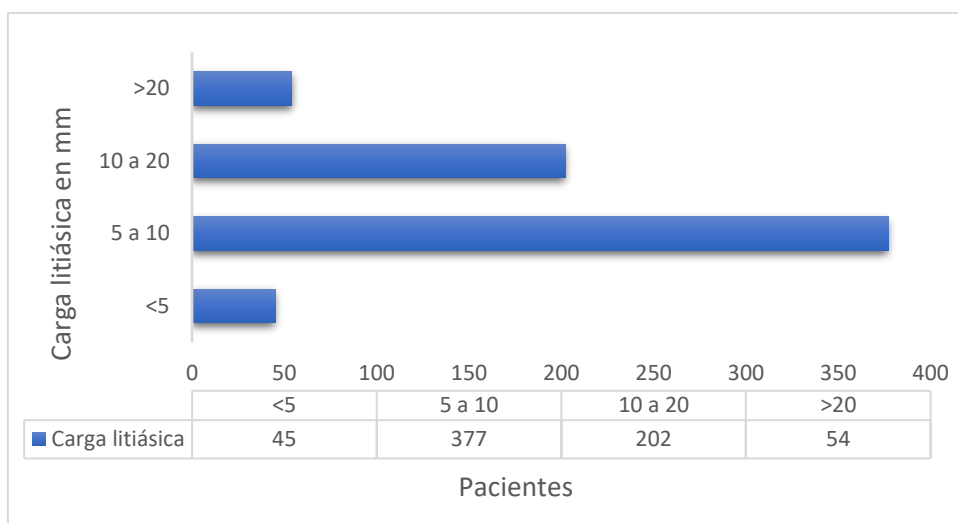
Las litiasis tratadas en el estudio mostraron una localización, número y lateralidad siguientes

		Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Localización	Renal	108	15,9%
	Ureteral	553	81,6%
	Renal y ureteral	17	2,5%
Número	Única	535	78,9%
	Múltiple	143	21,1%

Lateralidad	Unilateral	659	97,2%
	Bilateral	19	2,8%

Tabla 5. Frecuencia absoluta y relativa de localización, número y lateralidad de las litiasis

La carga litiasica no presentó una distribución normal (Kolmogorov-Smirnov $p < 0,05$), con una mediana de 10mm (p25-p75 8-15). Teniendo en cuenta los valores de referencia habitualmente utilizados en endourología, la carga litiasica de los pacientes incluidos en nuestro estudio se muestra en la gráfica 7. Se aprecia que el grueso de las litiasis tratadas se corresponde a aquellas entre 5 y 20mm.



Gráfica 7. Carga litiasica

El debut clínico de la litiasis que llevó a la indicación quirúrgica para su resolución se presenta en la tabla 6:

		Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Debut clínico	Asintomático	129	19%
	Cólico sin fiebre	459	67,7%
	Síndrome febril	90	13,3%
Antibioterapia		107	15,8%
Derivación urinaria		232	34,2%

Tabla 6. Debut clínico, uso de antibioterapia o requerimiento de derivación urinaria en el debut clínico de la litiasis.

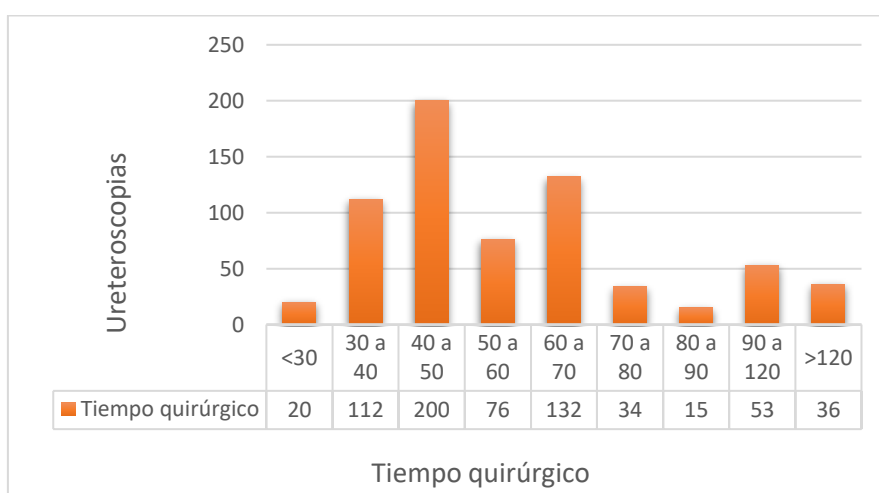
7. Características de la técnica quirúrgica

El tipo de ureteroscopia, técnica de tratamiento de la litiasis y colocación de doble J tras el procedimiento se muestra en la tabla 7

		Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Tipo ureteroscopia	Flexible	122	18%
	Semirrígido	556	82%
Tratamiento de la litiasis	Láser Holmium	519	76,5%
	Fórceps o cestilla nitinol	159	23,5%
Cateterización tras ureteroscopia	Nada o cateter recto <24 horas	133	19,6%
	Doble J	545	80,4%

Tabla 7. Tipo de ureteroscopia, técnica de tratamiento de la litiasis y colocación de doble J tras procedimiento.

El tiempo quirúrgico empleado para la ureteroscopia no presentó una distribución normal (Kolmogorov-Smirnov $p < 0,05$), con una mediana de 50 minutos (p25-p75 40-60). La distribución del tiempo quirúrgico se presenta en la gráfica 8. Se aprecia que la mayoría de los procedimientos osciló entre los 30 y los 70 minutos.

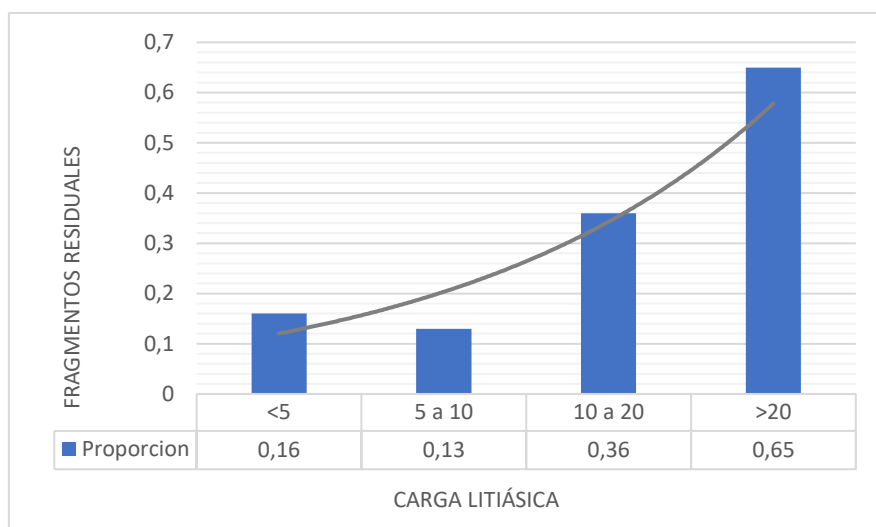


Gráfica 8. Distribución del tiempo quirúrgico empleado para la realización de la ureteroscopia.

8. Presencia de fragmentos residuales

En las pruebas de imagen realizadas a los 3 meses de la intervención presentaron fragmentos residuales significativos 163 pacientes (24% del total).

La relación entre fragmentos residuales significativos y tamaño litiasico preoperatorio se muestra en la gráfica 9. Se aprecia una tendencia creciente al hallazgo de fragmentos residuales a medida que la carga litiasica tratada fue mayor.



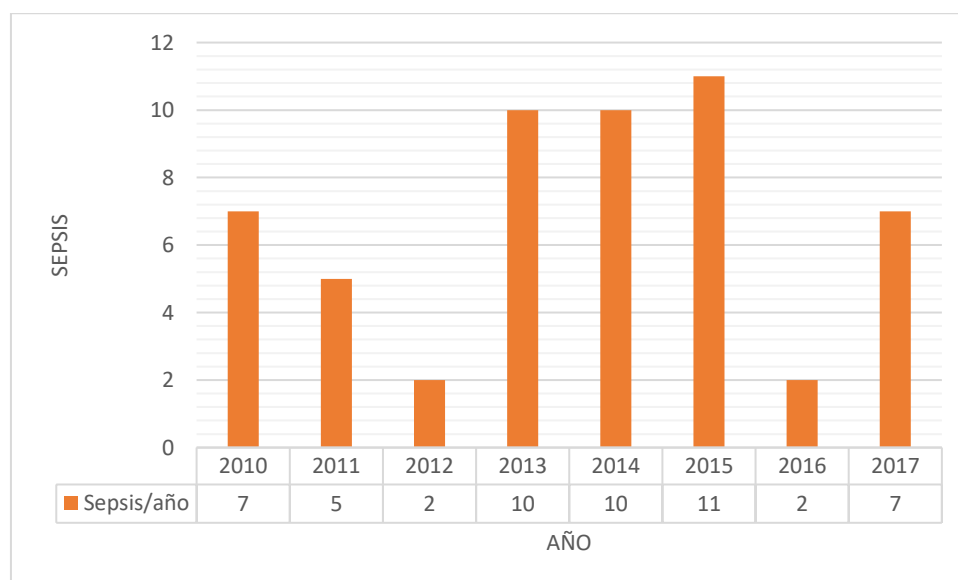
Gráfica 9. Relación fragmentos residuales-carga litiasica tratada

6.1.2. Sepsis tras ureteroscopia y características del cuadro clínico

1. Sepsis tras ureteroscopia

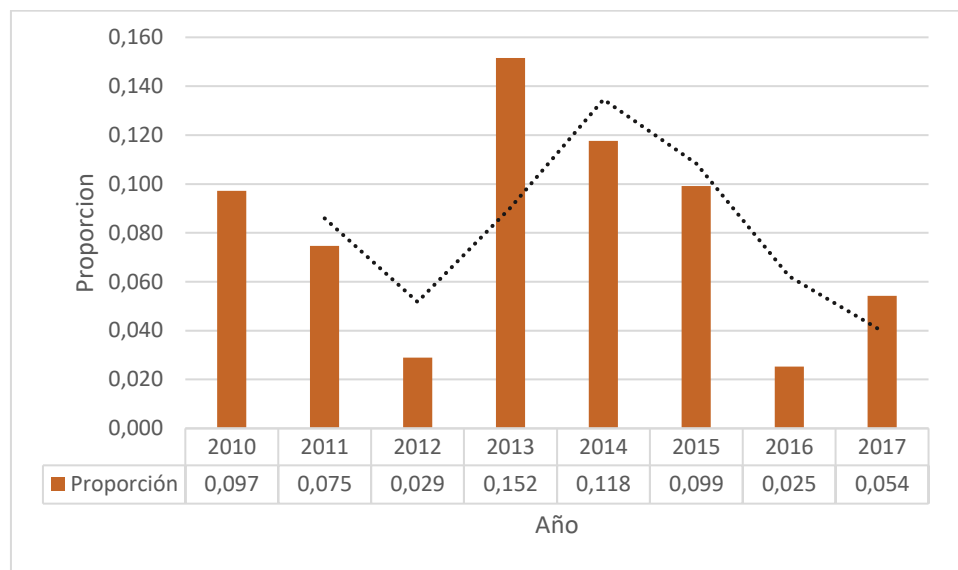
En los primeros 30 días tras la ureteroscopia para el tratamiento de la litiasis, 54 pacientes (7,9% del total) desarrollaron sepsis urinaria según los criterios descritos para el estudio.

La gráfica 10 muestra la distribución de eventos de sepsis urinaria por año de estudio. No se aprecia una clara tendencia temporal.



Gráfica 10. Desarrollo de sepsis/año de estudio

La proporción de sepsis observadas en relación al total de ureteroscopias realizadas se muestra en la gráfica 11. La mayor proporción de sepsis se aprecia en los años centrales del estudio (2013 a 2015).



Gráfica 11. Proporción de sepsis/ureteroscopias realizadas

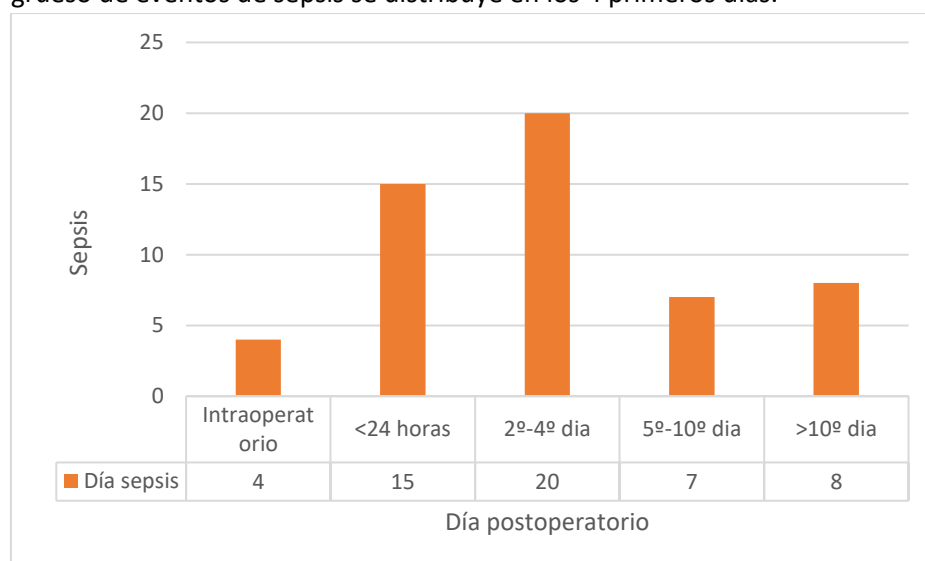
2. Características clínicas

Gravedad de la sepsis: la gravedad de la sepsis, clasificada según Consenso Internacional de Sepsis-2 fue:

Gravedad	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Sepsis	43	79,6%
Sepsis grave	7	13%
Shock séptico	4	7,4%

Tabla 8. Gravedad del cuadro de sepsis

Momento de desarrollo de la sepsis: el momento de desarrollo de la sepsis respecto a la ureteroscopia se muestra en la gráfica 12. Se aprecia que el grueso de eventos de sepsis se distribuye en los 4 primeros días.

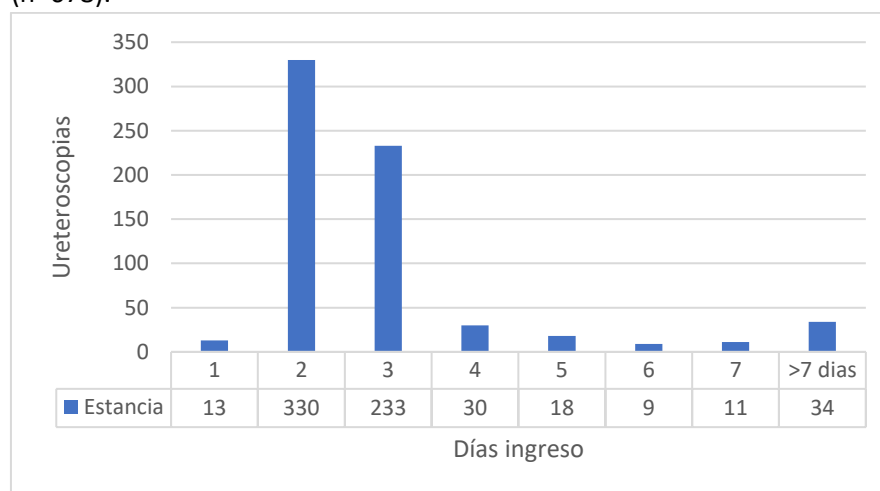


Gráfica 12. Día de desarrollo de la sepsis

Ubicación del paciente en el momento de desarrollo de la sepsis: la sepsis apareció durante la intervención o el ingreso postoperatorio en 28 pacientes (52%) mientras que 26 (48%) la desarrollaron tras el alta hospitalaria y consultaron en urgencias por este motivo.

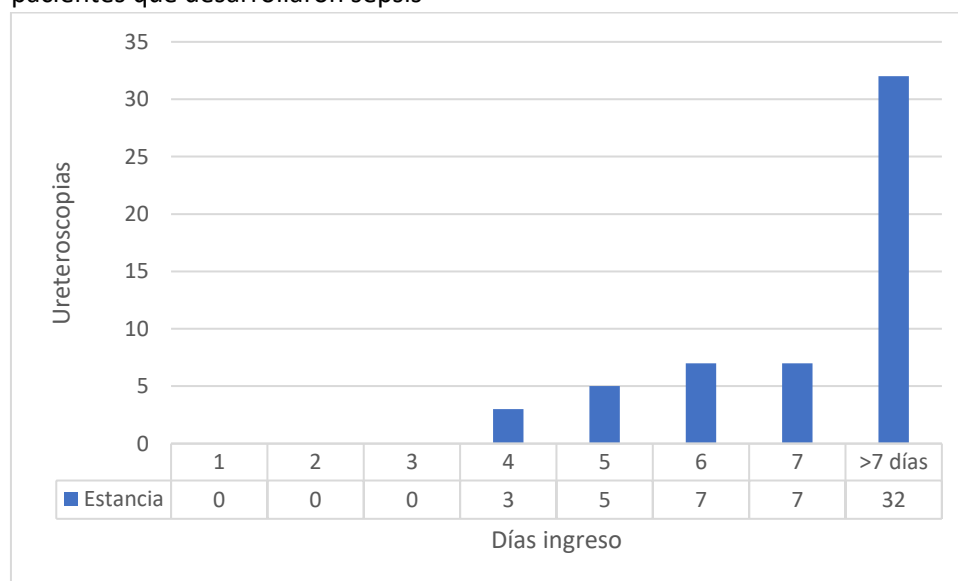
Estancia hospitalaria: la estancia hospitalaria de los pacientes incluidos en el estudio no presenta una distribución normal (Kolmogorov-Smirnov $p < 0,05$). La estancia hospitalaria mediana entre los pacientes que desarrollaron sepsis fue de 8 días (p25-p75 7-12), frente a la estancia mediana de 2 días (p25-p75 2-3) que mostraron los pacientes que no desarrollaron sepsis. La estancia hospitalaria fue mayor en el grupo que desarrolló sepsis de forma significativa ($p < 0,01$).

La gráfica 13 muestra la estancia hospitalaria del conjunto de ureteroscopias (n=678).



Gráfica 13. Estancia hospitalaria total del grupo

La gráfica 14 muestra la distribución de la estancia hospitalaria entre los pacientes que desarrollaron sepsis



Gráfica 14. Estancia hospitalaria pacientes con sepsis postoperatoria

Unidad de cuidados intensivos y evolución: el ingreso en unidad de cuidados intensivos se produjo en 11 pacientes (20,4%). Tras el cuadro de sepsis la evolución fue favorable en 53 pacientes, si bien 1 paciente (1,9%) falleció.

6.1.3. Perfil microbiológico

1. Aislamiento microbiológico

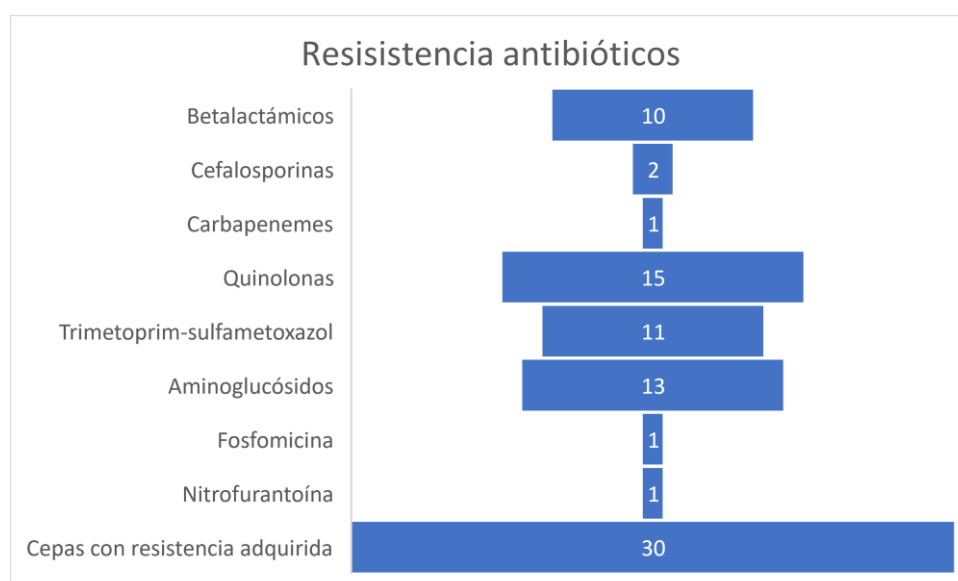
Todos los pacientes que desarrollaron sepsis tras ureteroscopia mostraron un aislamiento microbiológico en urocultivo y/o hemocultivo extraído en el momento del desarrollo de la sepsis o en los días sucesivos. Las cepas aisladas por orden de frecuencia se muestran en la tabla 9:

Especie	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
<i>Escherichia coli</i>	28	51,8%
<i>Enterococcus faecalis</i>	12	22,2%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	9,3%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	7,4%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	3,7%
<i>Proteus mirabilis</i>	2	3,7%
<i>Enterococcus faecium</i>	1	1,9%

Tabla 9. Cepas microbiológicas aisladas en pacientes con sepsis tras ureteroscopia.

2. Perfil de sensibilidad antimicrobiana

De las 54 cepas microbiológicas aisladas, 30 (55,5%) mostraron resistencias adquiridas a antibióticos. La resistencia a los grupos farmacológicos de uso común en urología se muestra en la gráfica 15:



Gráfica 15. Resistencia a antibióticos de uso común en Urología

6.1.4. Identificación de factores relacionados con el desarrollo de sepsis tras ureteroscopia: Análisis univariante

1. Sexo

La tabla de contingencia para la variable sexo se muestra adjunta

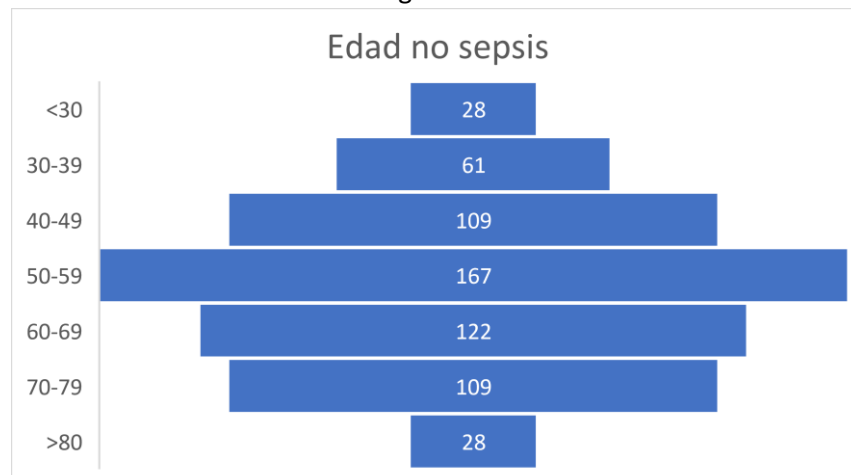
Sexo	Sepsis	No sepsis	Total
Varón	19 (4,4%)	408 (95,6%)	427
Mujer	35 (14%)	216 (86%)	251
Total	54	624	678

Tabla 10. Tabla de contingencia para análisis univariante del factor sexo

Se realizó contraste de hipótesis mediante χ^2 : el sexo femenino se asoció de forma significativa al desarrollo de sepsis tras ureteroscopia (14%vs 4,4%; $p<0,001$).

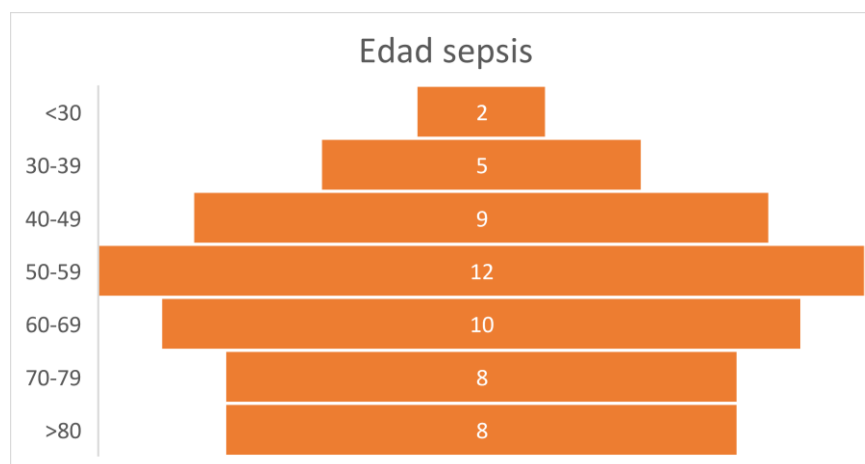
2. Edad

La edad en los pacientes que no desarrollaron sepsis fue 56,4 (DE 14,8) años. Su distribución se muestra en la gráfica 16



Gráfica 16. Distribución etaria pacientes que no desarrollaron sepsis tras ureteroscopia.

La edad en los pacientes que desarrollaron sepsis fue 59,3 (DE16,2) años. Su distribución se muestra en la gráfica 17:



Gráfica 17. Distribución etaria pacientes que desarrollaron sepsis tras ureteroscopia.

Se realizó contraste de hipótesis mediante t-Student para datos independientes. La edad no se asoció de forma significativa al desarrollo de sepsis tras ureteroscopia (59,3 vs 56,4; $p=0,18$; IC 95% para la diferencia 0,99-1,03)

3. Urocultivo preoperatorio

La tabla de contingencia para la variable urocultivo preoperatorio se muestra adjunta

Resultado urocultivo	Sepsis	No sepsis	Total
Positivo	39 (40,6%)	57 (59,4%)	96
Negativo	4 (1,8%)	222 (98,2%)	226
Total	43	279	322

Tabla 11. Tabla de contingencia para análisis univariante del factor urocultivo preoperatorio.

Se realizó contraste de hipótesis mediante χ^2 : el urocultivo positivo se asoció de forma significativa al desarrollo de sepsis tras ureteroscopia (40,6%vs 1,8%; $p<0,001$).

4. Diabetes mellitus

La tabla de contingencia para la variable diabetes mellitus se muestra adjunta

Diabetes mellitus	Sepsis	No sepsis	Total
Si	8 (7,8%)	94 (92,2%)	102
No	46 (8%)	530 (92%)	576
Total	54	624	678

Tabla 12. Tabla de contingencia para análisis univariante del factor diabetes mellitus.

Se realizó contraste de hipótesis mediante χ^2 : la diabetes mellitus no se asoció de forma significativa al desarrollo de sepsis tras ureteroscopia (7,8%vs 8%; $p=0,95$).

5. Enfermedad renal crónica

La tabla de contingencia para la variable enfermedad renal crónica se muestra adjunta

Enfermedad renal crónica	Sepsis	No sepsis	Total
Si	5 (13,5%)	32 (86,5%)	37
No	49 (7,6%)	592 (92,4%)	641
Total	54	624	678

Tabla 13. Tabla de contingencia para análisis univariante del factor enfermedad renal crónica.

Se realizó contraste de hipótesis mediante χ^2 : la enfermedad renal crónica no se asoció de forma significativa al desarrollo de sepsis tras ureteroscopia (13,5%vs 7,6%; $p=0,24$).

6. Inmunodeficiencia

La tabla de contingencia para la variable inmunodeficiencia se muestra adjunta

Inmunodeficiencia	Sepsis	No sepsis	Total
Si	2 (9,5%)	19 (90,5%)	21
No	52 (7,9%)	605 (92,1%)	657
Total	54	624	678

Tabla 14. Tabla de contingencia para análisis univariante del factor inmunodeficiencia.

Se realizó contraste de hipótesis mediante χ^2 : la inmunodeficiencia no se asoció de forma significativa al desarrollo de sepsis tras ureteroscopia (9,5%vs 7,9%; $p=0,8$).

7. Disfunción de vaciado vesical

La tabla de contingencia para la variable disfunción de vaciado vesical se muestra adjunta

Disfunción de vaciado vesical	Sepsis	No sepsis	Total
Si	8 (14,8%)	46 (85,2%)	54
No	46 (7,4%)	578 (92,6%)	624
Total	54	624	678

Tabla 15. Tabla de contingencia para análisis univariante del factor disfunción de vaciado vesical.

Se realizó contraste de hipótesis mediante χ^2 : la disfunción de vaciado vesical no se asoció de forma significativa al desarrollo de sepsis tras ureteroscopia (14,8%vs 7,4%; $p=0,08$).

8. Portador de sonda vesical

La tabla de contingencia para la variable portador de sonda vesical se muestra adjunta:

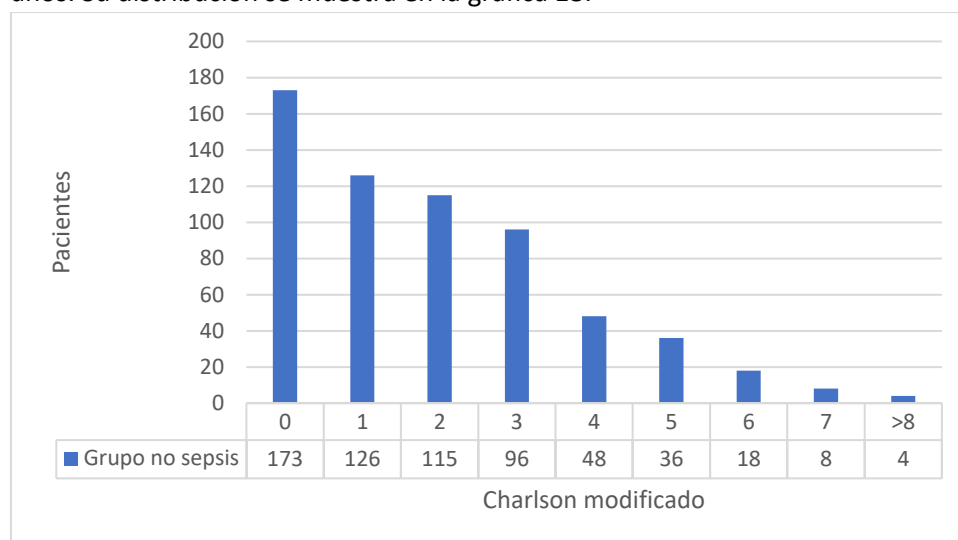
Sonda vesical	Sepsis	No sepsis	Total
Si	1 (50%)	1 (50%)	2
No	53 (7,8%)	623 (92,2%)	676
Total	54	624	678

Tabla 16. Tabla de contingencia para análisis univariante del factor portador de sonda vesical.

Se realizó contraste de hipótesis mediante χ^2 : ser portador de sonda vesical no se asoció de forma significativa al desarrollo de sepsis tras ureteroscopia (50%vs 7,8%; $p=0,12$).

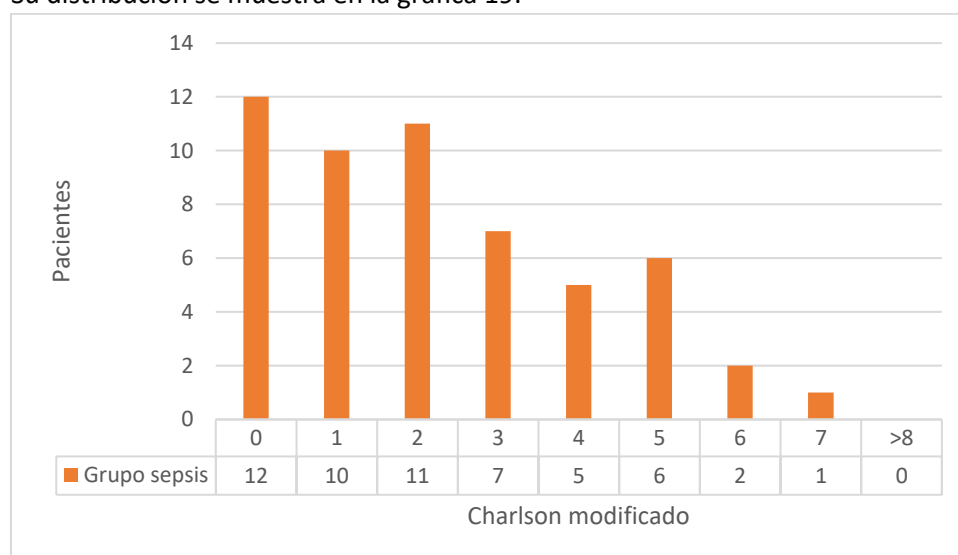
9. Comorbilidad ordinal según índice de Charlson

La comorbilidad en los pacientes que no desarrollaron sepsis fue 2 (DE1,8) años. Su distribución se muestra en la gráfica 18:



Gráfica 18. Distribución de comorbilidad entre los pacientes que no desarrollaron sepsis tras ureteroscopia.

La comorbilidad en los pacientes que desarrollaron sepsis fue 2,3 (DE1,9) años. Su distribución se muestra en la gráfica 19:



Gráfica 19. Distribución de comorbilidad entre los pacientes que desarrollaron sepsis tras ureteroscopia.

Se realizó contraste de hipótesis mediante U de Mann-Whitney para datos no paramétricos. La comorbilidad no se asoció de forma significativa al desarrollo

de sepsis tras ureteroscopia (2,3 vs 2; $p=0,24$; IC 95% para la diferencia 0,94-1,25).

10. Características del debut de la litiasis

Presencia de síntomas de la litiasis

La tabla de contingencia para la variable presencia de síntomas se muestra adjunta

Presencia de síntomas	Sepsis	No sepsis	Total
Sintomático	52 (9,5%)	497 (90,5%)	549
Asintomático	2 (1,6%)	127 (98,4%)	129
Total	54	624	678

Tabla 17. Tabla de contingencia para análisis univariante del factor presencia al debut de síntomas de la litiasis.

Se realizó contraste de hipótesis mediante χ^2 : la presencia de síntomas de la litiasis se asoció de forma significativa al desarrollo de sepsis tras ureteroscopia (9,5%vs 1,6%; $p<0,001$).

Debut clínico sintomático con sepsis urinaria

La tabla de contingencia para la variable sepsis urinaria se muestra adjunta

Sepsis urinaria al debut	Sepsis	No sepsis	Total
Si	33 (36,7%)	57 (63,3%)	90
No	19 (4,1%)	440 (95,9%)	459
Total	52	497	549

Tabla 18. Tabla de contingencia para análisis univariante del factor presencia al debut sintomático de la litiasis como sepsis urinaria.

Se realizó contraste de hipótesis mediante χ^2 : el debut sintomático de la litiasis con sepsis urinaria se asoció de forma significativa al desarrollo de sepsis tras ureteroscopia (36,7% vs 4,1%; $p<0,001$).

