

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE**

Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias  
Médicas y Quirúrgicas



**ESTUDIO PARA LA VALIDACIÓN DE LA  
TÉCNICA DE MICROURETEROSCOPIA  
EN MODELO ANIMAL PORCINO**

**Tesis doctoral realizada por compendio por:**  
JUAN PABLO CABALLERO ROMEU

**DIRECTOR:** PROF. DR. JESÚS ROMERO MAROTO  
**CODIRECTOR:** DR. JUAN ANTONIO GALÁN LLOPIS  
**CODIRECTOR:** DR. FEDERICO SORIA GÁLVEZ

Sant Joan d'Alacant, 2018



# UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

PROGRAMA DE DOCTORADO EN SALUD PÚBLICA, CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS



## Estudio para la validación de la técnica de microureteroscopia en modelo animal porcino

TESIS DOCTORAL REALIZADA POR COMPENDIO DE TRABAJOS PREVIAMENTE PUBLICADOS

- Caballero-Romeu JP, Galán-Llopis JA, Soria F, Morcillo Martín E, Caballero-Pérez P, De La Cruz-Conty JE, Romero-Maroto J. Outcomes of ureteroscopy miniaturization on tissue damage and tissue hypoxia in a pig model. *Sci Rep.* 2018;8(1):1-9. doi:10.1038/s41598-017-18885-8.
- Caballero-Romeu JP, Galán-Llopis JA, Soria F, Morcillo Martín E, Caballero-Pérez P, García A, De La Cruz-Conty JE, Romero-Maroto J. Micro-ureteroscopy vs. ureteroscopy: effects of miniaturization on renal vascularization and intrapelvic pressure. *World J Urol.* 2018; 36(5):811-817. doi:10.1007/s00345-018-2205-y.

**DOCTORANDO:** JUAN PABLO CABALLERO ROMEU

**DIRECTOR:** PROF. DR. JESÚS ROMERO MAROTO

**CODIRECTOR:** DR. JUAN ANTONIO GALÁN LLOPIS

**CODIRECTOR:** DR. FEDERICO SORIA GÁLVEZ







UNIVERSITAS  
Miguel Hernández

PROGRAMA DE DOCTORADO EN SALUD PÚBLICA, CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS

D. Jesús Romero Maroto, director de la tesis, D. Juan Antonio Galán Llopis, codirector de la tesis y D. Federico Soria Gálvez, codirector de la tesis **“Estudio para la validación de la técnica de microureteroscopia en modelo animal porcino”**

CERTIFICAN:

Que D. Juan Pablo Caballero Romeu ha realizado bajo nuestra supervisión su memoria de tesis doctoral titulada **“Estudio para la validación de la técnica de microureteroscopia en modelo animal porcino”** cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral en la Universidad Miguel Hernández.

Lo que firmamos en Sant Joan d’Alacant, a veintinueve de marzo de dos mil dieciocho

Fdo. Dr. D. Jesús Romero Maroto

Director de la tesis doctoral

Fdo. Dr. D. Juan Antonio Galán Llopis

Codirector de la tesis doctoral

Fdo. Dr. D. Federico Soria Gálvez

Codirector de la tesis doctoral



PROGRAMA DE DOCTORADO EN SALUD PÚBLICA, CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS

Campus de Sant Joan. Ctra. de Valencia (N-332), Km. 87 – 03550 Sant Joan d’Alacant

Tel.: 96 5233755





D. Félix Gutiérrez Rodero, Coordinador del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad Miguel Hernández de Elche,

AUTORIZA:

La presentación y defensa como tesis doctoral del trabajo **“Estudio para la validación de la técnica de microreteroscopia en modelo animal porcino”** realizado por **D. Juan Pablo Caballero Romeu** bajo la dirección del Dr. D. Jesús Romero Maroto y la codirección de los doctores D. Juan Antonio Galán Llopis y D. Federico Soria Gálvez. De acuerdo a la información recibida sobre las evaluaciones previas realizadas en cumplimiento de la normativa general vigente y la propia de la Universidad Miguel Hernández y según lo certificado por las personas que han realizado la tutoría y dirección, la tesis cumple los requisitos para proceder a su defensa pública.

En Sant Joan d’Alacant, a veintinueve de marzo de 2018

Firmado: Prof. Félix Gutiérrez Rodero

Coordinador del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgica







*“L'essentiel est invisible aux yeux »*

*Antoine de Saint-Exupéry*

*“Trata bien a los pacientes”*

*Luis Caballero Gómez*





# Agradecimientos





Muchas personas han colaborado en la elaboración de esta Tesis Doctoral.

Agradezco a mis directores de Tesis la confianza que han depositado en mí en la coordinación y el desarrollo de los trabajos, en la redacción de los resultados y en la difusión de estos. Al Profesor Romero, por su disponibilidad y disposición a aportar su amplia experiencia en la dirección y coordinación de este trabajo. A Federico Soria, que escuchó atentamente la idea que intentábamos desarrollar y se puso manos a la obra para construir un trabajo consistente y riguroso. Gracias por tu generosidad antes y después de este trabajo. Gracias también a Juan Antonio, por ser mi Mentor en el amplio sentido del término, desde la residencia y hasta ahora mismo. Gracias por haber hecho de mí un endourólogo y por agitar constantemente la inquietud por seguir aprendiendo, investigando e innovando.

Gracias a Esther Morcillo y Julia De La Cruz y al resto del personal del Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón y de la Universidad de Murcia por su aportación a este trabajo.

Gracias también a Pablo Caballero, por implicarse tanto en el análisis estadístico de los datos, y por empaparse de los conocimientos necesarios para poder ejercer su labor de manera concienzuda.

A Rosa y Encarni, que permitieron que tuviera toda la bibliografía consultada sin demoras y amablemente revisaron la bibliografía.

Agradezco al personal de ISABIAL-FISABIO que me facilitaran los recursos para llevar a cabo el presente proyecto y por estar siempre disponibles para que los investigadores lo tengamos un poco menos difícil en el día a día (Pepe, Andreu, Carles, Carla, Silvia, María, Sofia, Gema, Ana,...).

A Carolina Alós le debo haberse involucrado en aportar conocimiento al uso de la microureteroscopia sin importar lo que los resultados arrojaran al final de la investigación.

Gracias a todas las personas que me han enseñado, no sólo durante la residencia, con Antonio Pelluch como tutor al frente, también a los que me enseñaron, desde pequeño, a no dar nada por sentado, a no aceptar las cosas porque nos las digan, a mis maestros y profesores del Liceo que me transmitieron ese espíritu y ese método. Gracias a todos los jefes y adjuntos que tuve, durante y tras la residencia, por dar lo mejor de sí mismos y transmitir sus conocimientos, porque cuanto más mayor me hago, más difícil me parece. Gracias a los compañeros, de todos los estamentos, que he tenido estos años, con muchos he vivido el trabajo en equipo, la comprensión, la empatía y la amistad.

Gracias a mis Amigos, a los de ahora y a los de antes, porque estar rodeados de gente buena ayuda a intentar ser mejor persona cada día y a no olvidar que lo importante no se ve con los ojos.

Gracias a mi “nueva” y amplia familia, especialmente a Alicia y Antonio, su constante ayuda y ejemplo, personal y profesional, han sido fundamentales para que esta Tesis haya podido ver la luz y que mi vida sea mucho más fácil y feliz desde hace muchos años.

A mis abuelos, porque con su trabajo y sacrificio sacaron adelante a sus familias y les dieron las herramientas, basadas en el conocimiento, y unos valores sólidos y honrados. Seguí siendo un gran ejemplo para mí.

A mis tías y tíos, primas y primos por formar esa gran red familiar que amortigua las caídas que, sin remedio, vamos teniendo en la vida.

Gracias a Inma, Lucho y Chiqui, porque crecer a su lado fue una aventura muy divertida. Porque de sus aciertos y errores he podido aprender. Aunque estemos un poco lejos, estamos ahí, muy cerca.

Gracias a mis Padres. A mi Madre, por estar tan convencida de mi capacidad desde que era niño, por no dejarme ser conformista en esa época de tu vida en la que todo te da igual, por haber estado tan pendiente de mi educación y bienestar desde que nací, por darme la Vida. A mi Padre, por ofrecernos todo su esfuerzo y trabajo durante la niñez y dejarse descubrir después. Por transmitirnos unos principios y una manera valiente y tranquila de afrontar la vida. A ambos os debo también la profesión que hoy tengo.

A mis Niños, Pablo, Javi y Celia, por seguir los tres con nosotros. Gracias por darme tanta alegría y felicidad todos los días. Esta Tesis, y la Medicina en general, os roban mucha atención. Verlos cada noche dormir plácidamente es lo más reconfortante que existe.

Y finalmente, gracias a Silvia, el mejor ejemplo que pudiera tener. Gracias por tu bondad, tu generosidad, tu comprensión y tu apoyo. Muchas gracias por compartir conmigo tu gran inteligencia y tesón tanto a nivel personal como profesional. Gracias por tu Amistad y tu Amor.







# Tabla de Contenido



Agradecimientos .....	9
Tabla de Contenido .....	15
Índice de tablas, gráficas y figuras .....	19
Abreviaturas .....	25
Resumen/Abstract .....	29
Introducción .....	35
1. Antecedentes .....	37
1.1 Epidemiología de la litiasis urinaria .....	37
1.2 Coste de la patología litiásica .....	38
1.3 Estrategias terapéuticas para el tratamiento de litiasis en uréter distal.....	39
2. Desarrollo de la línea de Investigación: miniaturización de la ureteroscopia .....	44
2.1 Antecedentes .....	44
2.2 Primera descripción de la microureteroscopia .....	44
2.3 Desarrollo y difusión de la microureteroscopia .....	45
2.4 Registro y desarrollo de un modelo de utilidad de vaina de microureteroscopia .....	46
3 Situación del presente estudio en la línea de investigación: miniaturización de la ureteroscopia. ....	46
3.1 Necesidades a cubrir .....	46
3.2 Hipótesis y Objetivos estimados:.....	47
Materiales y métodos.....	49
Fase I: Selección de los sujetos de estudio.....	51
Fase II Estudio basal de los modelos animales.....	51
Fase III. Ureteroscopia / Microureteroscopia.....	52
Fase IV. Estudios ex-vivo.....	53
Variables de estudio.....	55
Análisis estadístico.....	55
Resultados.....	59
1. Daño Tisular.....	61
1.1 Evaluación macroscópica del daño tisular. ....	61
1.2 Evaluación microscópica del daño ureteral .....	63
1.3 Valoración de la hipoxia en la pared ureteral.....	65
2. Presión intrapiélica .....	67

3. Ecografía Doppler .....	69
4. Consumo de suero salino.....	70
Figuras .....	71
Protocolo de estudio.....	73
Estudio anatomopatológico .....	80
Tinción con Hematoxilina-Eosina .....	80
Estudio inmunohistoquímico .....	82
Discusión .....	85
Limitaciones del estudio .....	92
Conclusiones .....	93
Bibliografía.....	97
Anexos.....	109







# Índice de tablas, gráficas y figuras



## TABLAS

Tabla 1	Valoración macroscópica del daño tisular, análisis descriptivo	62
Tabla 2	Valoración macroscópica del daño tisular, análisis estadístico	62
Tabla 3	Valoración microscópica del daño tisular	64
Tabla 4	Evaluación inmunohistoquímica de la hipoxia	66
Tabla 5	Estudio mediante ecografía Doppler	69
Tabla 6	Consumo de suero fisiológico de irrigación con ambas técnicas	70

## GRÁFICAS

Gráfica 1	Evolución de la presión intrapiélica	67
Gráfica 2	Análisis de supervivencia de las unidades renales con PIP < 30 mmHg	68



## FIGURAS

Figura 1	Distribución de la prevalencia de patología litiasica a nivel mundial	37
Figura 2	Diagrama del Estudio	73
Figura 3	Modelo animal empleado	73
Figura 4	Estudio ecográfico	74
Figura 5	Cistografía por compresión	74
Figura 6	Medición de la presión intrapiélica renal	75
Figura 7	Material de microureteroscopia	75
Figura 8	Ureterorenoscopia y vaina de microureteroscopia	76
Figura 9	Pielografía en la que se identifica la vaina de microureteroscopia en el interior del uréter	76
Figura 10	Comparación del calibre del ureteroscopio (8/9,8 Fr.) y de la vaina de microureteroscopia	77
Figura 11	Valoración ciega del daño producido al orificio ureteral	77
Figura 12	Correspondencia de cada instrumento con la visión endoscópica que ofrece	78
Figura 13	Uréteres distales, vejiga y uretra	78
Figura 14	Muestras de aparato urinario y otros órganos control identificados y remitidos al laboratorio de Anatomía Patológica	79
Figuras 15 y 16	Estudio mediante hematoxilina-eosina	80 - 81
Figuras 17 y 18	Estudio Inmunohistoquímico, pimonidazol	82 - 84





# Abreviaturas





Fr.: French

NS: No significativo

mmHg: milímetros de mercurio

cm/s: centímetros por segundo

ml: mililitros

col.: colaboradores

mm: milímetros

*EAU: European Association of Urology*

LEOC: litotricia extracorpórea por ondas de choque

*AUA: American Association of Urology*

*PULS: Postureteroscopic lesion scale*

AEU: Asociación Española de Urología

FIU: Fundación para la Investigación en Urología

FISABIO: Fundación para el fomento de la investigación sanitaria y biomédica

Kg: kilogramos

Cm: centímetros

IR: índice de resistencia

PSV: velocidad máxima sistólica

EDV: velocidad diastólica final

*UOScore: Ureteral orifice Score*

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

URS: ureteroscopia (8/9,8 Fr.)

m-URS: microureteroscopia

U.: uréter

IC: intervalo de confianza

TNF: factor de necrosis tumoral

*CROES: Clinical Research Office of the Endourological Society*

cmH<sub>2</sub>O: centímetros de agua

SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica





# Resumen/Abstract



Antecedentes: La ureteroscopia produce efectos adversos como la estenosis ureteral, la fiebre o la sepsis de origen urinario. Estas complicaciones están relacionadas con la lesión de la pared ureteral, la isquemia o la elevación de la presión intrapiélica. Sin embargo, los efectos mecánicos microscópicos y macroscópicos, así como la hipoxia tisular asociada al procedimiento, no han sido estudiados de manera adecuada. La miniaturización de la ureteroscopia pretende reducir los efectos adversos asociados a esta técnica.

Objetivo(s): El objetivo principal es demostrar que la ureteroscopia realizada con la vaina de 4,85 Fr. del equipo de micro-Perc® produce menos efectos adversos que el ureteroscopia de 8/9,8 Fr. Se compararon los efectos microscópicos y macroscópicos de la microureteroscopia y de la ureteroscopia (8/9,8 Fr.). También se comparó la presión intrapiélica y los cambios hemodinámicos renales, mientras se realizaba la microureteroscopia y la ureteroscopia (8/9,8 Fr.).

Métodos: Para llevar a cabo este estudio experimental se emplearon 14 ejemplares de la especie porcina de la raza Large White. Se realizó una ureteroscopia (8/9,8 Fr.) en uno de los uréteres mientras que se empleó la vaina de 4,85 Fr. de microureteroscopia en el uréter contralateral. En ambos casos se introdujo 21 cm de cada instrumento. Dos cirujanos realizaron 7 ureteroscopias, durante 45 minutos, y 7 microureteroscopias, durante 60 minutos. En total, se realizaron 28 procedimientos en 14 animales. Se utilizó un catéter para medir la presión intrapiélica cada 5 minutos. Mediante ecografía Doppler se valoró los parámetros hemodinámicos renales. También se midió el volumen de suero de irrigación. Se determinó el daño macroscópico producido en el orificio ureteral y en la pared ureteral. El daño tisular microscópico y la hipoxia ureteral se objetivaron mediante la tinción con hematoxilina-eosina y con inmunohistoquímica (pimonidazol) respectivamente.

Resultados: Con respecto a la valoración del daño ureteral, se identificaron cambios sustanciales y significativos cuando se empleó el ureteroscopia (8/9,8 Fr.) ( $C = 0$ ), pero no cuando se empleó la microureteroscopia. La valoración microscópica tras la tinción con hematoxilina-eosina mostró una mayor descamación urotelial en el grupo de ureteroscopia ( $p < 0.05$ ). La tinción con pimonidazol demostró una mayor hipoxia en las células uroteliales

en mayor medida que en el resto de las capas del uréter. El rango de presiones intrapiélicas renales fue 5,08 – 14,1 mmHg en el grupo de microureteroscopia y de 6,08 – 20,64 mmHg en el de ureteroscopia (8/9,8 Fr.) (NS). No se alcanzaron los 30 mmHg de presión intrapiélica renal en el 90% de las unidades renales exploradas mediante microureteroscopia por el 65% de las unidades del grupo de ureteroscopia (8/9,8 Fr.). La velocidad diastólica final disminuyó desde 15,93 cm/s a 15,22 cm/s (NS) en el grupo de ureteroscopia (8/9,8 Fr.) y desde 19,26 a 12,87 cm/s en el grupo de microureteroscopia ( $p < 0.01$ ). La media de los índices de resistencia aumenta en ambos grupos ( $p < 0.01$ ). El volumen de suero de irrigación empleado fue de 485 ml en el grupo de microureteroscopia y de 1475 ml en el grupo de ureteroscopia ( $p < 0.001$ ).