Aplicación de antibioterapia en el debut

La tabla de contingencia para la variable antibioterapia al debut se muestra adjunta

Antibioterapia	Sepsis	No sepsis	Total
Si	22 (20,6%)	85 (79,4%)	107
No	32 (5,6%)	539 (94,4%)	571
Total	54	624	678

Tabla 19. Tabla de contingencia para análisis univariante del factor aplicación de antibioterapia en el debut clínico de la litiasis.

Se realizó contraste de hipótesis mediante χ^2 : la antibioterapia al debut se asoció de forma significativa al desarrollo de sepsis tras ureteroscopia (20,6% vs 5,6%; $p<0,001$).

Colocación doble J en el debut

La tabla de contingencia para la variable doble J al debut se muestra adjunta

Doble J	Sepsis	No sepsis	Total
Si	36 (15,5%)	196 (84,5%)	232
No	18 (4%)	428 (96%)	446
Total	54	624	678

Tabla 20. Tabla de contingencia para análisis univariante del factor colocación de doble J en el debut clínico de la litiasis.

Se realizó contraste de hipótesis mediante Chi²: la colocación de doble J al debut de la litiasis se asoció de forma significativa al desarrollo de sepsis tras ureteroscopia (15,5% vs 4%; p<0,001).

11. Localización de la litiasis

La tabla de contingencia para la variable localización de la litiasis se muestra adjunta

Localización de la litiasis	Sepsis	No sepsis	Total
Renal	15 (13,9%)	93 (86,1%)	108
Ureteral	38 (6,9%)	515 (93,1%)	553
Total	53	608	661
Las 17 litiasis de ubicación renal + uretral combinada se excluyeron del análisis, 1 de las cuales desarrolló sepsis urinaria (5,9%)			

Tabla 21. Tabla de contingencia para análisis univariante del factor localización de la litiasis.

Se realizó contraste de hipótesis mediante Chi²: la localización renal de la litiasis se asoció de forma significativa al desarrollo de sepsis tras ureteroscopia (13,9% vs 6,9%; p=0,02).

12. Número de litiasis tratada

La tabla de contingencia para la variable número de litiasis tratada se muestra adjunta

Número de litiasis tratada	Sepsis	No sepsis	Total
Única	29 (5,4%)	508 (94,6%)	537
Múltiple (≥2)	25 (17,7%)	116 (82,3%)	141
Total	54	624	678

Tabla 22. Tabla de contingencia para análisis univariante del factor número de litiasis tratada.

Se realizó contraste de hipótesis mediante Chi²: el tratamiento de litiasis múltiple se asoció de forma significativa al desarrollo de sepsis tras ureteroscopia (17,7% vs 5,4%; p<0,001).

13. Lateralidad sometida a tratamiento

La tabla de contingencia para la variable lateralidad sometida a tratamiento se muestra adjunta

Lateralidad tratada	Sepsis	No sepsis	Total
---------------------	--------	-----------	-------

Unilateral	49 (7,4%)	610 (92,6%)	659
Bilateral	5 (26,3%)	14 (73,7%)	19
Total	54	624	678

Tabla 23. Tabla de contingencia para análisis univariante del factor lateralidad sometida a tratamiento.

Se realizó contraste de hipótesis mediante Chi²: el tratamiento bilateral se asoció de forma significativa al desarrollo de sepsis tras ureteroscopia (26,3% vs 7,4%; p=0,02).

14. Tipo de ureterorrenoscopia

La tabla de contingencia para la variable tipo de ureteroscopia se muestra adjunta

Tipo ureteroscopia	Sepsis	No sepsis	Total
Flexible	16 (13,1%)	106 (86,9%)	122
Semirrígido	38 (6,8%)	518 (93,2%)	556
Total	54	624	678

Tabla 24. Tabla de contingencia para análisis univariante del factor tipo de ureteroscopia realizada.

Se realizó contraste de hipótesis mediante Chi²: la ureteroscopia flexible se asoció de forma significativa al desarrollo de sepsis tras ureteroscopia (13,1% vs 6,8%; p=0,02)

15. Técnica de tratamiento de la litiasis

La tabla de contingencia para la variable técnica de tratamiento de la litiasis se muestra adjunta

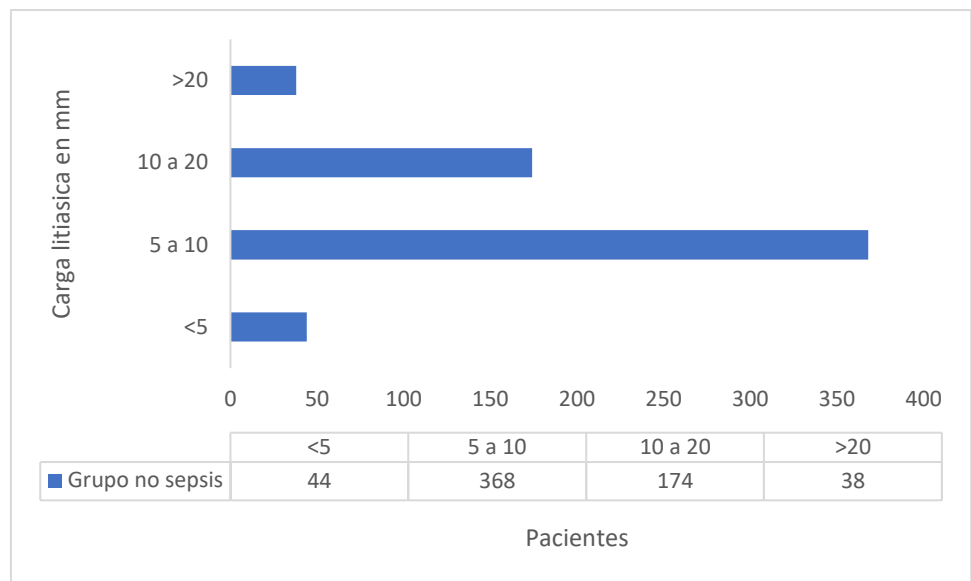
Técnica de tratamiento	Sepsis	No sepsis	Total
Láser de Holmium	45 (8,7%)	474 (91,3%)	519
Mecánica	9 (5,7%)	150 (94,3%)	159
Total	54	624	678

Tabla 25. Tabla de contingencia para análisis univariante del factor técnica de tratamiento de la litiasis.

Se realizó contraste de hipótesis mediante Chi²: la técnica de tratamiento de la litiasis no se asoció de forma significativa al desarrollo de sepsis tras ureteroscopia (8,7% vs 5,7%; p=0,2).

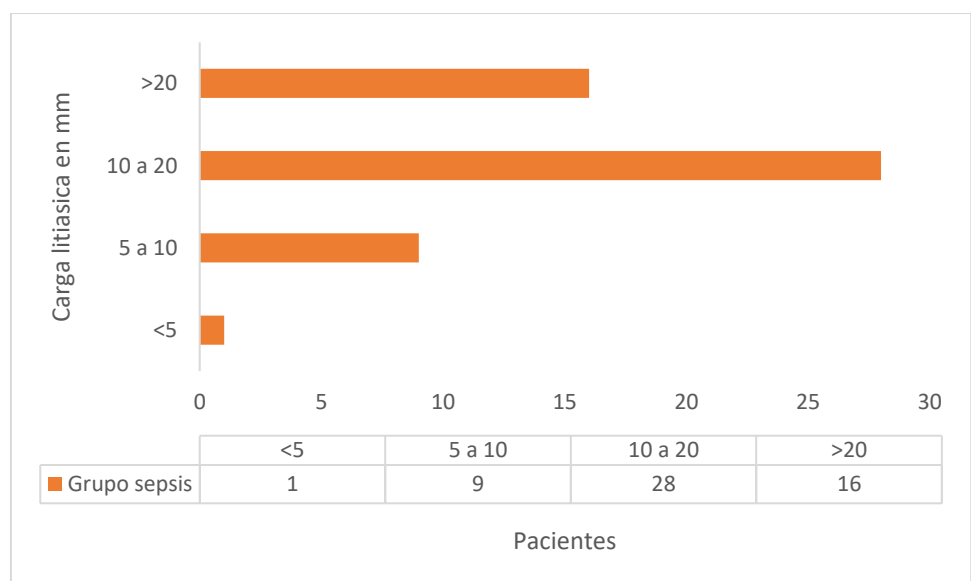
16. Carga litiásica

La carga litiásica en los pacientes que no desarrollaron sepsis fue 12(DE 7) mm. Su distribución se muestra en la gráfica adjunta



Gráfica 20. Distribución de carga litiasica entre los pacientes que no desarrollaron sepsis tras ureteroscopia.

La carga litiasica en los pacientes que desarrollaron sepsis fue 17,5 (DE9,9) mm. Su distribución se muestra en la gráfica adjunta:



Gráfica 21. Distribución de carga litiasica entre los pacientes que desarrollaron sepsis tras ureteroscopia.

Se realizó contraste de hipótesis mediante U de Mann-Whitney para datos no paramétricos. La carga litiasica se asoció de forma significativa al desarrollo de sepsis tras ureteroscopia (17,5mm vs 12mm; $p < 0,001$; IC 95% para la diferencia 1,03-1,09).

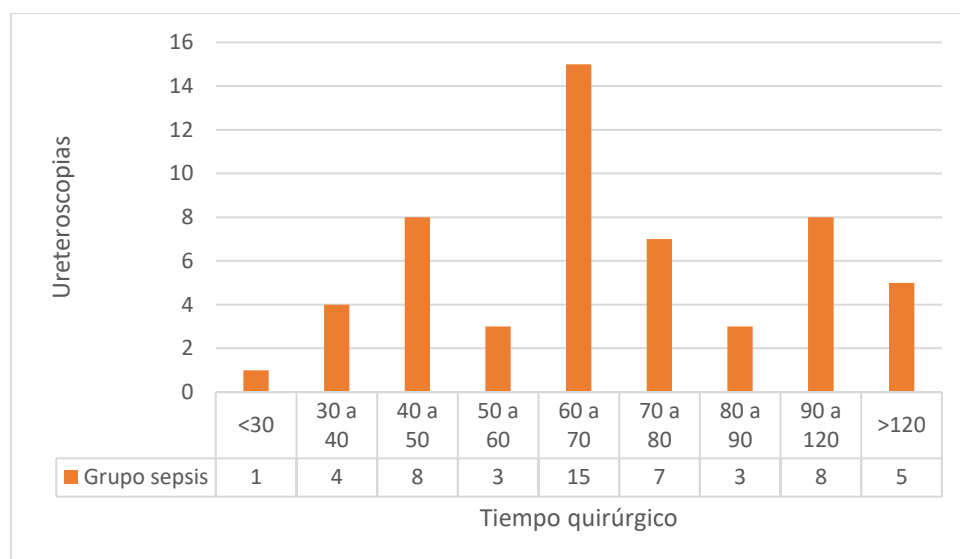
17. Tiempo quirúrgico

El tiempo quirúrgico en los pacientes que no desarrollaron sepsis fue 54,6 (DE26,2) minutos. Su distribución se muestra en la gráfica adjunta:



Gráfica 22. Distribución de tiempo quirúrgico entre los pacientes que no desarrollaron sepsis tras ureteroscopia.

El tiempo quirúrgico en los pacientes que desarrollaron sepsis fue 67,7 (DE27,1) minutos. Su distribución se muestra en la gráfica adjunta:



Gráfica 23. Distribución de tiempo quirúrgico entre los pacientes que desarrollaron sepsis tras ureteroscopia.

Se realizó contraste de hipótesis mediante U de Mann-Whitney para datos no paramétricos. El tiempo quirúrgico se asoció de forma significativa al desarrollo de sepsis tras ureteroscopia (67,7 minutos vs 54,6 minutos; $p=0,002$; IC 95% para la diferencia 1,01-1,23).

18. Colocación doble J tras ureteroscopia

La tabla de contingencia para la variable doble J tras ureteroscopia se muestra adjunta

Doble J tras ureteroscopia	Sepsis	No sepsis	Total
Si	53 (9,7%)	492 (90,3%)	545

No	1 (0,8%)	132 (98,5%)	133
Total	54	624	678

Tabla 26. Tabla de contingencia para análisis univariante del factor doble J tras ureteroscopia.

Se realizó contraste de hipótesis mediante Chi²: la colocación de doble J tras la ureteroscopia se asoció de forma significativa al desarrollo de sepsis tras ureteroscopia (9,7% vs 0,8%; p<0,001).

19. Abordaje antibiótico del quirófano

La tabla de contingencia para la variable abordaje antibiótico del quirófano se muestra adjunta

Abordaje antibiótico	Sepsis	No sepsis	Total
Profilaxis	50 (7,8%)	595 (92,2%)	645
Tratamiento	4 (12%)	29 (88%)	33
Total	54	624	678

Tabla 27. Tabla de contingencia para análisis univariante del factor profilaxis vs tratamiento antibiótico previo a la ureteroscopia.

Se realizó contraste de hipótesis mediante Chi²: el abordaje antibiótico no se asoció de forma significativa al desarrollo de sepsis tras ureteroscopia (7,8% vs 12%; p=0,3).

20. Tipo de profilaxis prequirúrgica

La tabla de contingencia para la variable tipo de profilaxis prequirúrgica se muestra adjunta

Tipo de profilaxis	Sepsis	No sepsis	Total
Penicilinas	46 (7,4%)	573 (92,6%)	619
Quinolonas	4 (15,4%)	22 (84,6%)	26
Total	50	595	645

Tabla 28. Tabla de contingencia para análisis univariante del factor tipo de profilaxis previo a la ureteroscopia.

Se realizó contraste de hipótesis mediante Chi²: el tipo de profilaxis prequirúrgica no se asoció de forma significativa al desarrollo de sepsis tras ureteroscopia (7,4% vs 15,4%; p=0,18).

21. Presencia de restos litíasicos tras la ureteroscopia

La tabla de contingencia para la variable presencia de restos litíasicos tras la ureteroscopia se muestra adjunta

Restos litíasicos	Sepsis	No sepsis	Total
Si	28 (17,2%)	135 (82,8%)	163
No	26 (5%)	489 (95%)	515
Total	54	624	678

Tabla 29. Tabla de contingencia para análisis univariante del factor presencia de restos litíasicos tras la ureteroscopia.

Se realizó contraste de hipótesis mediante χ^2 : la presencia de restos litíasicos se asoció de forma significativa al desarrollo de sepsis tras ureteroscopia (17,2% vs 5,1%; $p < 0,001$).

22. Antibioterapia profiláctica tras alta médica

La tabla de contingencia para la variable antibioterapia profiláctica tras alta médica se muestra adjunta

Antibioterapia profiláctica	Sepsis	No sepsis	Total
Si	30 (13,1%)	199 (86,9%)	229
No	24 (5,3%)	425 (94,7%)	449
Total	54	624	678

Tabla 30. Tabla de contingencia para análisis univariante del factor antibioterapia al alta médica.

Se realizó contraste de hipótesis mediante χ^2 : mantener la profilaxis antibiótica tras la ureteroscopia se asoció de forma significativa al desarrollo de sepsis tras ureteroscopia (13,1% vs 5,3%; $p < 0,001$).

23. Tabla resumen resultados análisis univariante

Tabla resumen análisis univariante			
Variable	Condición	Sepsis	Análisis univariante
Sexo	Masculino	19/427 (4,4%)	p<0,001
	Femenino	35/251 (14%)	
Edad	59,3 (DE 16,2) vs 56,4 (DE 14,8)		p= 0,18
Urocultivo preoperatorio	Positivo	39/96 (40,6%)	p<0,001
	Negativo	4/226 (1,8%)	
COMORBILIDADES			
Diabetes mellitus	Si	8/102 (7,8%)	p=0,95
	No	46/576 (8%)	
Enfermedad renal crónica	Si	5/37 (13,5%)	p= 0,24
	No	49/641 (7,6%)	
Inmunodeficiencia	Si	2/21 (9,5%)	p=0,80
	No	52/657 (7,9%)	
Disfunción de vaciado vesical	Si	8/54 (14,8%)	p=0,08
	No	46/624 (7,4%)	
Portador de sonda vesical	Si	1/2 (50%)	p=0,12
	No	53/676 (7,8%)	
Comorbilidad según índice de Charlson	2,3 (DE 1,9) vs 2 (DE 1,8)		p=0,24
DEBUT CLÍNICO DE LA LITIASIS			
Presencia de síntomas de la litiasis	Si	52/549 (9,5%)	p=0,001
	No	2/129 (1,6%)	

Debut clínico con sepsis urinaria	Si No	33/90 (36,7%) 19/459 (4,1%)	p<0,001
Aplicación de antibioterapia al debut	Si No	22/107 (20,6%) 32/571 (5,6%)	p<0,001
Colocación de doble J en el debut	Si No	36/232 (15,5%) 18/446 (4%)	p<0,001
TRATAMIENTO ENDOUROLÓGICO			
Localización de la litiasis	Renal Ureteral	15/108(13,9%) 38/553(6,9%)	p=0,02
Número de litiasis tratada	Única Múltiple	29/537(5,4%) 25/141(17,7%)	p<0,001
Lateralidad sometida a tratamiento	Unilateral Bilateral	49/659(7,4%) 5/19(26,3%)	p=0,02
Tipo de ureteroscopio	Flexible Semirrígido	16/122(13,1%) 38/556(6,8%)	p=0,02
Técnica de tratamiento de la litiasis	Laser de Holmium Mecánica	45/519(8,7%) 9/159(5,7%)	p=0,2
Carga litiásica	17,5±9,9 vs 12±7		p<0,001
Tiempo quirúrgico	67,7±27,1 vs 54,6±26,2		P=0,002
Colocación de doble J	Si No	53/545(9,7%) 1/133(0,8%)	p<0,001
Abordaje antibiótico del quirófano	Profilaxis Tratamiento	50/645(7,8%) 4/33(12%)	P= 0,3
Tipo de profilaxis prequirúrgica	Penicilinas Quinolonas	46/619(7,4%) 4/26(15,4%)	P=0,18
TRAS EL TRATAMIENTO ENDOUROLÓGICO			
Presencia de restos litiásicos tras la ureteroscopia	Si No	28/163(17,2%) 26/515(5%)	P<0,001
Antibioterapia profiláctica tras alta médica	Si No	30/229(13,1%) 24/449(5,3%)	P=0,001

Tabla 31. Tabla resumen del análisis univariante de factores asociados al desarrollo de sepsis tras ureteroscopia.

6.1.5. Identificación de factores relacionados con el desarrollo de sepsis tras ureteroscopia: Análisis multivariante

Utilizando todas las variables identificadas en el análisis univariante, se formuló un modelo predictivo máximo. Se realizó regresión logística siguiendo una estrategia de regresión backward, eliminando en cada paso la variable menos significativa con un nivel alfa de permanencia de 5%. Tras 11 pasos se obtuvieron 4 variables independientemente asociadas al desarrollo de sepsis tras ureteroscopia

Variable	Odds ratio	Intervalo de confianza al 95%	P
Urocultivo preoperatorio positivo	24,22	7,1-82,69	<0,001
Localización renal de la litiasis	1,18	1,05-1,67	0,006
Debut clínico como sepsis urinaria	10,94	2,91-41,12	<0,001
Carga litiasica	1,08	1,01-1,15	0,021

Tabla 32. Factores asociados de forma independiente al desarrollo de sepsis tras ureteroscopia tras el análisis multivariante.

6.1.6. Formulación del modelo predictivo: ajuste y discriminación

1. Formulación del modelo:

El modelo predictivo obtenido tras el análisis multivariante viene definido por la fórmula

$$P(\text{sepsis}) = 1 / (1 + e^{-(4,893 + 0,074 \text{carga litiasica} + 1,327 \text{sepsis al debut} + 1,204 \text{localizacion renal} + 3,145 \text{urocultivo positivo})})$$

Donde:

- P (sepsis) es la probabilidad de presentar sepsis de un sujeto introducido en el modelo
- $1 / 1 + e^{-}$: es la formulación de un modelo de regresión logística
- 4,893 es el coeficiente B_0 del modelo de regresión logística
- 0,074 es el coeficiente B_1 que multiplica a la variable carga litiasica
- 1,327 es el coeficiente B_1 que multiplica a la variable sepsis al debut
- 1,204 es el coeficiente B_1 que multiplica a la localización renal de la litiasis
- 3,145 es el coeficiente B_1 que multiplica al urocultivo preoperatorio positivo

2. Calibración:

Los coeficientes de determinación (proporción de varianza de la variable dependiente explicada por las variables predictoras) del modelo fueron:

- R cuadrado de Cox y Snell= 0,291
- R cuadrado de Nagelkerke=0,499

Para evaluar la calibración del modelo se utilizó la prueba de Hosmer-Lemeshow, enfrentando la probabilidad predicha por el modelo con la probabilidad observada. Ambas distribuciones, esperada y observada, se contrastan mediante una prueba de χ^2 . La hipótesis nula del test de Hosmer-Lemeshow es que no hay diferencias entre los valores observados y los valores pronosticados (el rechazo este test indicaría que el modelo no está bien ajustado). Se consideró pobre ajuste si el valor p obtenido por el test es $<0,05$. La prueba de Hosmer-Lemeshow para el modelo propuesto fue de 0,54, por tanto, el test concluyó que no había diferencias entre los valores observados y los valores pronosticados.

Test de Hosmer-Lemeshow (Calibración del modelo) =0,54

3. Discriminación:

Para evaluar la discriminación del modelo utilizamos el área bajo la curva ROC construida para la probabilidad predicha por el modelo. Esto representa, para todos los posibles pares de individuos formados por un individuo en el que ocurrió el evento sepsis urinaria y otro en el que el evento sepsis urinaria no ocurrió, la proporción de casos en que el modelo predice una mayor probabilidad para el individuo que presentó sepsis urinaria. En esencia, la probabilidad del modelo de predecir con éxito el evento sepsis urinaria.

El área bajo la curva ROC de nuestro modelo (AUC)=0,90, con

- Límite inferior del intervalo de confianza al 95%=0,86
- Límite superior del intervalo de confianza al 95%=0,94
- Probabilidad hipótesis nula (área verdadera=0,5) $p<0001$. Por tanto, se rechaza la probabilidad de que el modelo no tenga capacidad discriminatoria.

Área bajo curva ROC=0,90 (IC95% 0,86-0,94)

6.2. Parte segunda: validación del modelo predictivo

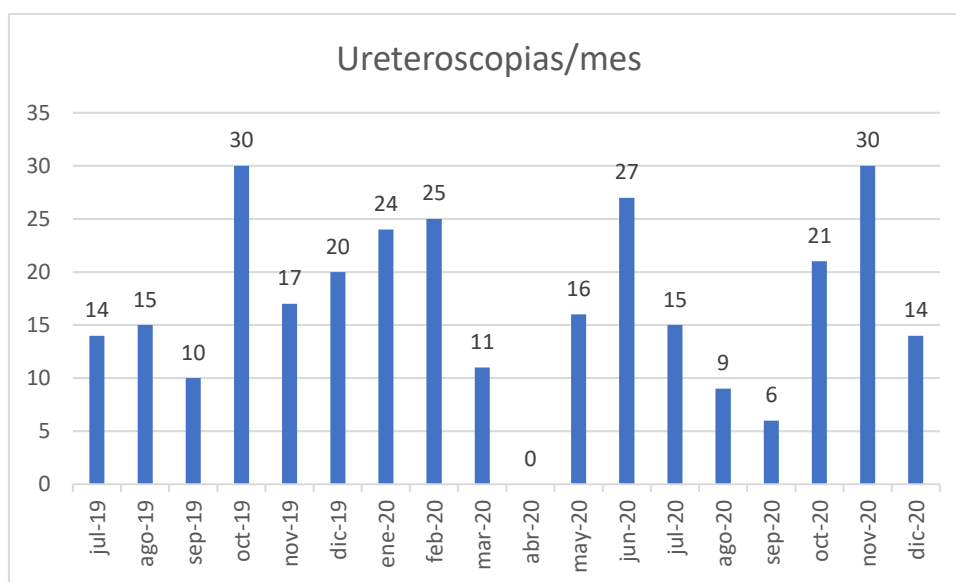
6.2.1. Descripción de la muestra

1. Tamaño muestral

Entre mayo de 2019 y diciembre de 2020 se realizaron 336 ureterorrenoscopias para el tratamiento de la litiasis en nuestro centro que cumplieron los criterios de inclusión y no presentaron ninguno de los criterios de exclusión definidos para el estudio.

Número de ureteroscopias por mes

En la gráfica 24 se muestran los procedimientos de ureteroscopia realizados en cada mes natural en el periodo incluido en el estudio. No se aprecia una tendencia clara a excepción del descenso comprendido por la fase de confinamiento COVID entre marzo y mayo de 2020.



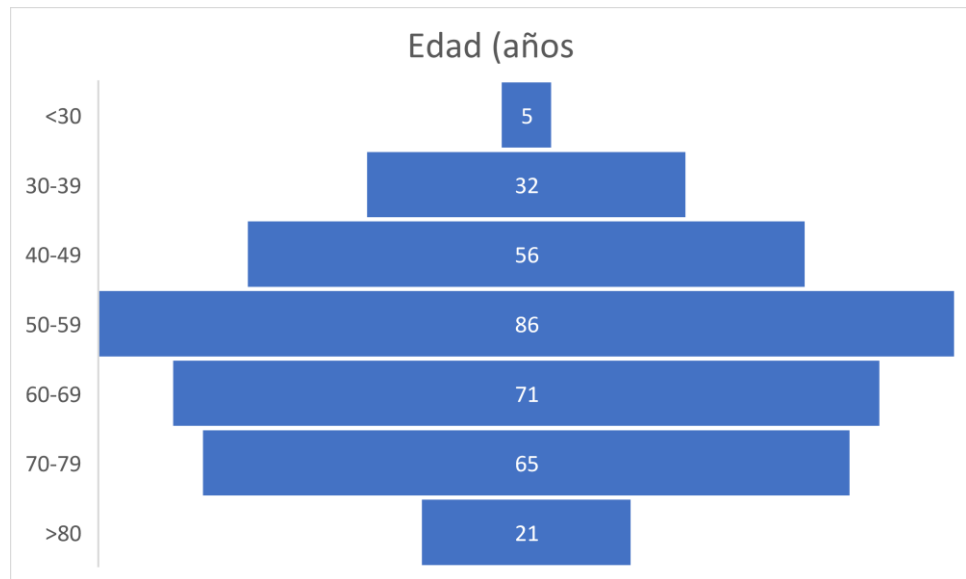
Gráfica 24. Ureteroscopias realizadas en cada mes natural incluido en el estudio.

La proporción de ureteroscopias flexibles sobre el total de ureteroscopias realizadas en el estudio prospectivo corresponde al 50% de ureteroscopias en el año 2019 y al 38,4% en el año 2020.

2. Edad

La edad de los pacientes incluidos en el estudio presenta una distribución normal (Kolmogorov-Smirnov $p=0,23$) cuya media fue de 58,9 años (DE 14,6) y mediana de 59 años (p25-p75 48-71).

La distribución de la edad de la muestra se adjunta en la gráfica 25



Gráfica 25. Distribución etaria grupo prospectivo

3. Sexo

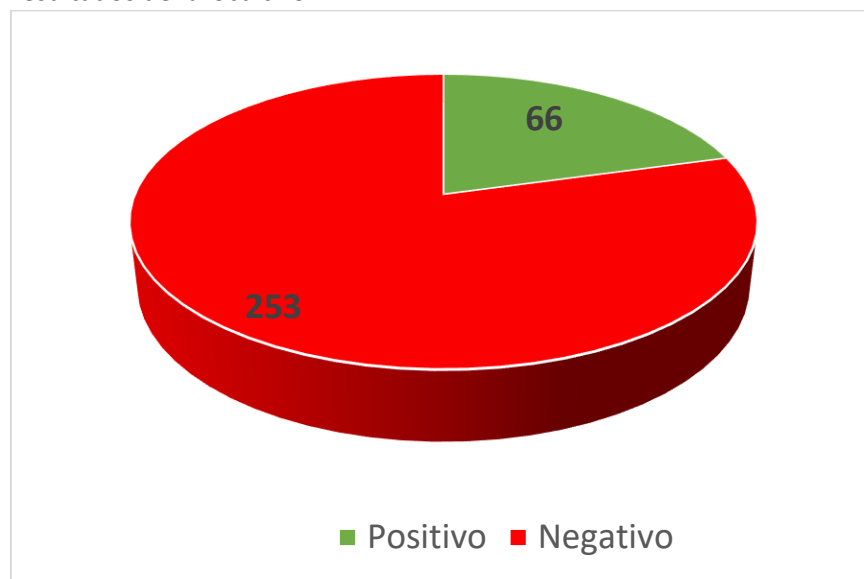
La distribución por sexo se muestra en la tabla adjunta. Predominó el sexo masculino con una proporción de 1,13:1

Sexo	Varón	Mujer	Total
Frecuencia absoluta	178	158	336
Frecuencia relativa	53%	47%	100%

Tabla 33. Distribución por sexo del grupo prospectivo

4. Urocultivo preoperatorio

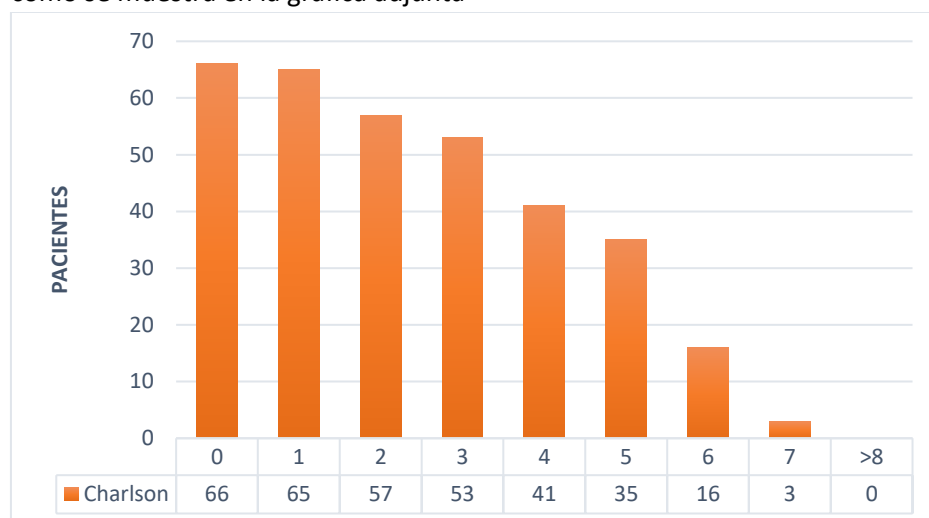
319 pacientes (95%) habían recogido urocultivo preoperatorio en las condiciones descritas en el estudio. En la gráfica adjunta se muestran los resultados del urocultivo



Gráfica 26. Resultado urocultivo preoperatorio

5. Comorbilidad

La comorbilidad del grupo utilizando la escala ordinal índice de Charlson modificado, presentó una mediana de 2 (p25-p75 1-4), distribuyéndose tal y como se muestra en la gráfica adjunta



Gráfica 27. Distribución de comorbilidad

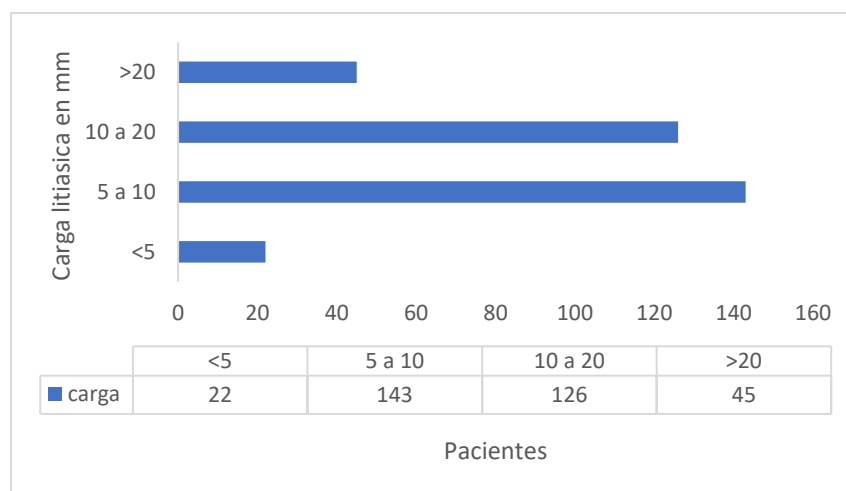
6. Características de la litiasis

Las localización, número y lateralidad de la litiasis se muestran en la tabla adjunta

		Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Localización	Renal	133	39,6%
	Ureteral	197	58,6%
	Renal y ureteral	6	1,8%
Número	Única	266	79,2%
	Múltiple	70	20,8%
Lateralidad	Unilateral	327	97,3%
	Bilateral	9	2,7%

Tabla 34. Características de localización, número y lateralidad tratada en el estudio de validación

La carga litiásica presentó una distribución normal (Kolmogorov-Smirnov $p=0,11$), con una media de 11,2mm (DE 6,6) y una mediana de 10mm (p25-p75 7-15). La carga litiásica se presenta en la gráfica adjunta ajustada a valores de referencia habitualmente utilizados en endourología.



Gráfica 28. Distribución de carga litiasica

El cuadro clínico que produjeron las litiasis y llevaron a la indicación quirúrgica se presenta en la tabla adjunta:

		Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Debut clínico	Asintomático	64	19,1%
	Cólico sin fiebre	218	64,8%
	Síndrome febril	54	16,1%
Antibioterapia		126	37,5%
Derivación urinaria		170	50,6%

Tabla 35. Características del debut de la litiasis

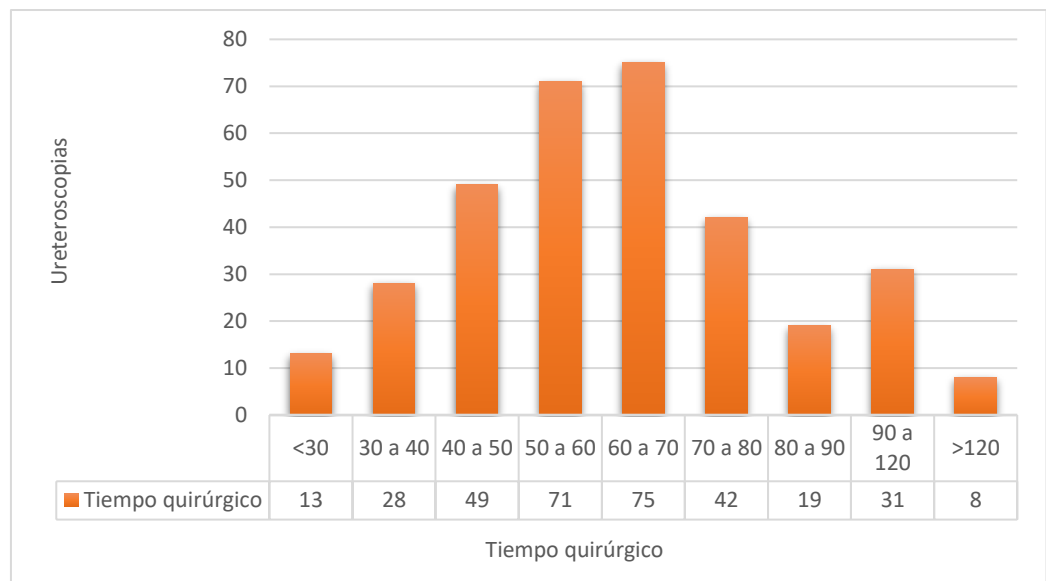
7. Características de la técnica quirúrgica

Las características de la técnica quirúrgica evaluadas se muestran en la tabla adjunta

		Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Tipo ureteroscopia	Flexible	145	43,2%
	Semirrígido	191	56,8%
Tratamiento de la litiasis	Láser Holmium	272	81%
	Fórceps o cestilla nitinol	64	19%
Cateterización tras ureteroscopia	Nada o cateter recto <24 horas	59	82,4%
	Doble J	277	17,6%

Tabla 36. Tipo de ureteroscopia, técnica de tratamiento de la litiasis y colocación de doble J tras ureteroscopia.