Conclusiones: La microureteroscopia produce menos daño en el orificio ureteral que la ureteroscopia (8/9,8 Fr.). El análisis histopatológico demuestra que la microureteroscopia reduce el daño epitelial en comparación a la ureteroscopia (8/9,8 Fr.). Tanto la ureteroscopia (8/9,8 Fr.) como la microureteroscopia producen hipoxia celular. La microureteroscopia requiere menor volumen de suero de irrigación que la ureteroscopia (8/9,8 Fr.) y aumenta la presión intrapiélica renal en menor medida.

**Background:** Miniaturization of ureteroscopy materials is intended to decrease tissue damage and adverse effects. However, tissue hypoxia and the gross and microscopic effects on tissue have not been adequately assessed. Moreover, ureteroscopy is related to complications, as fever or postoperative urinary sepsis, due to high intrapelvic pressure during the procedure.

**Purpose(s):** The aim is to demonstrate that a ureteroscopy employing the 4.85 Fr. sheath of microPerc® produces less adverse effects than an 8/9.8 Fr. ureteroscope. We compared the gross and microscopic effects of micro-ureteroscopy and 8/9.8Fr. ureteroscopy on the urinary tract. We also compared intrapelvic pressure and changes in renal haemodynamics, while performing micro-ureteroscopy vs. 8/9.8 Fr. ureteroscopy.

**Methods:** We employed 14 pigs of the Large White race in this experimental study. A ureteroscopy was performed in one of the ureters with an 8/9.8 F ureteroscope, while a 4.85 F m-URS sheath was used in the contralateral ureter. Two surgeons performed 7 8/9.8 Fr. ureteroscopies, for 45 min, and 7 micro-ureteroscopies (4.85 Fr.), for 60 min, representing a total of 28 procedures in 14 animals. A catheter pressure transducer measured IPP every 5 min. Haemodynamic parameters were evaluated by Doppler ultrasound. The volume of irrigation fluid employed in each procedure was also measured. Gross assessment of ureteral wall damage and ureteral orifice damage was performed. For microscopic assessment hematoxylin-eosin staining and immunohistochemistry (pimonidazole) for detection of tissue hypoxia were conducted.

**Results:** Regarding the macroscopic assessment of ureteral damage, substantial and significant differences were recorded using 8/9.8 ureteroscopy ( $C = 0.8$ ), but not with micro-ureteroscopy. Microscopic assessment after staining with hematoxylin-eosin revealed greater epithelial desquamation in the ureteroscopy group ( $p < 0.05$ ). Pimonidazole staining revealed greater hypoxia in the epithelial cells than in the remainder of the ureteral layers. The range of average intrapelvic pressures was 5.08–14.1 mmHg in the micro-ureteroscopy group and 6.08–20.64 mmHg in the 8/9.8 Fr. ureteroscopy (NS). 30 mmHg of IPP were not reached in 90% of renal units examined with micro-ureteroscopy, as compared to 65% of renal units in the 8/9.8 Fr. ureteroscopy group. Mean peak diastolic velocity decreased from 15.93 to 15.22 cm/s (NS) in the 8/9.8 Fr. ureteroscopy group and from 19.26 to 12.87 cm/s in the micro-ureteroscopy group ( $p < 0.01$ ). Mean resistive index increased in both groups

( $p < 0.01$ ). Irrigation fluid volume used was 485 ml in the micro-ureteroscopy group and 1475 ml in the 8/9.8 Fr. ureteroscopy group ( $p < 0.001$ ).

Conclusions: Micro-ureteroscopy causes less damage to the ureteral orifice than ureteroscopy. Histopathological findings show micro-ureteroscopy reduces ureteral epithelial damage compared with conventional ureteroscopy. Both 8/9.8 Fr. ureteroscopy and micro-ureteroscopy cause cellular hypoxia. Micro-ureteroscopy requires less saline irrigation volumes than the conventional ureteroscopy and increases renal IPP to a lesser extent.







# Introducción



## 1. Antecedentes

### 1.1 Epidemiología de la litiasis urinaria

Según la revisión de Sánchez-Martin y col., la incidencia de la urolitiasis en España en 2007, era del 0,73%, correspondiente a 325.079 nuevos casos por año; y la prevalencia era del 5,06%, correspondiente a 2.233.214 casos totales<sup>1</sup>. Un estudio de 2015 indica incluso cifras más elevadas, con una incidencia del 1,2% y una prevalencia del 16,4% en zonas del sur de España<sup>2</sup>. Se considera que más de un 12% de la población española sufrirá un cólico renoureteral a lo largo de su vida, la tasa de recurrencia ronda el 50%<sup>3</sup>. A nivel mundial, la prevalencia de litiasis urinaria varía entre las diferentes regiones del mundo, desde un 5-9% en Europa a un 20% en los países árabes<sup>4,5</sup>.

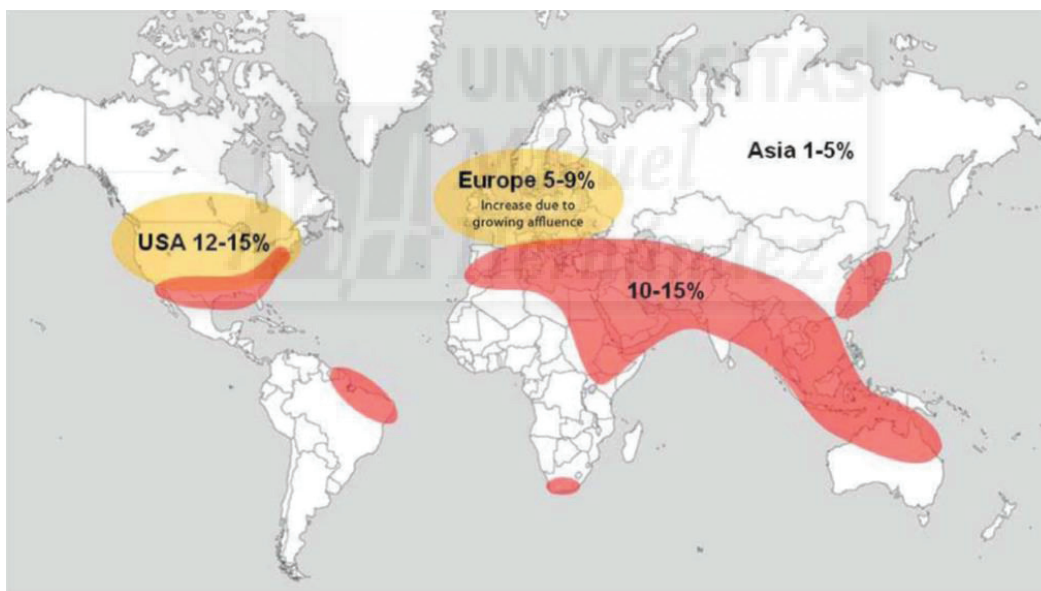


Figura 1: Distribución de la prevalencia de patología litiasica a nivel mundial publicada por Fisang y col.(4)

Se ha estimado que la incidencia de litiasis ha aumentado en los Estados Unidos de América en el periodo 2007 – 2010 desde 6,3% al 10,6% en hombres y del 4,1 al 7,1% en mujeres<sup>6</sup>, aunque la tendencia es a que se iguale entre ambos géneros. El pico de incidencia ocurre entre los 20 y los 60 años de edad. El incremento de la incidencia se podría deber a factores relacionados con cambio de hábitos dietéticos, la menor ingesta

diaria de agua<sup>7</sup> o el síndrome metabólico<sup>8,9</sup>: hipertensión, obesidad de distribución central<sup>10</sup>, hipertrigliceridemia, bajos niveles de lipoproteínas de baja densidad e hiperglucemia, factores relacionados con la malabsorción de grasas, por ejemplo debido a la generalización de la cirugía bariátrica. Otros factores que hay que tener en consideración son: el hiperparatiroidismo, la acidosis tubular renal, las infecciones urinarias recurrentes, las enfermedades inflamatorias intestinales o la espongiosis medular renal o enfermedad de Cacchi-Ricci.

Las litiasis urinarias siguen siendo una causa de mortalidad en los países desarrollados. En Gales e Inglaterra, Kum y col. observaron un repunte de la mortalidad asociada a la patología litiásica<sup>11</sup> durante el periodo 1999-2013, probablemente debido a una mayor capacidad diagnóstica con la generalización de la tomografía computarizada. Así, las litiasis urinarias causaron durante este periodo 130,3 muertes por año. Para litiasis del tracto urinario superior la *ratio* de mortalidad mujer: hombre fue de 1,7:1.

### 1.2 Coste de la patología litiásica

El gasto estimado de la patología litiásica en los Estados Unidos de América fue de 2000 millones de dólares en el año 2005 con una tendencia a aumentar pese al incremento de procedimientos en régimen de cirugía mayor ambulatoria<sup>12</sup>. El coste global estimado ha pasado desde los 898 millones de dólares de 1984 a los 5300 millones de dólares anuales de 2014<sup>13</sup>. Los costes directos e indirectos dependen de los países<sup>14</sup>, de la situación laboral de los pacientes<sup>15</sup>, del sistema sanitario del país, así como de la modalidad de tratamiento<sup>16</sup>.

El coste de una ureterorenoscopia con fragmentación oscila entre los 160 dólares de Alemania y los 4.773 dólares de los Estados Unidos de América. En los Estados Unidos de América el coste de una litotricia extracorpórea por ondas de choque es de aproximadamente 4.225 dólares<sup>17</sup>. El tratamiento médico expulsivo supone un gasto de 77 dólares en Alemania y de 1.493 dólares en los Estados Unidos de América. La observación sin tratamiento alguno cuesta 88 dólares en Alemania y 2.625 en los Estados Unidos de América<sup>14</sup>.

Los costes dependientes de la modalidad de tratamiento incluyen: las pruebas para el diagnóstico y seguimiento de la patología, el estudio preanestésico, el tiempo de uso del quirófano, el material inventariable y fungible, el régimen de tratamiento como cirugía mayor ambulatoria o con ingreso, los honorarios del personal médico y no médico y de la

experiencia de dichos profesionales en el tratamiento de esta patología. Los procedimientos secundarios para la colocación o retirada de catéteres ureterales o nefrostomías también pueden incrementar significativamente el gasto asociado al tratamiento.

Sin embargo, se considera que el coste de las complicaciones mayores asociadas a los diferentes tratamientos es escaso dada su baja frecuencia. En cambio no son infrecuentes las visitas al servicio de urgencias hospitalarias por complicaciones como la hematuria, la disuria, el dolor cólico o la infecciones postoperatorias<sup>17,18</sup>.

Los costes derivados de bajas laborales u otros costes sociales son difíciles de evaluar debido a la gran variabilidad entre países y sistemas sanitarios<sup>19</sup>. Así en un estudio realizado en Alemania la media de días de baja laboral debida a patología litiásica fue de 96,6 días. Mientras, en otro estudio llevado a cabo los Estados Unidos de América los pacientes tratados en régimen ambulatorio estuvieron 2 días de baja laboral y los que requirieron ingreso hospitalario estuvieron 5 días de baja<sup>20,21</sup>.

Es de especial interés el trabajo de Rapoport y col., en el que se establece un sobrecoste en aquellos pacientes a los que se colocó un catéter ureteral doble J, tras el tratamiento urgente de litiasis urinarias. Cada paciente en el que se omite la colocación de un catéter ureteral conllevó un ahorro global de 140 dólares<sup>22</sup>, aunque el 90% de los pacientes en los que no se colocó un catéter doble J incurrió en un ahorro de 400 dólares. Otros autores observan diferencias de hasta 750 dólares de ahorro por paciente al que no se le coloca un catéter ureteral doble J<sup>23</sup>.

### 1.3 Estrategias terapéuticas para el tratamiento de litiasis en uréter distal

El uréter distal es el tramo ureteral que comprende desde el la parte inferior de la articulación sacroilíaca hasta el orificio ureteral<sup>24</sup>.

#### 1.3.1 Observación

Según la literatura el 95% de las litiasis de hasta 4 mm son expulsables en un plazo de 40 días<sup>25</sup>. Aunque el mismo trabajo recoge que un diámetro mayor de la litiasis de hasta 10 mm es un punto de corte aceptable para mantener al paciente en observación, las guías de la *EAU* sitúan el punto de corte en 6 mm<sup>26</sup>. Esta opción de manejo es aceptable siempre que el paciente tenga un buen control sintomático, no presente un deterioro significativo de la función renal y no presente clínica de sepsis<sup>26</sup>.

### 1.3.2 Tratamiento médico expulsivo

La mayor parte de los estudios consideran el tratamiento médico expulsivo aquel tratamiento médico destinado a facilitar la expulsión de los cálculos ureterales, o al menos reducir las necesidades analgésicas de los pacientes. La duración habitual de dicho tratamiento es de 28-30 días<sup>26-28</sup>.

El tratamiento médico expulsivo ha sido estudiado con diferentes grupos farmacológicos. Los grupos más estudiados han sido la fluidoterapia<sup>29</sup>, los antimuscarínicos<sup>30</sup>, esteroides, antiinflamatorios no esteroideos<sup>31,32</sup>, inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5<sup>33</sup>, calcio antagonistas y alfa bloqueantes<sup>28</sup>.

Los alfa bloqueantes son los únicos que aparecen actualmente recomendados en las guías de la *EAU*, con un nivel de evidencia 1a y un grado de recomendación C, para el manejo de las litiasis ureterales menores de 10 mm<sup>34</sup>.

El mecanismo de acción de estos fármacos está asociado a la presencia de receptores adrenérgicos en las células del músculo liso ureteral, siendo los receptores alfa 1 adrenérgicos los más abundantes<sup>35</sup>. Si bien existen receptores alfa 1 adrenérgicos a lo largo de todo el recorrido ureteral, la mayor concentración de éstos se encuentra en el tercio distal ureteral, y los alfa 1D prevalecen sobre los alfa 1A y B. En el uréter distal se encuentra la mayor concentración de receptores alfa 1D<sup>36,37</sup>.

Varios estudios han propuesto que estos receptores desempeñan un papel importante en la fisiología de los uréteres humanos. Así, de su bloqueo resulta la relajación del músculo ureteral al inhibir las contracciones, reduce el tono basal y disminuye la frecuencia peristáltica y el dolor cólico, fenómenos que finalmente facilitarían la expulsión del cálculo<sup>38</sup>.

En 2014, la *Cochrane Collaboration* realizó una revisión sistemática para valorar la eficacia de los alfa-bloqueantes como tratamiento médico expulsivo de las litiasis ureterales. Los resultados fueron similares con todos los fármacos alfa-bloqueantes, excepto con la alfuzosina<sup>32</sup> que obtuvo peores resultados que el resto.

El uso de fármacos alfa-bloqueantes o antagonistas del calcio para facilitar la expulsión de los cálculos ureterales y para reducir las necesidades analgésicas de los pacientes se generalizó a partir de la publicación de Preminger en 2007<sup>25</sup> y de la revisión de la *Cochrane Collaboration* en 2014<sup>32</sup>. Ambos trabajos concluyeron que el tratamiento médico expulsivo podía ser de utilidad para el manejo conservador de las litiasis

ureterales<sup>32,38,39,40</sup>. El reciente estudio de Pickard y col., comparando placebo, tamsulosina y nifedipino no ha confirmado estos resultados<sup>28</sup>.

### 1.3.3 Litotricia Extracorpórea por ondas de choque (LEOC)

Las ondas de choque son emitidas por unos generadores que se sitúan fuera del cuerpo del paciente. Esta onda se transmite desde la superficie de la piel del paciente y progresa en profundidad hasta liberar su energía en aquella estructura donde se focaliza el generador, siempre que se den unas condiciones físicas favorables. Existen tres tipos de generadores de ondas de choque: piezoeléctrico, electromagnético y electrohidráulico<sup>41</sup>.

La LEOC asocia menos probabilidad de complicaciones que la ureteroscopia en el tratamiento de cálculos ureterales<sup>42</sup>. En concreto, en lo que respecta al tratamiento de cálculos en uréter distal menores de 10 mm, las guías de la EAU equiparan el nivel de recomendación de la LEOC y de la ureteroscopia<sup>43</sup>. En cálculos mayores de 10 mm, la tasa de cálculos residuales tras la LEOC es significativamente superior a la ureteroscopia<sup>44</sup>.