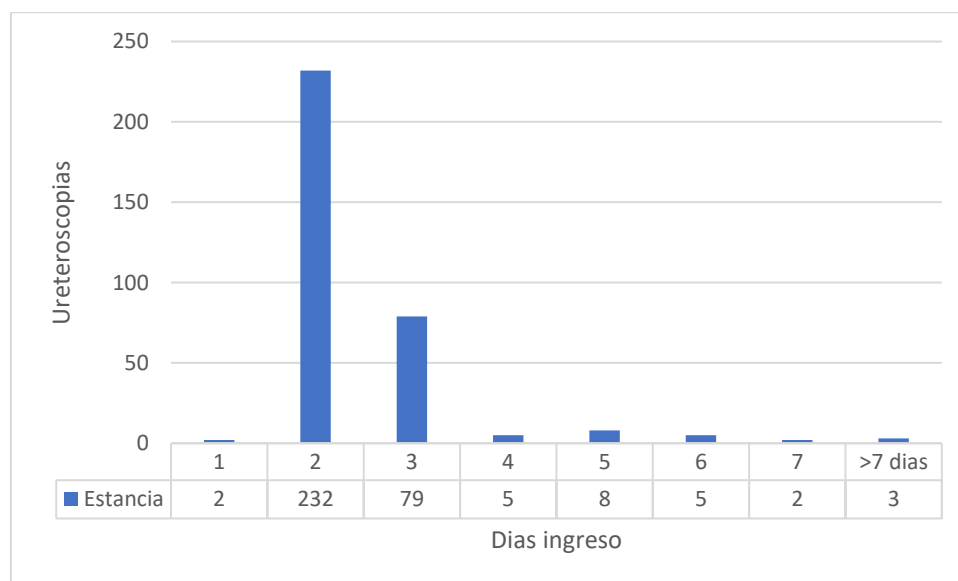
El tiempo quirúrgico empleado para la ureteroscopia no presentó una distribución normal (Kolmogorov-Smirnov $p < 0,05$), con una mediana de 60 minutos (p25-p75 45-70). La distribución del tiempo quirúrgico se presenta en la gráfica 29



Gráfica 29. Distribución del tiempo quirúrgico empleado para la ureteroscopia.

8. Estancia hospitalaria

La estancia hospitalaria no presentó una distribución normal (Kolmogorov-Smirnov $p < 0,05$) con una mediana de 2 días (p25-p75 2-3). La distribución de la estancia hospitalaria se presenta en la gráfica adjunta:

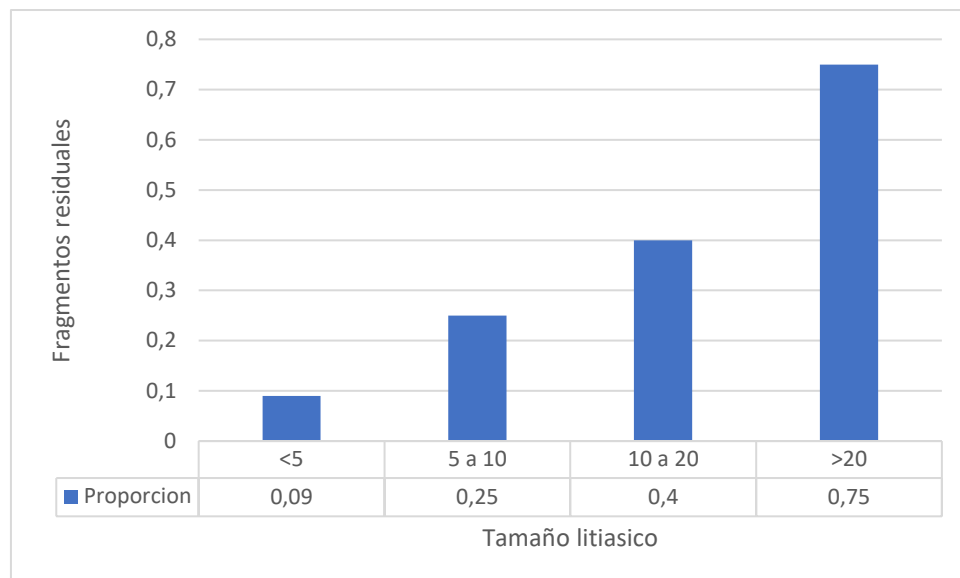


Gráfica 30. Distribución de la estancia hospitalaria tras la ureteroscopia.

9. Presencia de fragmentos residuales

En las pruebas de imagen realizadas a los 3 meses de la intervención presentaron fragmentos residuales significativos 129 pacientes (38,4% del total).

La relación entre fragmentos residuales significativos y tamaño litiasico preoperatorio se muestra en la gráfica adjunta



Gráfica 31. Presencia de fragmentos residuales según tamaño litiásico

6.2.2. Sepsis tras ureteroscopia

1) Sepsis tras ureteroscopia

En los primeros 30 días tras la ureteroscopia para el tratamiento de la litiasis, 40 pacientes (11,9%% del total) desarrollaron sepsis urinaria cumpliendo los criterios del consenso internacional de sepsis-2.

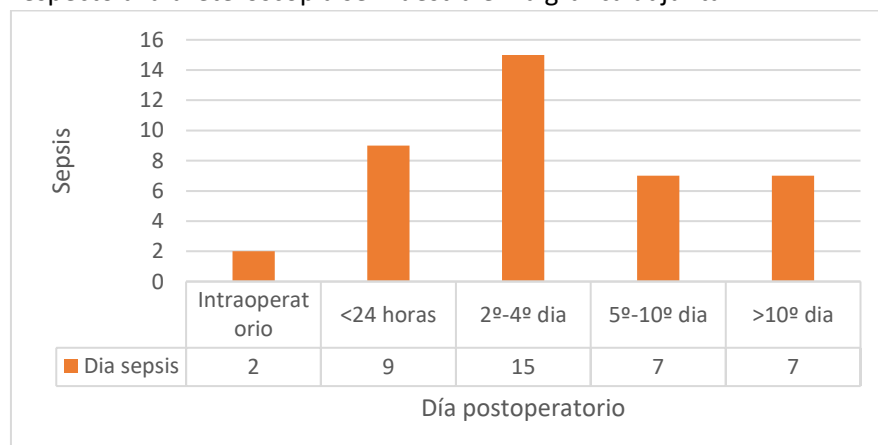
2) Características clínicas

Gravedad de la sepsis: la gravedad de la sepsis, clasificada según Consenso Internacional de Sepsis-2 fue:

Gravedad	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Sepsis	33	82,5%
Sepsis grave	5	12,5%
Shock séptico	2	5%

Tabla 37. Gravedad de sepsis. Estudio de validación

Momento de desarrollo de la sepsis: el momento de desarrollo de la sepsis respecto a la ureteroscopia se muestra en la gráfica adjunta



Gráfica 32. Día de desarrollo de la sepsis. Estudio de validación

Ubicación del paciente en el momento de desarrollo de la sepsis: la sepsis apareció durante la intervención o el ingreso postoperatorio en 23 pacientes (57,5%) mientras que 17 (42,5%) la desarrollaron tras el alta hospitalaria y consultaron en urgencias por este motivo.

Estancia hospitalaria: la estancia hospitalaria de los pacientes incluidos en el estudio no presenta una distribución normal (Kolmogorov-Smirnov $p < 0,05$). La estancia hospitalaria mediana fue entre los pacientes que desarrollaron sepsis fue de 5 días (p25-p75 3-8), frente a la estancia mediana de 2 días (p25-p75 2-2) que mostraron los pacientes que no desarrollaron sepsis. La estancia hospitalaria fue mayor en el grupo que desarrolló sepsis de forma significativa ($p < 0,01$).

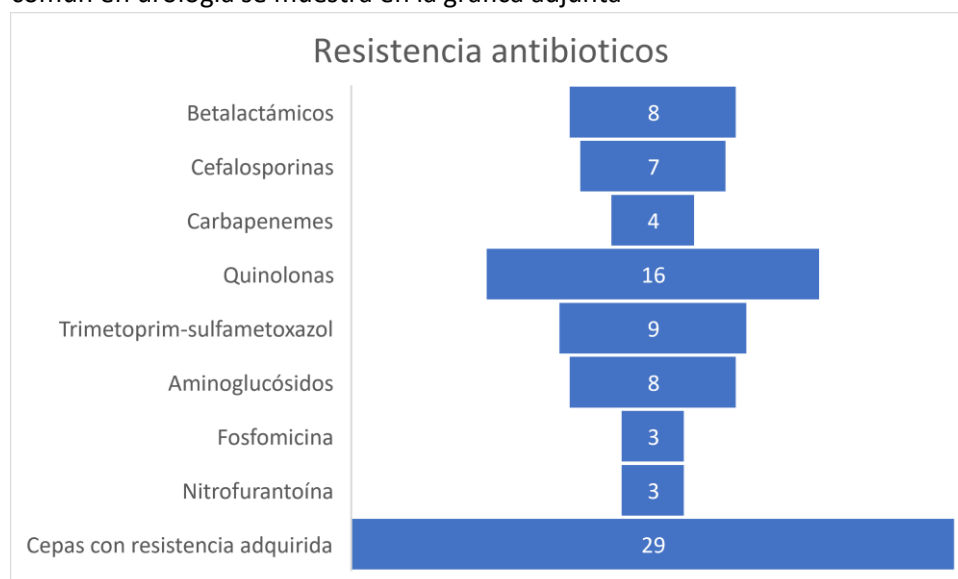
Unidad de cuidados intensivos y evolución: el ingreso en unidad de cuidados intensivos se produjo en 7 pacientes (17,5%). Tras el cuadro de sepsis la evolución fue favorable en los 40 pacientes. No hubo exitus en este grupo.

Perfil microbiológico: las cepas aisladas por orden de frecuencia se muestran en la tabla 38:

Especie	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
<i>Escherichia coli</i>	26	65%
<i>Enterococcus faecalis</i>	8	20%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	7,5%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	5%
<i>Enterococcus faecium</i>	1	2,5%

Tabla 38. Perfil microbiológico. Estudio de validación

De las 40 cepas microbiológicas aisladas, 29 (72,5%) mostraron resistencias adquiridas a antibióticos. La resistencia a los grupos farmacológicos de uso común en urología se muestra en la gráfica adjunta



Gráfica 33. Resistencia a antibióticos de uso común en urología. Estudio de validación

6.2.3. Diferencias entre el grupo de desarrollo (retrospectivo) y el de validación del modelo (prospectivo)

1. Tamaño muestral

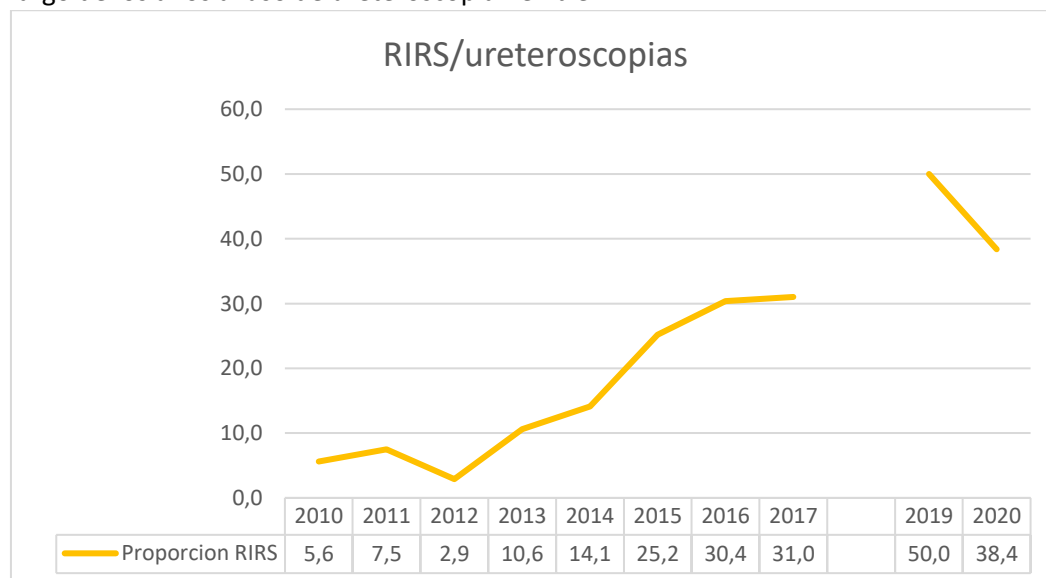
Numero de ureteroscopias por mes natural:

En el estudio retrospectivo se recogieron 678 ureteroscopias entre enero de 2010 y diciembre de 2017, lo que supone la realización de una media de 7,06 (DE 3,15) ureteroscopias al mes en el estudio retrospectivo.

En el estudio prospectivo se recogieron 336 ureteroscopias entre mayo de 2019 y diciembre de 2020, resultando en una media de 16,8 (DE 6,2) ureteroscopias al mes para el estudio prospectivo.

Ureteroscopia flexible (RIRS):

De las 678 ureteroscopias recogidas en el estudio retrospectivo, 122 correspondieron a ureteroscopia flexible (18%) mientras que en el estudio prospectivo se realizaron 145 ureteroscopias flexibles sobre un total de 336 ureteroscopias (43,2%). En la gráfica 34 se puede apreciar la proporción de ureteroscopia flexible sobre el total de ureteroscopias en los periodos de estudio retrospectivo y prospectivo. Se aprecia una tendencia creciente a lo largo de los años al uso de ureteroscopia flexible



Gráfica 34. Proporción de ureteroscopia flexible en el periodo de ambos estudios.

2. Sepsis tras ureteroscopia

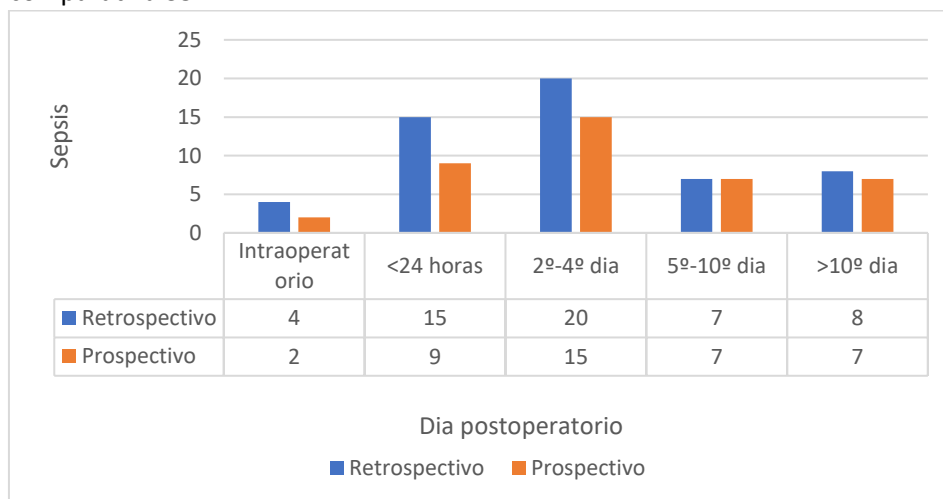
En el estudio retrospectivo 54 pacientes desarrollaron sepsis urinaria según los criterios Sepsis-2 en los primeros 30 días tras el procedimiento (7,9%), mientras que en el estudio prospectivo fueron 40 los pacientes que desarrollaron esta complicación bajo los mismos criterios (11,9%).

Gravedad de la sepsis: en la tabla adjunta se muestra la gravedad de los pacientes que desarrollaron sepsis en ambos estudios. No se encontraron diferencias significativas ($p>0,05$) en las mismas.

Gravedad	Estudio retrospectivo (n=54)	Estudio prospectivo (n=40)
Sepsis	43 (79,6%)	33 (82,5%)
Sepsis grave	7 (13%)	5 (12,5%)
Shock séptico	4 (7,4%)	2 (5%)

Tabla 39. Comparativa del cuadro de gravedad de la sepsis entre ambos estudios

Momento de desarrollo de la sepsis: el día postoperatorio en el que se desarrolló la sepsis urinaria en ambos estudios se muestra en la gráfica comparativa 35.



Gráfica 35. Comparativa del momento de desarrollo de la sepsis urinaria entre ambos estudios.

Ubicación del paciente al desarrollo de sepsis: el desarrollo de la sepsis durante el ingreso o tras el alta hospitalaria de la ureteroscopia se muestra en la tabla 40. No se encontraron diferencias significativas ($p>0,05$) entre ambos estudios.

Ubicación	Estudio retrospectivo (n=54)	Estudio prospectivo (n=40)
Durante ingreso quirúrgico	28 (52%)	23 (57,5%)
Tras alta	26 (48%)	17 (42,5%)

Tabla 40. Comparativa de la ubicación del paciente al momento de desarrollo de la sepsis entre ambos estudios

3. Características microbiológicas

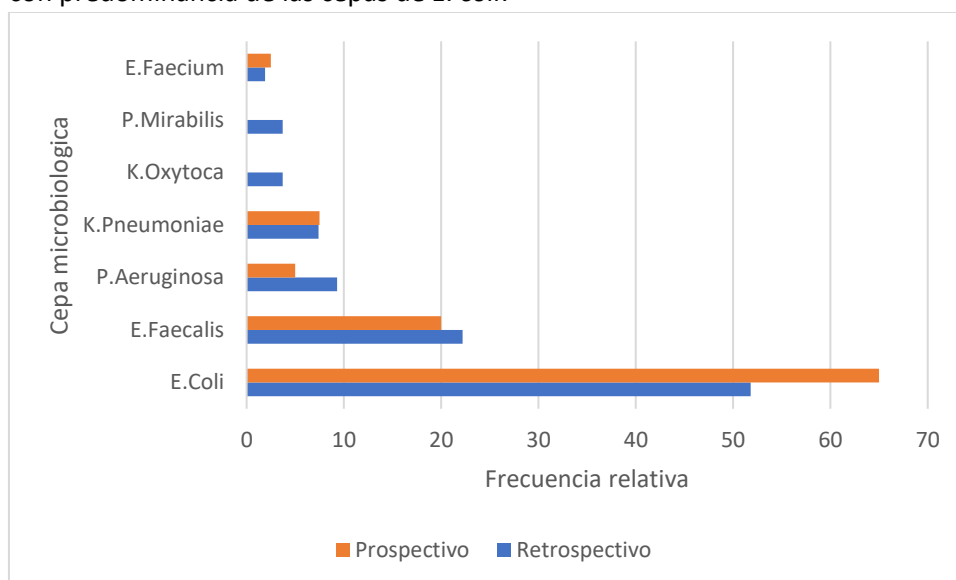
Extracción de urocultivo preoperatorio:

En el estudio retrospectivo 322 pacientes (47,4%) tenían urocultivo preoperatorio extraído en las condiciones descritas para el estudio mientras que en el estudio prospectivo fueron 319 pacientes (95%). Esta diferencia fue significativa ($p<0,05$).

Resultado urocultivo preoperatorio:

En el estudio retrospectivo 96 urocultivos preoperatorios fueron positivos (29,8%) mientras que en el estudio prospectivo fueron positivos 66 urocultivos preoperatorios (20,6%). Esta diferencia alcanzó el grado de significación estadística ($p=0,03$)

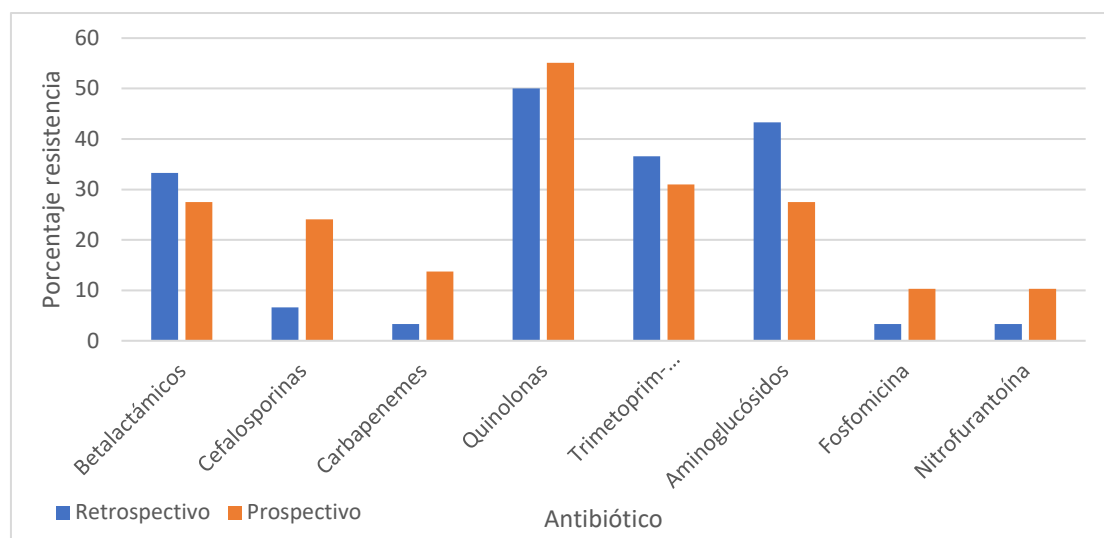
Perfil microbiológico: el perfil de las cepas aisladas en cada estudio se muestra en la gráfica adjunta en función a su frecuencia relativa. Se puede apreciar que la distribución de las sepsis microbiológicas fue similar entre ambos estudios, con predominancia de las cepas de *E. coli*.



Gráfica 36. Comparativa del perfil microbiológico de la sepsis urinaria entre ambos estudios.

Perfil de resistencia:

La presencia de resistencia a antimicrobianos de uso habitual en urología se detectó en 30 cepas en el estudio retrospectivo (55,5%), mientras que en el estudio prospectivo se detectaron 29 cepas (72,5%). La frecuencia relativa de resistencia a estos antimicrobianos se presenta en la gráfica adjunta



Gráfica 37. Comparativa del perfil de resistencia antimicrobiana entre ambos estudios.

4. Variables analizadas como potencial factor de riesgo

Se realizó una comparativa de la frecuencia relativa de todas las variables analizadas en el estudio como potencial factor de riesgo entre el estudio retrospectivo y el estudio prospectivo. El resultado de dicha comparativa se muestra en la tabla 41:

Variable	Modelo retrospectivo (N=678)	Modelo prospectivo (N=336)	Análisis comparativo (valor p)
Sexo femenino	37,1%	47%	<0,01
Edad	56,6 (DE 14,8)	58,9 (DE14,6)	0,02
Urocultivo preoperatorio positivo	29,8%	20,6%	<0,01
COMORBILIDADES			
Diabetes mellitus	15%	19,3%	0,08
Enfermedad renal crónica	5,4%	12,2%	<0,01
Inmunodeficiencia	3%	7,4%	<0,01
Disfunción de vaciado vesical	8%	8,9%	0,62
Portador de sonda vesical	0,3%	0,6%	0,6

Comorbilidad según índice de Charlson	1,97 (DE 1,8)	2,36 (DE 2,3)	<0,01
DEBUT CLÍNICO DE LA LITIASIS			
Presencia de síntomas de la litiasis	81%	81%	1
Debut clínico con sepsis urinaria	16,3%	19,9%	0,2
Aplicación de antibioterapia al debut	15,8%	37,5%	<0,01
Colocación de doble J en el debut	34,2%	50,6%	<0,01
TRATAMIENTO ENDOUROLÓGICO			
Localización renal de la litiasis	15,9%	39,6%	<0,01
Múltiples litiasis tratadas	21,1%	20,8%	1
Procedimiento bilateral	2,8%	2,7%	1
Uso de ureteroscopio flexible	18%	43,2%	<0,01
Extracción mecánica de la litiasis	23,5%	19%	0,1
Carga litiásica	12,4 (DE 7,9)	11,2 (DE 6,6)	0,02
Tiempo quirúrgico	55,6 (DE 26,5)	59,7 (DE 28,5)	0,02
Colocación de doble J tras ureteroscopia	80,4%	82,4%	0,44
Paciente bajo tratamiento antibiótico intravenoso previo al procedimiento	4,5%	8,9%	<0,01
Profilaxis con penicilinas	96%	97,7%	0,19
TRAS EL TRATAMIENTO ENDOUROLÓGICO			
Presencia de restos litiásicos tras la ureteroscopia	24%	38,4%	<0,01
Antibioterapia profiláctica tras el alta médica	33,7%	81%	<0,01

Tabla 41. Comparativa entre ambos estudios de los factores analizados como potencialmente asociados al riesgo de sepsis

6.2.4. Validación del modelo

1. Calibración

La calibración del modelo se realizó enfrentando por cuartiles la proporción observada en el grupo de validación con la predicha por el modelo predictivo. Para ello se dividió el conjunto de pacientes del estudio prospectivo en 4 cuartiles de riesgo

Cuartil	Frecuencia relativa observaciones	Observaciones en cada grupo	Riesgo esperado de sepsis de cada cuartil
1	47,6	160	0,011608939
2	8	27	0,016196075
3	11,6	39	0,099325842
4	11,9	40	0,509234529

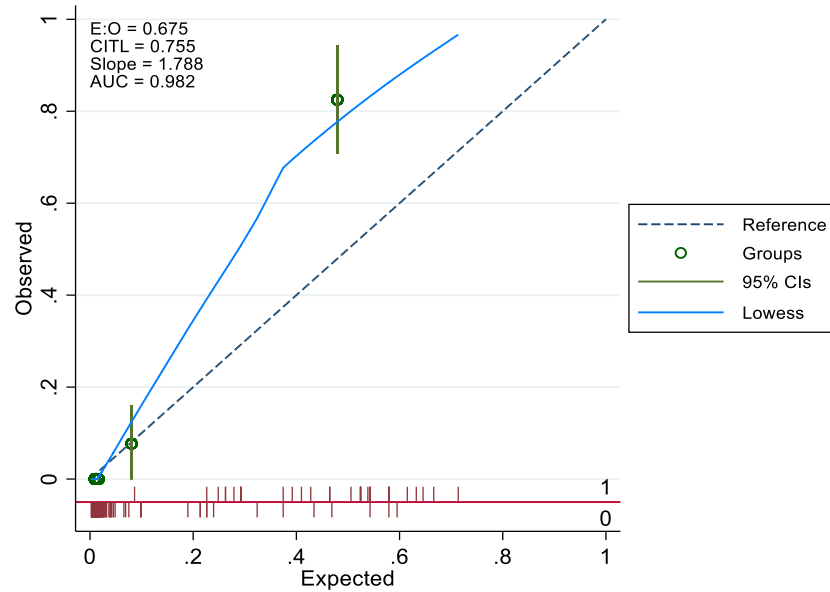
Tabla 42. Distribución en cuartiles y riesgo esperado según el modelo predictivo para cada cuartil.

La diferencia entre lo pronosticado por el modelo y lo observado en el grupo de validación se enfrentó mediante test binomial

Cuartil	Observaciones	Número de casos de sepsis predichos	Número de casos de sepsis observados	Valor p (binomial)	Interpretación
1	160	1,86	0	0,15	Sobrestimación ligera
2	27	0,44	0	0,64	Bien calibrado
3	39	3,87	3	0,44	Bien calibrado
4	40	20,37	33	<0,05	Infraestima

Tabla 43. Diferencias entre lo pronosticado por el modelo y lo observado en la muestra de validación

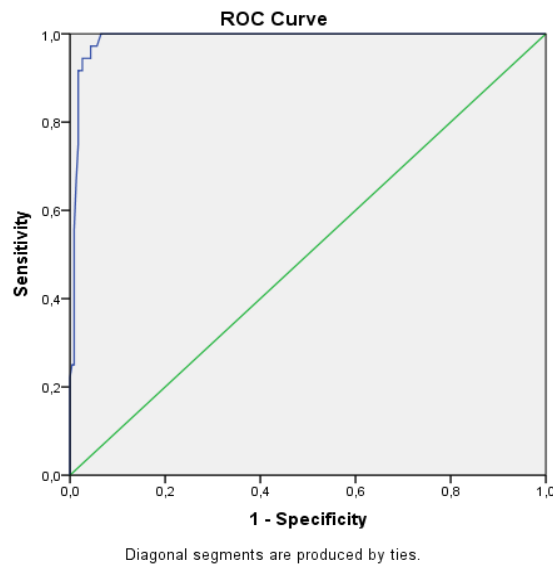
El modelo infraestima de forma significativa en el cuartil de pacientes con mayor riesgo de desarrollar sepsis. Esta tendencia se aprecia en la gráfica adyacente, donde se representan los valores esperados y observados, con coeficiente de confianza 95% para cada cuartil.



Gráfica 38. Diferencias entre lo pronosticado por el modelo para cada cuartil y lo observado. Sobreestimación ligera para el primer cuartil e infraestimación de los pacientes con mayor riesgo.

2. Discriminación

La discriminación se evaluó enfrentando los datos predichos por el modelo predictivo previamente establecido con los datos observados en el grupo de validación. Esto se expresa en la gráfica de área bajo la curva ROC siguiente



Gráfica 39. AUC del modelo predictivo en el estudio de validación del modelo

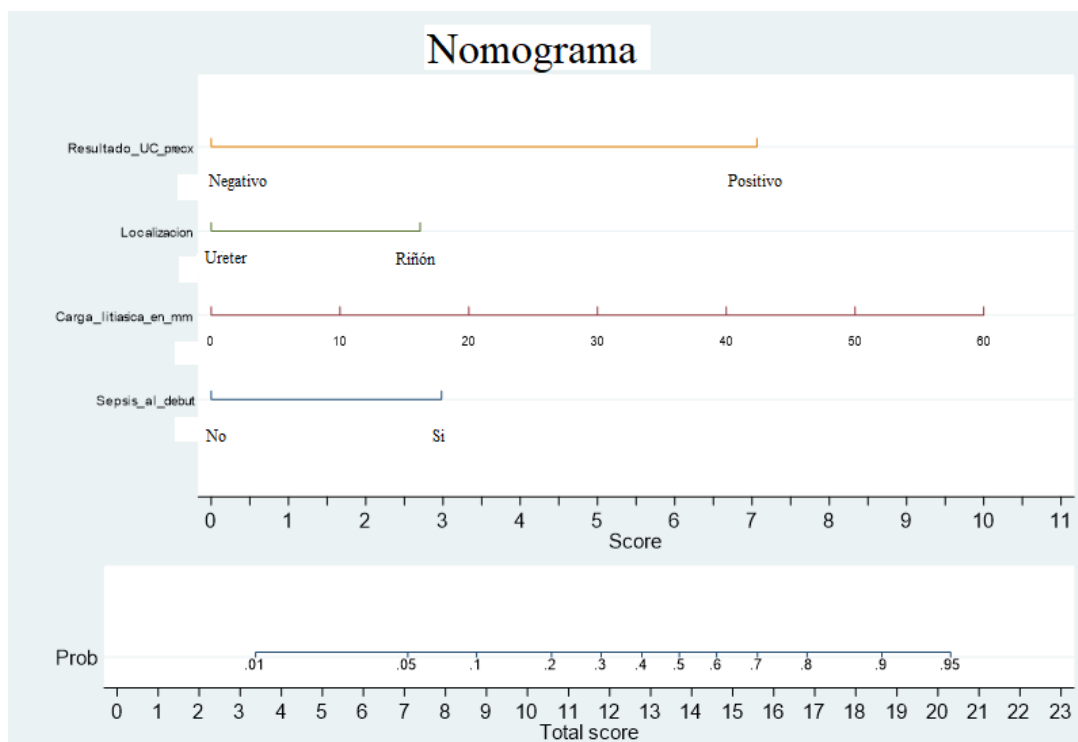
El área bajo la curva ROC de nuestro modelo (AUC)=0,98, con

- Límite inferior del intervalo de confianza al 95%=0,96
- Límite superior del intervalo de confianza al 95%=0,99
- Probabilidad hipótesis nula (área verdadera=0,5) $p < 0.0001$. Por tanto, se rechaza la probabilidad de que el modelo no tenga capacidad discriminatoria.

AUC del modelo sobre la muestra de validación=0,98 (IC95% 0,96-0,99)

3. Normograma y probabilidad de sepsis.

Para facilitar el uso clínico del modelo se elaboró un nomograma simplificado. El nomograma utiliza una escala ordinal que asigna una puntuación a cada factor de riesgo. En función de la puntuación total se obtiene una probabilidad de sepsis tras ureteroscopia en base a nuestro modelo.



Gráfica 40. Nomograma de probabilidad de sepsis tras ureteroscopia.

Aplicando este modelo sobre dos pacientes habituales en práctica clínica obtenemos:

- Jhonny John es un varón de 35 años, que presentó un cólico renoureteral derecho por una litiasis ureteral de 7mm en uréter medio, con deterioro de función renal que llevó, en el debut clínico, a la colocación de un doble J bajo control radioscópico. Tras 3 meses se realiza ureteroscopia semirrígida con litofragmentación Holmium completa en un procedimiento de 40 minutos, dejándose cateter ureteral recto que se retira al día siguiente de la intervención. El urocultivo preoperatorio fue negativo. Aplicación del modelo: este paciente tiene 1 punto según nuestro nomograma (por el tamaño litiasico) y su probabilidad de sepsis es menor del 0,01%. Por ello este paciente se beneficiaría de una cirugía en régimen de CMA (Cirugía Mayor Ambulatoria), con alta postoperatoria precoz si no hubo incidencias durante la intervención.
- Carmen es una mujer de 59 años, que presentó un cuadro de pielonefritis izquierda con fiebre elevada secundaria a una litiasis de 11mm ubicada en uréter proximal, por lo que se le colocó doble J y estuvo ingresada 7 días recuperándose de su infección del

tracto urinario, que cumplía criterios de sepsis-2 de sepsis, pero no de sepsis grave. Tras dos meses se realiza urocultivo preoperatorio que es positivo para *E.coli* polisensible, por lo que se aplica tratamiento con cefuroxima 500mg vía oral 7 días, y nuevo urocultivo que es negativo, tras lo que se realiza ureteroscopia semirrígida con laserfragmentación en un procedimiento que dura 60 minutos.

Aplicación del modelo: esta paciente presenta 12 puntos (7 por urocultivo preoperatorio positivo + 2 por tamaño litiásico + 3 por debut séptico de la litiasis) por lo que presenta un 32% de riesgo de desarrollar sepsis tras la intervención. Por ello esta paciente se beneficiaría de una monitorización postoperatoria inmediata en REA para la detección precoz de la sepsis urinaria que permita aplicar, lo antes posible, las medidas terapéuticas y de recuperación descritas para este cuadro. Por el mismo motivo no sería planteable su realización en régimen de CMA.

7. DISCUSIÓN

La patología litiasica se encuentra en crecimiento, tal y como indican los estudios epidemiológicos realizados a este fin. El incremento poblacional de los factores favorecedores de la formación de litiasis, como las dietas ricas en sal, prolíficas en proteínas animales o el sobrepeso entre otros, se postulan como los motivos que han aumentado la prevalencia de la litiasis del 3,8% en 1980 al 8,8% en 2010 en los estudios de la encuesta nacional de salud americana (21). De la misma manera, es cierto que los medios de detección de la litiasis han aumentado su capacidad diagnóstica en este periodo de tiempo. Hace 30 años el diagnóstico se basaba en las pruebas clásicas de radiología convencional, pues tanto la ecografía como la tomografía computarizada se encontraban en los albores de su uso clínico y no era tan frecuente realizarlos en la práctica clínica como hoy en día. Por ejemplo, en el sistema de salud americano es muy frecuente la realización de una tomografía computarizada ante la sospecha de cólico renoureteral en urgencias, y, aunque en muchas ocasiones se espere a la expulsión espontánea, la mayor detección radiológica deriva en una creciente intervención programada para dichas litiasis (82). Ante una litiasis renoureteral la actitud terapéutica potencial es múltiple: esperar a la eliminación espontánea, facilitar la misma con tratamiento médico expulsivo, intentar disolver la litiasis mediante quimiolisis, recurrir a la LEOC o a la cirugía endourológica, en la que se incluye la ureteroscopia.

La ureteroscopia fue una técnica excepcional en sus inicios, una cirugía ocasional que partía de un ureteroscopio semirrígido de diámetro moderadamente elevado (11F) o un ureteroscopio flexible muy frágil. Esto limitaba la indicación al abordaje del uréter distal y prácticamente obligaba a la dilatación del uréter intramural (117,118,123,125). Los avances técnicos que se sucedieron en los años 80 y 90, con la miniaturización del ureteroscopio, la implantación de la fibra óptica y el desarrollo del material de trabajo endourológico, así como de las energías de litofragmentación permitieron la ampliación sucesiva de las indicaciones (121,249). Aún en esos años, el número de urólogos que dominaban y aplicaban estas técnicas era relativamente limitado, existiendo un formidable competidor en la mayoría de las indicaciones: la LEOC (250,251). Aunque la miniaturización de los ureteroscopios y las mejoras en las técnicas de litofragmentación sin duda contribuyeron a mejorar la tasa libre de litiasis de la ureteroscopia, superando a su competidor la LEOC, fue la ampliación de su uso y dominio por el común de los urólogos lo que la hizo convertirse en uno de los procedimientos más habituales en un servicio de Urología (229,252). Sin embargo, no debe olvidarse que la resolución de una litiasis por LEOC aún resulta más coste-eficiente que una ureteroscopia (253), si bien existen estudios en la dirección contraria y cierta controversia a este respecto (128), no debiendo olvidarse las complicaciones potenciales de la ureteroscopia. Por ello la elección de tratar una litiasis con LEOC o con ureteroscopia continúa siendo una elección que el clínico realiza en su día a día al enfrentarse a un paciente con esta patología (62).

El presente estudio permite apreciar además la influencia que tiene la instauración de una unidad especializada en el tratamiento de la litiasis en la práctica clínica de un servicio de Urología. Desde su implantación en el año 2012, el número de ureteroscopias no ha hecho sino crecer, como muestran las gráficas 1 y 24, pasando de 65-70 procedimientos/año en los años 2010-2011 a las 198 ureteroscopias realizadas en el año 2020, a pesar de la influencia de la pandemia. No solo se realizan más ureteroscopias, también se ha ampliado su tratamiento mediante ureteroscopia flexible, como muestran las gráficas 2 y 3, pasando de suponer un 5% en el año 2010 a un 40% en el año 2017. Esta tendencia se ha estabilizado en los años 2019 y 2020 en los que se realizó la validación prospectiva.

De la misma forma, la instauración de una unidad especializada y el proceso de acúmulo de experiencia del grupo que ello implica ha permitido abordar por ureteroscopia cargas litíasicas habitualmente orientadas a su resolución por NLPC. Así, en el estudio retrospectivo hubo un 8% de cargas litíasicas mayores de 2cm tratadas por ureteroscopia (54 pacientes de 678) mientras que en el estudio de validación prospectiva fueron el 13,4% (45 pacientes de 336) las cargas litíasicas mayores de 2cm tratadas por dicho abordaje.

La conjunción de aumento de la prevalencia de la litiasis y su resolución cada vez más frecuente por ureteroscopia implica un número creciente de pacientes con potencial desarrollo de complicaciones durante o tras la realización de una ureteroscopia (182). De todas las complicaciones potenciales, que se expusieron en el apartado 3.4 de la introducción, la sepsis urinaria es la más importante por su frecuencia relativamente elevada (1-18%, según la serie consultada) y sus implicaciones, desde la prolongación de la estancia hospitalaria, la potencial necesidad de manejo por Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y el potencial desenlace fatal como exitus. De hecho, en la revisión de 2.020 del grupo de Somani et al (155) de las 72 muertes declaradas en la literatura tras ureteroscopia la mayoría comprendían un desenlace fatal tras desarrollar el paciente sepsis urinaria.

La ausencia de un criterio patognomónico de sepsis ha hecho que la manera en que la definimos y entendemos haya ido variando con el tiempo. Así, los consensos en Sepsis 1 y 2, ponían el énfasis en la respuesta inflamatoria sistémica que acompaña al proceso, definiendo la sepsis en base a los criterios de SRIS expuestos en el apartado 4.1 de la introducción. A medida que nuestro conocimiento del proceso ha aumentado, hemos pasado a poner el foco en la disfunción orgánica que este proceso genera en el paciente con sepsis, como se expone en el consenso de Sepsis-3, definiendo los criterios SOFA y qSOFA destinados a su detección precoz de cara a prevenir la disfunción orgánica antes de que esta acaezca (166,254). Pero el desarrollo y utilización en UCI de los criterios de Sepsis-3 hacen surgir la pregunta de por qué nosotros hemos utilizado criterios de Sepsis-2, si no son los más actuales. En primer lugar, ha de tenerse en cuenta que, en el periodo comprendido en el estudio retrospectivo de desarrollo del modelo predictivo, esto es, los años 2010 a 2017 se utilizaban en nuestro hospital los criterios del consenso de Sepsis-2 para identificar y evaluar a los pacientes con sepsis. Por ello se utilizaron los criterios de sepsis-2 en este primer estudio. Además no podemos olvidar que los criterios de Sepsis-3 y el uso de SOFA tiene una serie de limitaciones, entre los que se encuentra una menor sensibilidad que los criterios de SRIS utilizados en Sepsis-2 para la detección del evento sepsis (171), lo que hace que entre los propios expertos en esta materia exista una cierta controversia en el uso de unos u otros criterios. Además, la literatura publicada hasta el momento de diseño de nuestro estudio se basa en los criterios de Sepsis-2. Por todo ello, esto es: publicación de Sepsis-3 posterior a los pacientes del estudio, menor sensibilidad, controversia en el uso de uno u otros criterios y uso de Sepsis-2 en los estudios realizados en ureteroscopia se decidió utilizar Sepsis-2 para identificar y clasificar los pacientes que desarrollaron sepsis tras ureteroscopia en el estudio de identificación de factores y desarrollo del modelo predictivo.

El uso de los criterios del consenso de Sepsis-3 se establecieron en nuestro hospital en el año 2017, iniciándose en UCI y la unidad postquirúrgica de anestesiología, y por lo tanto las evaluaciones del SOFA y q-SOFA se encuentran en las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio prospectivo de validación del modelo predictivo, por lo que se podía cambiar el criterio de detección de sepsis al definido por el consenso de Sepsis-3 en esta segunda parte del estudio. Sin embargo, cambiar el criterio de identificación de los pacientes

con sepsis en un estudio de validación supone introducir una variable no controlada con potencial influencia en los resultados del estudio, puesto que los pacientes “con sepsis” son la variable dependiente del mismo. Además, a efectos prácticos los pacientes que desarrollaron sepsis urinaria en el estudio prospectivo de validación del modelo cumplían tanto criterios de Sepsis-2 como criterios de Sepsis-3. Ello, unido al desarrollo del modelo predictivo sobre los criterios de Sepsis-2 nos llevó a, en el diseño prospectivo, mantener los criterios de Sepsis-2, fáciles de implantar en un diseño prospectivo y que mantenían la coherencia con los criterios sobre los que habíamos desarrollado el modelo y sobre los que se ha publicado en la literatura.

Otro elemento que se tuvo en cuenta en el diseño de los estudios es cuántos días tras la ureteroscopia debíamos buscar el desarrollo o no de sepsis urinaria para poder evaluar la influencia de potenciales factores asociados a esta complicación.

Los estudios desarrollados para evaluar factores asociados al desarrollo de sepsis tras ureteroscopia tienen una gran variabilidad en el número de días postoperatorios que incluyen. De forma general podemos dividirlos en 3 categorías: aquellos que evalúan la sepsis hasta el alta hospitalaria o en las primeras 48 horas, aquellos que prolongan la detección a los primeros 7 días postoperatorios y por último los que evalúan hasta 28-30 días tras la intervención (190). En nuestra opinión, evaluar solo el periodo postoperatorio precoz o hasta los 7 días puede incurrir en el riesgo de no tener en cuenta la influencia de factores como la presencia de restos litiasicos, portar doble J tras la ureteroscopia, utilizar antibioterapia profiláctica tras el alta o el traumatismo o movilización de biofilms que supone la retirada del doble J mediante cistoscopia. Por ello en el presente estudio utilizamos un tiempo de detección amplio, hasta los 30 días tras la realización de la cirugía.

Una vez diseñado y realizada la recogida de datos del estudio, se ha querido evaluar, mediante la estadística descriptiva, las características de los pacientes incluidos en el presente estudio, pudiendo compararlas con los estudios similares realizados para el mismo objetivo.

El grupo de desarrollo del modelo corresponde al conjunto de ureteroscopias realizadas en el HURyC entre enero de 2010 y diciembre de 2017, analizadas de forma retrospectiva, identificando las variables asociadas de forma independiente al desarrollo de sepsis urinaria. Las variables analizadas se basaban en lo propuesto en la literatura previa a nuestro estudio. En primer lugar, se analizaron las diferencias en las características basales del grupo a estudio con lo publicado previamente en la literatura.

La edad media fue de 56,6 años, similar a la publicada en el resto de estudios, donde varió entre los 55 y los 57 años (181,188). Igualmente, la distribución por edades de la literatura presenta un resultado similar al nuestro (grafica 4). Así, en el estudio de Blackmur et al la franja de edad más frecuente fue la comprendida entre los 51 y 70 años, en sintonía con los datos referidos en nuestra serie (185). Sin embargo, los estudios realizados en China muestran una edad media menor, como Fan et al (edad media 48 años) o Zhong et al (edad media 48,8 años). Por tanto, no apreciamos diferencias relevantes en esta característica basal, a excepción de los estudios realizados en China. La explicación puede encontrarse en la aparición más precoz de litiasis en dicha población, como efectivamente sugiere Wenying Wang en el estudio de prevalencia de litiasis en la China continental publicado en 2017, donde apreciamos un salto importante en la prevalencia a partir del rango etario de los 40 (255).

El sexo predominante en nuestro estudio fue el masculino, en un 63% de las ureteroscopias realizadas. El sexo masculino también fue el predominante en cifras similares en los estudios de Kim et al (68%), Mitsuzuka et al (64%), Nevo et al (69%), Zhong et al (60%), Oszoy et al (69%)

y Sohn et al (58%) entre otros (181,187,188,190,192). Esta predominancia masculina quedaría, a nuestro parecer, explicada por la mayor prevalencia de la litiasis en los varones, en una proporción clásica 1,5:1 (31).

La comorbilidad mediana fue de 2 (p25-p75 1-3), mayor a otros estudios donde se incluye la comorbilidad, como Nevo et al (media 1,22) o Mitsuzuka et al (mediana 1), si bien la comorbilidad más repetida fue 0 y 1, similar a estos estudios (181,188).

La proporción de pacientes con DM fue del 15%, similar a la obtenida en estudios con población caucásica, como los de Blackmur et al (17%) o Nevo et al (19,7%) y superior a los estudios realizados sobre población china (Fan et al 7%) o coreana (Sohn et al 11%) (185,186,188,190). No existen diferencias relevantes en la prevalencia de DM entre un país como España (10.3%) y China (10.7%), por lo que la diferencia respecto al estudio de Fan et al parecería debida a la menor edad media de los pacientes incluidos en su estudio más que a factores poblacionales. La prevalencia de DM en población coreana sí es significativamente menor (6,8%), lo que explicaría la menor proporción de diabéticos en el estudio de Sohn et al (255).

La ERC estaba presente en el 5,4% de los pacientes de nuestro estudio, similar a los estudios de Kim et al (5,3%) y Sohn et al (7,2%), siendo menor que en el estudio de Fan et al (10,1%) (186,187,190). En el resto de los estudios no se aporta esta variable.

La disponibilidad de cultivo de micción media preoperatorio en los 30 días previos a la realización del procedimiento de ureteroscopia fue del 47,4%, un porcentaje bajo si lo comparamos a los estudios de Nevo et al, Blackmur et al o Senocak et al entre otros, donde la disponibilidad de cultivo de micción media preoperatorio se acerca o alcanza el 100%, a pesar de utilizar un criterio temporal similar respecto a la validez del urocultivo preoperatorio (hasta 1 mes antes de la intervención, excepto Blackmur et al que otorga validez hasta 21 días antes de la intervención) (185,188,189). Esto supone la principal limitante de diseño del estudio retrospectivo, pues la menor disponibilidad de este dato limita valorar su influencia como factor de riesgo y la interpretación de los resultados obtenidos. Es cierto que, del 52,6% de pacientes que no tenían disponible cultivo de micción media en los criterios de nuestro estudio, sí lo tenían disponible si ampliamos este rango hasta los 3 meses previos de la intervención, debido al mayor tiempo de espera de lista quirúrgica en los años de inicio del estudio, donde menor porcentaje de cultivo de orina válido observamos. Asimismo, aunque aquellos pacientes con cultivo de orina positivo fueran tratados con antibioterapia oral orientada por el antibiograma durante 5 a 7 días, en un porcentaje no desdeñable de pacientes esto se hizo con información de más de un mes de antigüedad.

Esto fue corregido en el estudio de validación tras organizar por protocolo la obtención del urocultivo preoperatorio hasta 1 mes antes de la intervención quirúrgica, asegurando el tratamiento preoperatorio de aquellos pacientes con urocultivo positivo con información microbiológica reciente.

La localización ureteral de la litiasis fue la clara predominante en nuestro estudio (81,6%), contrastando con los estudios de Blackmur et al, Senocak et al y aquellos realizados solo sobre ureteroscopia flexible (Zhong et al, Fan et al) donde la ubicación predominante de la litiasis fue la renal (185,186,189,192). La proporción más cercana en los estudios previos es la de Kim et al, con un 48% de litiasis ureterales ((187). Esto se debe, probablemente, a que el estudio incluye años previos a la unidad especializada de litiasis, donde el tratamiento quirúrgico de la

litiasis renal por ureteroscopia aún no era frecuente en nuestro servicio de Urología. Esto ha cambiado, como demuestran los datos del estudio prospectivo de validación del modelo.

El tamaño mediano de las litiasis tratadas fue de 10mm, menor que en los estudios de Alezra et al (16mm), Fan et al (16mm), Nevo et al (15,5mm), Senocak et al (13mm) y Zhong et al (18mm), algo que se explica por la menor proporción de litiasis renales (184,186–189). El tamaño litiásico más parecido a nuestro estudio es el aportado por de Kim et al (11mm), precisamente el estudio con porcentaje más próximo de litiasis ureterales y renales (187). Se utilizó el tamaño litiásico y no la carga litiásica, un dato más preciso en la morfometría litiásica, por la imposibilidad de recuperar las imágenes de los diagnósticos ecográficos y parte de las imágenes de radiología convencional. Con la progresiva instauración del TC como imagen preferente de diagnóstico de la litiasis este dato está cada vez más presente en nuestra práctica diaria, y resulta útil en la planificación quirúrgica del paciente con litiasis (256). Ahora bien, los estudios que incluyen carga litiásica como potencial factor de riesgo también utilizan la suma de diámetros mayores de las litiasis y no la volumetría litiásica, a excepción de Blackmur et al. (185). Por tanto, se trata de un dato coherente con la literatura previa.

El 34,2% de pacientes portaban doble J preoperatorio, dato menor que el de Nevo et al (47,8%), Blackmur et al (39%) y mayor que Mitsuzuka et al (27,4%) y Senocak et al (22%) o Kim et al, donde solo el 2% de pacientes portaban doble J preoperatorio. Por tanto, es una proporción situada a mitad de la literatura previa disponible (181,185,188,189). La diferencia en la proporción de doble J preoperatorio no parece deberse a la proporción de litiasis renales o a la proporción de litiasis sintomáticas, sino a los criterios de derivación urinaria realizados en cada centro, así como la disponibilidad de realizar ureteroscopia terapéutica de forma relativamente rápida. Ello explica que el grupo coreano de Kim et al sea el que menor proporción de doble J presenta, pues las ureteroscopias semiurgentes son una realidad en este grupo.

El 80% de pacientes portaron doble J tras la ureteroscopia, dato menor que el de Blackmur et al (91%) y mayor que Senocak et al (74,8%) o Nevo et al (58%), si bien no es un dato que aporten la mayoría de los estudios publicados en este campo (185,188,189). Dejar doble J tras la intervención previene, como se expuso en la introducción, la aparición de cólico postoperatorio secundario al traumatismo al urotelio que supone la ureteroscopia, litofragmentación y extracción de fragmentos. A cambio aumenta el dolor postoperatorio, el uso de analgésicos, los síntomas irritativos del tracto urinario inferior y requiere un segundo procedimiento: su retirada por cistoscopia. Nuestro grupo ha sido clásicamente muy proclive a dejar doble J tras la manipulación, con retirada precoz a los 7-15 días de la instrumentación.

Un 24% de las ureteroscopias tuvieron fragmentos residuales en las pruebas realizadas a los 3 meses de la intervención, lo que implica una tasa libre de litiasis del 76%. Aunque muchos estudios no aportan este dato de seguimiento, nuestro dato es similar al reportado por Fan et al (82%) o Senocak et al (81%) e inferior al de Mitsuzuka et al (87,6%) (181,186,189). Un elemento interesante, a tener en cuenta, es la observación, claramente ascendente, de los fragmentos residuales con el tamaño /carga litiásica, algo comúnmente descrito en la literatura y que podemos apreciar en las gráficas 9 y 31. Aunque la tecnología de la ureteroscopia haya evolucionado, las tasas libres de litiasis siguen siendo menores que la NLPC, especialmente para litiasis mayores de 2cm (257).

Por tanto, disponemos de una muestra que se parece, en muchas características, a lo publicado en la literatura. El siguiente aspecto a evaluar es la proporción de estos pacientes que desarrollaron sepsis tras la ureteroscopia.

En nuestro estudio de desarrollo del modelo predictivo, el 7,9% de los pacientes desarrolló sepsis urinaria según los criterios de Sepsis-2 en los primeros 30 días tras la realización de la ureteroscopia. Esto supone una cifra intermedia en relación a los numerosos estudios que han publicado su proporción de sepsis tras ureteroscopia, aunque, como he reseñado previamente, no todos utilizan los mismos criterios para considerar que un paciente ha desarrollado sepsis y no todos los estudios la siguen durante el mismo tiempo de postoperatorio. Esta proporción de pacientes es similar a la publicada por Nevo et al en 2019 (7,1%), Alezra et al (7,4%), Blackmur et al (7,4%), Fan et al (8,3%), Senocak et al (8,5%) o Zhong et al (8,1%). Existen estudios con menor incidencia de sepsis, como Nevo et al (4,9% en su estudio de 2016; 2,8% en su estudio de 2017), Sohn et al (3,8%), Uchida et al (5,7%). Estudios con mayor proporción de sepsis tras ureteroscopia incluyen los de Kim et al (14,1%) o Mitsuzuka et al (18%) entre otros (184–186,189–191,194).

Como podemos apreciar en la gráfica 11 la proporción de pacientes que desarrollaron sepsis urinaria varió de forma considerable entre los diferentes años incluidos en el estudio, desde un mínimo del 2,5% de pacientes en 2016 a un máximo del 15% de pacientes en el año 2016. Esto muestra, a nuestro parecer, que la incidencia de sepsis no es estable en el tiempo, apoyando la variabilidad en la incidencia de sepsis que podemos apreciar en los trabajos publicados en este campo.

Los pacientes que desarrollaron sepsis urinaria lo hicieron en diferentes formas de gravedad, como podemos apreciar en la tabla 8. En ella se observa que, aunque 4 de cada 5 cuadros de sepsis no progresaron a sepsis grave, un 20% de pacientes sí lo hicieron, requiriendo ingreso y soporte hemodinámico en UCI, 1 de los cuales falleció a pesar del manejo específico, lo que supone una mortalidad del 1,8% entre aquellos que desarrollaron sepsis y supuso la única causa de mortalidad entre las ureteroscopias realizadas en el periodo en que se desarrolló el estudio.

El momento de aparición de la sepsis urinaria muestra un pico de aparición en los primeros 4 días tras la ureteroscopia, descendiendo posteriormente en los días sucesivos, como muestra la gráfica 12, lo que condiciona que en muchos casos aparezca durante el ingreso para el procedimiento quirúrgico. Sin embargo, no debemos olvidar que en nuestro estudio el 48% de pacientes desarrollaron la sepsis urinaria tras el alta postquirúrgica, por lo que la vigilancia de esta complicación no debe limitarse al ingreso operatorio sino extenderse, al menos, hasta la retirada del doble J postoperatorio y, en condiciones idóneas a los 30 días de la intervención, pues la sepsis condiciona un aumento marcado de la estancia hospitalaria (bien por extensión del ingreso postoperatorio o por reingreso del paciente), como pudimos apreciar en nuestro estudio (8 días frente a 2 días; $p < 0,01$), con el consiguiente aumento del gasto sanitario (258).

En los pacientes que desarrollaron sepsis tras ureteroscopia realizamos una evaluación de la cepa microbiológica aislada y su perfil de resistencias a antimicrobianos habitualmente utilizados en Urología. En el tratamiento de las enfermedades infecciosas producidas por bacterias es importante conocer el tipo de microorganismo que potencialmente encontramos más frecuentemente y su sensibilidad, para poder orientar el antibiótico empírico utilizado para su manejo inicial.

Aunque con pequeñas diferencias, podemos apreciar en las tablas 9, 38 y especialmente en la gráfica 36, que las cepas microbiológicas más frecuentes en los pacientes que desarrollan sepsis tras ureteroscopia son las *Escherichia coli*, el *Enterococcus faecalis*, la *Pseudomonas aeruginosa* y las bacterias del género *Klebsiella* (*pneumoniae* y *oxytoca*). Estos datos son concordantes con la identificación microbiológica provista por la literatura científica disponible. En el estudio de Nevo et al (194) se identificaron al *Escherichia coli* seguido del *Enterococcus spp*, la *Pseudomonas aeruginosa* y la *Klebsiella spp* como los microorganismos más frecuentes en el cultivo de orina. Resultados parecidos obtuvo Blackmur en su identificación de cepas (185). Senocak et al por su parte obtuvo como microorganismos más frecuentes la *Escherichia coli* seguido de la *Klebsiella pneumoniae* (189). La frecuencia de identificación microbiológica concuerda igualmente con los datos presentes en la literatura, *Escherichia coli* en frecuencia 50-60% seguido de *Enterococcus spp* en el rango del 20%.

Existen estudios que han comprobado que los microorganismos aislados en los cuerpos extraños presentes en la vía urinaria (doble J, sonda vesical, fragmentos litiásicos) son diferentes de los obtenidos por micción media preoperatoria. Así, en doble J o sonda vesical los microorganismos más frecuentes en el estudio de Nevo et al 2016 fueron *Enterococcus spp* seguido del *Staphylococcus spp* y *Streptococcus spp* o *Enterococcus spp* seguido de *Escherichia coli* y *Candida spp* (193). Sin embargo, es el propio Nevo et al (194) quien expuso en su estudio que, a pesar de la mayor frecuencia de microorganismos gram positivos en los cuerpos extraños, la identificación microbiológica en hemocultivos de los pacientes que habían desarrollado sepsis urinaria correspondía a enterobacterias gram negativas, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*, además del *Enterococcus spp* como microorganismo gram positivo. Este dato orienta a darle mayor relevancia al cultivo de micción media antes que al cultivo específico del cuerpo extraño, si bien el cultivo de estos cuerpos extraños puede resultar útil en la antibioterapia orientada.

Dado que la sepsis urinaria es un diagnóstico de presunción, y que en el momento de instauración del tratamiento antibiótico no se dispone, habitualmente, de una identificación microbiológica precisa, el tratamiento antibiótico aplicado es empírico. Por ello resulta de especial interés conocer no solo las cepas microbiológicas sino también las resistencias antimicrobianas a los antibióticos que generalmente se utilizan en primera línea de tratamiento, tal y como se expone en las gráficas 15, 33 y 37. En el estudio se aprecian frecuentes resistencias a betalactámicos de amplio espectro del grupo de las aminopenicilinas (amoxicilina, ampicilina), las quinolonas (levofloxacino, ciprofloxacino), el trimetoprima-sulfametoxazol y los aminoglucósidos (gentamicina, amikacina), no siendo por tanto estos antibióticos el tratamiento empírico más adecuado en nuestra población. Igualmente, existe una resistencia creciente a las cefalosporinas de segunda (cefuroxima) y tercera generación (ceftriaxona), lo que unido a la elevada frecuencia de enterococos (intrínsecamente resistentes) supone una limitación para su uso empírico en un paciente con sospecha de sepsis tras ureteroscopia. Por el lado opuesto, se aprecia baja proporción de resistencias a fosfomicina, nitrofurantoinas y carbapenémicos. La fosfomicina es un antibiótico de uso intravenoso creciente en infecciones graves del tracto urinario por sus bajas resistencias y su perfil relativamente seguro (259). La nitrofurantoina tiene como principal limitación su uso oral y el perfil de efectos adversos, especialmente la fibrosis pulmonar/neumonitis intersticial, que llevó a la Asociación Española del Medicamento (AEMPS) a emitir una restricción de uso al tratamiento de cistitis agudas, no más allá de 7 días, en el año 2016 (260). La baja resistencia a carbapenémicos los hace un excelente grupo terapéutico que utilizar en un paciente con sepsis urinaria tras ureteroscopia, especialmente en los cuadros más graves que requieren soporte

hemodinámico, al cubrir potencialmente otros focos concurrentes (como una neumonía por intubación).

Una vez identificados los pacientes que desarrollaron sepsis urinaria tras ureteroscopia, y dadas las características de este cuadro previamente descritas, se procedió a buscar los factores que se asociaban a esta complicación.

Para la identificación de los factores asociados al desarrollo de sepsis urinaria tras ureteroscopia en primer lugar se llevó a cabo un análisis univariante, evaluando la influencia de cada variable independiente sobre el desarrollo de sepsis, sin tener en cuenta la relación con otras variables. El objetivo era descartar aquellas variables que no mostraran un patrón de relación con nuestra variable dependiente.

Antes de discutir los resultados del análisis univariante y compararlos con estudios similares queremos recalcar el elevado tamaño muestral de nuestro estudio (N=678 ureteroscopias), solo superado por los estudios de Oszoy et al (N=927) y Nevo et al en 2017 (N=1.256), frente al grueso de estudios de identificación de factores asociados a sepsis urinaria, que oscilan entre los 150 y los 500 procedimientos (179)(179,188). Este mayor tamaño muestral aumenta la potencia del estudio, haciendo más probable encontrar diferencias significativas cuando éstas realmente existen, e incrementa la confianza de las estimaciones obtenidas (179,193).

El análisis univariante mostró un patrón de relación de la sepsis urinaria post-ureteroscopia con múltiples factores analizados. El sexo femenino y su relación con la sepsis urinaria se basa en la mayor frecuencia de infecciones del tracto urinario en las mujeres, siendo un dato concordante a lo hallado por Oszoy et al, Zhong et al y Nevo et al en estudios previos. En la tabla 10 se puede apreciar que la proporción de mujeres que desarrollaron sepsis tras la ureteroscopia fue del 14%, frente al 4,4% de varones ($p<0,001$), en una relación 3:1 similar a la obtenida en los estudios de diferencia de género de Oszoy et al (3,8% frente a 1,2%; $p=0,025$) (179,188,192).

El urocultivo preoperatorio positivo es uno de los factores más frecuentemente asociados en la literatura, a pesar de haberse aplicado antibioterapia preoperatoria a los pacientes con dicho aislamiento positivo. En nuestro centro se aplica antibioterapia oral dirigida por el antibiograma del cultivo al menos 7 días, y se repite el cultivo. A pesar de este esfuerzo terapéutico, la proporción de pacientes fue del 40% entre aquellos con urocultivo preoperatorio positivo frente al 1,8% en los que tenían cultivo negativo ($p<0,001$). Se trata de un resultado concordante a los hallados por Nevo et al, Blackmur et al, Mitsuzuka et al, Senocak et al o Uchida et al entre otros (181,185,188). Incluso Alezra et al identificó de forma específica al tratamiento antibiótico aplicado de forma oral a aquellos pacientes con urocultivo preoperatorio positivo como el factor de riesgo independientemente asociado a la sepsis tras ureteroscopia (184). Todo ello demuestra que, aunque nos esforzamos por impedir la sepsis mediante el uso antibiótico preoperatorio, esta práctica no resuelve completamente el riesgo de manipular una litiasis con bacterias adheridas, a las que el antibiótico llega con mucha dificultad. Para explicar esto se ha recurrido de forma habitual a la formación de biofilms que estas bacterias muestran. Los biofilms son finas capas formadas por la acumulación de bacterias junto a matriz extracelular que las protege del efecto del tratamiento antibiótico, dada la limitada difusión del mismo en el seno del biofilm. Cuando se realiza la manipulación de la vía urinaria estas bacterias se liberan, y dado los pequeños traumatismos y el aumento de presión en la vía urinaria producidos durante el procedimiento pueden pasar a sangre y dar origen a la sepsis urinaria tras el procedimiento (261).

La formación de biofilms se ha utilizado también como explicación a por qué los pacientes que tienen antecedente de pielonefritis o sepsis urinaria los meses previos a la ureteroscopia muestran mayor tendencia a desarrollar complicaciones infecciosas (185). Podemos apreciar en nuestro estudio que el debut de la litiasis como sepsis se asoció a sepsis tras ureteroscopia en el 36,7% de casos (frente al 4,1% de aquellos que no habían debutado con sepsis; $p<0,001$). Este factor se encuentra descrito de forma dispar en la literatura, pues algunos autores estudiaron la sepsis urinaria previa (188), otros registraron los pacientes que tenían antecedentes de pielonefritis en los meses previos (181,191) y hay autores que evaluaron el antecedente de ITU febril en los meses previos a la ureteroscopia (185).

El papel de los biofilms y la persistencia de bacterias potencialmente patógenas en orina se extiende a aquellos pacientes que recibieron antibioterapia al inicio de la sintomatología de la litiasis (10,6% frente al 5,6%; $p<0,001$) o requirieron la colocación de un doble J en el debut de la litiasis (15,5% frente al 4%; $p<0,001$). El doble J preoperatorio es un factor asociado a sepsis en el análisis univariante de Mitsuzuka et al o Sohn et al, entre otros (181,190). Sin embargo, el estudio de influencia del doble J preoperatorio más relevante es el de Nevo et al en 2017, donde además de comportarse como factor asociado de forma independiente a sepsis urinaria tras el análisis multivariante, se observó que el riesgo de sepsis urinaria era sensiblemente creciente a medida que se incrementaba el tiempo de permanencia del doble J, pasando del 1% si se portaba menos de 1 mes al 9,2% si el tiempo de permanencia del doble J preoperatorio excedía los 3 meses (193). Es el tiempo de permanencia del doble J el que podría, a nuestro parecer, explicar las diferencias en la influencia de este factor potencial de riesgo entre los diferentes estudios publicados, pues en aquellos grupos con una menor espera quirúrgica desde la indicación de la ureteroscopia la influencia de este factor en su población de estudio se vería reducida. Así, la existencia de una unidad de Endourología específica, que reduce los tiempos de espera y prioriza los casos más preferentes, redundaría en una menor influencia de este factor en nuestro estudio respecto a los estudios de Nevo et al.

La ubicación renal de las litiasis presentó una mayor proporción de sepsis respecto a la ubicación ureteral (13,9 % frente a 6,9%; $p=0,02$). La base de la influencia de este factor se sustenta en un mayor tiempo operatorio, la mayor presión intrarrenal utilizada para el procedimiento o la entrada al riñón de las bacterias tras los microtraumatismos producidos en las papilas por la litofragmentación de la litiasis (183). Asimismo, el uso de un ureteroscopio flexible se asoció a una mayor proporción de sepsis frente a un ureteroscopio semirrígido (13,1% frente al 6,8%; $p=0,02$). La influencia de este factor, además de lo explicado para la ubicación renal de la litiasis, se apoyaría sobre la base de que la esterilización química que se utiliza para los dispositivos flexibles no es igual de efectiva que la esterilización con vapor de agua utilizada para los dispositivos semirrígidos, como demostró Cori L Ofstead et al en su estudio de 2017 (262). Sin embargo, y aunque en muchos casos no se evaluaron estos factores, la evidencia científica disponible antes de nuestro estudio muestra que estos factores no se asociaron de forma significativa al riesgo de sepsis urinaria, al contrario de lo que muestra el nuestro. En hallar resultados positivos en nuestro estudio es posible que el mayor tamaño haya jugado algún papel, aunque no se pueda descartar la influencia de factores de confusión, donde entra en valor el análisis multivariante.