Las desventajas fundamentales con respecto a la ureteroscopia son: la necesidad de un equipo que requiere una mayor inversión inicial que la ureteroscopia, la incapacidad para constatar de manera fehaciente la eliminación de los fragmentos litiásicos de manera inmediata y la mayor necesidad de procedimientos auxiliares en caso de necesitar una derivación urinaria<sup>45</sup>.

Por último, cabe destacar que la LEOC tiene una serie de contraindicaciones absolutas como son la infección urinaria activa, el embarazo y la obstrucción distal a la litiasis a tratar. Son contraindicaciones relativas la presencia de un aneurisma arterial próximo al cálculo a tratar, el uso de anticoagulantes o la tensión arterial mal controlada<sup>45-48</sup>.

### 1.3.4 Ureteroscopia

La ureteroscopia es una técnica básica para la exploración o tratamiento de patologías del tracto urinario superior. Concretamente, es la técnica de referencia para el tratamiento de la litiasis de uréter distal mayor de 1 centímetro, así como de aquellas de menor tamaño y que no se han expulsado en menos de 30 días con terapia médica expulsiva<sup>43</sup>.

Las ureteroscopia consigue excelentes resultados en cuanto a la eliminación completa de la litiasis, cercanas al 100%<sup>49</sup>, pero puede conllevar una iatrogenia en forma de complicaciones intraoperatorias como pueden ser la lesión de la mucosa ureteral, la perforación ureteral, el sangrado significativo o la avulsión ureteral. Las complicaciones intraoperatorias ocurren en un 3,6% de los casos: Las complicaciones tempranas son la fiebre o sepsis, la hematuria persistente o el cólico renoureteral y tienen lugar en un 6% de los casos en manos expertas. Las complicaciones tardías incluyen estenosis de uréter o reflujo vesicoureteral<sup>43</sup>. Con menor frecuencia se puede producir complicaciones que supongan un riesgo vital<sup>50</sup>. La frecuencia de complicaciones secundarias a la ureteroscopia oscila entre un 9% y un 25%<sup>25,49,51</sup>.

Uno de los factores relacionados con estas complicaciones es el hecho de introducir un instrumento, con un diámetro similar o mayor al diámetro del uréter del paciente. Por ello las guías de la *EAU* recomiendan que el diámetro de los ureteroscopios sea inferior a 8 Fr.<sup>43</sup>.

En pacientes con litiasis en uréter distal, la tasa de colocación de catéteres ureterales es de alrededor del 58%. Estos catéteres producen a su vez síntomas como disuria, hematuria, dolor en flanco o urgencia miccional<sup>49</sup>. Estos efectos adversos asociados pueden conllevar un deterioro significativo de la calidad de vida de hasta el 80% de los pacientes<sup>52,53</sup>.

### *1.3.4 Evolución en el tratamiento de elección de las litiasis ureterales distales*

La reducción del calibre de los ureteroscopios<sup>54-56</sup>, el desarrollo de material auxiliar<sup>57</sup> *ad hoc* (cestillas o guías), la mejora de las fuentes de energía<sup>58</sup>, especialmente el láser de holmio<sup>59</sup>, y las preferencias de los urólogos<sup>60</sup> han favorecido un incremento del tratamiento quirúrgico de las litiasis ureterales<sup>61,62</sup> en detrimento de la LEOC en mayor medida y de la observación o el tratamiento médico expulsivo en menor medida.

Por otro lado, Pickard y col. publicaron en 2015 un estudio multicéntrico, con asignación aleatoria a los grupos de tratamiento y controlado con placebo. Los autores compararon los resultados en el tratamiento del cólico renoureteral con placebo vs. tamsulosina vs nifedipino. El estudio concluyó que el tratamiento farmacológico no aumentó la expulsión de los cálculos ureterales, tras 4 semanas de tratamiento. También estableció que ni la tamsulosina ni el nifedipino redujeron el tiempo de expulsión de los cálculos o el



uso de analgésicos. Ninguno de los dos fármacos mejoró, tampoco, la calidad de vida de los pacientes<sup>28</sup>.

Así las últimas guías de la *EAU* recomiendan informar a los pacientes acerca del posible beneficio de estos fármacos, así como su uso en la modalidad de uso pasivo, dado que no consta en ficha técnica como indicación para facilitar la expulsión de cálculos ureterales<sup>34</sup>.

Las guías de la *EAU* establecen un grado de recomendación A para el uso de la ureteroscopia en el tratamiento de litiasis ureterales mayores de 10 mm, mientras que la LEOC es una opción secundaria. Para litiasis de menos de 10 mm, las guías equiparan a la ureteroscopia a la LEOC<sup>43</sup>. Como se menciona anteriormente, el grado de recomendación del tratamiento médico expulsivo es C.



### 2. Desarrollo de la línea de Investigación: miniaturización de la ureteroscopia

#### 2.1 Antecedentes

En 2013 realizamos un estudio retrospectivo, en el Hospital Universitario del Vinalopó de Elche (Alicante, España), con respecto a la realización de ureteroscopias urgentes para el tratamiento de los cólicos renoureterales secundarios a litiasis ureterales, en ausencia de clínica de sepsis<sup>63</sup>. En 39 pacientes tratados colocamos un catéter doble J o un catéter ureteral recto externo en un 70% y un 17,5% de los casos respectivamente. Con este trabajo identificamos la necesidad de reducir la colocación de catéteres doble J tras la realización de ureterorenoscopias urgentes. Pensamos que, si reducíamos el daño producido al uréter durante el procedimiento, seríamos capaces de colocar un menor porcentaje de catéteres postoperatorios. De este modo, reduciríamos la morbimortalidad asociada al procedimiento.

#### 2.2 Primera descripción de la microureteroscopia

Por otro lado, en los últimos años se está desarrollando la miniaturización del material endoscópico para el tratamiento percutáneo de litiasis renales<sup>64</sup>. En este contexto ha surgido la cirugía micro-percutánea. Esta modalidad supone reducir el calibre del instrumental tradicional desde 30 Fr. hasta 8 o 4,85 Fr.<sup>65-67</sup>.

En 2014 el Hospital Universitario del Vinalopó de Elche adquirió el material para la realización de cirugía micropercutánea, el equipo de MicroPerc® (Polydiagnost, Alemania). Tras una serie inicial de intervenciones para el tratamiento de cálculos renales, y tras poder valorar las características de dicho aparataje, pensamos en aprovechar su reducido calibre, de 4.85 Fr. en toda su longitud, para el abordaje retrógrado transuretral del tracto urinario superior.

Así, por primera vez en 2014, en el contexto de un estudio clínico prospectivo y descriptivo en mujeres con litiasis en uréter distal, se llevó a cabo la primera microureteroscopia, mediante el empleo de la vaina de acceso de micro-percutánea de 4,85 Fr. del equipo de MicroPerc®, para el tratamiento de litiasis en uréter distal en mujeres<sup>68,69</sup>.

### 2.3 Desarrollo y difusión de la microureteroscopia

En 2015, nuestro grupo describió por primera vez, en el marco del Congreso de la *American Association of Urology (AUA)*, un estudio clínico, no aleatorizado, prospectivo-retrospectivo en mujeres con litiasis en uréter distal<sup>70</sup>. Se comparó nuestra serie inicial de ureterorenoscopias, empleando un ureteroscopio de calibre 7,5/9,5 Fr. con una serie prospectiva empleando la nueva técnica de microureteroscopia. Este estudio puso en evidencia que, con ambas técnicas, los resultados en cuanto a pacientes libres de litiasis fueron excelentes: 95,2% en el Grupo de ureteroscopia vs 100% en el Grupo de microureteroscopia. La estancia postoperatoria fue menor en el Grupo de las pacientes tratadas mediante microureteroscopia (1,29 días vs 0,67,  $p = 0,026$ ). La duración del cateterismo postoperatorio fue significativamente menor también en el Grupo tratado con microureteroscopia (19 vs 6,44,  $p = 0,037$ ).

El uso retrógrado del equipo de MicroPerc® nos pareció muy intuitivo para urólogos con amplia experiencia en endourología. Sin embargo, en aras de reducir la subjetividad propia de ser el primer grupo en describir esta técnica, se promovió un estudio multicéntrico nacional, con la participación de 8 centros de referencia<sup>71</sup>. Cada centro realizó 5 procedimientos de litiasis en uréter distal en mujeres. Los objetivos del estudio fueron la valoración de la efectividad, la seguridad y reproducibilidad de la técnica. En este estudio se obtuvo una tasa de pacientes libres de litiasis de 88,2% de manera inmediata y del 100% a los 7 días de la intervención. El 97,4% de las pacientes no presentó ningún tipo de complicación y una paciente mostró una complicación de grado Clavien II<sup>72-74</sup>. En el 76,9% no se observó ningún grado de lesión de la pared ureteral valorado con la *Postureteroscopic Lesion Scale (PULS)*<sup>75,76</sup>. Tampoco se observó ninguna diferencia entre los diferentes hospitales, ni entre aquellos urólogos con experiencia previa en microureteroscopia y aquellos que nunca había realizado ninguna microureteroscopia anteriormente.

Posteriormente, nuestro grupo ha empleado la microureteroscopia en aquellos casos en los que con el ureteroscopio no podía resolver el caso a tratar, debido a la imposibilidad de acceder al uréter distal con un ureteroscopio de mayor diámetro. De este modo, hemos empleado la microureteroscopia en el tratamiento de pacientes pediátricos<sup>77</sup>, de pacientes trasplantados o como rescate de la ureteroscopia convencional, cuando el acceso al uréter no era factible<sup>78</sup>. En la actualidad está en marcha un estudio clínico multicéntrico europeo, prospectivo, con la participación de 30 centros, para la comparación

de la microureteroscopia con la ureteroscopia convencional en mujeres con litiasis en uréter distal.

### 2.4 Registro y desarrollo de un modelo de utilidad de vaina de microureteroscopia

De manera paralela a la investigación clínica, identificamos una serie de mejoras a realizar en el material de microureteroscopia. Por ello, solicitamos el registro de un modelo de utilidad en la Oficina Nacional de Marcas y Patentes donde consta con el número U201530185 (*ver anexo 1*). Para el desarrollo de dicho modelo de utilidad obtuvimos en 2016 una beca por parte de la Asociación Española de Urología (AEU) a través de la Fundación para la Investigación en Urología (FIU), en concurrencia competitiva. Llevamos a cabo un estudio de caracterización de las vainas del equipo de MicroPerc® y a continuación investigamos un material alternativo que cumpliera aquellas características que echamos en falta en las vainas comercializadas actualmente, en concreto, una terminación roma, un material de fabricación más flexible y que se adapte a las curvas del uréter sin deformarse. Los resultados de dicho estudio no se han publicado por la necesidad de cubrir nuevas fases de investigación en futuros estudios que le den continuidad.

## 3 Situación del presente estudio en la línea de investigación: miniaturización de la ureteroscopia.

### 3.1 Necesidades a cubrir

El proyecto del que forma parte esta Tesis Doctoral se imbrica en la necesidad de aportar datos básicos en las técnicas endourológicas, en concreto en los efectos de la miniaturización del instrumental. Desde el inicio, en 2014, tuvimos la necesidad de obtener datos de daño tisular, micro y macroscópico, y datos acerca de un aspecto básico en la seguridad de los pacientes sometidos a una endoscopia del tracto urinario, la presión intrapiélica. Así, la miniaturización del material endoscópico debería, por un lado, reducir la lesión de la pared ureteral. Por otro lado, al ocupar el instrumental una menor proporción de la luz ureteral el suero salino se acumulará en menor proporción a nivel renal y la presión dentro de la vía urinaria será menor. Estos dos aspectos deberían permitir una reducción de la morbimortalidad asociada a la exploración o tratamiento de las patologías ureterales.

Para ello solicitamos una ayuda de investigación a la Fundación para el fomento de la investigación sanitaria y biomédica (FISABIO), en concurrencia competitiva (*UGP 14-457, ver anexo 2*).

### 3.2 Hipótesis y Objetivos estimados:

#### 3.2.1 Hipótesis:

La microureteroscopia es una técnica que produce menor daño tisular a nivel del tracto urinario superior que la ureteroscopia convencional, tanto a nivel microscópico como macroscópico.

#### 3.2.2 Objetivos estimados del trabajo:

Objetivo primario: Demostrar que la ureteroscopia realizada con la vaina de 4,85 Fr. del equipo de micro-Perc® produce menos efectos adversos que el ureteroscopia de 8/9,8 Fr., en el sentido de:

- 1 a. Menor lesión macroscópica de la pared ureteral
- 1 b. Menor lesión macroscópica del orificio ureteral
- 1 c. Menor lesión microscópica de la pared ureteral
- 1 d. Menor isquemia tisular en la pared ureteral
- 1 e. Menor presión intrapiélica

Objetivo secundario: Demostrar que estos menores efectos adversos se traducen en menos defectos estructurales, en el sentido de:

- 2 a. Menor adelgazamiento de la pared ureteral
- 2 b. Menor alteración de los parámetros ecográficos anatómicos y funcionales definidos como volumen renal, grado de hidronefrosis, velocidad pico sistólica, velocidad diastólica final, índice de resistencia y flujo arterial renal.





# Materiales y métodos





El Comité Ético de Investigación Animal del Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón aprobó el protocolo de experimentación (*ver anexo 3*). Durante la realización de la fase experimental de este estudio se siguieron los principios de cuidados en experimentación animal<sup>79</sup>, y la normativa de la Unión Europea en cuanto a la protección de los animales con fines científicos (*ver Figura 2*).

### Fase I: Selección de los sujetos de estudio.

Para los estudios en el área de endourología se emplea el modelo porcino por su semejanza al humano, en cuanto a las anatomías, macro<sup>80</sup> y microscópica<sup>81,82</sup>, como a la fisiología del tracto urinario superior. Se emplearon 14 ejemplares porcinos de raza Large White de pesos comprendidos entre 30 y 35 Kg y de sexo hembra, pesos con los que serán intervenidos, tras una adecuada cuarentena y periodo necesario para habituarse al nuevo hábitat. El uso de hembras se debió a que, por la peculiar conformación anatómica del macho, este queda excluido para los ensayos endourológicos vía retrógrada. La elección de individuos de este peso se realizó para poder aproximar al máximo los resultados del estudio a los pacientes humanos.

De término medio, cerdos de 30-35 Kg poseen un riñón similar en tamaño al de un humano de 70 Kg (*ver Figura 3*). En los suidos, al igual que en los humanos, los riñones son multipilares. La longitud del uréter en el cerdo es de 22-26 cm y el diámetro de la unión pieloureteral de 4-6 Fr., siendo similares a las dimensiones del humano adulto<sup>80,83</sup>.

Durante la Fase I se determinó la inclusión de los animales en el estudio. Una vez se descartaron anomalías o enfermedades preexistentes en los modelos porcinos, los animales ingresaron para el estudio endourológico.

### Fase II Estudio basal de los modelos animales.

El estudio basal del sistema urinario completo incluyó ambos riñones y uréteres, ya que un uréter servirá como “Grupo microureteroscopia” y el contralateral como “Grupo ureteroscopia”. Los animales son sometidos al siguiente protocolo para iniciar el estudio experimental.

1. Anestesia e intubación de los animales. En cada fase del estudio los animales recibieron idéntico protocolo anestésico, se administró la analgesia intraoperatoria siempre

después de realizar las pruebas ultrasonográficas y fluoroscópicas, evitando posibles interferencias en la hemodinámica renal con el estudio Doppler.

- 2 Determinación del aclaramiento diferencial de creatinina. Análisis bioquímico de la orina completo y urocultivo: Esta prueba se realizó para cada unidad nefroureteral en cada animal a través de un catéter percutáneo para la determinación de la presión intrapiélica.
- 3 Hemograma y bioquímica renal (Urea y Creatinina séricas): para valorar y comparar la afectación de la filtración glomerular a lo largo del estudio.
- 4 Nefrosonografía en modo B, Doppler-color y Power-Doppler en ambos riñones: Necesaria para confirmar el buen estado morfológico de ambos riñones y determinar el Índice de Resistencia (IR) renal, (PSV (velocidad máxima sistólica) y EDV (velocidad final diastólica), así como el flujo en las arterias renales (*ver Figura 4*).
- 5 Urografía intravenosa: Necesarias para confirmar la anatomía de la vía urinaria, describir el trayecto y contractilidad ureteral y para la medición del diámetro interno de la zona de estudio, el uréter intramural y distal.
- 6 Estudios de reflujo vesicoureteral (cistografía por compresión): para descartar alteraciones previas al estudio experimental (*ver Figura 5*).
- 7 Medición de la presión intrapiélica: se colocó a nivel de la pelvis renal una sonda conectada a un transductor que permitió determinar, cada 5 minutos, la presión intraluminal a nivel de la pelvis renal (*ver Figura 6*). De esta forma se valora el grado de repercusión en la presión intrarrenal, relacionado con cada uno de los dispositivos (microureteroscopia y ureteroscopia 8/9,8 Fr.).