La ureteroscopia bilateral o el tratamiento de litiasis múltiples también se asociaron de forma significativa en nuestro análisis univariante al desarrollo de sepsis urinaria, donde la base teórica se sustentaría en el mayor tiempo operatorio, el aumento de los microtraumatismos de la pared urotelial o el aumento del riesgo que supondría manipular las dos unidades renales.

Se trata de factores analizados de forma esporádica en los estudios previos, comportándose la bilateralidad como factor asociado a sepsis en el estudio de Blackmur et al, aunque la evidencia en la literatura previa es escasa (185).

La carga litiásica, entendida como la suma de diámetros mayores de las litiasis, se asoció de forma significativa a sepsis tras ureteroscopia, con un tamaño litiásico medio entre aquellos que desarrollaron sepsis de 17mm frente a 12mm entre los que no la desarrollaron. El sustento teórico de la influencia de este factor, al igual que los previos, radica en un mayor tiempo operatorio, una mayor presión intrarrenal, el mayor riesgo de fragmentos residuales que implica una carga litiásica alta (gráfica 9) y el aumento de los microtraumatismos a la pared urotelial. Se trata de un factor que también se identificó como factor asociado a sepsis en los estudios de Fan et al, Zhong et al y Senocak et al (186,189,192).

El tiempo quirúrgico también fue mayor en aquellos pacientes que desarrollaron sepsis tras la ureteroscopia (67,7 minutos frente a 56,6 minutos; $p<0,002$). Se trata de un factor que se asoció a sepsis en los estudios de Alezra et al, Fan et al o Kim et al entre otros, y para su explicación se ha recurrido al mayor tiempo que utilizan los urólogos no especializados, que requieren las litiasis de mayor tamaño y menos frágiles a las energías fragmentadoras, así como al aumento de microtraumatismos y presión intrarrenal de las ureteroscopias más largas (184,186,227).

Tras la ureteroscopia apreciamos en el análisis univariante que la colocación de un doble J tras la intervención fue mayor en los pacientes que desarrollaron sepsis que en aquellos que no lo hicieron (9,7% frente al 0,8%; $p<0,001$). La base teórica podría ser doble: no se dejó doble J en aquellos pacientes donde la litiasis ureteral tratada era distal y la ureteroscopia había sido rápida, sencilla y sin traumatismos del urotelio, por lo que la proporción de sepsis en los pacientes sin doble J sería particularmente baja. Por otro lado, estaría la influencia de la formación de biofilms sobre el cuerpo extraño que supone el doble J, si bien lo retiramos a los 7-15 días tras la ureteroscopia y, atendiendo a los estudios de Nevo et al en 2017, al ser menos de 1 mes su influencia sobre el riesgo de sepsis sería baja. Por tanto, a nuestro parecer influye más el primer factor (las ureteroscopias fáciles y de bajo riesgo no portan doble J) que los biofilms. En los estudios previos que evaluaron este factor no encontraron que se asociara de forma significativa a sepsis urinaria (185,189). En todo caso se ha de tener en cuenta que el 80% de ureteroscopias portaron doble J tras la misma, lo que limita la evaluación de la influencia de este factor por los múltiples factores de confusión que incluye.

La presencia de restos litiásicos fue significativamente superior entre aquellos pacientes que desarrollaron sepsis tras la ureteroscopia (17,2% vs 5%; $p<0,001$) al contrario que en los estudios de Fan et al o Mitsuzuka et al, donde este factor no se asoció a mayor riesgo de sepsis (181,186). La explicación de la influencia de este factor estaría íntimamente ligada a un mayor tamaño litiásico, una ureteroscopia más difícil que condiciona mayores microtraumatismos a la pared urotelial y la formación de biofilms en los restos litiásicos. Numerosos estudios no evaluaron la potencial influencia de este factor al limitar el tiempo de detección de sepsis al ingreso postoperatorio o los primeros 7 días tras la intervención y sería, en nuestra opinión, un factor potencial de sepsis tardía tras la realización del procedimiento para tratamiento de la litiasis.

Mantener tratamiento antibiótico tras el alta médica también se asoció en mayor proporción a los pacientes con sepsis (13,1% vs 5,3%; $p<0,001$), si bien se trata de un factor que incluye múltiples factores de confusión subyacentes, pues la decisión discrecional de mantener un

antibiótico al alta del ingreso hospitalario debería ser mayor en aquellos pacientes que desarrollaron esta complicación durante el ingreso hospitalario o que podrían tener mayor riesgo de desarrollarla, por lo que su asociación sería más a posteriori (los pacientes con sepsis mantuvieron en mayor proporción el antibiótico al alta) que a priori (los pacientes que mantuvieron antibiótico al alta desarrollaron más sepsis urinaria). No es un factor evaluado en la literatura disponible.

El análisis univariante no es solo relevante por aquellos factores que se asociaron a sepsis urinaria, sino también por aquellos factores que no lo hicieron como la edad (59,3 frente a 56,4 años), al igual que en la mayoría de los estudios previos, a pesar del aumento de infecciones del tracto urinario que acaece a partir de los 50 años. Solo Nevo et al en su estudio univariante de 2017 lo identificó como factor asociado a sepsis. La DM, la ERC o las inmunodeficiencias a pesar del mayor riesgo de infecciones del tracto urinario que acompaña a estas condiciones. Estos datos son concordantes con lo descrito en la literatura disponible. La comorbilidad, al igual que la mayoría de los estudios donde se evaluó, a excepción de Nevo et al 2017 que incluso lo identificó como factor independientemente asociado a sepsis tras el análisis multivariante. La base teórica se sustentaría en la mayor susceptibilidad a infecciones graves en pacientes con mayor comorbilidad, pero esto no ha sido demostrado para el caso de la sepsis tras ureteroscopia con la excepción descrita de Nevo et al 2017. El uso de láser o extracción directa, un factor no evaluado de forma habitual en la literatura, que no permite recomendar una u otra técnica de tratamiento de la litiasis en un paciente con alto riesgo de sepsis (183,189,192–194) .

La proporción de pacientes con sepsis fue mayor en aquellos que recibían tratamiento antibiótico endovenoso antes de la ureteroscopia, aunque de forma no significativa (13% vs 7,8%), sustentando nuevamente que, recibir altas dosis de antibiótico no elimina la influencia del depósito bacteriano en aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollar sepsis urinaria, dado que quienes recibieron tratamiento endovenoso preoperatorio fueron aquellos pacientes con sepsis urinaria por microorganismos con perfil de resistencias reciente o que portaban litiasis infectivas.

Aunque el presente estudio intentó evaluar la influencia de todos los factores que en algún momento se habían asociado a sepsis en los estudios previos, así como algún factor exploratorio añadido (como la técnica de lasertricia o la aplicación de tratamiento endovenoso preoperatorio) existen factores que no pudieron evaluarse por condiciones específicas del estudio como el índice de masa corporal, la presión intrarrenal, la hidronefrosis preoperatoria o la composición de la litiasis. Nuestro estudio no incluyó el índice de masa corporal como potencial factor de riesgo de sepsis, debido a la imposibilidad de determinar esta característica dado que no se encuentra registrada en la hoja preanestésica de nuestro hospital en los años que incluye el estudio. Sin embargo, este factor no obtuvo resultados positivos como potencial factor de riesgo en los estudios previos que lo analizaron, como los de Nevo et al, Kim et al o Mitsuzuka et al, lo que, a nuestro parecer, limita el efecto de la ausencia de este dato en nuestro estudio (183).

La presión intrarrenal se ha propuesto como condicionante de un paso retrógrado de bacterias a la sangre venosa y se han propuesto los 40mmHg como el límite de presión intrarrenal con el objetivo de evitarlo (263). Aunque desde la implantación de la unidad de Endourología se intentan realizar los procedimientos de ureteroscopia con el uso de la menor presión intrarrenal posible, limitando la irrigación de la bomba y utilizando vainas de acceso ureteral, entre otras, no disponemos de un registro de la presión intrarrenal en las ureteroscopias

incluidas en este estudio que pudiéramos utilizar para evaluar la potencial asociación de este factor a la sepsis urinaria en nuestra muestra. Se trata de un factor de importancia creciente en la literatura más reciente relacionada con la sepsis tras ureteroscopia y una limitación de nuestro estudio por la ausencia de este dato.

Respecto a la hidronefrosis preoperatoria el estudio de Sohn et al (190) identificó en su análisis univariante a la presencia de hidronefrosis preoperatoria como factor asociado a sepsis, si bien en el resto de los estudios que lo han evaluado no mostro asociación a sepsis (183). Nuestra muestra, dado el frecuente diagnóstico de las litiasis radiopacas por radiología convencional (y no por ecografía o TC) en los primeros años incluidos en el estudio, no nos ha permitido evaluar su influencia.

En la influencia de la composición de la litiasis existe cierta evidencia en la literatura que asocia la composición de estruvita de la litiasis, de carácter infectivo, a un mayor riesgo de sepsis tras la ureteroscopia, apoyada en el mismo sustrato teórico de los biofilms que apoya la influencia del urocultivo preoperatorio, el antecedente de sepsis urinaria o el doble J preoperatorio, como explica Fan et al o Zhong et al en sus estudios (186,192). Sin embargo, la práctica habitual en nuestro servicio es la fragmentación de las litiasis, y el estudio de desarrollo del modelo presentaba una baja proporción de pacientes en los que se había realizado análisis de composición de la litiasis (20% de pacientes) por lo que no pudimos evaluar su influencia como factor potencialmente asociado al desarrollo de sepsis.

Por tanto, podemos resumir que el análisis univariante en nuestro estudio mostró 15 variables que se asociaron de forma significativa al desarrollo de sepsis urinaria. Sin embargo, realizando un mero análisis superficial de las mismas puede apreciarse que muchas se interrelacionan entre ellas (litiasis renal con uso de ureteroscopia flexible, tamaño litiásico con presencia de fragmentos residuales, sepsis al debut clínico de la litiasis con doble J y antibioterapia preoperatoria, como simples ejemplos) por lo que necesitamos evaluar la relación de las variables independientes con la sepsis urinaria teniendo en cuenta al resto de variables. Por ello realizamos un análisis multivariante mediante regresión logística binaria, siguiendo una estrategia “backward”: partiendo de un modelo máximo donde se incluyeron todas las variables detectadas en el análisis univariante, se calculó el logaritmo del cociente de verosimilitudes para cada variable, se eligió la variable con el menor cociente de verosimilitud y se contrastó con el nivel de significación exigido ($p=0,05$), retirándose la variable del modelo en caso de que fuera $\geq 0,05$ y repitiendo el proceso hasta no poder retirar variables del modelo, obteniendo en ese momento el modelo predictivo y las variables relacionadas de forma independiente con el desarrollo de sepsis tras ureteroscopia.

Tras hacer esto, en nuestro estudio las 4 variables que se asociaron de forma independiente al desarrollo de sepsis tras ureteroscopia fueron:

- **Urocultivo preoperatorio positivo**, con una relación fuerte entre el cultivo positivo y la sepsis urinaria (odds ratio 24,2; CI 95 7,1-82,69; $p<0,001$). Ello sustenta lo hallado por los estudios previos, donde es el factor más repetidamente asociado al desarrollo de sepsis urinaria, a pesar del uso de antibioterapia preoperatoria 7 días guiada por antibiograma.
- **Debut clínico como sepsis urinaria**, con una relación fuerte con la sepsis tras ureteroscopia (odds ratio 10,94; CI 95 2,91-41,12; $p<0,001$). Esto justificaría la influencia de los biofilms y el depósito bacteriano preexistente en la vía urinaria al

momento de realización de nuestra ureteroscopia como importante factor de riesgo de desarrollar una sepsis tras el mismo.

- La **localización renal** de la litiasis, con una relación débil con la sepsis tras ureteroscopia (odds ratio 1,18; CI 95 1,05-1,67; $p < 0,006$) pero suficiente para tenerla en cuenta a la hora de elaborar un modelo predictivo. Este factor, que no se ha asociado a mayor riesgo de sepsis en otros estudios sí lo hizo en el nuestro, posiblemente debido a características propias en nuestra muestra que no estaban presentes en los demás estudios (presión intrarrenal no registrada, uso no constante de vaina de acceso ureteral) y probablemente con especial influencia al método de esterilización química del ureteroscopia flexible utilizado durante el tratamiento de las litiasis renales.
- La **carga litiasica**, con una relación débil con la sepsis tras ureteroscopia (odds ratio 1,08; CI 95 1,01-1,15; $p < 0,021$). Se trata de un factor frecuentemente identificado como asociado a sepsis, traduciendo la influencia de múltiples factores subyacentes (mayor tiempo quirúrgico, mayor traumatismo a la pared urotelial, mayores fragmentos residuales...).

La regresión logística binaria permite elaborar una fórmula que defina la probabilidad una variable binaria diana (sepsis urinaria sí/sepsis urinaria no) en función del cambio en las variables independientes identificadas (que pueden o no ser binarias). La probabilidad de sepsis mediante el modelo elaborado en nuestro estudio se define mediante la fórmula de regresión logística:

$$P(\text{sepsis}) = 1 / (1 + e^{-(4,893 + 0,074 \text{carga litiasica} + 1,327 \text{sepsisaldebit} + 1,204 \text{localizacionrenal} + 3,145 \text{urocultivopositivo})})$$

Una vez desarrollado el modelo predictivo, debemos preguntarnos cuál es su rendimiento, esto es, su capacidad de responder a la pregunta para la que han sido diseñados, en nuestro caso: paciente con riesgo de desarrollar sepsis tras la realización de una ureteroscopia y así realizar su validación interna. Para ello recurrimos a dos aspectos del modelo:

- **La calibración:** se buscó comparar el grado de acuerdo entre las predicciones estimadas por el modelo y los resultados observados en la muestra de desarrollo, enfrentando ambas distribuciones prueba de Chi2 bajo la hipótesis nula de que no hay diferencias entre los valores observados y los valores pronosticado mediante el test de Hosmer-Lemeshow. Al obtener una $p = 0,54$ nuestra calibración no obtuvo diferencias significativas entre lo predicho y lo observado, y por tanto no realizamos ajustes en el modelo.

Es cierto que existen otras pruebas para evaluar la calibración del modelo utilizadas frecuentemente en regresión logística, como la elaboración de un gráfico de calibración en deciles (que nos permite evaluar visualmente la magnitud y dirección de la mala calibración) o el cálculo de la pendiente de calibración, donde una calibración perfecta mostraría una pendiente de 1, tal como el factor Shrinkage.

Además, el test de Hosmer-Lemeshow, basado en contrastar la hipótesis de que la frecuencia de eventos predichos y observados son similares, tiene el inconveniente compartido con los test frecuentistas de que, ante tamaños muestrales grandes, por pequeñas diferencias que aparezcan estas resultan estadísticamente significativas.

En todo caso, teniendo en cuenta estas consideraciones, observamos que la calibración del modelo parece, a priori, buena, por lo que pasamos a evaluar la característica más relevante del modelo, su discriminación (201,206).

- **La discriminación:** en nuestro caso la capacidad del modelo para distinguir entre los individuos que desarrollaron sepsis y los individuos que no desarrollaron sepsis tras la ureteroscopia. Un modelo predictivo discrimina perfectamente cuando la probabilidad predicha para todos los individuos que tienen el evento de interés es mayor que la de todos los individuos que no lo tienen. Por tanto, se basa en comparar para todos los posibles pares de individuos formados por un individuo en el que ocurrió el evento sepsis urinaria y otro en el que el evento sepsis urinaria no ocurrió, la proporción de casos en que el modelo predice una mayor probabilidad para el individuo que presentó sepsis urinaria. Esto se expresa mediante el área bajo la curva ROC, mostrando nuestro modelo un AUC de 0,90 (IC95% 0,86-0,94). Un modelo perfecto presenta un AUC bajo la curva ROC de 1, mientras que un modelo de utilidad nula presenta un AUC de 0,5 (probabilidad de predecir el evento igual a lanzar una moneda al aire). En general los autores consideran que un AUC por encima de 0,7 define un modelo predictivo aceptable, y un AUC por encima de 0,8 define un modelo bueno. Por tanto, nuestro modelo, que predice correctamente el resultado en el 90% de casos que enfrenta un paciente que desarrolló sepsis a uno que no lo hizo, presenta una buena capacidad de discriminar la sepsis urinaria, motivo para el que fue diseñado.

Ahora bien, hacer la validación interna del modelo predictivo utilizando los mismos datos que se han utilizado para su desarrollo conduce frecuentemente a la obtención de resultados demasiado optimistas en cuanto a su capacidad predictiva (denominado optimismo) y tomando demasiado en cuenta los errores en los datos con los que se entrena el modelo (denominado sobreajuste del modelo), pudiendo originar predicciones erradas al utilizar el modelo con datos diferentes a los utilizados en su desarrollo. Esto es algo que pasa frecuentemente con los modelos de regresión logística desarrollados en la medicina (246). Existen técnicas estadísticas, como el Bootstrap, basado en generar observaciones a partir de la distribución de la muestra original de pacientes disponible, cuantificando el grado de optimismo y sobreajuste del modelo. De esta forma en cada simulación se obtiene una muestra típicamente del mismo tamaño que la muestra original, generada mediante un proceso de selección aleatorio de individuos de la muestra original, y en cada muestra bootstrap algunos de los individuos pueden estar representados varias veces y otros pueden no aparecer ninguna.

Sin embargo, a pesar del complejo proceso estadístico subyacente, no deja de utilizar los datos que sirvieron para desarrollar el modelo predictivo y es posible que el modelo, con teórica buena cuantificación de optimismo y sobreajuste mediante un Bootstrap, muestre una mala capacidad predictiva al introducir nuevos datos (264). Por ello debemos evaluar la generalizabilidad del modelo, esto es, la capacidad del modelo de realizar predicciones válidas en individuos diferentes de aquellos en los que se ha generado y para este fin utilizamos una técnica de remuestreo, intentando corregir aquellos factores de confusión o ruido incluido en el desarrollo del modelo: un estudio prospectivo donde obtuvimos nuevos pacientes que desarrollaron sepsis tras ureteroscopia y a los que aplicamos nuestro modelo predictivo previamente desarrollado, enfrentando la probabilidad predicha por el modelo a la observada en una población diferente a la de su desarrollo. Es cierto, que con ello solo obtenemos información acerca de la reproducibilidad del modelo (capacidad del modelo de realizar predicciones válidas en individuos no incluidos en la muestra con la que se ha generado, pero

procedentes de la misma población) pero deja pendiente el segundo aspecto de la generalizabilidad del modelo, su transportabilidad (capacidad de realizar predicciones válidas en pacientes procedentes de una población distinta pero relacionada) (265).

El estudio de validación del modelo (concretamente su reproducibilidad como primer aspecto de su generalizabilidad) se desarrolló, de forma prospectiva, sobre 336 ureteroscopias realizadas entre mayo de 2019 y diciembre de 2020, con la interferencia no prevista de la enfermedad por coronavirus (COVID-19), cuya influencia en el estudio se especifica más adelante. De ellos, 40 pacientes desarrollaron sepsis urinaria según los criterios de Sepsis-2 en los primeros 30 días tras la cirugía, lo que supuso el 11,9% de pacientes, y unas características clínicas, momento de aparición y microbiología similares a las encontradas en el estudio retrospectivo de desarrollo del modelo, como puede apreciarse en el apartado 2 del modelo de validación en los Resultados, así como en las gráficas 36 o 37 entre otras.

El primer aspecto que destacamos en el estudio de validación es la mayor proporción de pacientes que desarrollaron sepsis tras la ureteroscopia (11,9% frente a 7,9%). Para explicar este hallazgo podemos recurrir a varias explicaciones potenciales entre las que se encuentran:

- La observación prospectiva de la sepsis urinaria permite detectar todos los eventos de sepsis urinaria, mientras que en el estudio retrospectivo esta se encontraba infraestimada por perder los casos “más leves” o que no requerían un ingreso hospitalario prolongado.
- Las poblaciones son diferentes, con mayor frecuencia de los factores asociados a sepsis urinaria en el estudio prospectivo, determinando una mayor frecuencia de sepsis en este estudio

Para discernir entre las dos opciones, primero procedimos a evaluar las características de la sepsis en ambos grupos. Apreciamos en la tabla 39 que la gravedad del cuadro clínico fue similar en ambos estudios, en la gráfica 35 que el momento de desarrollo de la sepsis urinaria también fue similar, y en la tabla 40 que no hubo mayor proporción de pacientes con sepsis urinaria tras el alta hospitalaria postquirúrgica en el estudio prospectivo.

Si nos atenemos a la frecuencia relativa de aquellas características que nuestro propio estudio mostró como asociadas al desarrollo de sepsis urinaria tras la ureteroscopia apreciamos, en la tabla 41 que:

- La frecuencia relativa de litiasis renales fue significativamente superior en el estudio prospectivo (39,6% vs 15,9%; $p<0,01$)
- La carga litiásica fue significativamente menor en el estudio prospectivo (11,2 vs 12,4mm; $p=0,02$)
- La proporción de pacientes que debutaron con sepsis urinaria fue similar en ambos estudios (19,9% vs 16,3%; $p=0,2$). Pero, aunque no hubiera diferencias significativas en el debut de la litiasis con sepsis urinaria sí se encontraron diferencias en la frecuencia de aplicación de antibioterapia al debut (37,5% vs 15,8%; $p<0,01$) y la frecuencia de doble J preoperatorio (50,6% vs 34,2%; $p<0,01$), lo que daría relevancia a la influencia de los biofilms en la mayor frecuencia de sepsis en el estudio prospectivo.
- La proporción de pacientes con urocultivo preoperatorio positivo fue menor en el estudio prospectivo (20,6% vs 29,8%). En este factor existe un importante factor de confusión que no permite extraer conclusiones: la frecuencia baja de urocultivo preoperatorio como máximo 1 mes antes de la ureteroscopia en el estudio retrospectivo (47,4% vs 95%; $p<0,05$)

Aún expuestas estas diferencias no podemos utilizar como explicación de la mayor frecuencia de sepsis en el estudio prospectivo ninguna de las dos explicaciones propuestas, toda vez que la evaluación de las diferencias se encuentra sesgada por la baja frecuencia de urocultivo disponible en el estudio retrospectivo y ello limita las comparaciones. Ahora bien, aunque el dato de sepsis sea mayor en el estudio prospectivo, este se encuentra incluido entre lo publicado en la literatura, con mayores cifras de sepsis en los estudios de Kim et al (14,1%) o Mitsuzuka et al(18%) entre otros, ambos retrospectivos (183).

Además de las diferencias en los 4 factores asociados a sepsis urinaria en nuestro modelo, existen diferencias en la proporción de otras variables entre el estudio retrospectivo y el prospectivo, como:

- Sexo: en la muestra de validación del modelo observamos un aumento marcado de la frecuencia del sexo femenino (47%vs 37,1%; $p<0,01$) respecto al modelo de desarrollo. Aunque la prevalencia clásica de la litiasis era mayor en el sexo masculino en una proporción 1,5:1, el aumento de la incidencia de los factores de riesgo de litiasis en las mujeres ha hecho que la prevalencia de la litiasis en ellas haya aumentado a mayor ritmo que en los varones, tal y como publicó Scales et al (21) en 2017. De hecho, el estudio PreliRenE iguala a 1:1 la prevalencia de litiasis por sexo en nuestro país (24). Esta es, a nuestro parecer, la explicación a las diferencias de sexo observables entre ambas muestras.
- Edad: la muestra de validación del modelo presentó una mayor edad media (58,9 vs 56,6 años, $p=0,02$), acompañado de una mayor frecuencia en ERC (12,2%vs 5,4%; $p<0,01$), inmunodeficiencias (7,4% vs 3%; $p<0,01$) y comorbilidad según índice de Charlson (2,36 vs 1,97; $p<0,01$). Esto se traduce en pacientes con mayor comorbilidad en el estudio de validación del modelo
- La frecuencia de uso de ureteroscopio flexible fue significativamente superior en el estudio prospectivo (43,2% vs 18%; $p<0,01$), acompañando a la mayor frecuencia de localización renal de las litiasis. Para ambas diferencias nuestra explicación radica en el efecto de la instauración de una unidad específica para el tratamiento de las litiasis y el progresivo aumento del uso de ureteroscopia flexible, como se expuso previamente. Ello se acompaña de mayor frecuencia de restos litiásicos tras la ureteroscopia (38,4% vs 24%; $p<0,01$)
- La frecuencia de uso de antibioterapia profiláctica al alta médica fue significativamente superior en el estudio prospectivo (81% vs 33,7%; $p<0,01$) a pesar de lo cual no redundó en una menor frecuencia de sepsis.

Para calibrar el modelo predictivo con la nueva muestra se enfrentaron, por cuartiles de riesgo, la proporción de sepsis observada en el grupo de validación con la proporción teórica de sepsis que el modelo había predicho para esta nueva muestra y posteriormente se enfrentó mediante una prueba binaria estas diferencias por cuartiles. Así podemos apreciar en la tabla 43 y en el gráfico de calibración mostrado en la gráfica 38 que nuestro modelo sobrestima de forma no significativa en los pacientes con menor riesgo de sepsis e infraestima significativamente en aquellos con mayor riesgo de sepsis. La consecuencia más importante de esta calibración (sobrestima en pacientes con menor riesgo, infraestima en los de mayor riesgo) es que nuestro modelo no presenta la tendencia al optimismo que frecuentemente presentan los modelos predictivos, donde infraestiman a los pacientes con menor riesgo y sobrestiman a aquellos con mayor riesgo.

Este dato se encuentra en consonancia con los mostrados en la discriminación del modelo, donde su aplicación sobre la muestra de validación muestra una AUC de la curva ROC de 0,98 (IC95% 0,96-0,99), lo que significa que en el 98% de ocasiones acierta en asignar mayor probabilidad de sepsis a aquellos pacientes que efectivamente la presentaron respecto a aquellos que no presentaron esta complicación en la muestra prospectiva de validación del modelo.

Ambos datos, la calibración y la discriminación obtenidas en este estudio de validación prospectiva orientan a que nuestro modelo presenta una buena capacidad de predecir la sepsis urinaria tras la realización de una ureteroscopia, no mostrando tendencia al sobreajuste o al optimismo que frecuentemente acompaña a los modelos predictivos.

La obtención de un modelo predictivo utiliza datos históricos para predecir un evento futuro. Existen numerosos modelos predictivos desarrollados en el campo de la Medicina, e independientemente del tipo de modelo utilizado (determinista, estadístico o de redes neuronales) muchos de ellos no tienen la aplicación en el día a día de la práctica clínica por la dificultad para poner en práctica dicho modelo. De esta manera, la simplificación en un nomograma de riesgo, como el que hemos realizado en nuestro estudio, busca facilitar un cálculo rápido del riesgo de sepsis tras ureteroscopia al paciente que tenemos frente a nosotros en la consulta en los tiempos escasos que la práctica asistencial rutinaria nos brinda en el día a día. Así, introduciendo los datos relativos a los 4 factores de riesgo independientes sobre los que pivota el modelo predictivo obtenemos la probabilidad de sepsis del paciente al que estamos atendiendo de una forma práctica, como mostramos en la gráfica 40.

Así, un paciente con cultivo preoperatorio positivo, con dos litiasis renales con 30 milímetros de diámetro mayor conjunto, pero sin antecedente de sepsis al debut clínico mostrarían una puntuación de 15 puntos, y un riesgo de desarrollar sepsis tras la ureteroscopia de entre el 60% y el 70%, según nuestro modelo predictivo, información que puede proveerse al paciente antes de la realización del procedimiento y facilitar la comprensión de las complicaciones potenciales por el mismo.

Ahora bien, conocer que un paciente tiene elevado riesgo de desarrollar sepsis urinaria es un paso importante, pero cabe preguntarse qué medidas se pueden instaurar para evitar su aparición. Aunque este no es el motivo principal de nuestro estudio, es una pregunta éticamente exigible si podemos hacer algo más en aquellos pacientes que, según nuestro modelo, tendrán mayor riesgo de desarrollar esta complicación postoperatoria, más allá de advertir de este riesgo elevado. Por ello se revisaron las medidas propuestas por la literatura científica

La medida más repetida en la literatura, recomendada en las guías de práctica clínica europeas y americanas, es la obtención de un cultivo de orina preoperatorio (62). Existe, como se ha expuesto en la discusión, controversia en si se ajusta más a la microbiología de la sepsis el resultado del cultivo de micción media o por el contrario debemos extraer durante el procedimiento cultivo de la litiasis o cultivo del cuerpo extraño (doble J). Independientemente del tipo de cultivo, parece razonable que todo paciente antes de la realización de una ureteroscopia debe tener un registro microbiológico reciente.

Los pacientes que presentan un cultivo de orina positivo tienen mayor riesgo de sepsis tras la ureteroscopia, por lo que se han propuesto diferentes estrategias de uso de antibiótico para estos pacientes: antibioterapia endovenosa orientada, antibioterapia oral orientada domiciliaria durante 5-14 días o solo profilaxis prequirúrgica habitual (266). Sea cual sea la

estrategia elegida, seguimos observando que, a pesar del uso de antibióticos, los pacientes con cultivo preoperatorio positivo tienen mayor riesgo de sepsis, al igual que sucedió en nuestro estudio (a pesar de la estrategia de aplicarles un ciclo de 7 días de antibioterapia oral orientada por el cultivo preoperatorio presentaron un riesgo 24 veces superior). Esta ineffectividad de las estrategias de uso de antibiótico ha sido corroborada por algunos metaanálisis como el de Deng et al, que concluye que estas estrategias solo reducen la piuria y bacteriuria, pero no la incidencia de ITU tras ureteroscopia (267). Para explicarlo se ha propuesto desde la importancia de los biofilms hasta la capacidad de arrastrar a la sangre venosa los microorganismos por el aumento de la presión intrarrenal, de forma que, aunque disminuyamos la reserva de microorganismos con el antibiótico preoperatorio no llegamos a ser lo suficientemente efectivos como para erradicarlos de la vía urinaria y somos nosotros mismos, durante la ureteroscopia, los que les facilitamos el acceso al torrente sanguíneo. Por todo esto, aunque nosotros, al igual que otros grupos, tratamos con antibioterapia los cultivos de orina preoperatorios positivos, no parece esta la vía de evitar el desarrollo de sepsis tras la ureteroscopia, aunque existen estrategias no evaluadas, como la aplicación de ciclos de antibiótico prolongados en esquemas similares a las prostatitis.

El uso de dispositivos reutilizables y de esterilización química se ha propuesto como una potencial fuente de sepsis tras ureteroscopia. Se han realizado varios estudios que han demostrado la presencia de microorganismos tras la esterilización química y frecuentes desviaciones del protocolo de esterilización por parte del personal encargado de ello (262). Para evitar la influencia de este factor se proponen dos medidas: el uso de dispositivos de uso único (aunque debe contrabalancearse el coste económico de estos dispositivos) y el entrenamiento frecuente del personal auxiliar en la correcta desinfección y esterilización química de los ureteroscopios reutilizables.

Bajar la presión intrarrenal durante la ureteroscopia es un tema de debate reciente para evitar la sepsis tras ureteroscopia, pues como hemos expuesto previamente una elevada presión favorece el paso intravascular de microorganismos y facilita esta complicación postoperatoria. Para bajar la presión intrarrenal podríamos recurrir a varias estrategias: colocar una vaina de acceso ureteral (aunque existen estudios que relacionan estas vainas con mayor riesgo de infecciones del tracto urinario), utilizar la menor presión de irrigación que nos permita la visualización durante el procedimiento y monitorizar durante la ureteroscopia la presión intrarrenal que se alcanza. En este último aspecto se están desarrollando sensores de presión intrarrenal, que ubicados en la punta del ureteroscopio puedan monitorizar la misma durante el procedimiento (144). Tal vez con estos sensores y mayores datos de la importancia de la presión intrarrenal se pueda calibrar correctamente su importancia en el desarrollo potencial de la sepsis tras ureteroscopia.

La detección precoz de la sepsis para iniciar la monitorización y tratamiento específico se ha demostrado una medida eficaz en su pronóstico (166). Por ello, una propuesta recurrente en la literatura es vigilar de cerca a aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar esta complicación, sea con vigilancia hemodinámica estrecha, medición de parámetros inflamatorios o aplicación de escalas de detección (como el q-SOFA) (268). Cuando los pacientes son sometidos a una ureteroscopia habitualmente pasan la mayor parte de su postoperatorio en la planta de hospitalización quirúrgica, donde habitualmente no se utilizan monitores hemodinámicos no invasivos. El presente estudio muestra que un alto porcentaje de pacientes desarrolla la sepsis en las primeras horas tras la ureteroscopia, especialmente los cuadros más graves, por lo que una propuesta a evaluar sería la monitorización postoperatoria

no invasiva de los pacientes de mayor riesgo, ubicándolos, por ejemplo, en las unidades de Reanimación de las que se dispone en muchos hospitales de nivel 3.

Bajo nuestro punto de vista, no será una única medida la que permita evitar la sepsis postoperatoria, sino la conjunción de evitar los factores que favorecen su aparición (cultivos positivos, dispositivos de un solo uso, baja presión intrarrenal) y la monitorización cercana de aquellos con mayor riesgo de sepsis postoperatoria (por ejemplo, mediante monitorización no invasiva en Reanimación 24 horas) la que nos permita reducir esta complicación postoperatoria.

En 2021, Amelia Pietropaolo et al, del reconocido grupo de Endourología de Southampton, publicó un modelo predictivo de redes neuronales para el desarrollo de sepsis postoperatoria. Se trata de un estudio multicéntrico que enfrentó a 57 pacientes que desarrollaron sepsis con requerimiento de UCI tras ureteroscopia (grupo A) con 57 pacientes que no desarrollaron esta complicación postoperatoria (grupo B) pero que presentaban características basales similares al grupo A. Para formular el modelo predictivo se generaron 300 árboles de decisión aleatoria que posteriormente se agregaron para formar un modelo único, un proceso de formulación de modelos predictivos conocido como *“Random Forest”*, con un paquete de desarrollo específico. Los puntos nodales más utilizados por los árboles de decisión aleatoria fueron: litiasis proximal grande, largo tiempo de permanencia de doble J preoperatorio, tamaño litiasico grande y tiempo operatorio prolongando. La discriminación obtenida por el modelo fue un área bajo la curva ROC de 0,89 (232). Respecto a nuestro estudio presenta otras numerosas diferencias: en primer lugar, su carácter multicéntrico facilita obtener grandes tamaños muestrales y su validez externa. La selección estratificada del grupo B en base a una serie de factores (sexo, edad, DM, doble J preoperatorio, número de litiasis, urocultivo preoperatorio positivo) introduce un potencial sesgo de selección o de ausencia de control de las variables potencialmente de confusión que no hemos balanceado en la selección de sujetos. El estudio sólo evalúa la validez interna practicando el modelo en los sujetos que han servido para su desarrollo. Esto no controla el optimismo ni el riesgo de sobreajuste del modelo predictivo, que debería evaluarse en una muestra diferente a la de su desarrollo.