### Fase III. Ureteroscopia / Microureteroscopia. (14 animales):

Dos urólogos pertenecientes a una Unidad de Litiasis y Endourología de referencia llevaron a cabo los procedimientos. Cada urólogo realizó una de las dos técnicas en un uréter del modelo porcino y a continuación realizó la otra técnica en el contralateral. Cada urólogo alternó la técnica de inicio en cada uno de los individuos, en 7 sujetos se realizó primero una ureteroscopia y en otros siete se llevó a cabo primero una microureteroscopia (*ver Figura 7*). De este modo cada cirujano completó 7 ureteroscopias y 7 microureteroscopias, en total 28 procedimientos en 14 animales.

1. Se procedió a realizar la exploración ureteroscópica con los dos sistemas de endoscopia. En ambos grupos el instrumento se introdujo en una longitud de 21 cm, desde la punta del instrumento hasta el meato uretral externo. En ambos instrumentos se hizo una señal fácilmente visible por el cirujano a 21 cm de la punta del instrumento (*ver Figuras 8 y 9*). Por un lado, en el Grupo de ureteroscopia, se exploró el uréter durante 45 minutos con un ureteroscopio semirrígido de 8/9,8 Fr. (*ver Figura 10*), En el Grupo de ureteroscopia se empleó siempre, al menos, una guía de seguridad para acceder al uréter. En el uréter contralateral se realizó el mismo tipo de exploración durante 60 minutos, pero con el sistema de microureteroscopia. Estas disparidades se deben a las diferencias en el tiempo quirúrgico observadas en estudios clínicos previos<sup>70</sup>.
2. Medición de la presión intrapiélica en ambos riñones.
3. Determinación del aclaramiento diferencial de creatinina para cada una de las unidades nefroureterales, a al inicio ( $T_0$ ) y al final de la intervención ( $T_1$ ).
4. Para la determinación del daño del orificio ureteral se empleó el *Ureteral Orifice Score (UOScore)*<sup>84</sup> de manera ciega al inicio de la exploración ( $T_0$ ) y al final de la intervención ( $T_1$ ) por un investigador diferente a los cirujanos que realizaron la intervención (*ver Figura 11*).
5. Para la valoración del daño ureteral bajo control ureteroscópico se recurrió a la clasificación *Postureteroscopic Lesion Scale*<sup>75,76</sup>. La evaluación de la pared ureteral se realizó al inicio de la exploración ( $T_0$ ) y al final de la intervención ( $T_1$ ) (*ver Figura 12*).
6. Nefrosonografía en modo B, Doppler-color y Power-Doppler en ambos riñones a  $T_0$  y  $T_1$  de manera ciega por un investigador diferente a los cirujanos que realizaron la intervención.
7. Estudios de reflujo vesico-ureteral (cistografía por compresión), al final de cada una de las exploraciones ( $T_1$ ) de manera ciega por un investigador diferente a los cirujanos que realizaron la intervención.

### Fase IV. Estudios ex-vivo. (14 animales).

1. Previamente a intervenir a los animales se inyectó a través de la vena marginal de la oreja un marcador de isquemia tisular, el pimonidazol (Hypoxyprobe™ kit, NPI Inc. USA), que es un derivado de los nitroimidazoles, a una dosis de 0,3 – 0,5 g/m<sup>2</sup>

de superficie corporal diluidos en 100 ml de suero salino. Es un marcador hidrosoluble que difunde a nivel celular en 1 – 2 horas desde su infusión. El pimonidazol es reducido por la 2-nitro-reductasa y se une a los grupos tiol de algunas proteínas, en células con una concentración de oxígeno menor a 14 micromolar o una  $pO_2 = 10$  mmHg. Este producto es inmunogénico y se emplean anticuerpos para identificar las células que han sufrido la hipoxia mediante técnicas de inmunohistoquímica. De este modo discriminamos si se producían fenómenos isquémicos de esta magnitud en el uréter<sup>85-87</sup>.

2. Eutanasia humanitaria de los modelos experimentales.
3. Extracción de las muestras de ambos uréteres para el estudio anatomopatológico mediante Hematoxilina-Eosina para evaluar microscópicamente las alteraciones derivadas de ambos dispositivos (*ver Figuras 13 y 14*).
4. Estudio anatomopatológico (*ver Figuras 15 y 16*) y el de inmunohistoquímica (*ver Figuras 17 y 18*) se realizó de manera ciega, el anatomopatólogo desconocía a qué grupo pertenecía la muestra que estaba evaluando. Se evaluó la pared ureteral de la zona de estudio mediante un score histológico, previamente validado, donde se evaluaron 6 parámetros asignándoles valores de 0 a 3 (donde 0 es ausencia de cambios y 3 cambios graves). Los parámetros de estudio fueron: inflamación mural, fibrosis de la submucosa-lámina propia, fibrosis muscular, integridad de la capa muscular, alteraciones de la capa serosa. Mediante histomorfometría se determinó el grosor de la pared ureteral desde la capa mucosa hasta la muscular. Se analizó, como control interno, un segmento de uréter proximal a la zona intervenida, es decir sin contacto con el instrumental quirúrgico. Todos los estudios experimentales se realizaron en las instalaciones de la Fundación Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón de Cáceres. El estudio anatomopatológico se realizó en la Cátedra de Anatomía e Histología de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Murcia.

## Variables de estudio

Técnica Quirúrgica
Tipo de tratamiento quirúrgico empleado
Lateralidad del uréter explorado
Lesión Tisular Macroscópica
Lesión del orificio ureteral
Lesión de la pared ureteral
Lesión Tisular Microscópica
Descamación epitelial ureteral
Edema lámina propia ureteral
Infiltración lámina propia ureteral
Fibrosis lámina propia ureteral
Congestión lámina propia ureteral
Sangrado lámina propia ureteral
Fibrosis capa muscular ureteral
Hipoxia Tisular
Hipoxia celular ureteral
Parámetros Hemodinámicos Renales
Velocidad máxima sistólica
Velocidad diastólica final
Flujo arterial renal medio
Presión intrapiélica renal
Volumen suero irrigación

## Análisis estadístico

El estudio fue diseñado con criterios conservadores por razones éticas en experimentación animal. Para una frecuencia global de complicaciones asociadas al procedimiento de un 25%<sup>51</sup>, para un valor esperado de reducción de complicaciones a 1%, una potencia estadística del 75% y un error alfa de 0.1 el número necesario de individuos es 14.

La variable independiente o explicativa es el “Tipo de tratamiento quirúrgico empleado” (Ureteroscopia/Microureteroscopia). El resto de las variables son tratadas como variables dependientes o explicadas.

Al tratarse del mismo animal al que se le han aplicado dos técnicas diferentes, las herramientas estadísticas utilizadas son siempre para situaciones con muestras apareadas. Pero en ocasiones también han sido apareadas por antes y después del procedimiento, de esta forma, el análisis tiene en cuenta el punto de partida, ya que no tendría por qué ser siempre el mismo. Si no observamos diferencias en los daños antes de ambos procedimientos, las diferencias obtenidas después de la aplicación de los procedimientos serían comparables.

Debido al pequeño tamaño muestral ( $n=14$ ) se han utilizado test estadísticos paramétricos y no paramétricos. Para analizar la asociación entre la técnica aplicada y cualquiera de las variables cuantitativas obtenidas en los resultados, se aplicaron el test no paramétrico de Wilcoxon para muestras apareadas y la prueba paramétrica t-Student de datos apareados. Para estos contrastes de hipótesis se utilizó tanto el paquete estadístico SPSS 15.0 como R.

Para poder tener, además de una posible asociación, una medida de la magnitud del efecto, se han calculado los tamaños del efecto de manera paramétrica mediante el Delta de Cohen corregido por Hedges, y no paramétrica; delta de Cliff, así como sus intervalos de confianza<sup>88</sup>.

Independientemente del signo del estadístico, para el Delta de Cohen se considera un tamaño del efecto nulo por debajo de 0,2; pequeño si es menor de 0,5; mediano por debajo de 0,8 y grande si supera el 0,8. Para el delta de Cliff se interpreta como un tamaño del efecto nulo si toma valores cercanos a 0, valores entorno al  $\pm 0,11$  representarían un tamaño del efecto pequeño, próximos al  $\pm 0,28$  efectos medianos y valores cercanos a  $\pm 0,43$  efectos sustanciosos.

Se ha calculado los Deltas (Cohen/Cliff) de tal forma que un resultado positivo muestra un aumento del daño al comparar los dos procedimientos, o al compararlos con sus controles. Por el contrario, un resultado negativo representaría un menor daño al comparar. Para llevar a cabo los cálculos, tanto del delta de Cohen y Cliff, como de sus intervalos de confianza, el programa estadístico R y su librería "effsize" en su versión 0.7.0 de noviembre de 2016<sup>89</sup>.

Para descartar un posible efecto del sujeto operado, se calcularon las correlaciones lineales de Pearson para todas las variables entre procedimientos. Una correlación

significativa significaría que los resultados dependen, parcialmente del sujeto y no tanto del procedimiento.

Para las variables en escala ordinal sólo se utilizaron test no paramétricos para analizar asociación mediante la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon y el Delta de Cliff para medir el tamaño de los efectos ya que carece de sentido emplear en este contexto las medias y varianzas.

Para evaluar la probabilidad de alcanzar una presión intrapiélica por encima de 30 mmHg con uno y otro procedimiento, se analizó mediante una regresión de Cox obteniendo su Odds Ratio, así como su intervalo de confianza. Como medida no paramétrica se procedió con los test Breslow, Log-Rank y Taroe-Ware, ya que recogen diferentes escenarios del riesgo según el momento. La regresión de Cox y los test se realizaron mediante el programa SPSS 15.0.









# Resultados



Se consiguió completar el 100% de las exploraciones en ambos grupos. En todos los casos se consiguió acceder al uréter y ascender hasta el nivel deseado. También pudimos observar la luz ureteral y las paredes ureterales con una nitidez suficiente. En uno de los casos del Grupo de ureteroscopy se empleó un balón de dilatación para acceder al uréter por imposibilidad de acceso, a pesar de haber intentado el acceso ureteral con dos guías. En el Grupo de microureteroscopy no se empleó guía de seguridad o balón de dilatación en ningún caso.

## 1. Daño Tisular

### 1.1 Evaluación macroscópica del daño tisular (ver Tablas 1 y 2)

El análisis ciego del daño del orificio ureteral evidenció que en el 84,62% de los orificios explorados mediante microureteroscopy no hubo lesiones finalizar el procedimiento. En el caso de los orificios ureterales del Grupo de ureteroscopy el 15,38% no sufrió alteraciones morfológicas ( $p < 0,01$ ). No hubo diferencias entre las condiciones iniciales y finales del orificio ureteral con la microureteroscopy ( $C = 0,2$ ). En el Grupo de ureteroscopy las diferencias fueron sustanciales y significativas ( $p < 0,01$ ), con un tamaño del efecto de 0,8 (Intervalo de confianza del 95% [IC95%] 0,5-1). En el Grupo de microureteroscopy se identificaron 2 lesiones grado 1, mientras que en el Grupo de ureteroscopy fueron 9 lesiones grado 1 y 2 lesiones grado 2.

Las lesiones, valoradas mediante la *Post-Ureteroscopic Lesion Scale*, fueron de mayor magnitud en el Grupo de ureteroscopy. En el Grupo de ureteroscopy hubo una lesión grado 3 (7,7%), no hubo lesiones de grado 3 en el Grupo de microureteroscopy, En ningún grupo se identificó una lesión grado 2 y en ambos grupos se halló una lesión grado 1. Las diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas.

**Tabla 1. Valoración macroscópica del daño tisular, análisis descriptivo**

			Escala n (%)			
			0	1	2	3
Integridad meato. UOScore	Basal	URS	13 (100)	0	0	0
		m-URS	13 (100)	0	0	0
	Final	URS	2 (15,4)	9 (69,2)	2 (15,4)	0
		m-URS	11 (84,6)	2 (15,4)		
Integridad uréter. Escala PULS	Basal	URS	13 (100)	0	0	0
		m-URS	13 (100)	0	0	0
	30 min	URS	12 (92,3)	0	0	1 (7,7)
		m-URS	12 (92,3)	1 (7,7)	0	0
	Final	URS	12 (92,3)	1 (7,7)	0	1 (7,7)
		m-URS	12 (92,3)	1 (7,7)	0	0

**Tabla 2. Valoración macroscópica del daño tisular, análisis estadístico**

		Estadístico Wilcoxon	Tamaño del Efecto ©	95% IC Delta de Cliff
<b>Integridad del meato</b>  <b>UOScore</b>	Cambios tras URS	66,0**	0,8	(0,5; 1,0)
	Cambios tras m-URS	3	0,2	(0,0; 0,3)
	Comparación Cambios producidos por ambas técnicas	0,0**	-0,7	(-0,9; -0,4)
<b>Integridad del uréter</b>  <b>Escala PULS</b>	Cambios tras URS	3	0,2	(0,0; 0,3)
	Cambios tras m-URS	1	0,1	(-0,1; 0,2)
	Comparación Cambios producidos por ambas técnicas	1,5	0,1	(-0,2; 0,3)

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01

### 1.2 Evaluación microscópica del daño ureteral (*ver Tabla 3*)

La tinción con hematoxilina-eosina puso de manifiesto una descamación epitelial difusa en el 35,7% de los uréteres en el Grupo de ureteroscopia versus un 14,3% de los uréteres explorados en el Grupo de microureteroscopia ( $p < 0,05$ ). El efecto fue sustancial y significativo,  $C = 0,8$  (0,5-0,9), mientras que la microureteroscopia produjo efectos muy pequeños y no significativos. En ambos grupos se identificó edema, infiltración, fibrosis y congestión en el uréter proximal y distal. Las diferencias entre ambos grupos en lo que respecta a estos parámetros no fueron estadísticamente significativas. El sangrado ureteral se identificó tan solo focalmente en el grupo de la ureteroscopia en dos casos, representando el 14,3%. La capa muscular presenta fibrosis focal en el uréter proximal y distal de ambos grupos.

Cuando comparamos el número de daños en la lámina propia producidos por la ureteroscopia y la microureteroscopia no hallamos diferencias estadísticamente significativas entre ambas técnicas.

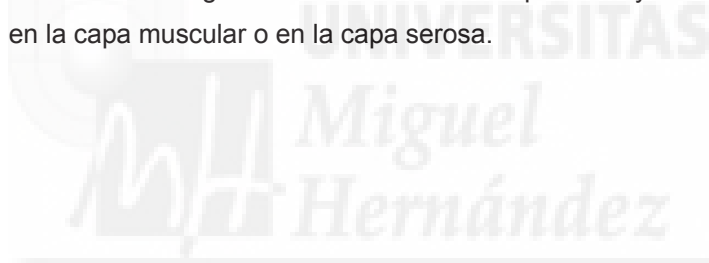
Tabla 3. Valoración microscópica del daño tisular.

		Estadístico Wilcoxon	Tamaño del Efecto ©	95% IC Delta de Cliff
<b>EPITELIO</b>				
Descamación uréter				
URS	U. Distal vs. U. Proximal	55**	0,8	(0,5;0,9)
m-URS	U. Distal vs. U. Proximal	24,5	0,3	(0,0; 0,6)
Uréter distal	URS vs. m-URS	0**	-0,5	(-0,8; - 0,1)
Cambios en uréter distal	URS vs m-URS	0**	-0,5	(-0,8; -0,1)
<b>LÁMINA PROPIA</b>				
Edema Uréter				
URS	U. Distal vs. U. Proximal	45,5	0,2	(-0,2; 0,6)
m-URS	U. Distal vs. U. Proximal	27,5	0	(-0,4; 0,4)
Uréter distal	URS vs. m-URS	16,5	-0,1	(-0,5; 0,3)
Cambios en uréter distal	URS vs m-URS	16,5	-0,2	(-0,6; 0,2)
Infiltrado Uréter				
URS	U. Distal vs. U. Proximal	7	-0,1	(-0,5; 0,3)
m-URS	U. Distal vs. U. Proximal	7	-0,1	(-0,5; 0,3)
Uréter distal	URS vs. m-URS	3,5	-0,3	(-0,6; 0,1)
Cambios en uréter distal	URS vs m-URS	3,5	0	(-0,4; 0,4)
Fibrosis Uréter				
URS	U. Distal vs. U. Proximal	40,5	0,2	(-0,2; 0,6)
m-URS	U. Distal vs. U. Proximal	28	0,3	(-0,1; 0,6)
Uréter distal	URS vs. m-URS	30	0	(-0,3; 0,4)
Cambios en uréter distal	URS vs m-URS	30	0	(-0,4; 0,4)
Congestión Uréter				
URS	U. Distal vs. U. Proximal	6	0,2	(-0,2; 0,5)
m-URS	U. Distal vs. U. Proximal	1,5	0	(-0,3; 0,3)
Uréter distal	URS vs. m-URS	3,5	-0,2	(-0,5; 0,1)
Cambios en uréter distal	URS vs m-URS	3,5	-0,2	(-0,5; 0,1)
Hemorragia Uréter				
URS	U. Distal vs. U. Proximal	3	0,1	(-0,1; 0,3)
m-URS	U. Distal vs. U. Proximal	0	0	(0,0; 0,0)
Uréter distal	URS vs. m-URS	0	-0,1	(-0,3; 0,1)
Cambios en uréter distal	URS vs m-URS	0	-0,1	(-0,3; 0,1)
<b>MUSCULAR</b>				
Fibrosis Uréter				
URS	U. Distal vs. U. Proximal	7,5	0,1	(-0,2; 0,4)
m-URS	U. Distal vs. U. Proximal	9	0,1	(-0,3; 0,4)
Uréter distal	URS vs. m-URS	10,5	0	(-0,3; 0,3)
Cambios en uréter distal	URS vs m-URS	10,5	-0,1	(-0,4; 0,3)

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01

### 1.3 Valoración de la hipoxia en la pared ureteral (*ver Tabla 4*)

La tinción mediante el marcador exógeno de isquemia, pimonidazol, puso de manifiesto un mayor grado de hipoxia en el núcleo y el citoplasma de las células epiteliales que en las células del resto de capas ureterales. Sin embargo, las alteraciones en el epitelio del uréter proximal y distal fueron muy similares tanto con la ureteroscopia como con la microureteroscopia. La hipoxia afectó al 85,7% de los núcleos del uréter proximal de ambos grupos. En el uréter distal, la hipoxia estuvo ausente en el 18,2% de los casos en el Grupo de ureteroscopia y en el 7,1% de los casos en el Grupo de microureteroscopia (NS). La tinción con pimonidazol estuvo presente en el citoplasma en el 64,3% de los casos en el uréter proximal en el Grupo de ureteroscopia y 57,2% en el Grupo de microureteroscopia (NS). En el uréter distal la hipoxia estuvo ausente en el 54,4% de los casos de ureteroscopia y en el 28,6% de los casos de microureteroscopia. Ninguna de las dos técnicas demostró diferencias estadísticamente significativas entre el uréter proximal y el uréter distal en la lámina propia, en la capa muscular o en la capa serosa.



**Tabla 4. Evaluación inmunohistoquímica de la hipoxia**

		Estadístico Wilcoxon	Tamaño del Efecto ©	95% IC Delta de Cliff
<b>EPITELIO</b>				
<b>Núcleo</b>				
URS	U. Distal vs U. Proximal	0	-0,1	(-0,5; 0,3)
m-URS	U. Distal vs U. Proximal	25	0	(-0,4; 0,4)
U. Distal	URS vs m-URS	3	0,1	(-0,3; 0,5)
Diferencias en uréter distal y proximal	URS vs m-URS	6	0,2	(-0,2; 0,6)
<b>Citoplasma</b>				
URS	U. Distal vs U. Proximal	0*	-0,2	(-0,5; 0,2)
m-URS	U. Distal vs U. Proximal	12	0,1	(-0,4; 0,5)
U. Distal	URS vs m-URS	10*	0,2	(-0,2; 0,5)
Diferencias en uréter distal y proximal	URS vs m-URS	10*	0,4	(0,0; 0,7)
<b>LÁMINA PROPIA</b>				
<b>Células</b>				
URS	U. Distal vs U. Proximal	12	0,2	(-0,2; 0,5)
m-URS	U. Distal vs U. Proximal	18	0	(-0,4; 0,3)
U. Distal	URS vs m-URS	6	-0,1	(-0,4; 0,3)
Diferencias en uréter distal y proximal	URS vs m-URS	3	-0,2	(-0,5; 0,3)
<b>MUSCULAR</b>				
<b>Núcleo</b>				
URS	U. Distal vs U. Proximal	4	0	(-0,4; 0,4)
m-URS	U. Distal vs U. Proximal	10	0,2	(-0,1; 0,5)
U. Distal	URS vs m-URS	5	0	(-0,4; 0,4)
Diferencias en uréter distal y proximal	URS vs m-URS	2	0,2	(-0,1; 0,5)
<b>SEROSA</b>				
URS	U. Distal vs U. Proximal	7,5	0	(-0,3; 0,3)
m-URS	U. Distal vs U. Proximal	5	0	(-0,3; 0,3)
U. Distal	URS vs m-URS	2,5	-0,1	(-0,4; 0,3)
Diferencias en uréter distal y proximal	URS vs m-URS	7,5	-0,1	(-0,4; 0,3)

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01

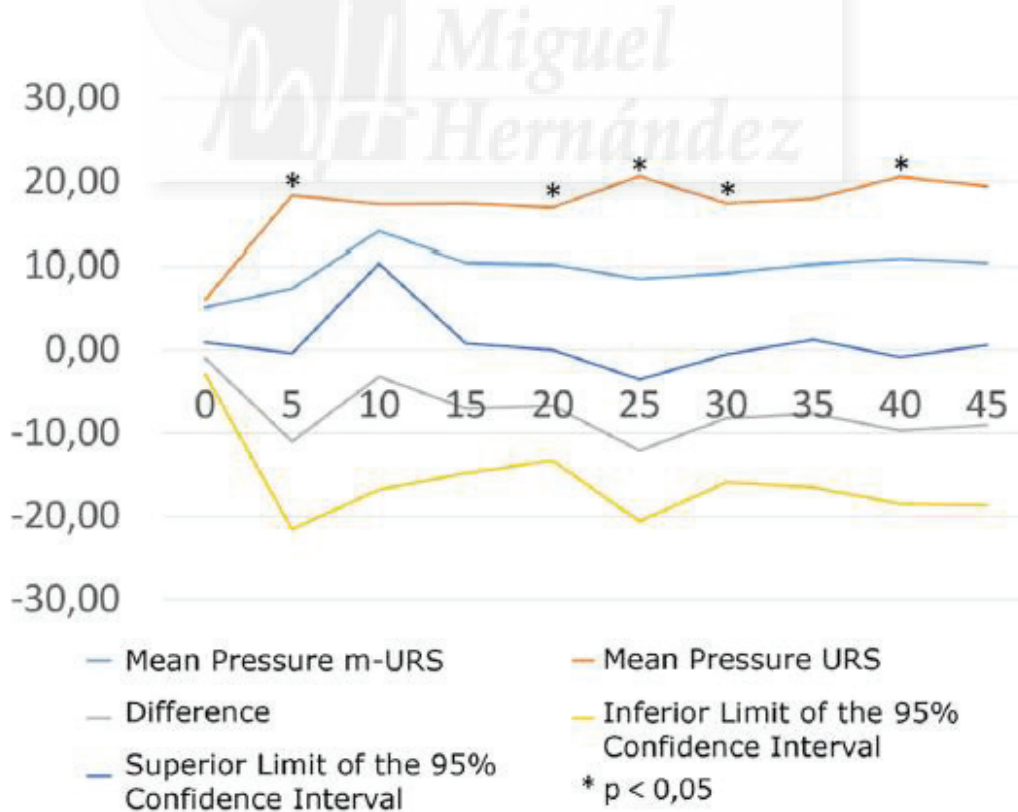


## 2. Presión intrapiélica (ver Gráficas 1 y 2)

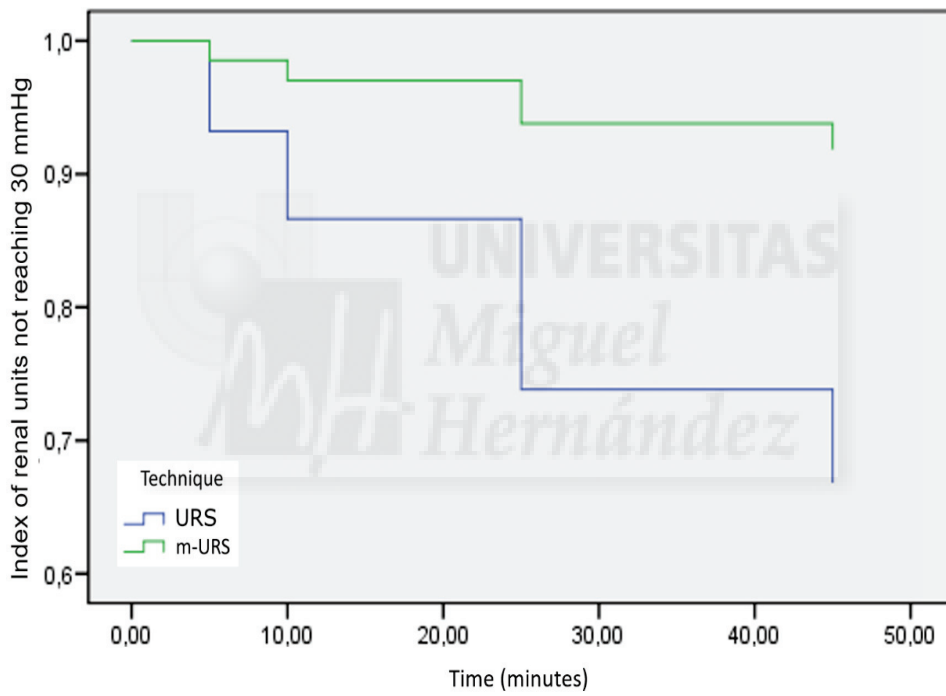
La presión intrapiélica media aumentó en mayor medida en las unidades renales del Grupo de ureteroscopia que en aquellas del Grupo de microureteroscopia. El rango de presiones medias en el Grupo de microureteroscopia fue [5,08 – 14,1] mmHg mientras en el Grupo de ureteroscopia fue [6,08 – 20,64] mmHg. Las diferencias fueron estadísticamente significativas en las mediciones de los minutos 5; 20; 25; 30 y 40.

La curva de supervivencia muestra, cómo al finalizar el procedimiento, no se alcanzó una presión intrapiélica de 30 mmHg en el 90% de las unidades renales exploradas mediante microureteroscopia. En el Grupo de ureteroscopia no se alcanzó esta presión en un 65% de los casos. La Odds Ratio asociada a alcanzar en algún momento una presión intrapiélica mayor a 30 mmHg es de 0,21 tomando como referencia la ureteroscopia.

**Gráfica 1. Evolución de la presión intrapiélica**



Gráfica 2. Análisis de supervivencia de las unidades renales con PIP < 30 mmHg



### 3. Ecografía Doppler (ver Tabla 5)

La velocidad pico sistólica media aumentó en el Grupo de ureteroscopia y disminuyó en el Grupo de microureteroscopia (NS). La velocidad diastólica final media disminuyó en ambos grupos, desde 15,93 a 15,22 cm/s (NS) en el Grupo de ureteroscopia y desde 19,26 a 12,87 cm/s en el Grupo de microureteroscopia ( $p < 0,01$ ). La media del índice de resistencia aumentó en ambos grupos, en 0,11 en el Grupo de microureteroscopia ( $p < 0,01$ ) y en 0,06 en el Grupo de ureteroscopia ( $p < 0,01$ ).

**Tabla 5. Estudio mediante ecografía Doppler**

Parámetro		m-URS	URS	m-URS vs URS Sig. T-St. (Z. Wil.)
<b>Media Velocidad Pico Sistólica (cm/s)</b>				
	T <sub>0</sub>	37,88	31,33	0,07 (0,11)
	T <sub>1</sub>	33,33	35,45	0,54 (0,44)
Diferencias antes-después Sig. T-Std (Z. Wil.)		0,12 (0,12)	0,28 (0,35)	
<b>Media Velocidad Diastólica Final (cm/s)</b>				
	T <sub>0</sub>	19,26	15,93	0,08 (0,11)
	T <sub>1</sub>	12,87	15,22	0,14 (0,23)
Diferencias antes-después Sig. T-Std (Z. Wil.)		0,01 (0,01)	0,20 (0,13)	
<b>Media índice de Resistencia</b>				
	T <sub>0</sub>	0,49	0,52	0,18 (0,22)
	T <sub>1</sub>	0,60	0,58	0,34 (0,31)
Diferencias antes-después Sig. T-Std (Z. Wil.)		<0,01 (0,01)	<0,01 (0,01)	
<b>Media Flujo Arterial Renal (ml/min)</b>				
	T <sub>0</sub>	161,17	164,03	0,94 (0,88)
	T <sub>1</sub>	123,29	157,44	0,58 (0,95)
Diferencias antes-después Sig. T-Std (Z. Wil.)		0,25 (0,25)	0,68 (0,21)	

4. Consumo de suero salino (ver Tabla 6)

La media del volumen de suero salino empleado fue de 485 ml en el Grupo de microureteroscopia y de 1475 ml en el Grupo de ureteroscopia ( $p < 0,001$ ).

Tabla 6. Consumo de suero fisiológico de irrigación con ambas técnica

	Consumo Suero Fisiológico (ml)
N	13
m-URS	485
URS	1475,38
Diferencia	-990,39
Significación Estadística	0,001
Tamaño del efecto	
$\Delta$ Choen (Hedges)	-3,69
$\Delta$ Cliff	1
Correlación	0,3
Significación Estadística	0,32



# Figuras



## Protocolo de estudio

Figura 2. Diagrama del estudio.

Fase I Selección de los sujetos de estudios	Selección de cerdos 30 – 35 kg Descarte de animales enfermos
Fase II Estudio basal de los modelos animales	Estudio urinario, sanguíneo y ecográfico Anestesia general inhalatoria Inyección de Pimnidazol
Fase III Ureteroscopia / Microureteroscopia	<p>Valoración macroscópica del meato y de la pared ureteral pre-URS</p> <p>↓</p> <p>URS durante 45 min.*</p> <p>↓</p> <p>Identificación/Cuantificación de cambios post-URS</p> <p>↓</p> <p>Valoración macroscópica del meato y de la pared ureteral pre-m-URS contralateral*</p> <p>↓</p> <p>m-URS durante 60 min.</p> <p>↓</p> <p>Identificación/Cuantificación de Cambios post-m-URS</p>
Fase III Estudios Ex-vivo	<p>Eutanasia humanitaria</p> <p>↓</p> <p>Extracción completa del tracto urinario</p> <p>↓</p> <p>Evaluación microscópica</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematoxilina – Eosina</li> <li>- Inmunohistoquímica</li> </ul>

\* Los cirujanos alternaron el orden de las intervenciones así como la lateralidad de las mismas

Figura 3. Modelo animal empleado.

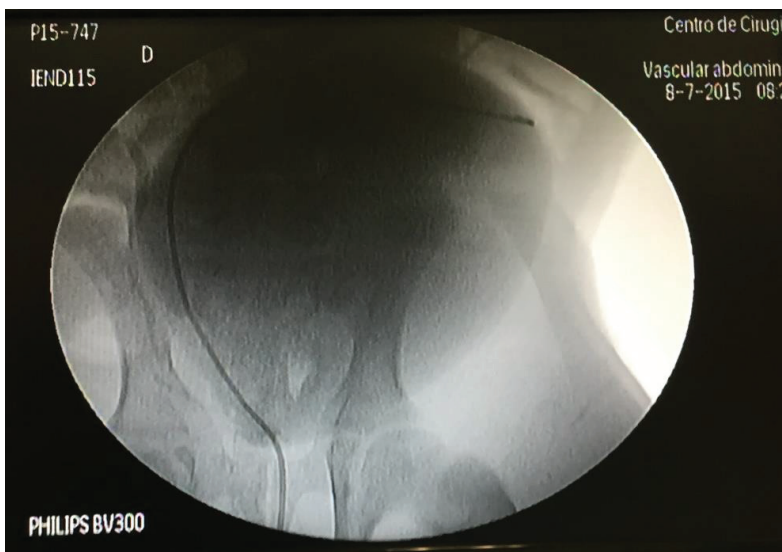


Figura 4. Estudio ecográfico.