Con estas diferencias no se pretende invalidar el modelo predictivo de Pietropaolo: se trata de un estudio interesante por la introducción de los modelos predictivos de redes neuronales a esta complicación postoperatoria y con una capacidad discriminativa alta.

La irrupción de la enfermedad por coronavirus supone un imprevisto durante el estudio de validación del modelo predictivo. La realización de cirugía programada sufrió numerosas cancelaciones y demoras, como muestra la reducción del número de ureteroscopias realizadas entre marzo y mayo de 2020, si bien, siendo las ureteroscopias realizadas en dicho periodo aquellas que requerían especial preferencia, con la consiguiente desviación de la población diana esperada en el estudio de validación. Estas demoras y cancelaciones se continuaron durante el resto del 2.020, a medida que se fueron sucediendo las olas de SARS-CoV-2.

De la misma forma, la realización de pruebas rutinarias en el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes sufrió demoras o aplazamientos. Así, mantuvimos la obtención del urocultivo preoperatorio gracias a la colaboración del equipo médico y especialmente a los residentes durante el periodo de COVID, dado que se preocuparon de actualizar el cultivo de orina en aquellos pacientes que no lo habían podido realizar por el confinamiento o la reducción del acceso al sistema sanitario, tratando con antibioterapia a aquellos que tenían un urocultivo

positivo y manteniendo una correcta preparación del paciente que iban a someterse a una ureteroscopia.

El tiempo de espera quirúrgico y el tiempo hasta la retirada del doble J tras la ureteroscopia aumentó, elemento que consideramos importante, junto al diseño prospectivo, en la mayor detección de eventos de sepsis en el estudio de validación del modelo respecto al estudio de desarrollo del modelo. A pesar de ello, la demora para una intervención quirúrgica de la litiasis no sufrió una prolongación mayor a dos meses de media, dando resolución preferente dentro de plazos a aquellas litiasis con características desfavorables (grandes, tras sepsis urinaria, muy sintomáticas), algo en lo que desde luego influyó la organización de dicha patología dentro de una unidad especializada.

La ecografía o prueba radiológica de control de los fragmentos residuales también se demoró, en algunos casos hasta 6 a 9 meses tras la intervención, lo cual supone una desviación de protocolo respecto al diseño de nuestro estudio, que evaluaba la presencia de fragmentos residuales a los 3 meses de la intervención, tal y como veníamos realizando en nuestra práctica diaria previa a la pandemia. Por tanto, los datos de fragmentos residuales del estudio de validación deben tomarse en cuenta con esta limitación.

La expresión clínica del SARS-CoV-2 como cuadro febril, especialmente en los primeros meses donde el desconocimiento acerca del comportamiento de dicho virus era mayor, nos obligó a tomar especial cautela en la detección de sepsis urinaria tras los procedimientos de ureteroscopia realizados en este periodo. Ninguno de los escasos pacientes intervenidos entre marzo y abril de 2020 desarrollaron sepsis urinaria tras el procedimiento. A partir del mes de mayo de 2020, una vez los protocolos de detección y manejo del coronavirus habían ido desarrollándose, se exigió PCR negativa antes de considerar que una sepsis tras ureteroscopia se trataba de una sepsis urinaria, independientemente del resto de factores clínicos y analíticos orientaran a una sepsis urinaria. Igualmente se evaluó con detenimiento la presencia de otros síntomas asociados a coronavirus de mayo de 2020 hasta la finalización del estudio. Aún realizadas estas medidas de precaución, la potencial coexistencia de SARS-CoV-2 (aun con PCR y síntomas negativos) supone una potencial variable de confusión en nuestro estudio de validación del modelo, no prevista en el protocolo de diseño del mismo.

8. CONCLUSIONES

8.1. En relación a los objetivos principales:

- El urocultivo preoperatorio positivo, el debut clínico de la litiasis como sepsis urinaria, la localización renal de la litiasis y la carga litiásica fueron los cuatro factores asociados de forma independiente al desarrollo de sepsis urinaria tras ureteroscopia para el tratamiento de la litiasis.
- El modelo predictivo de regresión logística definido por la fórmula $P(\text{sepsis}) = 1/(1 + e^{-(4,893 + 0,074 \text{cargalitiásica} + 1,327 \text{sepsisaldebit} + 1,204 \text{localizacionrenal} + 3,145 \text{urocultivo positivo})})$ permite predecir el riesgo de desarrollar sepsis tras la realización de una ureteroscopia para el tratamiento de la litiasis.
- El modelo predictivo presenta buena reproducibilidad con una capacidad de predecir el evento sepsis urinaria (área bajo la curva ROC) de 0,98 (IC95% 0,96-0,99). El modelo muestra tendencia a sobreestimar en los pacientes de menor riesgo e infraestima de forma significativa en los de mayor riesgo.

8.2. En relación a los objetivos secundarios:

- La sepsis urinaria tras ureteroscopia es una complicación que aparece en 1 de cada 10 pacientes, tanto durante el ingreso postquirúrgico como tras el alta médica, donde el 20% de ellos evoluciona a una sepsis grave que requiere manejo en unidad de cuidados intensivos.
- Las cepas microbiológicas más comunes en los pacientes que desarrollan sepsis tras ureteroscopia son las *Escherichia coli*, el *Enterococcus faecalis*, la *Pseudomonas aeruginosa* y las bacterias del género *Klebsiella* (*pneumoniae* y *oxytoca*). Se observó elevada frecuencia de resistencia a betalactámicos de amplio espectro del grupo de las aminopenicilinas (amoxicilina, ampicilina), quinolonas (levofloxacino, ciprofloxacino), trimetoprima-sulfametoxazol y aminoglucósidos (gentamicina, amikacina). Igualmente, existe una resistencia creciente a las cefalosporinas de segunda (cefuroxima) y tercera generación (ceftriaxona). Por el contrario, se observó baja proporción de resistencias a fosfomicina, nitrofurantoinas y carbapenémicos.
- En base al modelo predictivo descrito se ha elaborado un nomograma, que sería potencialmente aplicable en la práctica clínica diaria, para el cálculo del riesgo de desarrollo de sepsis tras ureteroscopia.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Mitchell T, Kumar P, Reddy T, Wood KD, Knight J, Assimos DG, et al. Dietary oxalate and kidney stone formation. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019 Mar 1;316(3):F409–13.
2. Kumar V, Lieske JC. Protein regulation of intrarenal crystallization. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006 Jul;15(4):374–80.
3. Ratkalkar VN, Kleinman JG. Mechanisms of Stone Formation. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2011 Dec;9(3–4):187–97.
4. Martillo MA, Nazzari L, Crittenden DB. The Crystallization of Monosodium Urate. *Curr Rheumatol Rep*. 2014 Feb;16(2):400.
5. Mandel N. Mechanism of stone formation. *Semin Nephrol*. 1996 Sep;16(5):364–74.
6. Wagner CA, Mohebbi N. Urinary pH and stone formation. *J Nephrol*. 2010 Dec;23 Suppl 16:S165-169.
7. Kohri K, Yasui T, Okada A, Hirose M, Hamamoto S, Fujii Y, et al. Biomolecular mechanism of urinary stone formation involving osteopontin. *Urol Res*. 2012 Dec;40(6):623–37.
8. Porowski T, Kirejczyk JK, Mrozek P, Protas P, Kozerska A, Łabieniec Ł, et al. Upper metastable limit osmolality of urine as a predictor of kidney stone formation in children. *Urolithiasis*. 2019 Apr 1;47(2):155–63.
9. Ashby RA, Byrne JP, Györy AZ. Urine is a saturated equilibrium and not a metastable supersaturated solution: evidence from crystalluria and the general composition of calcium salt and uric acid calculi. *Urol Res*. 1999 Oct;27(5):297–305.
10. Asplin JR, Parks JH, Coe FL. Dependence of upper limit of metastability on supersaturation in nephrolithiasis. *Kidney Int*. 1997 Dec;52(6):1602–8.
11. Baumann JM, Affolter B, Brenneisen J, Siegrist HP. Measurement of metastability, growth and aggregation of calcium oxalate in native urine. A new approach for clinical and experimental stone research. *Urol Int*. 1997;59(4):214–20.
12. Pak CY, Holt K. Nucleation and growth of brushite and calcium oxalate in urine of stone-formers. *Metabolism*. 1976 Jun;25(6):665–73.
13. Lieske JC, Deganello S. Nucleation, adhesion, and internalization of calcium-containing urinary crystals by renal cells. *J Am Soc Nephrol JASN*. 1999 Nov;10 Suppl 14:S422-429.
14. Cerini C, Geider S, Dussol B, Hennequin C, Daudon M, Veessler S, et al. Nucleation of calcium oxalate crystals by albumin: involvement in the prevention of stone formation. *Kidney Int*. 1999 May;55(5):1776–86.
15. Merlini G, Bellotti V, Andreola A, Palladini G, Obici L, Casarini S, et al. Protein aggregation. *Clin Chem Lab Med*. 2001 Nov;39(11):1065–75.
16. Housmans JAJ, Wu G, Schymkowitz J, Rousseau F. A guide to studying protein aggregation. *FEBS J*. 2021 Dec 4;
17. Ekane S, Wildschutz T, Simon J, Schulman CC. [Urinary lithiasis: epidemiology and physiopathology]. *Acta Urol Belg*. 1997 Oct;65(3):1–8.

18. Chung HJ. The role of Randall plaques on kidney stone formation. *Transl Androl Urol*. 2014 Sep;3(3):251–4.
19. Khan SR, Canales BK, Dominguez-Gutierrez PR. Randall's plaque and calcium oxalate stone formation: role for immunity and inflammation. *Nat Rev Nephrol*. 2021 Jun;17(6):417–33.
20. Vella M, Karydi M, Coraci G, Oriti R, Melloni D. Pathophysiology and clinical aspects of urinary lithiasis. *Urol Int*. 2007;79 Suppl 1:26–31.
21. Scales CD, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS, Urologic Diseases in America Project. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol*. 2012 Jul;62(1):160–5.
22. Chen Z, Prosperi M, Bird VY. Prevalence of kidney stones in the USA: The National Health and Nutrition Evaluation Survey. *J Clin Urol*. 2019 Jul 1;12(4):296–302.
23. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F, EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrol Publicacion Of Soc Espanola Nefrol*. 2010;30(1):78–86.
24. Cano-Castiñeira R, Carrasco-Valiente J, Pérula-de-Torres LA, Jiménez-García C, Olaya-Caro I, Criado-Larumbe M, et al. Prevalence of renal stones in Andalusian population: results of PreLiRenA study. *Actas Urol Esp*. 2015 Feb;39(1):26–31.
25. Carrasco Valiente J, Gómez Gómez E, Requena Tapia MJ. [Epidemiology of urinary lithiasis in Spain: New scenarios.]. *Arch Esp Urol*. 2017 Jan;70(1):3–11.
26. Bihl G, Meyers A. Recurrent renal stone disease-advances in pathogenesis and clinical management. *Lancet Lond Engl*. 2001 Aug 25;358(9282):651–6.
27. Litwin MS, Saigal CS, Yano EM, Avila C, Geschwind SA, Hanley JM, et al. Urologic diseases in America Project: analytical methods and principal findings. *J Urol*. 2005 Mar;173(3):933–7.
28. Howles SA, Wiberg A, Goldsworthy M, Bayliss AL, Gluck AK, Ng M, et al. Genetic variants of calcium and vitamin D metabolism in kidney stone disease. *Nat Commun*. 2019 Nov 15;10:5175.
29. Prié D, Huart V, Bakouh N, Planelles G, Dellis O, Gérard B, et al. Nephrolithiasis and osteoporosis associated with hypophosphatemia caused by mutations in the type 2a sodium-phosphate cotransporter. *N Engl J Med*. 2002 Sep 26;347(13):983–91.
30. Hussain T, Naushad SM, Ahmed A, Alamery S, Mohammed AA, Abdelkader MO, et al. Association of vitamin D receptor TaqI and Apal genetic polymorphisms with nephrolithiasis and end stage renal disease: a meta-analysis. *BMC Med Genet*. 2019 Dec 10;20:193.
31. Scales CD, Curtis LH, Norris RD, Springhart WP, Sur RL, Schulman KA, et al. Changing gender prevalence of stone disease. *J Urol*. 2007 Mar;177(3):979–82.
32. Strobe SA, Wolf JS, Hollenbeck BK. Changes in Gender Distribution of Urinary Stone Disease. *Urology*. 2010 Mar;75(3):543-546.e1.
33. Gillams K, Juliebø-Jones P, Juliebø SØ, Somani BK. Gender Differences in Kidney Stone Disease (KSD): Findings from a Systematic Review. *Curr Urol Rep*. 2021;22(10):50.

34. Krambeck AE, Lieske JC, Li X, Bergstralh EJ, Melton LJ, Rule AD. Effect of Age on the Clinical Presentation of Incident Symptomatic Urolithiasis in the General Population. *J Urol*. 2013 Jan;189(1):158–64.
35. Hsi RS, Kabagambe EK, Shu X, Han X, Miller NL, Lipworth L. Race- and Sex-related Differences in Nephrolithiasis Risk Among Blacks and Whites in the Southern Community Cohort Study. *Urology*. 2018 Aug;118:36–42.
36. Akoudad S, Szklo M, McAdams MA, Fulop T, Anderson CAM, Coresh J, et al. Correlates of kidney stone disease differ by race in a multi-ethnic middle aged population: The ARIC Study. *Prev Med*. 2010 Nov;51(5):416–20.
37. Alapont Pérez FM, Gálvez Calderón J, Varea Herrero J, Colome Borros G, Olaso Oltra A, Sánchez Bisoso JR. [Epidemiology of urinary lithiasis]. *Actas Urol Esp*. 2001 May;25(5):341–9.
38. Baker PW, Coyle P, Bais R, Rofo AM. Influence of season, age, and sex on renal stone formation in South Australia. *Med J Aust*. 1993 Sep 20;159(6):390–2.
39. Atan L, Andreoni C, Ortiz V, Silva EK, Pitta R, Atan F, et al. High kidney stone risk in men working in steel industry at hot temperatures. *Urology*. 2005 May;65(5):858–61.
40. Ferrari P, Piazza R, Ghidini N, Bisi M, Galizia G, Ferrari G. Lithiasis and risk factors. *Urol Int*. 2007;79 Suppl 1:8–15.
41. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggiore U, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med*. 2002 Jan 10;346(2):77–84.
42. Taeb AM, Hooper MH, Marik PE. Sepsis: Current Definition, Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr*. 2017 Jun;32(3):296–308.
43. Carbone A, Al Salhi Y, Tasca A, Palleschi G, Fuschi A, De Nunzio C, et al. Obesity and kidney stone disease: a systematic review. *Minerva Urol E Nefrol Ital J Urol Nephrol*. 2018 Aug;70(4):393–400.
44. Sorensen MD. Calcium intake and urinary stone disease. *Transl Androl Urol*. 2014 Sep;3(3):235–40.
45. Taylor EN, Curhan GC. Diet and fluid prescription in stone disease. *Kidney Int*. 2006 Sep;70(5):835–9.
46. Gul Z, Monga M. Medical and Dietary Therapy for Kidney Stone Prevention. *Korean J Urol*. 2014 Dec;55(12):775–9.
47. Tzeltes L, Türk C, Skolarikos A. European Association of Urology Urolithiasis Guidelines: Where Are We Going? *Eur Urol Focus*. 2021 Jan;7(1):34–8.
48. Khan SR, Pearle MS, Robertson WG, Gambaro G, Canales BK, Doizi S, et al. Kidney stones. *Nat Rev Dis Primer*. 2016 Feb 25;2:16008.
49. Shokeir AA. Renal colic: new concepts related to pathophysiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Urol*. 2002 Jul;12(4):263–9.

50. Teichman JMH. Clinical practice. Acute renal colic from ureteral calculus. *N Engl J Med*. 2004 Feb 12;350(7):684–93.
51. Pathan SA, Mitra B, Cameron PA. A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Efficacy of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Opioids, and Paracetamol in the Treatment of Acute Renal Colic. *Eur Urol*. 2018 Apr;73(4):583–95.
52. García-Perdomo HA, Echeverría-García F, López H, Fernández N, Manzano-Nunez R. Pharmacologic interventions to treat renal colic pain in acute stone episodes: Systematic review and meta-analysis. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. 2017 Oct;27(12):654–65.
53. Bektas F, Eken C, Karadeniz O, Goksu E, Cubuk M, Cete Y. Intravenous paracetamol or morphine for the treatment of renal colic: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Emerg Med*. 2009 Oct;54(4):568–74.
54. Holdgate A, Oh CM. Is there a role for antimuscarinics in renal colic? A randomized controlled trial. *J Urol*. 2005 Aug;174(2):572–5; discussion 575.
55. Hollingsworth JM, Canales BK, Rogers MAM, Sukumar S, Yan P, Kuntz GM, et al. Alpha blockers for treatment of ureteric stones: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016 Dec 1;355:i6112.
56. Guercio S, Ambu A, Mangione F, Mari M, Vacca F, Bellina M. Randomized prospective trial comparing immediate versus delayed ureteroscopy for patients with ureteral calculi and normal renal function who present to the emergency department. *J Endourol*. 2011 Jul;25(7):1137–41.
57. Golzari SE, Soleimanpour H, Rahmani F, Zamani Mehr N, Safari S, Heshmat Y, et al. Therapeutic Approaches for Renal Colic in the Emergency Department: A Review Article. *Anesthesiol Pain Med*. 2014 Feb 13;4(1):e16222.
58. Pearle MS, Pierce HL, Miller GL, Summa JA, Mutz JM, Petty BA, et al. Optimal method of urgent decompression of the collecting system for obstruction and infection due to ureteral calculi. *J Urol*. 1998 Oct;160(4):1260–4.
59. Chevalier RL. Pathogenesis of renal injury in obstructive uropathy. *Curr Opin Pediatr*. 2006 Apr;18(2):153–60.
60. Leedahl DD, Frazee EN, Schramm GE, Dierkhising RA, Bergstralh EJ, Chawla LS, et al. Derivation of urine output thresholds that identify a very high risk of AKI in patients with septic shock. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2014 Jul;9(7):1168–74.
61. Shoshany O, Erlich T, Golan S, Kleinmann N, Baniel J, Rosenzweig B, et al. Ureteric stent versus percutaneous nephrostomy for acute ureteral obstruction - clinical outcome and quality of life: a bi-center prospective study. *BMC Urol*. 2019 Aug 28;19:79.
62. Türk C, Petřík A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, et al. EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis. *Eur Urol*. 2016 Mar;69(3):468–74.
63. Fontenelle LF, Sarti TD. Kidney Stones: Treatment and Prevention. *Am Fam Physician*. 2019 Apr 15;99(8):490–6.

64. Sáenz Medina J, Alarcón Parra RO, Redondo González E, Llanes González L, Crespo Martínez L, Fernández Montarroso L, et al. Prognostic factors of spontaneous expulsion in ureteral lithiasis. *Actas Urol Esp Engl Ed*. 2010 Jan 1;34(10):882–7.
65. Coll DM, Varanelli MJ, Smith RC. Relationship of spontaneous passage of ureteral calculi to stone size and location as revealed by unenhanced helical CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2002 Jan;178(1):101–3.
66. Miller OF, Kane CJ. Time to stone passage for observed ureteral calculi: a guide for patient education. *J Urol*. 1999 Sep;162(3 Pt 1):688–90; discussion 690–691.
67. Kuebker JM, Robles J, Kramer JJ, Miller NL, Herrell SD, Hsi RS. Predictors of spontaneous ureteral stone passage in the presence of an indwelling ureteral stent. *Urolithiasis*. 2019 Aug;47(4):395–400.
68. Abou Heidar N, Labban M, Najdi J, Al Shami A, Nasrallah O, Nasr R. Spontaneous ureteral stone passage: a novel and comprehensive nomogram. *Minerva Urol Nephrol*. 2022 Feb;74(1):102–9.
69. Yilmaz E, Batislam E, Basar MM, Tuglu D, Ferhat M, Basar H. The comparison and efficacy of 3 different alpha1-adrenergic blockers for distal ureteral stones. *J Urol*. 2005 Jun;173(6):2010–2.
70. Liu XJ, Wen JG, Wan YD, Hu BW, Wang QW, Wang Y. Role of silodosin as medical expulsive therapy in ureteral calculi: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Urolithiasis*. 2018 Apr;46(2):211–8.
71. Ye Z, Zeng G, Yang H, Tang K, Zhang X, Li H, et al. Efficacy and Safety of Tamsulosin in Medical Expulsive Therapy for Distal Ureteral Stones with Renal Colic: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Eur Urol*. 2018 Mar;73(3):385–91.
72. Ogden JA, Tóth-Kischkat A, Schultheiss R. Principles of shock wave therapy. *Clin Orthop*. 2001 Jun;(387):8–17.
73. Thiel M, Nieswand M, Dörffel M. The use of shock waves in medicine--a tool of the modern OR: an overview of basic physical principles, history and research. *Minim Invasive Ther Allied Technol MITAT Off J Soc Minim Invasive Ther*. 2000;9(3–4):247–53.
74. Rassweiler JJ, Knoll T, Köhrmann KU, McAteer JA, Lingeman JE, Cleveland RO, et al. Shock Wave Technology and Application: An Update. *Eur Urol*. 2011 May;59(5):784–96.
75. Pishchalnikov YA, Sapozhnikov OA, Bailey MR, Williams JC, Cleveland RO, Colonius T, et al. Cavitation bubble cluster activity in the breakage of kidney stones by lithotripter shockwaves. *J Endourol*. 2003 Sep;17(7):435–46.
76. Karlin G, Marino C, Badlani G, Smith AD. Benefits of an ultrasound-guided ESWL unit. *Arch Esp Urol*. 1990 Jun;43(5):579–81.
77. Tailly GG. Extracorporeal shock wave lithotripsy today. *Indian J Urol IJU J Urol Soc India*. 2013;29(3):200–7.
78. Rassweiler JJ, Renner C, Chaussy C, Thüroff S. Treatment of renal stones by extracorporeal shockwave lithotripsy: an update. *Eur Urol*. 2001 Feb;39(2):187–99.

79. Ackermann DK, Fuhrmann R, Pfluger D, Studer UE, Zingg EJ. Prognosis after extracorporeal shock wave lithotripsy of radiopaque renal calculi: a multivariate analysis. *Eur Urol.* 1994;25(2):105–9.
80. Danuser H, Müller R, Descoedres B, Dobry E, Studer UE. Extracorporeal shock wave lithotripsy of lower calyx calculi: how much is treatment outcome influenced by the anatomy of the collecting system? *Eur Urol.* 2007 Aug;52(2):539–46.
81. Sumino Y, Mimata H, Tasaki Y, Ohno H, Hoshino T, Nomura T, et al. Predictors of lower pole renal stone clearance after extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol.* 2002 Oct;168(4 Pt 1):1344–7.
82. Abdelhamid M, Mosharafa AA, Ibrahim H, Selim HM, Hamed M, Elghoneimy MN, et al. A Prospective Evaluation of High-Resolution CT Parameters in Predicting Extracorporeal Shockwave Lithotripsy Success for Upper Urinary Tract Calculi. *J Endourol.* 2016 Nov;30(11):1227–32.
83. Cranidis AI, Karayannis AA, Delakas DS, Livadas CE, Anezinis PE. Cystine stones: the efficacy of percutaneous and shock wave lithotripsy. *Urol Int.* 1996;56(3):180–3.
84. Pareek G, Armenakas NA, Panagopoulos G, Bruno JJ, Fracchia JA. Extracorporeal shock wave lithotripsy success based on body mass index and Hounsfield units. *Urology.* 2005 Jan;65(1):33–6.
85. Perks AE, Schuler TD, Lee J, Ghiculete D, Chung DG, D'A Honey RJ, et al. Stone attenuation and skin-to-stone distance on computed tomography predicts for stone fragmentation by shock wave lithotripsy. *Urology.* 2008 Oct;72(4):765–9.
86. Li WM, Wu WJ, Chou YH, Liu CC, Wang CJ, Huang CH, et al. Clinical predictors of stone fragmentation using slow-rate shock wave lithotripsy. *Urol Int.* 2007;79(2):124–8.
87. López-Acón JD, Budía Alba A, Bahílo-Mateu P, Trassiera-Villa M, de Los Ángeles Conca-Baenas M, de Guzmán Ordaz-Jurado D, et al. Analysis of the Efficacy and Safety of Increasing the Energy Dose Applied Per Session by Increasing the Number of Shock Waves in Extracorporeal Lithotripsy: A Prospective and Comparative Study. *J Endourol.* 2017 Dec;31(12):1289–94.
88. Connors BA, Evan AP, Blomgren PM, Handa RK, Willis LR, Gao S. Effect of initial shock wave voltage on shock wave lithotripsy-induced lesion size during step-wise voltage ramping. *BJU Int.* 2009 Jan;103(1):104–7.
89. Eichel L, Batzold P, Erturk E. Operator experience and adequate anesthesia improve treatment outcome with third-generation lithotripters. *J Endourol.* 2001 Sep;15(7):671–3.
90. McAteer JA, Evan AP, Williams JC, Lingeman JE. Treatment protocols to reduce renal injury during shock wave lithotripsy. *Curr Opin Urol.* 2009 Mar;19(2):192–5.
91. Petrides N, Ismail S, Anjum F, Sriprasad S. How to maximize the efficacy of shockwave lithotripsy. *Turk J Urol.* 2020 Nov;46(Suppl 1):S19–26.
92. Chen K, Mi H, Xu G, Liu L, Sun X, Wang S, et al. The Efficacy and Safety of Tamsulosin Combined with Extracorporeal Shockwave Lithotripsy for Urolithiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Endourol.* 2015 Oct;29(10):1166–76.

93. Lupu AN, Fuchs GJ, Chaussy CG. Treatment of ureteral calculi by extracorporeal shock-wave lithotripsy UCLA experience. *Urology*. 1988 Sep 1;32(3):217–22.
94. Yazici O, Tuncer M, Sahin C, Demirkol MK, Kafkasli A, Sarica K. Shock Wave Lithotripsy in Ureteral Stones: Evaluation of Patient and Stone Related Predictive Factors. *Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol*. 2015;41(4):676–82.
95. Rajaian S, Kumar S, Gopalakrishnan G, Chacko NK, Devasia A, Kekre NS. Outcome of shock wave lithotripsy as monotherapy for large solitary renal stones (>2 cm in size) without stenting. *Indian J Urol IJU J Urol Soc India*. 2010;26(3):359–63.
96. Srisubat A, Potisat S, Lojanapiwat B, Setthawong V, Laopaiboon M. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) versus percutaneous nephrolithotomy (PCNL) or retrograde intrarenal surgery (RIRS) for kidney stones. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD007044.
97. Blute ML, Segura JW, Patterson DE. Ureteroscopy. *J Urol*. 1988 Mar;139(3):510–2.
98. Krambeck AE, Murat FJ, Gettman MT, Chow GK, Patterson DE, Segura JW. The evolution of ureteroscopy: a modern single-institution series. *Mayo Clin Proc*. 2006 Apr;81(4):468–73.
99. Tefekli A, Cezayirli F. The history of urinary stones: in parallel with civilization. *ScientificWorldJournal*. 2013 Nov 20;2013:423964.
100. Drake T, Grivas N, Dabestani S, Knoll T, Lam T, MacLennan S, et al. What are the Benefits and Harms of Ureteroscopy Compared with Shock-wave Lithotripsy in the Treatment of Upper Ureteral Stones? A Systematic Review. *Eur Urol*. 2017 Nov;72(5):772–86.
101. Zheng C, Xiong B, Wang H, Luo J, Zhang C, Wei W, et al. Retrograde intrarenal surgery versus percutaneous nephrolithotomy for treatment of renal stones >2 cm: a meta-analysis. *Urol Int*. 2014;93(4):417–24.
102. Ganpule AP, Vijayakumar M, Malpani A, Desai MR. Percutaneous nephrolithotomy (PCNL) a critical review. *Int J Surg*. 2016 Dec 1;36:660–4.
103. Sabler IM, Katafigiotis I, Gofrit ON, Duvdevani M. Present indications and techniques of percutaneous nephrolithotomy: What the future holds? *Asian J Urol*. 2018 Oct;5(4):287–94.
104. Proietti S, Rodríguez-Socarrás ME, Eisner B, De Coninck V, Sofer M, Saitta G, et al. Supine percutaneous nephrolithotomy: tips and tricks. *Transl Androl Urol*. 2019 Sep;8(Suppl 4):S381–8.
105. Wright A, Rukin N, Smith D, De la Rosette J, Somani BK. ‘Mini, ultra, micro’ - nomenclature and cost of these new minimally invasive percutaneous nephrolithotomy (PCNL) techniques. *Ther Adv Urol*. 2016 Apr;8(2):142–6.
106. Zhu W, Li J, Yuan J, Liu Y, Wan SP, Liu G, et al. A prospective and randomised trial comparing fluoroscopic, total ultrasonographic, and combined guidance for renal access in mini-percutaneous nephrolithotomy. *BJU Int*. 2017 Apr;119(4):612–8.
107. Armas-Phan M, Tzou DT, Bayne DB, Wiener SV, Stoller ML, Chi T. Ultrasound guidance can be used safely for renal tract dilatation during percutaneous nephrolithotomy. *BJU Int*. 2020 Feb;125(2):284–91.

108. Olbert P, Weber J, Hegele A, Varga Z, Heidenreich A, Hofmann R. Combining Lithoclast and ultrasound power in one device for percutaneous nephrolithotomy: in vitro results of a novel and highly effective technology. *Urology*. 2003 Jan 1;61(1):55–9.
109. Zilberman DE, Lipkin ME, de la Rosette JJ, Ferrandino MN, Mamoulakis C, Laguna MP, et al. Tubeless percutaneous nephrolithotomy--the new standard of care? *J Urol*. 2010 Oct;184(4):1261–6.
110. Garofalo M, Pultrone CV, Schiavina R, Brunocilla E, Sanguedolce F, Borghesi M, et al. Tubeless procedure reduces hospitalization and pain after percutaneous nephrolithotomy: results of a multivariable analysis. *Urolithiasis*. 2013 Aug;41(4):347–53.
111. Seitz C, Desai M, Häcker A, Hakenberg OW, Liatsikos E, Nagele U, et al. Incidence, prevention, and management of complications following percutaneous nephrolitholapaxy. *Eur Urol*. 2012 Jan;61(1):146–58.
112. Blaivas JG, Pais VM, Spellman RM. Chemolysis of residual stone fragments after extensive surgery for staghorn calculi. *Urology*. 1975 Dec 1;6(6):680–6.
113. Tsaturyan A, Bokova E, Bosshard P, Bonny O, Fuster DG, Roth B. Oral chemolysis is an effective, non-invasive therapy for urinary stones suspected of uric acid content. *Urolithiasis*. 2020 Dec;48(6):501–7.
114. Kachrilas S, Papatsoris A, Bach C, Bourdounis A, Zaman F, Masood J, et al. The current role of percutaneous chemolysis in the management of urolithiasis: review and results. *Urolithiasis*. 2013 Aug;41(4):323–6.
115. Kumar A, Vasudeva P, Nanda B, Kumar N, Jha SK, Singh H. A Prospective Randomized Comparison Between Laparoscopic Ureterolithotomy and Semirigid Ureteroscopy for Upper Ureteral Stones >2 cm: A Single-Center Experience. *J Endourol*. 2015 Nov;29(11):1248–52.
116. Dewan PA. Congenital posterior urethral obstruction: the historical perspective. *Pediatr Surg Int*. 1997 Feb 1;12(2):86–94.
117. Goodman TM. Ureteroscopy with pediatric cystoscope in adults. *Urology*. 1977 Apr;9(4):394.
118. Lyon ES, Banno JJ, Schoenberg HW. Transurethral ureteroscopy in men using juvenile cystoscopy equipment. *J Urol*. 1979 Aug;122(2):152–3.
119. Lyon ES, Huffman JL, Bagley DH. Ureteroscopy and ureteropyeloscopy. *Urology*. 1984 May 1;23(5, Supplement):29–36.
120. Pérez-Castro Ellendt E, Martínez-Piñeiro JA. [Transurethral ureteroscopy. A current urological procedure]. *Arch Esp Urol*. 1980 Oct;33(5):445–60.
121. Dretler SP, Cho G. Semirigid ureteroscopy: a new genre. *J Urol*. 1989 Jun;141(6):1314–6.
122. Campbell IS, Howell JD, Evans HH. Visceral Vistas: Basil Hirschowitz and the Birth of Fiberoptic Endoscopy. *Ann Intern Med*. 2016 Aug 2;165(3):214–8.
123. Marshall VF. FIBER OPTICS IN UROLOGY. *J Urol*. 1964 Jan;91:110–4.

124. Takagi T, Go T, Takayasu H, Aso Y. Fiberoptic pyeloureteroscope. *Surgery*. 1971 Nov;70(5):661-663 passim.
125. Takayasu H, Aso Y. Recent development for pyeloureteroscopy: guide tube method for its introduction into the ureter. *J Urol*. 1974 Aug;112(2):176–8.
126. Kavoussi L, Clayman RV, Basler J. Flexible, actively deflectable fiberoptic ureteronephroscopy. *J Urol*. 1989 Oct;142(4):949–54.
127. Alenezi H, Denstedt JD. Flexible ureteroscopy: Technological advancements, current indications and outcomes in the treatment of urolithiasis. *Asian J Urol*. 2015 Jul;2(3):133–41.
128. Geraghty RM, Jones P, Herrmann TRW, Aboumarzouk O, Somani BK. Ureteroscopy is more cost effective than shock wave lithotripsy for stone treatment: systematic review and meta-analysis. *World J Urol*. 2018 Nov;36(11):1783–93.
129. Giusti G, Proietti S, Villa L, Cloutier J, Rosso M, Gadda GM, et al. Current Standard Technique for Modern Flexible Ureteroscopy: Tips and Tricks. *Eur Urol*. 2016;70(1):188–94.
130. Chan KF, Vassar GJ, Pfefer TJ, Teichman JM, Glickman RD, Weintraub ST, et al. Holmium:YAG laser lithotripsy: A dominant photothermal ablative mechanism with chemical decomposition of urinary calculi. *Lasers Surg Med*. 1999;25(1):22–37.
131. Ulvik Ø, Rennesund K, Gjengstø P, Wentzel-Larsen T, Ulvik NM. Ureteroscopy with and without safety guide wire: should the safety wire still be mandatory? *J Endourol*. 2013 Oct;27(10):1197–202.
132. Marberger M, Hofbauer J, Türk C, Höbarth K, Albrecht W. Management of ureteric stones. *Eur Urol*. 1994;25(4):265–72.
133. Lama DJ, Owyong M, Parkhomenko E, Patel RM, Landman J, Clayman RV. Fluid Dynamic Analysis of Hand-Pump Infuser and UROMAT Endoscopic Automatic System for Irrigation Through a Flexible Ureteroscope. *J Endourol*. 2018 May;32(5):431–6.
134. Stern JM, Yiee J, Park S. Safety and efficacy of ureteral access sheaths. *J Endourol*. 2007 Feb;21(2):119–23.
135. Korkes F, Lopes-Neto AC, Mattos MHE, Pompeo ACL, Wroclawski ER. Patient position and semi-rigid ureteroscopy outcomes. *Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol*. 2009 Oct;35(5):542–7; discussion 548-550.
136. Seklehner S, Sievert KD, Lee R, Engelhardt PF, Riedl C, Kunit T. A cost analysis of stenting in uncomplicated semirigid ureteroscopic stone removal. *Int Urol Nephrol*. 2017 May;49(5):753–61.
137. Ahallal Y, Khallouk A, El Fassi MJ, Farih MH. Risk Factor Analysis and Management of Ureteral Double-J Stent Complications. *Rev Urol*. 2010;12(2–3):e147–51.
138. Harmon WJ, Sershon PD, Blute ML, Patterson DE, Segura JW. Ureteroscopy: current practice and long-term complications. *J Urol*. 1997 Jan;157(1):28–32.
139. Farag M, Timm B, Davis N, Wong LM, Bolton DM, Jack GS. Pressurized-Bag Irrigation Versus Hand-Operated Irrigation Pumps During Ureteroscopic Laser Lithotripsy: Comparison of Infectious Complications. *J Endourol*. 2020 Sep;34(9):914–8.