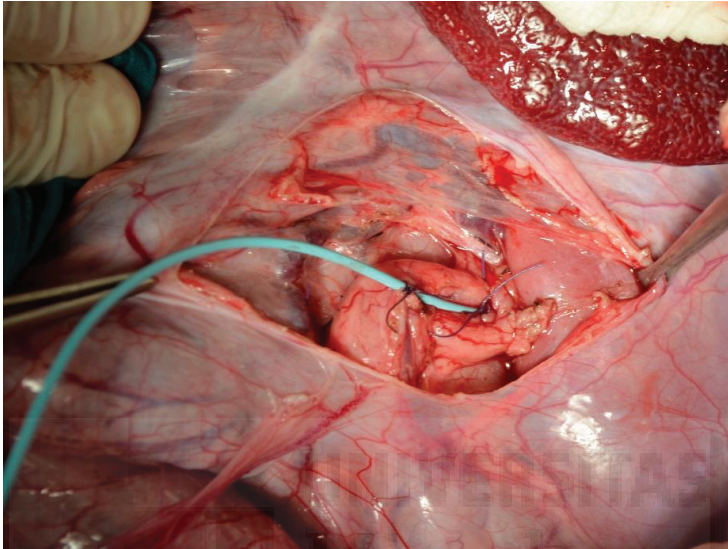
Miguel  
Hernández

Figura 5. Cistografía por compresión.

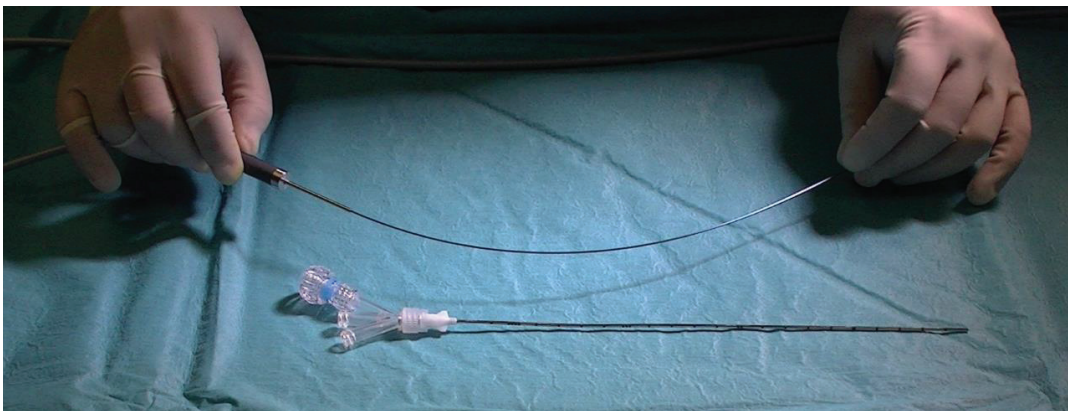




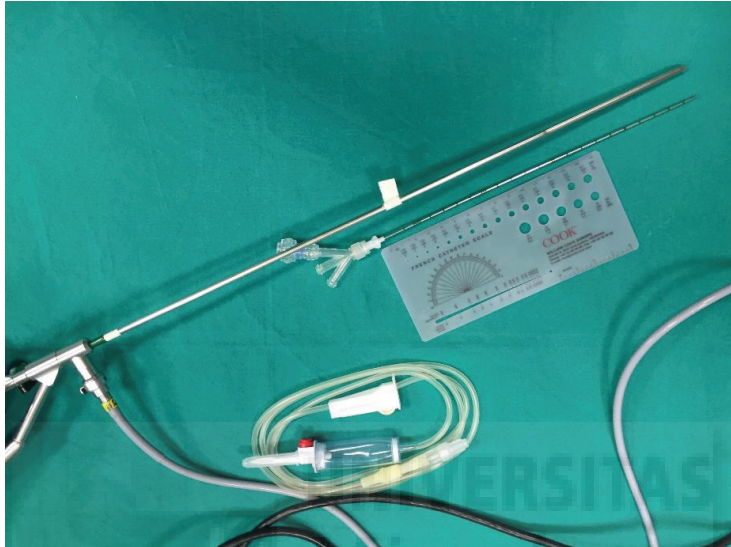
**Figura 6.** Medición de la presión intrapiélica renal.



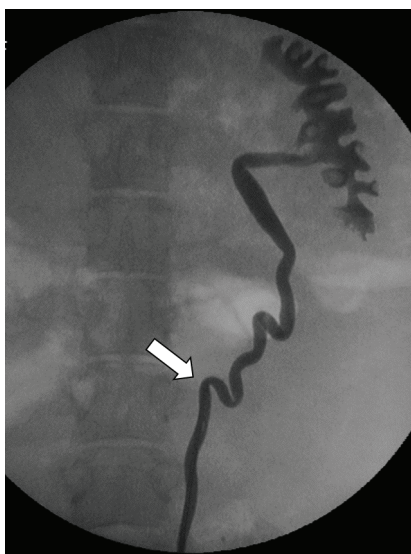
**Figura 7.** Material de microureteroscopia: en la parte superior se aprecia la óptica flexible y en la inferior la vaina de 4,85 Fr.



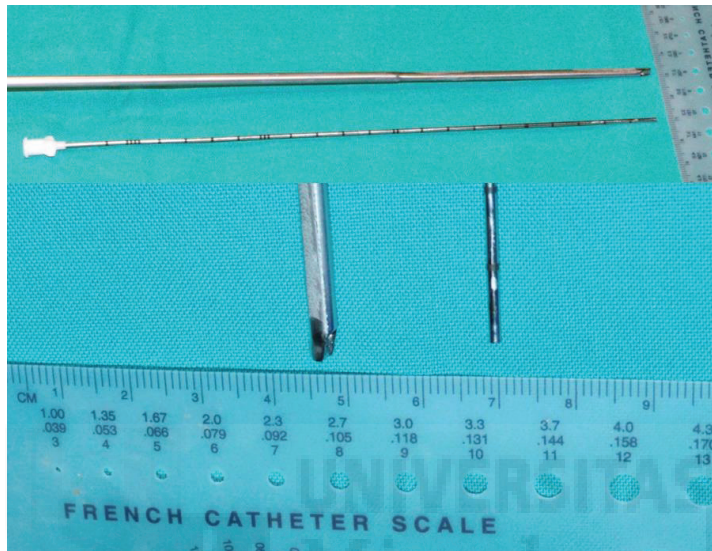
**Figura 8.** Ureterorenoscopio y vaina de microureteroscopia, identificación de la distancia máxima a ascender mediante el ureteroscopio mediante una cinta adhesiva blanca.



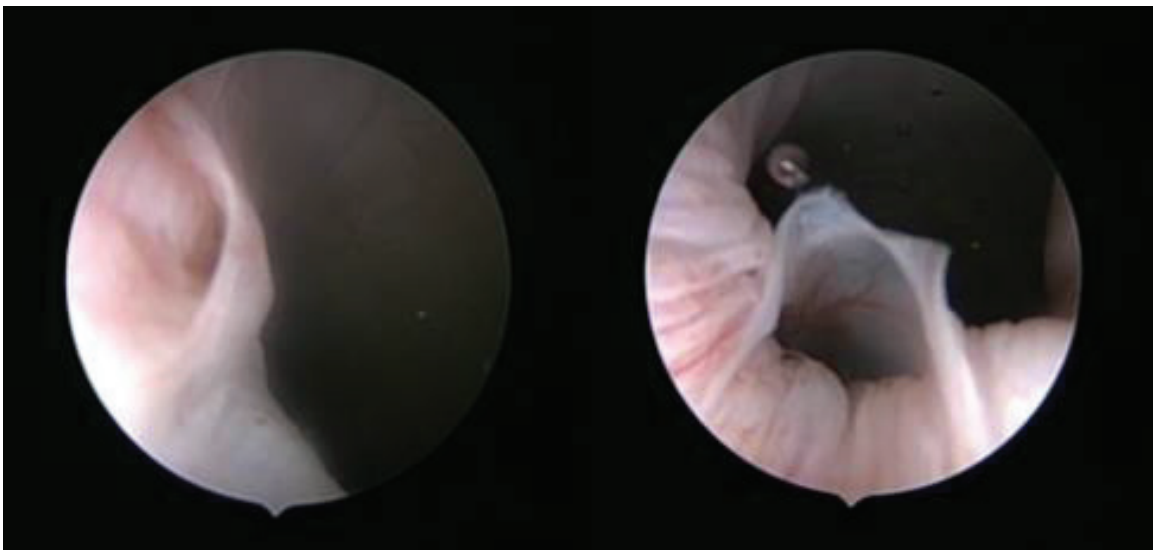
**Figura 9.** Pielografía en la que se identifica la vaina de microureteroscopia en el interior del uréter izquierdo de uno de los modelos porcinos. La flecha blanca señala el extremo de la vaina.



**Figura 10.** Comparación del calibre del ureteroscopio (8/9,8 Fr.) y de la vaina de microureteroscopia.



**Figura 11.** Valoración ciega del daño producido al orificio ureteral. A la izquierda tras la exploración mediante microureteroscopia y a la derecha tras ser explorado mediante ureteroscopia (8/9,8 Fr.).

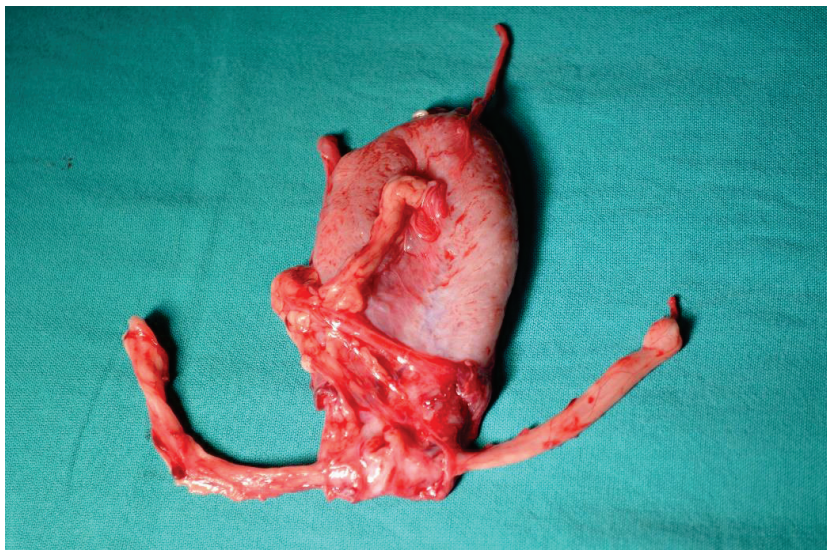




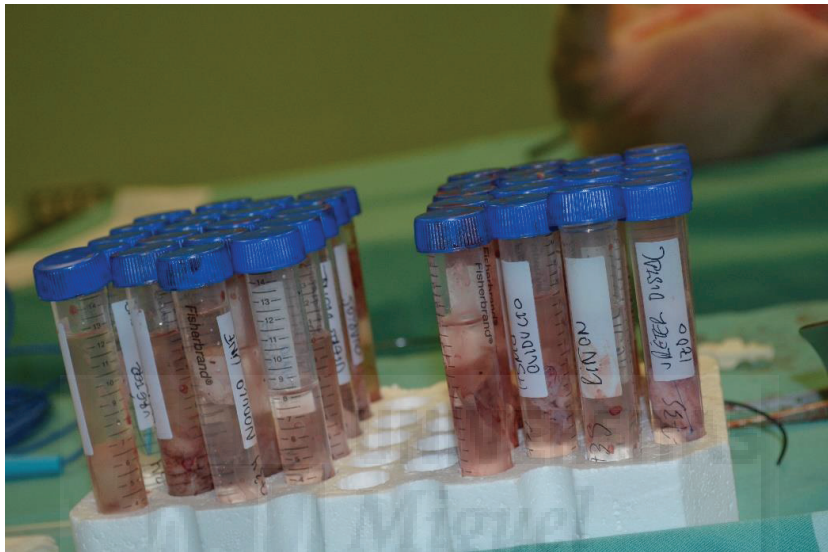
**Figura 12.** Correspondencia de cada instrumento con la visión endoscópica que ofrece. En la parte superior la microureteroscopia y en la inferior la ureteroscopia (8/9,8 Fr.).



**Figura 13.** Uréteres distales, vejiga y uretra.



**Figura 14.** Muestras de aparato urinario y otros órganos control identificados y remitidos al laboratorio de Anatomía Patológica.

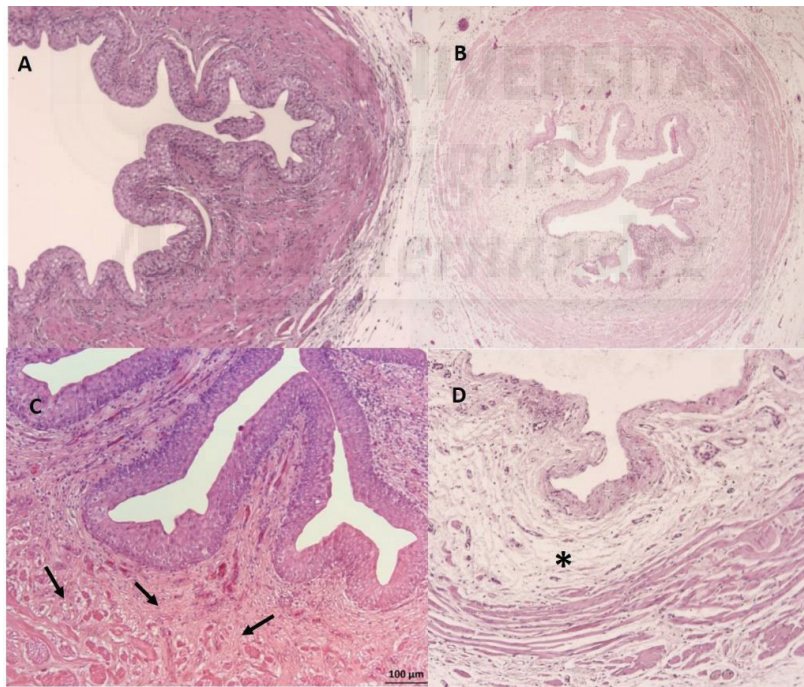


Miguel  
Hernández

## Estudio anatomopatológico

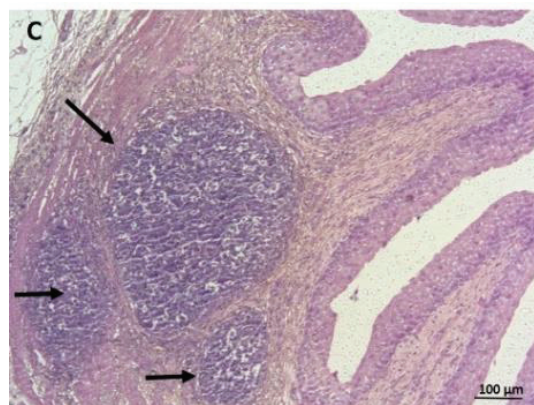
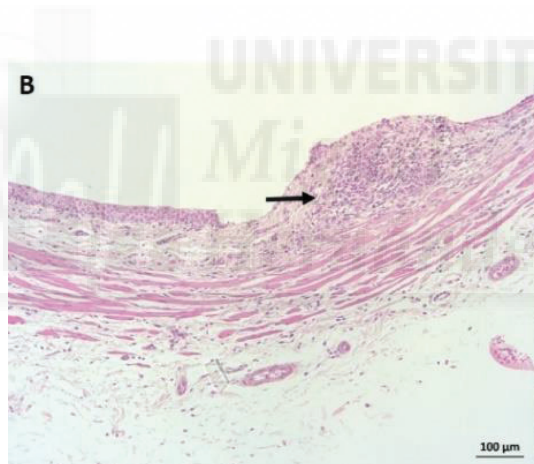
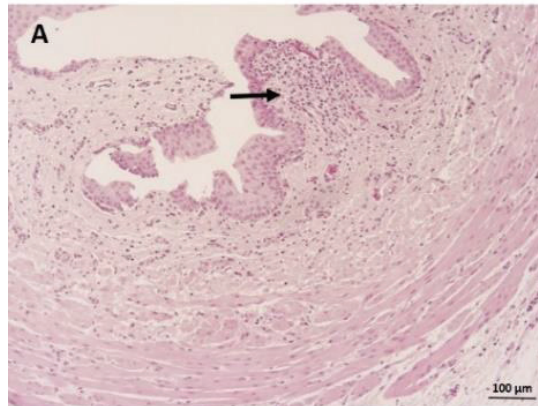
### Tinción con Hematoxilina-Eosina

**Figura 15. Uréter.** **A.** Epitelio completo (Grado de lesión 0). **B.** Pérdida de epitelio en menos de la mitad de la mucosa, pérdida focal (Grado de lesión 1). **C.** Epitelio completo del uréter, lámina propia con fibrosis que avanza hacia la muscular (flechas). **D.** Mucosa totalmente desnuda, pérdida total de epitelio (Grado de lesión 3). El \* indica edema moderado en tejido conjuntivo de la lámina propia.



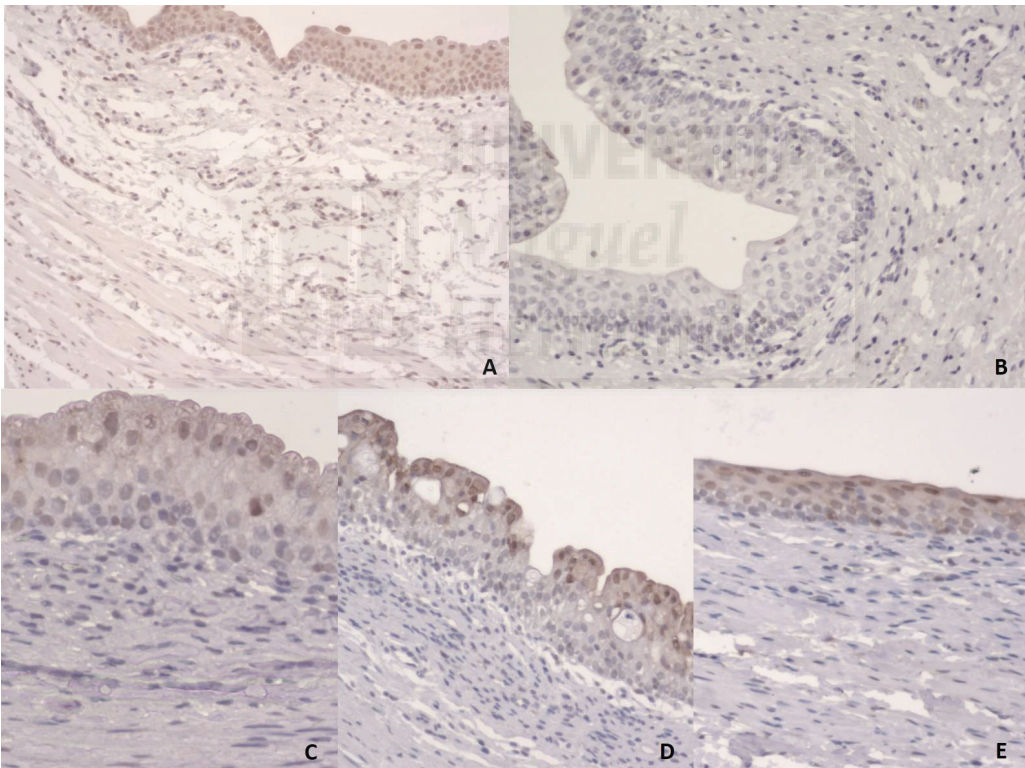


**Figura 16. Uréter. A.** Pérdida de epitelio en menos de la mitad de la mucosa, pérdida focal (Grado de lesión 1). La flecha indica infiltrado inflamatorio difuso. **B y C.** Focos de infiltrado inflamatorio en lámina propia.



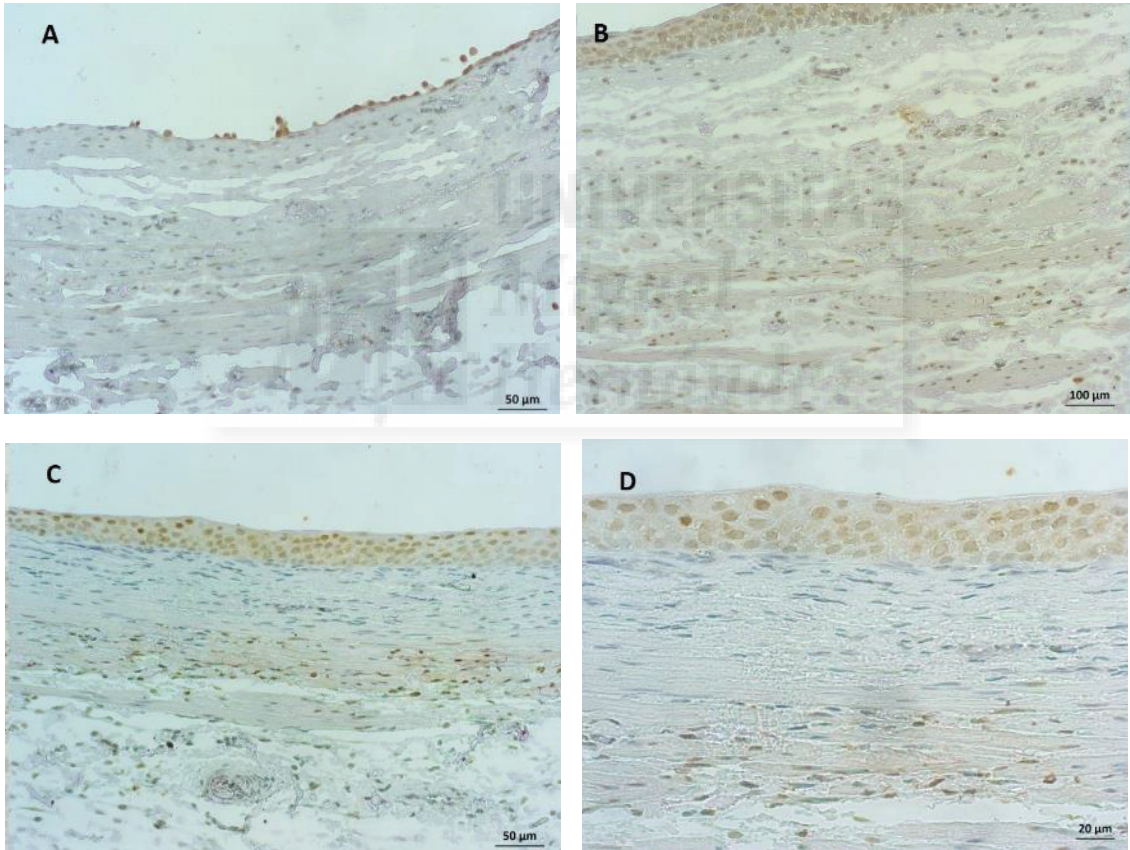
Estudio inmunohistoquímico (Pimonidazol, Hypoxyprobe™)

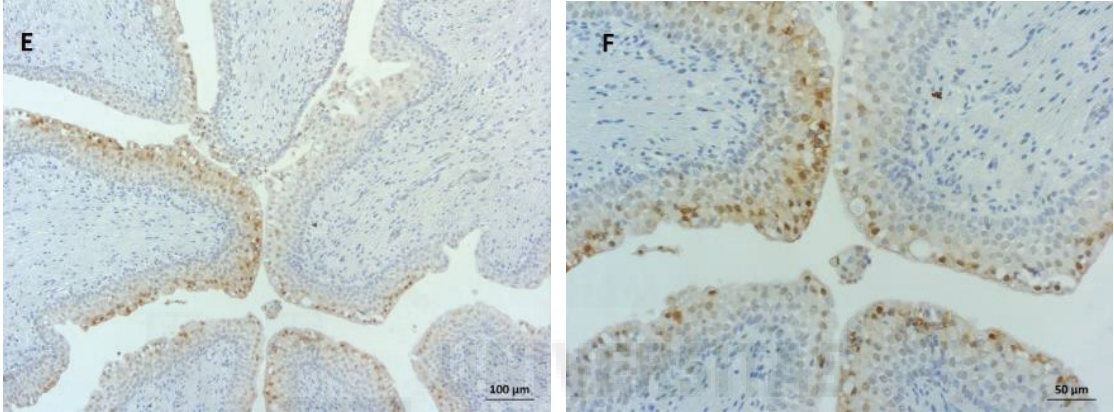
**Figura 17. Uréter.** **A.** Tinción inmunohistoquímica de pimonidazol positiva en epitelio (núcleos y citoplasmas), células de la lámina propia y núcleos del tejido muscular. **B.** Tinción inmunohistoquímica de pimonidazol negativa. **C.** Tinción inmunohistoquímica de pimonidazol positiva en los núcleos del epitelio, citoplasma negativo. **D.** Tinción inmunohistoquímica de pimonidazol positiva en epitelio (núcleos y citoplasmas), negativa para la lámina propia. **E.** Tinción inmunohistoquímica de pimonidazol positiva en epitelio (núcleos y citoplasmas), negativa para la lámina propia. Véase el epitelio aplanado (uréter dilatado).





**Figura 18. Uréter.** **A.** Tinción inmunohistoquímica de pimonidazol positiva en epitelio casi perdido por completo (núcleos y citoplasmas) y algunas células de la lámina propia. **B.** Tinción inmunohistoquímica de pimonidazol positiva en el epitelio (núcleos y citoplasma), en las células de la lámina propia y los núcleos de las células musculares. **C.** Tinción inmunohistoquímica de pimonidazol positiva en el epitelio (núcleos y algunos citoplasmas), así como los núcleos de las células musculares. **D.** Ampliación de la imagen C. **E.** Tinción inmunohistoquímica de pimonidazol positiva en algunas células del epitelio, negativa para la lámina propia. Nótese la diferencia entre las células positivas y negativas. **F.** Ampliación de la imagen E. Células positivas y negativas en la misma muestra. Núcleos positivos y citoplasmas positivos y negativos.





Miguel Hernández



# Discusión



La ureteroscopia convencional, a pesar de ser una técnica mínimamente invasiva, no está exenta de limitaciones y complicaciones. Aunque la colocación sistemática de un catéter ureteral doble J no está recomendada, un estudio multicéntrico con demostró que, en 4475 ureteroscopias para el tratamiento de litiasis en uréter distal, se colocó un catéter ureteral doble J en el 54,7% de los pacientes<sup>49</sup>. Los catéteres doble J afectan a la calidad de vida de los pacientes<sup>52</sup>. La microureteroscopia se desarrolló para reducir la necesidad de dilatar el orificio ureteral y el daño de la pared ureteral y así disminuir la necesidad de cateterismo ureteral.

Los orificios ureterales del Grupo de microureteroscopia presentaron un menor daño. Según diferentes autores la lesión del orificio ureteral es fundamental en el desarrollo de cólicos renoureterales en el postoperatorio inmediato de una ureteroscopia. La reacción inflamatoria de la mucosa es capaz de reducir significativamente el diámetro del uréter distal, aumentar la presión de la vía urinaria superior, provocando dolor en el flanco<sup>53,90,91</sup>. Matani y col. describieron que en 11,9% de los pacientes sometidos a ureteroscopia no complicada fue precisa la colocación de un catéter ureteral dentro de las primeras 24 horas tras la intervención<sup>92</sup>. Los autores de este estudio identificaron el edema ureteral como una de las causas de la obstrucción.

Los resultados reflejados en nuestro estudio ponen en evidencia que la microureteroscopia es significativamente menos traumática para el orificio ureteral. Esto podría evitar la colocación de catéteres ureterales en ausencia de otros factores de riesgo para el desarrollo de cólico renoureteral post-ureteroscopia.

Esta circunstancia ha sido recientemente evaluada por Utanğaç y col. que emplearon la microureteroscopia en una serie de 11 niños, con una media de edad de 55,1 meses<sup>93</sup>. Los autores describieron que el acceso ureteral en pacientes pediátricos se pudo realizar en todos los casos sin colocación de un catéter preoperatorio o dilatación del meato. Esto ratifica la facilidad de acceso al meato ureteral que ofrece la microureteroscopia incluso en pacientes de edad pediátrica.

Según los autores de la escala *PULS*, los grados 1 y 2 de dicha escala deben considerarse como inherentes a la realización de la ureteroscopia. Los autores proponen colocar un catéter ureteral durante 2 días en los casos de las lesiones clasificadas como *PULS* 1. Para las lesiones clasificadas como *PULS* 2 recomiendan colocar un catéter

ureteral entre 10 y 14 días<sup>75,76</sup>. El presente estudio anatomopatológico refleja una ventaja estadísticamente significativa de la microureteroscopia sobre la ureteroscopia en la reducción en la descamación urotelial. Sin embargo, esta diferencia no fue percibida por los cirujanos que intervinieron en el estudio. Es posible que la descamación epitelial contrastada a nivel anatomopatológico no sea valorable con la escala *PULS*.

En cualquier caso, el menor daño urotelial, identificado en el estudio anatomopatológico con hematoxilina-eosina, podría conllevar una reducción en la colocación de catéteres ureterales postoperatorios con el consiguiente descenso de los efectos adversos, la mejora de la calidad de vida<sup>52</sup> y la disminución de los costes económicos asociados al tratamiento endourológico de la litiasis.

La reducción de calibre entre las dos técnicas comparadas es de un 39% en la punta del instrumento y de un 51% en su zona de mayor diámetro de la vaina del ureteroscopio. Utangac y col. también consideran relevante este hecho, incluso en comparación con ureteroscopios de 4,5/6,5 Fr., en los pacientes pediátricos, donde la diferencia con la microureteroscopia, a 5 cm. de la punta, es de un 25% de diámetro<sup>93</sup>. Esta diferencia puede tener importancia, no sólo en la fricción con la pared ureteral, sino también en la oclusión del meato ureteral debido al calibre creciente de los ureteroscopios convencionales. Esta oclusión podría tener efecto sobre la presión intrapiélica renal al impedir el paso del suero salino desde la vía urinaria superior a la vejiga.

En relación con el grosor de los equipos que se emplean en endourológica del tracto urinario superior existe en la literatura científica una hipótesis que relaciona el desarrollo de estenosis ureterales con la causa isquémica por la compresión del material endoscópico sobre la pared ureteral. Lallas y col. midieron con ecografía Doppler el flujo sanguíneo ureteral en modelo porcino<sup>94</sup>. Compararon tres grupos con vainas de acceso ureteral de calibres diferentes, desde 10-12 Fr. a 14-16 Fr. Entre los 3 grupos no se pudo demostrar un descenso significativo del flujo arterial ureteral. Sin embargo, nuestro trabajo evidencia que, a pesar de que la ocupación de la luz pueda no afectar al flujo arterial ureteral, la perfusión de oxígeno a nivel celular es inferior a 10 mmHg, al menos de manera transitoria. Lo sorprendente es que hay más frecuencia de núcleos del epitelio que alcanzan una saturación de oxígeno por debajo de 10 mmHg a nivel del uréter proximal, sin contacto con el instrumental, que en las zonas en las que han contactado el ureteroscopio o la vaina de microureteroscopia. Esto únicamente ocurre a nivel urotelial. Una posible explicación a este fenómeno podría ser que quizás, a nivel epitelial y aunque transitoria, sea más significativa

la isquemia producida por la presión hidrostática intraluminal que la producida por la compresión ejercida por el material endoscópico. Otros factores, como el estiramiento de las fibras musculares, y el consiguiente depósito de colágeno a dicho nivel<sup>95</sup>, o el aumento de mediadores de la inflamación, como el TNF- $\alpha$  o la ciclooxigenasa 2 en el uréter distal<sup>96</sup> sí parecen estar implicados en el desarrollo de estenosis ureterales tras la inserción del ureteroscopio o de la vaina de acceso ureteral.

Las actuales guías de la *European Association of Urology* reconocen el interés de mantener la presión intrapiélica lo más baja posible durante el tratamiento de las litiasis urinarias<sup>43</sup>. El aumento de la presión intrapiélica renal permite el paso de líquido desde la vía urinaria hacia el intersticio renal y la circulación renal<sup>97</sup>. De este modo se translocarían los mediadores de la inflamación<sup>98</sup> y/o las bacterias<sup>99</sup>. No en vano la fiebre y la sepsis son algunas de las complicaciones más frecuentes en el tratamiento de las litiasis ureterales. Así, la *Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES)*, en 11.885 pacientes sometidos a ureterorrenoscopia, identificó la fiebre como la complicación postoperatoria más frecuente, 1,8% del total, mientras que la sepsis afectó al 0,3 %. Asimismo, la sepsis fue la cuarta causa más frecuente de reingreso en este estudio<sup>100</sup>.

Por este motivo diferentes autores han investigado los efectos de la elevación de la presión intrapiélica. La presión intrapiélica fisiológica es menor de 15 mmHg. Entre 20 y 30 mmHg se puede dar el reflujo pielotubular y por encima de 30 mmHg el reflujo pielovenoso es evidente<sup>101</sup>.