140. Acar C, Cal C. Impact of Residual Fragments following Endourological Treatments in Renal Stones. *Adv Urol.* 2012;2012:813523.
141. Rippel CA, Nikkel L, Lin YK, Danawala Z, Olorunnisomo V, Youssef RF, et al. Residual fragments following ureteroscopic lithotripsy: incidence and predictors on postoperative computerized tomography. *J Urol.* 2012 Dec;188(6):2246–51.
142. Alapont JM, Broseta E, Oliver F, Pontones JL, Boronat F, Jiménez-Cruz JF. Ureteral avulsion as a complication of ureteroscopy. *Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol.* 2003 Feb;29(1):18–22; discussion 23.
143. Inoue T, Okada S, Hamamoto S, Fujisawa M. Retrograde intrarenal surgery: Past, present, and future. *Investig Clin Urol.* 2021 Mar;62(2):121–35.
144. Loftus CJ, Ganesan V, Traxer O, Schold JD, Noble M, Sivalingam S, et al. Ureteral Wall Injury with Ureteral Access Sheaths: A Randomized Prospective Trial. *J Endourol.* 2020 Sep;34(9):932–6.
145. Sugihara T, Yasunaga H, Horiguchi H, Nishimatsu H, Kume H, Ohe K, et al. A nomogram predicting severe adverse events after ureteroscopic lithotripsy: 12 372 patients in a Japanese national series. *BJU Int.* 2013 Mar;111(3):459–66.
146. Ge C, Li Q, Wang L, Jin F, Li Y, Wan J, et al. Management of complete ureteral avulsion and literature review: a report on four cases. *J Endourol.* 2011 Feb;25(2):323–6.
147. Traxer O, Thomas A. Prospective evaluation and classification of ureteral wall injuries resulting from insertion of a ureteral access sheath during retrograde intrarenal surgery. *J Urol.* 2013 Feb;189(2):580–4.
148. Geavlete P, Multescu R, Geavlete B. Pushing the boundaries of ureteroscopy: current status and future perspectives. *Nat Rev Urol.* 2014 Jul;11(7):373–82.
149. Viers BR, Viers LD, Hull NC, Hanson TJ, Mehta RA, Bergstralh EJ, et al. The Difficult Ureter: Clinical and Radiographic Characteristics Associated With Upper Urinary Tract Access at the Time of Ureteroscopic Stone Treatment. *Urology.* 2015 Nov;86(5):878–84.
150. Somani BK, Giusti G, Sun Y, Osther PJ, Frank M, De Sio M, et al. Complications associated with ureterorenoscopy (URS) related to treatment of urolithiasis: the Clinical Research Office of Endourological Society URS Global study. *World J Urol.* 2017 Apr;35(4):675–81.
151. Francesca F, Scattoni V, Nava L, Pompa P, Grasso M, Rigatti P. Failures and complications of transurethral ureteroscopy in 297 cases: conventional rigid instruments vs. small caliber semirigid ureteroscopes. *Eur Urol.* 1995;28(2):112–5.
152. Martov A, Gravas S, Etemadian M, Unsal A, Barusso G, D’Addessi A, et al. Postoperative infection rates in patients with a negative baseline urine culture undergoing ureteroscopic stone removal: a matched case-control analysis on antibiotic prophylaxis from the CROES URS global study. *J Endourol.* 2015 Feb;29(2):171–80.
153. Johnson DB, Pearle MS. Complications of ureteroscopy. *Urol Clin North Am.* 2004 Feb;31(1):157–71.

154. Cindolo L, Castellan P, Primiceri G, Hoznek A, Cracco CM, Scoffone CM, et al. Life-threatening complications after ureteroscopy for urinary stones: survey and systematic literature review. *Minerva Urol E Nefrol Ital J Urol Nephrol*. 2017 Oct;69(5):421–31.
155. De Coninck V, Keller EX, Somani B, Giusti G, Proietti S, Rodriguez-Socarras M, et al. Complications of ureteroscopy: a complete overview. *World J Urol*. 2020 Sep;38(9):2147–66.
156. Hyams ES, Munver R, Bird VG, Uberoi J, Shah O. Flexible ureterorenoscopy and holmium laser lithotripsy for the management of renal stone burdens that measure 2 to 3 cm: a multi-institutional experience. *J Endourol*. 2010 Oct;24(10):1583–8.
157. Wolf JS, Elashry OM, Clayman RV. Long-term results of endoureterotomy for benign ureteral and ureteroenteric strictures. *J Urol*. 1997 Sep;158(3 Pt 1):759–64.
158. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017 Mar 1;43(3):304–77.
159. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003 Apr;31(4):1250–6.
160. Kumar H, Kawai T, Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system. *Int Rev Immunol*. 2011 Feb;30(1):16–34.
161. Sakr Y, Jaschinski U, Wittebole X, Szakmany T, Lipman J, Namendys-Silva SA, et al. Sepsis in Intensive Care Unit Patients: Worldwide Data From the Intensive Care over Nations Audit. *Open Forum Infect Dis*. 2018 Nov 19;5(12):ofy313.
162. Gül F, Arslantaş MK, Cinel İ, Kumar A. Changing Definitions of Sepsis. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2017 Jun;45(3):129–38.
163. Baue AE. Multiple organ failure, multiple organ dysfunction syndrome, and systemic inflammatory response syndrome. Why no magic bullets? *Arch Surg Chic Ill 1960*. 1997 Jul;132(7):703–7.
164. Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. *Crit Care Med*. 2009 Jan;37(1):291–304.
165. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med*. 2015 Apr 23;372(17):1629–38.
166. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801–10.
167. Piano S, Bartoletti M, Tonon M, Baldassarre M, Chies G, Romano A, et al. Assessment of Sepsis-3 criteria and quick SOFA in patients with cirrhosis and bacterial infections. *Gut*. 2018 Oct;67(10):1892–9.
168. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score—development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care*. 2019 Nov 27;23:374.

169. Fuchs PA, Czech IJ, Krzych ŁJ. Mortality Prediction Using SOFA Score in Critically Ill Surgical and Non-Surgical Patients: Which Parameter Is the Most Valuable? *Med Kaunas Lith.* 2020 Jun 4;56(6):E273.
170. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. *JAMA.* 2001 Oct 10;286(14):1754–8.
171. Sartelli M, Kluger Y, Ansaloni L, Hardcastle TC, Rello J, Watkins RR, et al. Raising concerns about the Sepsis-3 definitions. *World J Emerg Surg WJES.* 2018;13:6.
172. Serafim R, Gomes JA, Salluh J, Póvoa P. A Comparison of the Quick-SOFA and Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for the Diagnosis of Sepsis and Prediction of Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest.* 2018 Mar;153(3):646–55.
173. van Nassau SC, van Beek RH, Driessen GJ, Hazelzet JA, van Wering HM, Boeddha NP. Translating Sepsis-3 Criteria in Children: Prognostic Accuracy of Age-Adjusted Quick SOFA Score in Children Visiting the Emergency Department With Suspected Bacterial Infection. *Front Pediatr.* 2018 Oct 1;6:266.
174. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ.* 2016 May 23;353:i1585.
175. Jarczak D, Kluge S, Nierhaus A. Sepsis-Pathophysiology and Therapeutic Concepts. *Front Med.* 2021;8:628302.
176. Dreger NM, Degener S, Ahmad-Nejad P, Wöbker G, Roth S. Urosepsis--Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Dtsch Arzteblatt Int.* 2015 Dec 4;112(49):837–47; quiz 848.
177. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med.* 2001 Jul;29(7 Suppl):S109-116.
178. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021 Nov;47(11):1181–247.
179. Özsoy M, Acar Ö, Sarica K, Saratlija-Novakovic Z, Fajkovic H, Librenjak D, et al. Impact of gender on success and complication rates after ureteroscopy. *World J Urol.* 2015 Sep;33(9):1297–302.
180. de la Rosette J, Denstedt J, Geavlete P, Keeley F, Matsuda T, Pearle M, et al. The clinical research office of the endourological society ureteroscopy global study: indications, complications, and outcomes in 11,885 patients. *J Endourol.* 2014 Feb;28(2):131–9.
181. Mitsuzuka K, Nakano O, Takahashi N, Satoh M. Identification of factors associated with postoperative febrile urinary tract infection after ureteroscopy for urinary stones. *Urolithiasis.* 2016 Jun;44(3):257–62.
182. Chugh S, Pietropaolo A, Montanari E, Sarica K, Somani BK. Predictors of Urinary Infections and Urosepsis After Ureteroscopy for Stone Disease: a Systematic Review from EAU Section of Urolithiasis (EULIS). *Curr Urol Rep.* 2020 Mar 24;21(4):16.
183. Sun J, Xu J, OuYang J. Risk Factors of Infectious Complications following Ureteroscopy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urol Int.* 2020;104(1–2):113–24.

184. Alezra E, Lasselin J, Forzini T, François T, Viart L, Saint F. [Prognostic factors for severe infection after flexible ureteroscopy: Clinical interest of urine culture the day before surgery?]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. 2016 Jan;26(1):65–71.
185. Blackmur JP, Maitra NU, Marri RR, Housami F, Malki M, McIlhenny C. Analysis of Factors' Association with Risk of Postoperative Urosepsis in Patients Undergoing Ureteroscopy for Treatment of Stone Disease. *J Endourol*. 2016 Sep;30(9):963–9.
186. Fan S, Gong B, Hao Z, Zhang L, Zhou J, Zhang Y, et al. Risk factors of infectious complications following flexible ureteroscope with a holmium laser: a retrospective study. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(7):11252–9.
187. Kim JW, Lee YJ, Chung JW, Ha YS, Lee JN, Yoo ES, et al. Clinical characteristics of postoperative febrile urinary tract infections after ureteroscopic lithotripsy. *Investig Clin Urol*. 2018 Sep;59(5):335–41.
188. Nevo A, Mano R, Schreter E, Lifshitz DA. Clinical Implications of Stent Culture in Patients with Indwelling Ureteral Stents Prior to Ureteroscopy. *J Urol*. 2017 Jul;198(1):116–21.
189. Senocak C, Ozcan C, Sahin T, Yilmaz G, Ozyuvali E, Sarikaya S, et al. Risk Factors of Infectious Complications after Flexible Uretero-rensoscopy with Laser Lithotripsy. *Urol J*. 2018 Jul 10;15(4):158–63.
190. Sohn DW, Kim SW, Hong CG, Yoon BI, Ha US, Cho YH. Risk factors of infectious complication after ureteroscopic procedures of the upper urinary tract. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother*. 2013 Dec;19(6):1102–8.
191. Uchida Y, Takazawa R, Kitayama S, Tsujii T. Predictive risk factors for systemic inflammatory response syndrome following ureteroscopic laser lithotripsy. *Urolithiasis*. 2018 Aug;46(4):375–81.
192. Zhong W, Leto G, Wang L, Zeng G. Systemic inflammatory response syndrome after flexible ureteroscopic lithotripsy: a study of risk factors. *J Endourol*. 2015 Jan;29(1):25–8.
193. Nevo A, Mano R, Baniel J, Lifshitz DA. Ureteric stent dwelling time: a risk factor for post-ureteroscopy sepsis. *BJU Int*. 2017;120(1):117–22.
194. Nevo A, Golomb D, Lifshitz D, Yahav D. Predicting the risk of sepsis and causative organisms following urinary stones removal using urinary versus stone and stent cultures. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2019 Jul;38(7):1313–8.
195. Yoshida S, Takazawa R, Uchida Y, Kohno Y, Waseda Y, Tsujii T. The significance of intraoperative renal pelvic urine and stone cultures for patients at a high risk of post-ureteroscopy systemic inflammatory response syndrome. *Urolithiasis*. 2019 Dec;47(6):533–40.
196. Rowe TA, Juthani-Mehta M. Urinary tract infection in older adults. *Aging Health*. 2013 Oct;9(5):10.2217/ahe.13.38.
197. Nitzan O, Elias M, Chazan B, Saliba W. Urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus: review of prevalence, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2015 Feb 26;8:129–36.

198. Lu J, Xun Y, Yu X, Liu Z, Cui L, Zhang J, et al. Albumin-globulin ratio: a novel predictor of sepsis after flexible ureteroscopy in patients with solitary proximal ureteral stones. *Transl Androl Urol*. 2020 Oct;9(5):1980–9.
199. Xia QD, Wang YF, Liu CQ, Xu JZ, Sun JX, Xun Y, et al. Percutaneous Nephrolithotomy Can Reduce the Incidence of Sepsis Compared with Flexible Ureteroscopy in Treating Solitary Proximal Ureteral Stone Patients with Positive Urine Culture. *BioMed Res Int*. 2021 Apr 12;2021:9927498.
200. Southern JB, Higgins AM, Young AJ, Kost KA, Schreiter BR, Clifton M, et al. Risk Factors for Postoperative Fever and Systemic Inflammatory Response Syndrome After Ureteroscopy for Stone Disease. *J Endourol*. 2019 Jul;33(7):516–22.
201. Lee YH, Bang H, Kim DJ. How to Establish Clinical Prediction Models. *Endocrinol Metab Seoul Korea*. 2016 Mar;31(1):38–44.
202. Jochems A, Deist TM, van Soest J, Eble M, Bulens P, Coucke P, et al. Distributed learning: Developing a predictive model based on data from multiple hospitals without data leaving the hospital - A real life proof of concept. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2016 Dec;121(3):459–67.
203. Waljee AK, Higgins PDR, Singal AG. A Primer on Predictive Models. *Clin Transl Gastroenterol*. 2014 Jan;5(1):e44.
204. Cao P, Tan X, Donovan G, Sanderson MJ, Sneyd J. A deterministic model predicts the properties of stochastic calcium oscillations in airway smooth muscle cells. *PLoS Comput Biol*. 2014 Aug;10(8):e1003783.
205. Montesantos S, Katz I, Pichelin M, Caillibotte G. The Creation and Statistical Evaluation of a Deterministic Model of the Human Bronchial Tree from HRCT Images. *PloS One*. 2016;11(12):e0168026.
206. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *BMJ*. 2020 Apr 7;369:m1328.
207. Tollenaar N, van der Heijden PGM. Which method predicts recidivism best?: a comparison of statistical, machine learning and data mining predictive models: *Which Method Predicts Recidivism Best?* *J R Stat Soc Ser A Stat Soc*. 2013 Feb;176(2):565–84.
208. Li H, Luo M, Zheng J, Luo J, Zeng R, Feng N, et al. An artificial neural network prediction model of congenital heart disease based on risk factors. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Feb 10;96(6):e6090.
209. Bertolaccini L, Solli P, Pardolesi A, Pasini A. An overview of the use of artificial neural networks in lung cancer research. *J Thorac Dis*. 2017 Apr;9(4):924–31.
210. Patel JL, Goyal RK. Applications of artificial neural networks in medical science. *Curr Clin Pharmacol*. 2007 Sep;2(3):217–26.
211. Atkov OY, Gorokhova SG, Sboev AG, Generozov EV, Muraseyeva EV, Moroshkina SY, et al. Coronary heart disease diagnosis by artificial neural networks including genetic polymorphisms and clinical parameters. *J Cardiol*. 2012 Mar;59(2):190–4.

212. Woo S, Kaplan I, Roach M, Bagshaw M. Formula to estimate risk of pelvic lymph node metastasis from the total Gleason score for prostate cancer. *J Urol*. 1988 Aug;140(2):387.
213. Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol*. 1993 Jul;150(1):110–4.
214. Walz J, Gallina A, Saad F, Montorsi F, Perrotte P, Shariat SF, et al. A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Aug 20;25(24):3576–81.
215. Nam RK, Toi A, Klotz LH, Trachtenberg J, Jewett MAS, Appu S, et al. Assessing individual risk for prostate cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Aug 20;25(24):3582–8.
216. Cestari A. Predictive models in urology. *Urologia*. 2013 Mar;80(1):42–5.
217. Sun M, Shariat SF, Cheng C, Ficarra V, Murai M, Oudard S, et al. Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review. *Eur Urol*. 2011 Oct;60(4):644–61.
218. Ficarra V, Novara G, Secco S, Macchi V, Porzionato A, De Caro R, et al. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur Urol*. 2009 Nov;56(5):786–93.
219. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, van Rhijn BWG, Compérat E, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol*. 2013 Oct;64(4):639–53.
220. Fujii Y. Prediction models for progression of non-muscle-invasive bladder cancer: A review. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc*. 2018 Mar;25(3):212–8.
221. Taylor J, Meng X, Renson A, Smith AB, Wysock JS, Taneja SS, et al. Different models for prediction of radical cystectomy postoperative complications and care pathways. *Ther Adv Urol*. 2019 Dec;11:1756287219875587.
222. Hasnain Z, Mason J, Gill K, Miranda G, Gill IS, Kuhn P, et al. Machine learning models for predicting post-cystectomy recurrence and survival in bladder cancer patients. *PloS One*. 2019;14(2):e0210976.
223. Seiler R, Ashab HAD, Erho N, van Rhijn BWG, Winters B, Douglas J, et al. Impact of Molecular Subtypes in Muscle-invasive Bladder Cancer on Predicting Response and Survival after Neoadjuvant Chemotherapy. *Eur Urol*. 2017 Oct;72(4):544–54.
224. Kazemi Y, Mirroshandel SA. A novel method for predicting kidney stone type using ensemble learning. *Artif Intell Med*. 2018 Jan;84:117–26.
225. Price TK, Dune T, Hilt EE, Thomas-White KJ, Kliethermes S, Brincat C, et al. The Clinical Urine Culture: Enhanced Techniques Improve Detection of Clinically Relevant Microorganisms. *J Clin Microbiol*. 2016 May;54(5):1216–22.
226. Yang SW, Hyon YK, Na HS, Jin L, Lee JG, Park JM, et al. Machine learning prediction of stone-free success in patients with urinary stone after treatment of shock wave lithotripsy. *BMC Urol*. 2020 Jul 3;20:88.

227. Kim JW, Chae JY, Kim JW, Oh MM, Park HS, Moon DG, et al. Computed tomography-based novel prediction model for the stone-free rate of ureteroscopic lithotripsy. *Urolithiasis*. 2014 Feb;42(1):75–9.
228. Smith A, Averch TD, Shahrour K, Opondo D, Daels FPJ, Labate G, et al. A nephrolithometric nomogram to predict treatment success of percutaneous nephrolithotomy. *J Urol*. 2013 Jul;190(1):149–56.
229. Vicentini FC, Marchini GS, Mazzucchi E, Claro JFA, Srougi M. Utility of the Guy's stone score based on computed tomographic scan findings for predicting percutaneous nephrolithotomy outcomes. *Urology*. 2014 Jun;83(6):1248–53.
230. Aminsharifi A, Irani D, Tayebi S, Jafari Kafash T, Shabanian T, Parsaei H. Predicting the Postoperative Outcome of Percutaneous Nephrolithotomy with Machine Learning System: Software Validation and Comparative Analysis with Guy's Stone Score and the CROES Nomogram. *J Endourol*. 2020 Jun;34(6):692–9.
231. Tang Y, Zhang C, Mo C, Gui C, Luo J, Wu R. Predictive Model for Systemic Infection After Percutaneous Nephrolithotomy and Related Factors Analysis. *Front Surg*. 2021;8:696463.
232. Pietropaolo A, Geraghty RM, Veeratterapillay R, Rogers A, Kallidonis P, Villa L, et al. A Machine Learning Predictive Model for Post-Ureteroscopy Urosepsis Needing Intensive Care Unit Admission: A Case–Control YAU Endourology Study from Nine European Centres. *J Clin Med*. 2021 Aug 29;10(17):3888.
233. Mariappan P, Loong CW. Midstream urine culture and sensitivity test is a poor predictor of infected urine proximal to the obstructing ureteral stone or infected stones: a prospective clinical study. *J Urol*. 2004 Jun;171(6 Pt 1):2142–5.
234. Young JM. An overview of bacterial nomenclature with special reference to plant pathogens. *Syst Appl Microbiol*. 2008 Dec;31(6–8):405–24.
235. Kowalska-Krochmal B, Dudek-Wicher R. The Minimum Inhibitory Concentration of Antibiotics: Methods, Interpretation, Clinical Relevance. *Pathog Basel Switz*. 2021 Feb 4;10(2):165.
236. Roffman CE, Buchanan J, Allison GT. Charlson Comorbidities Index. *J Physiother*. 2016 Jul;62(3):171.
237. Standards of Medical Care in Diabetes—2010. *Diabetes Care*. 2010 Jan;33(Suppl 1):S11–61.
238. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Aug;7(6):1763–70.
239. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology*. 2003 Jan 1;61(1):37–49.
240. Lim SH, Jeong BC, Seo SI, Jeon SS, Han DH. Treatment Outcomes of Retrograde Intrarenal Surgery for Renal Stones and Predictive Factors of Stone-Free. *Korean J Urol*. 2010 Nov;51(11):777–82.

241. Boyce JM. Modern technologies for improving cleaning and disinfection of environmental surfaces in hospitals. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2016;5:10.
242. Bradley CR, Babb JR, Ayliffe GA. Evaluation of the Steris System 1 Peracetic Acid Endoscope Processor. *J Hosp Infect*. 1995 Feb;29(2):143–51.
243. McDonnell G, Ehrman M, Kiess S. Effectiveness of the SYSTEM 1E Liquid Chemical Sterilant Processing System for reprocessing duodenoscopes. *Am J Infect Control*. 2016 Jun 1;44(6):685–8.
244. Ghasemi A, Zahediasl S. Normality Tests for Statistical Analysis: A Guide for Non-Statisticians. *Int J Endocrinol Metab*. 2012;10(2):486–9.
245. Trikalinos TA, Hoaglin DC, Schmid CH. An empirical comparison of univariate and multivariate meta-analyses for categorical outcomes. *Stat Med*. 2014 Apr 30;33(9):1441–59.
246. Sperandei S. Understanding logistic regression analysis. *Biochem Medica*. 2014;24(1):12–8.
247. Paul P, Pennell ML, Lemeshow S. Standardizing the power of the Hosmer-Lemeshow goodness of fit test in large data sets. *Stat Med*. 2013 Jan 15;32(1):67–80.
248. Lambert J, Chevret S. Summary measure of discrimination in survival models based on cumulative/dynamic time-dependent ROC curves. *Stat Methods Med Res*. 2016 Oct;25(5):2088–102.
249. Conlin MJ, Marberger M, Bagley DH. Ureteroscopy. Development and instrumentation. *Urol Clin North Am*. 1997 Feb;24(1):25–42.
250. Rukin NJ, Somani BK, Patterson J, Grey BR, Finch W, McClinton S, et al. Tips and tricks of ureteroscopy: consensus statement Part I. Basic ureteroscopy. *Cent Eur J Urol*. 2015;68(4):439–46.
251. Fankhauser CD, Hermanns T, Lieger L, Diethelm O, Umbehrl M, Luginbühl T, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy versus flexible ureterorenoscopy in the treatment of untreated renal calculi. *Clin Kidney J*. 2018 Jun;11(3):364–9.
252. Cecen K, Karadag MA, Demir A, Bagcioglu M, Kocaaslan R, Sofikerim M. Flexible Ureterorenoscopy versus Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy for the treatment of upper/middle calyx kidney stones of 10–20 mm: a retrospective analysis of 174 patients. *SpringerPlus*. 2014 Sep 24;3(1):557.
253. Constanti M, Calvert RC, Thomas K, Dickinson A, Carlisle S. Cost analysis of ureteroscopy (URS) vs extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL) in the management of ureteric stones <10 mm in adults: a UK perspective. *BJU Int*. 2020 Mar;125(3):457–66.
254. Cag Y, Karabay O, Sipahi OR, Aksoy F, Durmus G, Batirel A, et al. Development and validation of a modified quick SOFA scale for risk assessment in sepsis syndrome. *PloS One*. 2018;13(9):e0204608.
255. Wang W, Fan J, Huang G, Li J, Zhu X, Tian Y, et al. Prevalence of kidney stones in mainland China: A systematic review. *Sci Rep*. 2017 Jan 31;7:41630.

256. Selby MG, Vrtiska TJ, Krambeck AE, McCollough CH, Elsherbiny H, Bergstralh EJ, et al. Quantification of asymptomatic kidney stone burden by computed tomography for predicting future symptomatic stone events. *Urology*. 2015 Jan;85(1):45–50.
257. Cosmin C, Georgescu DA, Geavlete P, Popescu RI, Geavlete B. Comparison between Retrograde Flexible Ureteroscopy and Percutaneous Nephrolithotomy for the Treatment of Renal Stones of 2-4 cm. *Med Kaunas Lith*. 2023 Jan 8;59(1):124.
258. Paoli CJ, Reynolds MA, Sinha M, Gitlin M, Crouser E. Epidemiology and Costs of Sepsis in the United States—An Analysis Based on Timing of Diagnosis and Severity Level*. *Crit Care Med*. 2018 Dec;46(12):1889–97.
259. Putensen C, Ellger B, Sakka SG, Weyland A, Schmidt K, Zoller M, et al. Current clinical use of intravenous fosfomycin in ICU patients in two European countries. *Infection*. 2019 Oct;47(5):827–36.
260. Losada I, Barbeito G, García-Garrote F, Fernández-Pérez B, Malvar A, Hervada X. Estudio de sensibilidad de *Escherichia coli* productores de infecciones del tracto urinario comunitarias en Galicia. Período: 2016-2017. *Aten Primaria*. 2020;52(7):462–8.
261. Tenke P, Kovacs B, Jäckel M, Nagy E. The role of biofilm infection in urology. *World J Urol*. 2006 Feb;24(1):13–20.
262. Ofstead CL, Heymann OL, Quick MR, Johnson EA, Eiland JE, Wetzler HP. The effectiveness of sterilization for flexible ureteroscopes: A real-world study. *Am J Infect Control*. 2017 Aug 1;45(8):888–95.
263. Sener TE, Cloutier J, Villa L, Marson F, Butticiè S, Doizi S, et al. Can We Provide Low Intrarenal Pressures with Good Irrigation Flow by Decreasing the Size of Ureteral Access Sheaths? *J Endourol*. 2016 Jan;30(1):49–55.
264. Vogenberg FR. Predictive and Prognostic Models: Implications for Healthcare Decision-Making in a Modern Recession. *Am Health Drug Benefits*. 2009;2(6):218–22.
265. Kamper SJ. Generalizability: Linking Evidence to Practice. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2020 Jan;50(1):45–6.
266. Chew BH, Flannigan R, Kurtz M, Gershman B, Arsovska O, Paterson RF, et al. A Single Dose of Intraoperative Antibiotics Is Sufficient to Prevent Urinary Tract Infection During Ureteroscopy. *J Endourol*. 2016 Jan;30(1):63–8.
267. Deng T, Liu B, Duan X, Cai C, Zhao Z, Zhu W, et al. Antibiotic prophylaxis in ureteroscopic lithotripsy: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *BJU Int*. 2018 Jul;122(1):29–39.
268. Scotland KB, Lange D. Prevention and management of urosepsis triggered by ureteroscopy. *Res Rep Urol*. 2018;10:43–9.

10. APÉNDICES

10.1. APÉNDICE A: DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL

Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio 1964; y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre 1975, 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989, 48ª

Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996 y la 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000.

INTRODUCCIÓN

1º. La Asociación Médica Mundial ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos que sirvan para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos. La investigación médica en seres humanos incluye la investigación del material humano o de información identificables.

2º. El deber del médico es promover y velar por la salud de las personas. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

3º. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe actuar solamente en el interés del paciente al proporcionar atención médica que pueda tener el efecto de debilitar la condición mental y física del paciente".

4º. El progreso de la medicina se basa en la investigación, la cual, en último término, tiene que recurrir muchas veces a la experimentación en seres humanos.

5º. En investigación médica en seres humanos, la preocupación por el bienestar de los seres humanos debe tener siempre primacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

6º. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, y también comprender la etiología y patogenia de las enfermedades. Incluso, los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles deben ponerse a prueba continuamente a través de la investigación para que sean eficaces, efectivos, accesibles y de calidad.

7º. En la práctica de la medicina y de la investigación médica del presente, la mayoría de los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos implican algunos riesgos y costos.

8º. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son vulnerables y necesitan protección especial. Se deben reconocer las necesidades particulares de los que tienen desventajas económicas y médicas. También se debe prestar atención especial a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos, a los que pueden otorgar el consentimiento bajo presión, a los que no se beneficiarán personalmente con la investigación y a los que tienen la investigación combinada con la atención médica.

9º. Los investigadores deben conocer los requisitos éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que los requisitos internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico disminuya o elimine cualquiera medida de protección para los seres humanos establecida en esta declaración.

PRINCIPIOS BASICOS PARA TODA INVESTIGACIÓN MÉDICA.

10º. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano.

11º. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados, y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorios correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno.

12º. Al investigar, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan perjudicar el medio ambiente. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

13º. El proyecto y el método de todo procedimiento experimental en seres humanos deben formularse claramente en un protocolo experimental. Este debe enviarse, para consideración, comentario, consejo, y cuando sea oportuno, aprobación, a un comité de evaluación ética especialmente designado, que debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. Se sobreentiende que ese comité independiente debe actuar en conformidad con las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación experimental. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial, sobre todo, incidente adverso grave. El investigador también debe presentar al comité, para que la revise, la información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio.

14º. El protocolo de la investigación debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso, y debe indicar que se han observado los principios enunciados en esta declaración.

15º. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un médico clínicamente competente. La responsabilidad de los seres humanos debe recaer siempre en una persona con capacitación médica, y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

16º. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos calculados con los beneficios previsibles para el individuo o para otros. Esto no impide la participación de voluntarios sanos en la investigación médica. El diseño de todos los estudios debe estar disponible para el público.

17º. Los médicos deben abstenerse de participar en proyectos de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

18º. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para el individuo. Esto es especialmente importante cuando los seres humanos son voluntarios sanos.

19º. La investigación médica sólo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

20º. Para tomar parte en un proyecto de investigación, los individuos deben ser participantes voluntarios e informados.

21º. Siempre debe respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física y mental y su personalidad.

22º. En toda investigación en seres humanos, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento. La persona debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico debe obtener entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede obtener por escrito, el proceso para obtenerlo debe ser documentado formalmente ante testigos.

23º. Al obtener el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En un caso así, el consentimiento informado debe ser obtenido por un médico bien informado que no participe en la investigación y que nada tenga que ver con aquella relación.

24º. Cuando la persona sea legalmente incapaz, o inhábil física o mentalmente de otorgar consentimiento, o menor de edad, el investigador debe obtener el consentimiento informado del representante legal y de acuerdo con la ley vigente. Estos grupos no deben ser incluidos en la investigación a menos que ésta sea necesaria para promover la salud de la población representada y esta investigación no pueda realizarse en personas legalmente capaces.

25º. Si una persona considerada incompetente por la ley, como es el caso de un menor de edad, es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el investigador debe obtenerlo, además del consentimiento del representante legal.

26º. La investigación en individuos de los que no se puede obtener consentimiento, incluso por representante o con anterioridad, se debe realizar sólo si la condición física/mental que impide obtener el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. Las razones específicas por las que se utilizan participantes en la investigación que no pueden otorgar su consentimiento informado deben ser estipuladas en el protocolo experimental que se presenta para consideración y aprobación del comité de evaluación. El protocolo debe establecer que el consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

27º. Tanto los autores como los editores tienen obligaciones éticas. Al publicar los resultados de su investigación, el médico está obligado a mantener la exactitud de los datos y resultados. Se deben publicar tanto los resultados negativos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento,

afiliaciones institucionales y cualquier posible conflicto de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACIÓN MÉDICA SE COMBINA CON LA ATENCIÓN MÉDICA

28º. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico. Cuando la investigación médica se combina con la atención médica, las normas adicionales se aplican para proteger a los pacientes que participan en la investigación.

29º. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles. Ello no excluye que pueda usarse un placebo, o ningún tratamiento, en estudios para los que no se dispone de procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados.

30º. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio deben tener la certeza de que contarán con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles, identificados por el estudio.

31º. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación nunca debe perturbar la relación médico-paciente.

32º. Cuando los métodos preventivos, diagnósticos o terapéuticos disponibles han resultado ineficaces en la atención de un enfermo, el médico, con el consentimiento informado del paciente, puede permitirse usar procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos nuevos o no probados, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales medidas deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, publicada. Se deben seguir todas las otras normas pertinentes de esta declaración.

10. 2. APÉNDICE B LEY 14/2007 PARA LA REGULACIÓN DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA. ARTÍCULOS RELEVANTES EN LA REALIZACIÓN DE NUESTRO ESTUDIO

Artículo 1. Objeto y ámbito de aplicación

1. Esta Ley tiene por objeto regular, con pleno respeto a la dignidad e identidad humanas y a los derechos inherentes a la persona, la investigación biomédica y, en particular:

- a) Las investigaciones relacionadas con la salud humana que impliquen procedimientos invasivos.
- b) La donación y utilización de ovocitos, espermatozoides, preembriones, embriones y fetos humanos o de sus células, tejidos u órganos con fines de investigación biomédica y sus posibles aplicaciones clínicas.
- c) El tratamiento de muestras biológicas.
- d) El almacenamiento y movimiento de muestras biológicas.
- e) Los biobancos.
- f) El Comité de Bioética de España y los demás órganos con competencias en materia de investigación biomédica.
- g) Los mecanismos de fomento y promoción, planificación, evaluación y coordinación de la investigación biomédica.

2. Asimismo y exclusivamente dentro del ámbito sanitario, esta Ley regula la realización de análisis genéticos y el tratamiento de datos genéticos de carácter personal.

3. La investigación biomédica a la que se refiere esta Ley incluye la investigación de carácter básico y la clínica, con la excepción en este último caso de los ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios, que se regirán por su normativa específica.

4. Quedan excluidas del ámbito de esta Ley las implantaciones de órganos, tejidos y células de cualquier origen que se regirán por lo establecido en la Ley 30/1979, de 27 de octubre, sobre extracción y trasplante de órganos, y demás normativa aplicable.

Artículo 2. Principios y garantías de la investigación biomédica.

La realización de cualquier actividad de investigación biomédica comprendida en esta Ley estará sometida a la observancia de las siguientes garantías:

- a) Se asegurará la protección de la dignidad e identidad del ser humano con respecto a cualquier investigación que implique intervenciones sobre seres humanos en el campo de la biomedicina, garantizándose a toda persona, sin discriminación alguna, el respeto a la integridad y a sus demás derechos y libertades fundamentales.
- b) La salud, el interés y el bienestar del ser humano que participe en una investigación biomédica prevalecerán por encima del interés de la sociedad o de la ciencia.

- c) Las investigaciones a partir de muestras biológicas humanas se realizarán en el marco del respeto a los derechos y libertades fundamentales, con garantías de confidencialidad en el tratamiento de los datos de carácter personal y de las muestras biológicas, en especial en la realización de análisis genéticos.
- d) Se garantizará la libertad de investigación y de producción científica en el ámbito de las ciencias biomédicas.
- e) La autorización y desarrollo de cualquier proyecto de investigación sobre seres humanos o su material biológico requerirá el previo y preceptivo informe favorable del Comité de Ética de la Investigación.
- f) La investigación se desarrollará de acuerdo con el principio de precaución para prevenir y evitar riesgos para la vida y la salud.
- g) La investigación deberá ser objeto de evaluación.

Artículo 4. Consentimiento informado y derecho a la información.

1. Se respetará la libre autonomía de las personas que puedan participar en una investigación biomédica o que puedan aportar a ella sus muestras biológicas, para lo que será preciso que hayan prestado previamente su consentimiento expreso y escrito una vez recibida la información adecuada.

La información se proporcionará por escrito y comprenderá la naturaleza, importancia, implicaciones y riesgos de la investigación, en los términos que establece esta Ley.

La información se prestará a las personas con discapacidad en condiciones y formatos accesibles apropiados a sus necesidades.

Si el sujeto de la investigación no pudiera escribir, el consentimiento podrá ser prestado por cualquier medio admitido en derecho que permita dejar constancia de su voluntad.

2. Se otorgará el consentimiento por representación cuando la persona esté incapacitada legalmente o sea menor de edad, siempre y cuando no existan otras alternativas para la investigación.

La prestación del consentimiento por representación será proporcionada a la investigación a desarrollar y se efectuará con respeto a la dignidad de la persona y en beneficio de su salud.

Las personas incapacitadas y los menores participarán en la medida de lo posible y según su edad y capacidades en la toma de decisiones a lo largo del proceso de investigación.

3. Las personas que participen en una investigación biomédica podrán revocar su consentimiento en cualquier momento, sin perjuicio de las limitaciones que establece esta Ley. Las personas o entidades que hayan recibido dicho consentimiento dispondrán las medidas que sean necesarias para el efectivo ejercicio de este derecho.

4. La falta de consentimiento o la revocación del consentimiento previamente otorgado no supondrá perjuicio alguno en la asistencia sanitaria del sujeto.

5. Toda persona tiene derecho a ser informada de sus datos genéticos y otros de carácter personal que se obtengan en el curso de una investigación biomédica, según los términos en que manifestó su voluntad. El mismo derecho se reconoce a la persona que haya aportado, con la finalidad indicada, muestras biológicas, o cuando se hayan obtenido otros materiales biológicos a partir de aquéllos.

Se respetará el derecho de la persona a decidir que no se le comuniquen los datos a los que se refiere el apartado anterior, incluidos los descubrimientos inesperados que se pudieran producir. No obstante, cuando esta información, según criterio del médico responsable, sea necesaria para evitar un grave perjuicio para su salud o la de sus familiares biológicos, se informará a un familiar próximo o a un representante, previa consulta del comité asistencial si lo hubiera. En todo caso, la comunicación se limitará exclusivamente a los datos necesarios para estas finalidades.

Artículo 5. Protección de datos personales y garantías de confidencialidad.

1. Se garantizará la protección de la intimidad personal y el tratamiento confidencial de los datos personales que resulten de la actividad de investigación biomédica, conforme a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Las mismas garantías serán de aplicación a las muestras biológicas que sean fuente de información de carácter personal.

2. La cesión de datos de carácter personal a terceros ajenos a la actuación médico-asistencial o a una investigación biomédica, requerirá el consentimiento expreso y escrito del interesado.

En el supuesto de que los datos obtenidos del sujeto fuente pudieran revelar información de carácter personal de sus familiares, la cesión a terceros requerirá el consentimiento expreso y escrito de todos los interesados.

3. Se prohíbe la utilización de datos relativos a la salud de las personas con fines distintos a aquéllos para los que se prestó el consentimiento.

4. Quedará sometida al deber de secreto cualquier persona que, en el ejercicio de sus funciones en relación con una actuación médico-asistencial o con una investigación biomédica, cualquiera que sea el alcance que tengan una y otra, acceda a datos de carácter personal. Este deber persistirá aún una vez haya cesado la investigación o la actuación.

5. Si no fuera posible publicar los resultados de una investigación sin identificar a la persona que participó en la misma o que aportó muestras biológicas, tales resultados sólo podrán ser publicados cuando haya mediado el consentimiento previo y expreso de aquélla.

Artículo 6. No discriminación.

Nadie será objeto de discriminación alguna a causa de sus características genéticas. Tampoco podrá discriminarse a una persona a causa de su negativa a someterse a un análisis genético o a prestar su consentimiento para participar en una investigación biomédica o a donar materiales biológicos, en particular en relación con la prestación médico-asistencial que le corresponda.

Artículo 10. Promoción y calidad de la investigación biomédica.

1. La promoción de la investigación biomédica se atenderá a criterios de calidad, eficacia e igualdad de oportunidades.
2. Cualquier investigación de carácter biomédico deberá estar científicamente justificada, cumplir los criterios de calidad científica generalmente aceptados y realizarse de acuerdo con las obligaciones y estándares profesionales adecuados, bajo la supervisión de un investigador científicamente cualificado. Será, además, evaluada a su finalización.

Artículo 11. Entrada y salida de muestras biológicas.

La entrada y salida intracomunitaria y extracomunitaria de muestras biológicas de origen humano con los fines de investigación biomédica a los que se refiere esta Ley se regirán por las disposiciones que se establezcan reglamentariamente.

Cuando se trate de muestras biológicas procedentes de biobancos se observarán, además, las condiciones de cesión y seguridad que se establecen en el título V de esta Ley.

Artículo 12. Comités de Ética de la Investigación.

1. Los Comités de Ética de la Investigación correspondientes a los centros que realicen investigación biomédica deberán ser debidamente acreditados por el órgano competente de la comunidad autónoma que corresponda o, en el caso de centros dependientes de la Administración General del Estado, por el órgano competente de la misma, para asegurar su independencia e imparcialidad.

Para la acreditación de un Comité de Ética de la Investigación se ponderarán, al menos, los siguientes criterios: la independencia e imparcialidad de sus miembros respecto de los promotores e investigadores de los proyectos de investigación biomédica, así como su composición interdisciplinar.

Las autoridades competentes podrán disponer la creación de Comités de Ética de la Investigación que desarrollen sus funciones en dos o más centros que realicen investigación biomédica.

2. El Comité de Ética de la Investigación correspondiente al centro ejercerá las siguientes funciones:

- a) Evaluar la cualificación del investigador principal y la del equipo investigador, así como la factibilidad del proyecto.
- b) Ponderar los aspectos metodológicos, éticos y legales del proyecto de investigación.
- c) Ponderar el balance de riesgos y beneficios anticipados dimanantes del estudio.
- d) Velar por el cumplimiento de procedimientos que permitan asegurar la trazabilidad de las muestras de origen humano, sin perjuicio de lo dispuesto en la legislación de protección de datos de carácter personal.
- e) Informar, previa evaluación del proyecto de investigación, toda investigación biomédica que implique intervenciones en seres humanos o utilización de muestras biológicas de origen

humano, sin perjuicio de otros informes que deban ser emitidos. No podrá autorizarse o desarrollarse el proyecto de investigación sin el previo y preceptivo informe favorable del Comité de Ética de la Investigación.

f) Desarrollar códigos de buenas prácticas de acuerdo con los principios establecidos por el Comité de Bioética de España y gestionar los conflictos y expedientes que su incumplimiento genere.

g) Coordinar su actividad con la de comités similares de otras instituciones.

h) Velar por la confidencialidad y ejercer cuantas otras funciones les pudiera asignar la normativa de desarrollo de esta Ley.

3. Para el ejercicio de sus funciones, los Comités de Ética de la Investigación podrán requerir la información que precisen y, en particular, la que verse sobre las fuentes y cuantía de la financiación de los estudios y la distribución de los gastos.

4. Los miembros de los Comités de Ética de la Investigación deberán efectuar declaración de actividades e intereses y se abstendrán de tomar parte en las deliberaciones y en las votaciones en que tengan un interés directo o indirecto en el asunto examinado.

10.3. APÉNDICE C: AUTORIZACIÓN DE LA PRIMERA FASE DEL ESTUDIO POR EL CEIC HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL



Conformidad de la Dirección del HURyC

La Dirección del Hospital Universitario Ramón y Cajal, visto el informe favorable emitido por el Comité de Ética de la Investigación que ha evaluado el estudio:

Título del Estudio:

INCIDENCIA, RESISTENCIAS ANTIMICROBIANAS Y FACTORES PREDICTIVOS DEL RIESGO DE SEPSIS URINARIA TRAS LA REALIZACIÓN DE UNA URETERORRENOSCOPIA PARA EL TRATAMIENTO DE LA PATOLOGÍA LITIÁSICA.

Versión 2.0 marzo 2019

CEI/CEIm evaluador: CEIm Hospital Universitario Ramón y Cajal

Investigador Principal en el Hospital Universitario Ramón y Cajal: Dr. David Esteban Díaz Pérez (Urología).

Acepta la realización de dicho estudio en el centro, con estricta sujeción al protocolo aprobado y, cuando su ejecución implique algún ingreso o gasto específico, al contrato que se tendrá que formalizar al efecto a través de la entidad gestora: *Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario Ramón y Cajal*.

Madrid a 08 de Marzo de 2019

El director gerente



Hospital Universitario
Ramón y Cajal

p.d.f. de 7/05/2018

Fdo. Dra M^a Angeles Gálvez Múgica



DICTAMEN DEL COMITE DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

D^a. Itziar de Pablo López de Abechucco, Secretaria del COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL

CERTIFICA

Que se ha evaluado la propuesta del promotor referida al ESTUDIO:

TÍTULO:

INCIDENCIA, RESISTENCIAS ANTIMICROBIANAS Y FACTORES PREDICTIVOS DEL RIESGO DE SEPSIS URINARIA TRAS LA REALIZACIÓN DE UNA URETERORRENOSCOPIA PARA EL TRATAMIENTO DE LA PATOLOGÍA LITIÁSICA.

Versión 2.0 marzo 2019

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos legalmente establecidos, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIm actuando como comité evaluador, emite dictamen **FAVORABLE** y acepta que dicho estudio sea realizado en los centros siguientes por los investigadores principales que se relacionan a continuación:

Dr. David Esteban Díaz Pérez / Hospital Universitario Ramón y Cajal

Y HACE CONSTAR QUE:

- 1º En la reunión celebrada el día **25 de febrero de 2019 ACTA nº 360** se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.
- 2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente y se cumplieron las normas de funcionamiento interno del Comité para que la decisión del citado CEIm sea válida.
- 3º El CEIm, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/ 135/95)
- 4º La composición actual del CEIm es la siguiente:

PRESIDENTE	Sonsoles Sancho García.	Oncología Radioterápica
VICEPRESIDENTE	M ^a Ángeles Gálvez	Farmacología Clínica
SECRETARIO TECNICO	Itziar de Pablo López de Abechucco	Farmacología Clínica
VOCALES	M ^a Jesús Blanchard Rodríguez	Hematología
	Irene Cabrera Troye	Miembro Lego, ajeno a la investigación biomédica/asistencia clínica
	Yolanda de Blas Fernández	DUE Servicio de Urgencias
	Guillermo García Ribas	Neurología



Hospital Universitario
Ramón y Cajal

Comité de Ética de la Investigación con
medicamentos

	Carmen Guillén Ponce	Oncología Médica. Miembro del Comité de ética asistencial.
	Rosa Ana Hernández Antolín	Cardiología
	Manuel Luque Ramírez	Endocrinología y Nutrición.
	María Muñoz García	Farmacia Hospitalaria.
	Alfonso Muriel García	Bioestadística Clínica
	Cristina Pueyo López	Farmacia Hospitalaria. Máster en Bioética
	Carmen Ruiz Ballesteros	Miembro Lego, ajeno a la investigación biomédica/asistencia clínica. Abogada
	Javier Sánchez Casajús	Miembro Lego, ajeno a la investigación biomédica/asistencia clínica
	José Luis San Millán López	Genética Molecular
	Sonia Soto Díaz	Medicina Familiar y Comunitaria.
	Carmen Herrero Domínguez-Berrueta	Farmacéutica de Primaria
	Ana Jiménez Gordo	Oncología Médica. Hospital Universitario Infanta Sofía.
	Javier Martínez González	Gastroenterología.
	Sergio Serrano Villar	Enfermedades Infecciosas. Miembro de la Comisión de Investigación.

En el caso de que algún miembro participe en el estudio o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación, ni en el dictamen de la solicitud de autorización del mismo.

Se recuerda al investigador que al ejecutar este proyecto contrae una serie de compromisos con respecto al Comité (Anexo)

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor

Madrid a 08 de Marzo de 2019


**Hospital Universitario
Ramón y Cajal**
COMITÉ DE ÉTICA DE LA
INVESTIGACIÓN CON
MEDICAMENTOS

Fdo.: Itziar de Pablo López de Abechuco
Secretaria CEIm



ANEXO: Compromisos contraídos por el investigador con respecto al Comité de Ética de la investigación:

Se recuerda al investigador que la ejecución del estudio le supone los siguientes compromisos con el Comité:

- Ejecutar el estudio con arreglo a lo especificado en el protocolo, tanto en los aspectos científicos como en los aspectos éticos.
- Notificar al Comité todas las modificaciones o enmiendas en el estudio y solicitar una nueva evaluación de las relevantes.
- Enviar al Comité un informe final al término de la ejecución del estudio. Este informe deberá incluir los siguientes apartados:
 - Número de registro del estudio en bases de datos públicas de proyectos de investigación, si procede
 - Memoria final del estudio, la enviada a las agencias reguladoras
 - Publicación/es científica/s generada/s por el estudio
 - Información (tipo y modo) transmitida a los sujetos del estudio sobre los resultados de la investigación y sobre los que afecten directamente a su salud (si procede)

10.4. APÉNDICE D: HOJA DE REGISTRO DE VARIABLES ESTUDIO RETROSPECTIVO

Variable	Codificación
ID	Numérico
NHC	Numérico
Sexo	0=mujer 1=hombre
Fecha de nacimiento	dd/mm/aaaa
Fecha de ureteroscopia	dd/mm/aaaa
Aparición de sepsis tras ureteroscopia	0= No 1= Sí
Gravedad de la sepsis *Según criterios Consenso Internacional 2001	0= sepsis 1= sepsis grave 2= shock séptico
Evolución sepsis	0= buena evolución 1= progresa a sepsis grave/shock séptico 2= exitus
Momento de desarrollo de la sepsis	Numérico (en días desde cirugía)
Régimen del paciente al momento de desarrollar sepsis	0= ingreso postoperatorio 1= acude a urgencias o consultas tras alta médica
Manejo del paciente ambulatorio	0= manejo ambulatorio 1= reingreso
Urocultivo	0=estéril 1= positivo
Microorganismo urocultivo	Género-especie Ej.: <i>Escherichia coli</i>
Antibiograma	Según antibiograma recomendado para cada género-especie
Tipo de ureteroscopia	0= Semirrígido 1= Flexible
Localización de la litiasis	0= ureteral 1= renal 2= ambas
Número de litiasis	0= única 1= múltiple
Lateralidad TRATADA	0= unilateral 1= bilateral
Carga litiasica previa	Numérico (en mm)
Técnica de tratamiento de la litiasis	0= láser 1= mecánica (pinza)
Abordaje antibiótico del quirófano	0= profilaxis 1= tratamiento
Tipo de profilaxis prequirúrgica	0= penicilinas (cefazolina o amoxicilina-clavulánico) 1= quinolonas (ciprofloxacino o levofloxacino) 2= otra pauta profiláctica
Tiempo quirúrgico	Numérico (en minutos)
Estancia hospitalaria	Numérico (en días)
Diabetes mellitus	0= No 1= Sí

ERC *TFG basal previo a evento litiásico <60mL/min/1.73m ²	0= No 1=Si
Inmunodeficiencia *según la clasificación de la OMS 1999	0= No 1=Si
Obstrucción o dificultad de vaciado vesical (HBP, patología del detrusor conocida)	0= No 1= Si
Portador de SV al momento de la intervención	0= No 1= Sí
Comorbilidad *según Índice de Comorbilidad de Charlson	Numérica 0-39
Clínica de debut de la litiasis *según criterios de sepsis	0= asintomático 1= CRU sin sepsis 2= CRU con sepsis
Antibioterapia al debut	0= No 1= Si
Doble J al debut	0= No 1= Si
Presencia de restos litiásicos tras la ureteroscopia *definida en ecografía de control a los 3 meses	0=No 1=Sí
Doble J tras ureteroscopia	0=No 1= Si
Antibioterapia inmediata tras salir de quirófano	0= No 1= Si
Antibioterapia profiláctica tras alta médica	0= No 1= Si

10.5. APÉNDICE E: AUTORIZACIÓN DE LA SEGUNDA FASE DEL ESTUDIO POR EL CEIC HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL



Conformidad de la Dirección del HURyC

La Dirección del Hospital Universitario Ramón y Cajal, visto el informe favorable emitido por el Comité de Ética de la Investigación que ha evaluado el estudio:

Título del Estudio:

VALIDACIÓN DE UN MODELO PREDICTIVO DEL RIESGO DE SEPSIS URINARIA TRAS LA REALIZACIÓN DE UNA URETERORRENOSCOPIA PARA EL TRATAMIENTO DE LA PATOLOGÍA LITIÁSICA.

Protocolo versión 2.0 de mayo 2019

HIP/CI versión 2.0 de mayo 2019

HIP/CI para registro de datos clínicos, versión 2.0 de mayo 2019

CEI/CEIm evaluador: **CEIm Hospital Universitario Ramón y Cajal**

Investigador Principal en el Hospital Universitario Ramón y Cajal: **Dra. Inés María Laso García (Tutora) y D^o. David Esteban Díaz Pérez (Alumno) (Urología).**

Acepta la realización de dicho estudio en el centro, con estricta sujeción al protocolo aprobado y, cuando su ejecución implique algún ingreso o gasto específico, al contrato que se tendrá que formalizar al efecto a través de la entidad gestora: *Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario Ramón y Cajal.*

Madrid a 10 de Mayo de 2019

El director gerente



p.d.f. de 7/05/2018

Fdo. Dra M^a Angeles Gálvez Múgica



DICTAMEN DEL COMITE DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

D^a. Itziar de Pablo López de Abechuco, Secretaria del COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL

CERTIFICA

Que se ha evaluado la propuesta del promotor referida al Estudio:

TÍTULO:

VALIDACIÓN DE UN MODELO PREDICTIVO DEL RIESGO DE SEPSIS URINARIA TRAS LA REALIZACIÓN DE UNA URETERORRENOSCOPIA PARA EL TRATAMIENTO DE LA PATOLOGÍA LITIÁSICA.

Protocolo versión 2.0 de mayo 2019

HIP/CI versión 2.0 de mayo 2019

HIP/CI para registro de datos clínicos, versión 2.0 de mayo 2019

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos legalmente establecidos, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIm actuando como comité evaluador, emite dictamen **FAVORABLE** y acepta que dicho estudio sea realizado en los centros siguientes por los investigadores principales que se relacionan a continuación:

Dra. Inés María Laso García (Tutora) y D^o. David Esteban Díaz Pérez (Alumno) / Hospital

Universitario Ramón y Cajal

Y HACE CONSTAR QUE:

- 1º En la reunión celebrada el día **25 de abril de 2019 ACTA nº 364** se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.
- 2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente y se cumplieron las normas de funcionamiento interno del Comité para que la decisión del citado CEIm sea válida.
- 3º El CEIm, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ ICH/ 135/95)
- 4º La composición actual del CEIm es la siguiente:

PRESIDENTE	Sonsoles Sancho García.	Oncología Radioterápica
VICEPRESIDENTE	M ^a Ángeles Gálvez	Farmacología Clínica
SECRETARIO TECNICO	Itziar de Pablo López de Abechuco	Farmacología Clínica
VOCALES	M ^a Jesús Blanchard Rodríguez	Hematología
	Irene Cabrera Troye	Miembro Lego, ajeno a la



Hospital Universitario
Ramón y Cajal

Comité de Ética de la Investigación con
medicamentos

		investigación biomédica/asistencia clínica
	Yolanda de Blas Fernández	DUE Servicio de Urgencias
	Guillermo García Ribas	Neurología
	Carmen Guillén Ponce	Oncología Médica. Miembro del Comité de ética asistencial.
	Rosa Ana Hernández Antolín	Cardiología
	Manuel Luque Ramírez	Endocrinología y Nutrición.
	María Muñoz García	Farmacia Hospitalaria.
	Alfonso Muriel García	Bioestadística Clínica
	Cristina Pueyo López	Farmacia Hospitalaria. Máster en Bioética
	Carmen Ruiz Ballesteros	Miembro Lego, ajeno a la investigación biomédica/asistencia clínica. Abogada
	Javier Sánchez Casajús	Miembro Lego, ajeno a la investigación biomédica/asistencia clínica
	José Luis San Millán López	Genética Molecular
	Sonia Soto Díaz	Medicina Familiar y Comunitaria.
	Carmen Herrero Domínguez-Berrueta	Farmacéutica de Primaria
	Ana Jiménez Gordo	Oncología Médica. Hospital Universitario Infanta Sofía.
	Javier Martínez González	Gastroenterología.
	Sergio Serrano Villar	Enfermedades Infecciosas. Miembro de la Comisión de Investigación.

En el caso de que algún miembro participe en el estudio o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación, ni en el dictamen de la solicitud de autorización del mismo.

Se recuerda al investigador que al ejecutar este proyecto contrae una serie de compromisos con respecto al Comité (Anexo)

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor

Madrid a 10 de Mayo de 2019.



Hospital Universitario
Ramón y Cajal
SaludMadrid
COMITÉ DE ÉTICA DE LA
INVESTIGACIÓN CON
MEDICAMENTOS

Fdo.: Itziar de Pablo López de Abechucó
Secretaría CEIm



ANEXO: Compromisos contraídos por el investigador con respecto al Comité de Ética de la investigación:

Se recuerda al investigador que la ejecución del estudio le supone los siguientes compromisos con el Comité:

- Ejecutar el estudio con arreglo a lo especificado en el protocolo, tanto en los aspectos científicos como en los aspectos éticos.
- Notificar al Comité todas las modificaciones o enmiendas en el estudio y solicitar una nueva evaluación de las relevantes.
- Enviar al Comité un informe final al término de la ejecución del estudio. Este informe deberá incluir los siguientes apartados:
 - Número de registro del estudio en bases de datos públicas de proyectos de investigación, si procede
 - Memoria final del estudio, la enviada a las agencias reguladoras
 - Publicación/es científica/s generada/s por el estudio
 - Información (tipo y modo) transmitida a los sujetos del estudio sobre los resultados de la investigación y sobre los que afecten directamente a su salud (si procede)

10.6. APÉNDICE F: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO ESTUDIO PROSPECTIVO. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Le invitamos a participar en el estudio clínico titulado: “VALIDACIÓN DE UN MODELO PREDICTIVO DEL RIESGO DE SEPSIS URINARIA TRAS LA REALIZACIÓN DE UNA URETEROSCOPIA PARA EL TRATAMIENTO DE LA PATOLOGÍA LITIÁSICA” que se está llevando a cabo en el Servicio de Urología del Hospital Universitario Ramón y Cajal por los doctores Laso, Díaz, Gómez, Burgos, Duque y Dr Arias (Servicio de Urología. Teléfono de contacto 91- 3368760). Usted tendrá la oportunidad de hablar con los investigadores para aclarar todas sus dudas. Si decide no participar en el estudio, esto no afectará de ninguna manera a la calidad de sus cuidados médicos futuros.

Usted presenta una litiasis en la vía urinaria candidata a tratamiento quirúrgico activo por su baja probabilidad de resolución espontánea. Tras haberle explicado su urólogo las diferentes alternativas de tratamiento usted ha decidido realizarse una ureteroscopia.

La ureteroscopia es una instrumentación de la vía urinaria donde la litiasis se resuelve mediante laser o extracción mecánica. Como todo procedimiento quirúrgico, esta técnica no está exenta de sus riesgos.

La complicación más frecuente es la sepsis urinaria, definida por la presencia de fiebre y una serie de parámetros clínicos y analíticos. La sepsis urinaria es un cuadro potencialmente grave que requiere un tratamiento precoz, y puede requerir el manejo en una unidad de cuidados intensivos.

El riesgo de desarrollar sepsis tras la intervención no está claramente establecido, puesto que se han obtenido diferentes resultados a este respecto. Por ello, este hospital ha realizado un estudio previo que incluyó la totalidad de las ureteroscopias realizadas para el tratamiento de la patología litiásica entre enero de 2010 y diciembre de 2017, con el que hemos definido un modelo que permitiría predecir el riesgo de desarrollar esta complicación.

Nuestro objetivo es comprobar si este modelo predice de forma adecuada el riesgo de sepsis tras la realización de una ureteroscopia para el tratamiento de la patología litiásica. Por ello, le invitamos a participar en este estudio, para lo cual necesitamos su consentimiento.

Objetivos del estudio

El estudio pretende evaluar el modelo predictivo previamente definido, a fin de obtener una estimación individualizada del riesgo de desarrollar sepsis tras la realización de una ureteroscopia.

En qué consiste el estudio

Usted se someterá a ureteroscopia para el tratamiento de la litiasis ureteral/renal que presenta siguiendo la técnica y procedimiento de preparación preoperatorio habitual. La alternativa a no participar es realizar lo mismo sin que sus datos sean recogidos o utilizados para el presente estudio.

En este estudio, recogeremos variables relacionadas con sus antecedentes clínicos personales, las características de la litiasis, el estudio microbiológico y el procedimiento endourológico aplicado. En caso de presentar fiebre >38°C deberá acudir al servicio de Urgencias/consultas externas para valorar si precisa antibioterapia intravenosa con ingreso

hospitalario o por el contrario puede seguir un tratamiento con antibioterapia oral ambulatoria. Se evaluará si usted presenta sepsis urinaria en los primeros 30 días tras la intervención.

Para identificar a aquellos pacientes que desarrollan esta complicación tras la intervención se procederá a la revisión de sus consultas al servicio de Urgencias y la revisión postquirúrgica realizada a las 4 semanas de la realización del procedimiento. En caso de duda acerca del desarrollo de esta complicación se procederá a llamarle vía telefónica para realizar una serie de preguntas con el objetivo de identificar si ha desarrollado o no esta complicación.

Posibles riesgos del estudio

La participación en este estudio no supone ni un riesgo ni un beneficio adicional para su evolución tras el procedimiento quirúrgico. Se realizará el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la patología litíásica tal y como se realiza de forma habitual. El fin de este estudio es comprobar que aquellos factores que se han identificado en el estudio previo nos permiten estimar el riesgo individualizado de desarrollar sepsis tras la ureteroscopia.

Posibles beneficios

Usted no obtendrá un beneficio directo de su participación en este estudio. Sin embargo, puede colaborar a aumentar el conocimiento de los factores asociados al desarrollo de sepsis tras la ureteroscopia, aportándonos una herramienta que permita en el futuro informar a cada paciente de su riesgo de desarrollar esta complicación.

Participación voluntaria

Recuerde que puede retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que ofrecer explicación alguna sobre sus razones para hacerlo, aunque se ruega que exponga cualquier problema que surja a lo largo del estudio. A partir del momento de la retirada del consentimiento se detendrá la inclusión de datos en el estudio, sin embargo, los datos recogidos antes de este momento permanecerán disponibles para su análisis. El abandono del estudio no condicionará en absoluto los cuidados médicos que precise en el futuro. Igualmente, su médico podrá decidir que abandone el estudio si surgiera alguna complicación.

Confidencialidad

Los datos serán incluidos en una base de datos que sigue la normativa vigente en materia de Protección de Datos de Carácter Personal (el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD) y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Sólo aquellos datos de la historia clínica que estén relacionados con el estudio serán objeto de comprobación. Esta comprobación se hará en la medida de lo posible en presencia del Investigador Principal/Investigadores Colaboradores, responsables de garantizar la confidencialidad de todos los datos de las historias clínicas pertenecientes a los sujetos participantes en el ensayo clínico.

Por lo tanto, su identidad no será revelada a ninguna otra persona salvo a las autoridades sanitarias, cuando así lo requieran o en casos de urgencia médica. Los Comités de Ética de la Investigación, los representantes de la Autoridad Sanitaria en materia de inspección y el personal autorizado por el Promotor, únicamente podrán acceder para comprobar los datos personales, los procedimientos del estudio clínico y el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica (siempre manteniendo la confidencialidad de la información).

El Investigador y el Promotor conservarán los datos recogidos para el estudio al menos hasta 10 años tras su finalización. Le recordamos que los datos recogidos hasta ese momento

no se pueden eliminar, aunque deje de participar en el estudio o, aunque retire su consentimiento sobre el tratamiento de datos, para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales del promotor.

Asimismo, le informamos de su derecho a presentar una reclamación ante la Agencia de Protección de Datos ante cualquier actuación del Promotor o del Centro que considere que vulnera sus derechos.

De acuerdo al Reglamento, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y supresión de datos, puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Igualmente, tendrá derecho a retirar el consentimiento sobre el tratamiento de datos, no obstante, dicha retirada podría determinar su cese en la participación del ensayo.

Para ejercitar sus derechos, diríjase al investigador principal del estudio (dra Laso) o subinvestigador (Dr Díaz) a través del teléfono de la Secretarías del Servicio de Urología del HURyC (913368760).

Tampoco se revelará su identidad si se publican los resultados del estudio.

“VALIDACIÓN DE UN MODELO PREDICTIVO DEL RIESGO DE SEPSIS URINARIA TRAS LA REALIZACIÓN DE UNA URETEROSCOPIA PARA EL TRATAMIENTO DE LA PATOLOGÍA LITIÁSICA”

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se ha solicitado mi participación en el estudio: ““VALIDACIÓN DE UN MODELO PREDICTIVO DEL RIESGO DE SEPSIS URINARIA TRAS LA REALIZACIÓN DE UNA URETEROSCOPIA PARA EL TRATAMIENTO DE LA PATOLOGÍA LITIÁSICA” que se está llevando a cabo en el Servicio de Urología del Hospital Universitario Ramón y Cajal por los doctores Laso, Díaz, Gómez, Burgos, Duque y Dr Arias.

Yo,

Declaro que

He leído la hoja informativa que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con Inés María Laso García/David Esteban Díaz Pérez

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que puedo retirarme del estudio

Cuando quiera.

Sin tener que dar explicaciones

Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Fecha Firma del participante

Fecha Firma del médico responsable del estudio

10.7. APÉNDICE G: HOJA DE REGISTRO DE VARIABLES ESTUDIO PROSPECTIVO

ID	Númérico
Sexo	0=mujer 1=hombre
Fecha de nacimiento	dd/mm/aaaa
Fecha de ureteroscopia	dd/mm/aaaa
Aparición de sepsis tras ureteroscopia	0= No 1= Sí
Gravedad de la sepsis	0= sepsis 1= sepsis grave 2= shock séptico
Evolución sepsis	0= buena evolución 1= progresa a sepsis grave/shock séptico 2= exitus
Momento de desarrollo de la sepsis	Númérico (en días desde cirugía)
Régimen del paciente al momento de desarrollar sepsis	0= ingreso postoperatorio 1= acude a urgencias o consultas tras alta médica
Manejo del paciente ambulatorio	0= manejo ambulatorio 1= reingreso
Urocultivo	0=estéril 1= positivo
Microorganismo urocultivo	Género-especie Ej.: <i>Escherichia coli</i>
Antibiograma	Según antibiograma recomendado para cada género-especie
Tipo de ureteroscopia	0= Semirrígido 1= Flexible
Localización de la litiasis	0= ureteral 1= renal 2= ambas
Número de litiasis	0= única 1= múltiple
Lateralidad tratada	0= unilateral 1= bilateral
Carga litiásica previa	Númérico (en mm ²)
Técnica de tratamiento de la litiasis	0= láser 1= mecánica (pinza)
Abordaje antibiótico del quirófano	0= profilaxis 1= tratamiento
Tipo de profilaxis prequirúrgica	0= penicilinas (cefazolina o amoxicilina-clavulánico) 1= quinolonas (ciprofloxacino o levofloxacino) 2= otra pauta profiláctica
Tiempo quirúrgico	Númérico (en minutos)
Estancia hospitalaria	Númérico (en días)
Diabetes mellitus	0= No 1= Sí
Enfermedad renal crónica	0= No 1= Si
Inmunodeficiencia	0= No

	1=Si
Disfunción de vaciado vesical	0= No 1= Si
Portador de sonda vesical	0= No 1= Sí
Comorbilidad (índice de Comorbilidad de Charlson)	Numérica 0-39
Clínica de debut de la litiasis	0= asintomático 1= cólico sin fiebre o infección del tracto urinario 2= cólico con fiebre o infección del tracto urinario
Antibioterapia al debut	0= No 1= Si
Doble J al debut	0= No 1= Si
Presencia de restos litiásicos tras la ureteroscopia	0=No 1=Sí
Doble J tras ureteroscopia	0=No 1= Si
Antibioterapia profiláctica tras alta médica	0= No 1= Si