Michel y col. determinaron la presión intrapiélica en modelo porcino *ex-vivo* empleando un ureteroscopio semirrígido de 10,5 Fr. e irrigación por gravedad con el suero a una altura de 50 cm., la presión media alcanzada fue de  $40 \text{ cmH}_2\text{O} \pm 3,3 \text{ cmH}_2\text{O}$ <sup>102</sup>. En otro estudio *in-vivo*, en modelo porcino, mediante un ureteroscopio de entre 10,5. y 12 Fr. y con irrigación a 90 cm de altura, las presiones registradas fueron de  $88,4 \text{ mmHg} \pm 9,9 \text{ mmHg}$ <sup>103</sup>. Jung y col. evaluaron la presión intrapiélica en pacientes sometidos cirugía retrógrada intrarrenal con un ureteroscopio flexible de 7,5 Fr. y sin vaina de acceso ureteral<sup>104</sup>. En dicho estudio, en el que no se emplearon vainas de acceso ureteral, los autores registraron una presión intrapiélica media de 35 mmHg durante la simple exploración del tracto urinario superior, mientras que durante la fragmentación de litiasis la presión media alcanzó los 54 mmHg y picos de presión de hasta 328 mmHg. Evidentemente, cuando se lleva a cabo una ureteroscopia sin vaina de acceso ureteral, el drenaje del tracto urinario superior es peor.

Por el contrario, en nuestro estudio, la microureteroscopia permitió mantener la presión intrapiélica dentro de unos márgenes de seguridad aceptables, inferior a 30 mmHg, en el 90% de los casos. Esta menor presión intrapiélica podría estar condicionada por la menor ocupación de la luz ureteral provocada por la vaina de la microureteroscopia. Como se ha mencionado previamente el orificio ureteral no está ocluido, lo que facilita el paso del suero de irrigación desde el uréter a la vejiga durante el procedimiento.

Por otro lado, durante una ureteroscopia, para avanzar a través del uréter intramural nos puede ayudar un aumento puntual de la presión del suero de irrigación. En cambio, en estudios clínicos, describimos que la microureteroscopia permite un acceso sencillo y directo del meato ureteral<sup>71</sup>. Así, con la microureteroscopia podríamos reducir algunos de los pasos en los que se producen picos de elevación de la presión intrapiélica. Con ello quizás podríamos reducir el riesgo de sepsis urinaria.

Las variaciones en la presión intrapiélica pueden repercutir a nivel hemodinámico sobre la circulación renal. Platt y col. relacionaron la obstrucción ureteral con una elevación del índice de resistencia (IR) por encima de 0,7 a nivel de las arterias arcuatas renales<sup>105</sup>. Estos cambios en el IR pueden ser significativos cuando la obstrucción se ha establecido, al menos, entre 45 y 120 minutos<sup>106,107</sup>. Claudon y col.<sup>108</sup> demostraron que al producir una obstrucción ureteral aguda y elevar la presión ureteral, se redujo el flujo arterial renal y se incrementó el índice de resistencia. Los autores consideran el índice de resistencia un mal predictor del flujo arterial renal y un débil predictor de la resistencia vascular renal. En nuestro estudio experimental el índice de resistencia renal se incrementó de manera significativa en ambos grupos, pero no hubo diferencias entre ellos. Además, el cambio en el índice de resistencia no se correlacionó estadísticamente con el registro de las presiones intrapiélicas de ambos grupos.



Esta falta de correlación entre la presión intrapiélica observada y los hallazgos ecográficos podría ser debida a que la ecografía es una técnica operador dependiente<sup>109</sup>, a la baja especificidad de la ecografía Doppler en el diagnóstico de la obstrucción de la vía urinaria o a factores como pueden ser los fármacos anestésicos, la tensión arterial sistémica o el grado de hidratación. Así algunos autores abogan por emplear la Ratio de los Índices de Resistencia, esto es la comparación del índice de resistencia del riñón afectado por la obstrucción y del contralateral<sup>106</sup>. Esto no fue posible en nuestro estudio dado que ambas unidades fueron instrumentalizadas.

Además de la presión intrapiélica, otro factor independiente que aumenta el riesgo de complicaciones, en múltiples procedimientos endourológicos, es el volumen de suero de irrigación<sup>110,111</sup>. De este modo, Zhong y col.<sup>112</sup> estudiaron, en 260 pacientes sometidos a ureteroscopia flexible, aquellos factores que aumentaban la probabilidad de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS). El análisis multivariante demostró que a mayor flujo de irrigación del suero fisiológico y a mayor volumen total de suero fisiológico empleado, mayores probabilidades de SIRS. En nuestro estudio la microureteroscopia consumió menor cantidad de suero fisiológico que la ureteroscopia de manera significativa. Los pacientes intervenidos mediante microureteroscopia podrían reducir la probabilidad de SIRS en comparación con la ureteroscopia convencional.

### Limitaciones del estudio

Algunas limitaciones del estudio deben ser consideradas en la interpretación de los resultados obtenidos. Primero, siguiendo los consejos del Comité de Ética de experimentación animal y al tratarse de un estudio piloto sin datos previos, la potencia estadística en la determinación del tamaño muestral fue reducida, para cumplir la normativa referente a la reducción del consumo de animales de experimentación.

En segundo lugar, la escala *PULS* ha demostrado ser efectiva para decidir la colocación o no de un catéter ureteral postoperatorio<sup>76</sup>. Sin embargo, esta escala no discrimina entre las lesiones existentes antes de iniciar el tratamiento de una litiasis ureteral y las existentes al finalizar el procedimiento. Una de las limitaciones del estudio al respecto es la falta de fragmentación litiásica, esto reduce la probabilidad de daño de la pared ureteral, así como de la lesión producida por la litiasis ureteral.

En cuanto a la valoración de la hipoxia tisular, el presente estudio no permite conocer el mecanismo por el cual identificamos isquemia celular a nivel urotelial tanto con la ureteroscopia como con la microureteroscopia. Si bien parece excluir que la compresión del ureteroscopio o de la vaina de microureteroscopia sea la causa última de esta hipoxia.

Asimismo, la duración de la exploración en ambos grupos podría limitar la capacidad de identificar alteraciones hemodinámicas mediante ecografía Doppler.



# Conclusiones



1. La microureteroscopy produce un menor daño macroscópico del orificio ureteral que la ureteroscopy.
2. El daño macroscópico en la pared del uréter distal no presenta diferencias estadísticamente significativas entre la microureteroscopy y la ureteroscopy.
3. La ureteroscopy produce un mayor daño microscópico a nivel epitelial que la microureteroscopy de manera estadísticamente significativa.
4. Tanto la microureteroscopy como la ureteroscopy producen fenómenos de isquemia tisular a nivel urotelial tanto en uréter distal como en los segmentos ureterales no instrumentalizados.
5. La microureteroscopy y la ureteroscopy aumentan la presión intrapiélica. La mayor parte de las mediciones de la presión intrapiélica realizadas durante las intervenciones evidencian que esta es significativamente inferior en el Grupo de microureteroscopy.
6. La microureteroscopy y la ureteroscopy aumentan el índice de resistencia arterial renal.
7. El consumo de suero salino fisiológico es significativamente inferior cuando empleamos la microureteroscopy.





# Bibliografía





1. Sánchez-Martín FM, Millán Rodríguez F, Esquena Fernández S, Segarra Tomás J, Rousaud Barón F, Martínez-Rodríguez R, et al. [Incidence and prevalence of published studies about urolithiasis in Spain. A review]. *Actas Urol Esp* [Internet]. 2007 May [cited 2018 Apr 23];31(5):511–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17711170>
2. Cano-Castiñeira R, Carrasco-Valiente J, Pérula-de-Torres LA, Jiménez-García C, Olaya-Caro I, Criado-Larumbe M, et al. Prevalencia de la litiasis renal en Andalucía: resultados del estudio PreLiRenA. *Actas Urológicas Españolas* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2018 Apr 23];39(1):26–31. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210480614000436?via%3Dihub>
3. Esquena S, Millán Rodríguez F, Sánchez-Martín FM, Rousaud Barón F, Marchant F, Villavicencio Mavrich H. Cólico renal: Revisión de la literatura y evidencia científica. *Actas Urológicas Españolas* [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2018 Apr 23];30(3):268–80. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210480606734398?via%3Dihub>
4. Fisang, C; Anding, R; Müller, S C; Latz, S; Laube N. Urolithiasis an Interdisciplinary Diagnostic, Therapeutic and Secondary Preventive Challenge. *Dtsch Arztebl Intle* [Internet]. 2015;112(6):83–91. Available from: <https://www.aerzteblatt.de/int/archive/article/167652>
5. Romero V, Akpınar H, Assimos DG. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Rev Urol* [Internet]. 2010 [cited 2018 Apr 23];12(2–3):e86–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20811557>
6. Charles D. Scales Jr.a\*, Alexandria C. Smithb, Janet M. Hanleyb, Christopher S. Saigalc and UD in AP. Prevalence of Kidney Stones in the United States Charles. *Eur J Urol*. 2012;62(1):160–5.
7. Scales CD, Tasian GE, Schwaderer AL, Goldfarb DS, Star RA, Kirkali Z. Urinary stone disease: Advancing knowledge, patient care, and population health. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(7):1305–12.
8. Richman K, O’Bell J, Pareek G. The growing prevalence of kidney stones and opportunities for prevention. *R I Med J* (2013) [Internet]. 2014 Dec 2 [cited 2018 Apr 20];97(12):31–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25463625>
9. Wong Y, Cook P, Roderick P, Somani BK. Metabolic Syndrome and Kidney Stone Disease: A Systematic Review of Literature. *J Endourol* [Internet]. 2016 Mar 8 [cited 2018 Apr 23];30(3):246–53. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/end.2015.0567>
10. Yoshimura E, Sawada SS, Lee I-M, Gando Y, Kamada M, Matsushita M, et al. Body Mass Index and Kidney Stones: A Cohort Study of Japanese Men. *J Epidemiol* [Internet]. 2016 Mar 5 [cited 2018 Apr 23];26(3):131–6. Available from: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/jea/26/3/26\\_JE20150049/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jea/26/3/26_JE20150049/_article)
11. Kum F, Mahmalji W, Hale J, Thomas K, Bultitude M, Glass J. Do stones still kill? An analysis of death from stone disease 1999–2013 in England and Wales. *BJU Int*. 2016;118(1):140–4.
12. Pearle M, Calhoun E, Curhan G. Urologic Diseases in America Project: Urolithiasis. *J Urol* [Internet]. 2005;173(3):848–57. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022534705603576>

13. Ghani KR, Roghmann F, Sammon JD, Trudeau V, Sukumar S, Rahbar H, et al. Emergency department visits in the United States for upper urinary tract stones: Trends in hospitalization and charges. *J Urol* [Internet]. 2014;191(1):90–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2013.07.098>
14. Bensalah K, Pearle M, Lotan Y. Cost-Effectiveness of Medical Expulsive Therapy Using Alpha-Blockers for the Treatment of Distal Ureteral Stones. *Eur Urol*. 2008;53(2):411–9.
15. Saigal CS, Joyce G, Timilsina AR, Urologic Diseases in America Project. Direct and indirect costs of nephrolithiasis in an employed population: Opportunity for disease management? *Kidney Int*. 2005;68(4):1808–14.
16. Dauw CA, Kaufman SR, Hollenbeck BK, Roberts WW, Faerber GJ, Wolf JS, et al. Expulsive therapy versus early endoscopic stone removal in patients with acute renal colic: A comparison of indirect costs. *J Urol* [Internet]. 2014;191(3):673–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2013.09.028>
17. Lotan Y, Gettman MT, Roehrborn CG, Cadeddu J a, Pearle MS. Management of ureteral calculi: a cost comparison and decision making analysis. *J Urol*. 2002;167(April):1621–9.
18. Raheem OA, Khandwala YS, Sur RL, Ghani KR, Denstedt JD. Burden of Urolithiasis: Trends in Prevalence, Treatments, and Costs. *Eur Urol Focus* [Internet]. 2017;3(1):18–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euf.2017.04.001>
19. Matlaga BR, Jansen JP, Meckley LM, Byrne TW, Lingeman JE. Treatment of Ureteral and Renal Stones: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *J Urol* [Internet]. 2012;188(1):130–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2012.02.2569>
20. Strohmaier WL. Economics of stone disease/treatment. *Arab J Urol* [Internet]. 2012;10(3):273–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aju.2012.02.002>
21. Resnick MI, Persky L. Summary of the National Institutes of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases conference on urolithiasis: state of the art and future research needs. *J Urol* [Internet]. 1995 Jan [cited 2018 Apr 20];153(1):4–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022534701678182>
22. Rapoport D, Perks AE, Teichman JMH. Ureteral Access Sheath Use and Stenting in Ureteroscopy: Effect on Unplanned Emergency Room Visits and Cost. *J Endourol* [Internet]. 2007 Sep 17 [cited 2018 Apr 23];21(9):993–8. Available from: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/end.2006.023>
23. Byrne RR, Auge BK, Kourambas J, Munver R, Delvecchio F, Preminger GM. Routine Ureteral Stenting is Not Necessary After Ureteroscopy and Ureteropyeloscopy: A Randomized Trial. *J Endourol* [Internet]. 2002;16(1):9–13. Available from: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/089277902753483646>
24. Smith AD, Badlani GH, Preminger GM KL, editor. *Smith's Textbook of Endourology*: [Internet]. 3rd ed. Hoboken, New Jersey: WILEY-BLACKWEL; 2012. Available from: [http://urologiya.uz/assets/docs/Smith\\_Endourology\\_3\\_Edition.pdf](http://urologiya.uz/assets/docs/Smith_Endourology_3_Edition.pdf)
25. Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, Alken P, Buck C, Gallucci M, et al. 2007 Guideline for the Management of Ureteral Calculi. *J Urol*. 2007;178(6):2418–34.

26. Turk C, Petrik A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, et al. EAU Guidelines on Urolithiasis. *Eur Assoc Urol* [Internet]. 2015;69(3):475–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26344917>
27. Miller OF, Kane CJ. Time to stone passage for observed ureteral calculi: A guide for patient education. *J Urol*. 1999;162(3 I):688–91.
28. Pickard R, Starr K, MacLennan G, Lam T, Thomas R, Burr J, et al. Medical expulsive therapy in adults with ureteric colic: A multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2015;386(9991):341–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60933-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60933-3)
29. Worster AS, Bhanich Supapol W. Fluids and diuretics for acute ureteric colic. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 Feb 15 [cited 2018 Apr 23]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004926.pub3>
30. Papadopoulos G, Bourdoumis A, Kachrilas S, Bach C, Buchholz N, Masood J. Hyoscine N-butylbromide (Buscopan®) in the treatment of acute ureteral colic: What is the evidence. *Urol Int*. 2014;92(3):253–7.
31. Holdgate A, Pollock T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) versus opioids for acute renal colic. In: Holdgate A, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2004 [cited 2018 Apr 23]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004137.pub3>
32. Campschroer T, Zhu Y, Duijvesz D, Grobbee DE, Lock MTWT. Alpha-blockers as medical expulsive therapy for ureteral stones. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;4(4):CD008509.
33. Montes Cardona CE, García-Perdomo HA. Efficacy of phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of distal ureteral calculi: A systematic review and meta-analysis. *Investig Clin Urol* [Internet]. 2017;58(2):82. Available from: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.4111/icu.2017.58.2.82>
34. Türk C, Knoll T, Seitz C, Skolarikos A, Chapple C, McClinton S. Medical Expulsive Therapy for Ureterolithiasis: The EAU Recommendations in 2016. *Eur Urol*. 2017;71(4):504–7.
35. Sigala S, Dellabella M, Milanese G, Fornari S, Faccoli S, Palazzolo F, et al. Evidence for the presence of  $\alpha 1$  adrenoceptor subtypes in the human ureter. *Neurourol Urodyn*. 2005;24(2):142–8.
36. Itoh Y, Kojima Y, Yasui T, Tozawa K, Sasaki S, Kohri K. Examination of alpha 1 adrenoceptor subtypes in the human ureter. *Int J Urol*. 2007;14(8):749–53.
37. Park HK, Choi EY, Jeong BC, Kim HH, Kim BK. Localizations and expressions of  $\alpha$ -1A,  $\alpha$ -1B and  $\alpha$ -1D adrenoceptors in human ureter. *Urol Res*. 2007;35(6):325–9.
38. Hollingsworth JM, Rogers MA, Kaufman SR, Bradford TJ, Saint S, Wei JT, et al. Medical therapy to facilitate urinary stone passage: a meta-analysis. *Lancet*. 2006;368(9542):1171–9.
39. Červenàkov I, Fillo J, Mardiak J, Kopečnú M, Šmirala J, Lepieš P. Speedy elimination of ureterolithiasis in lower part of ureters with the alpha 1-blocker - Tamsulosin. *Int Urol Nephrol*. 2002;34(1):25–9.

40. Somani BK, Aboumarzouk O, Traxer O, Baard J, Kamphuis G, De La Rosette J. Medical expulsive therapy for ureteral stones: Where do we go from here? *Nat Rev Urol* [Internet]. 2016;13(10):608–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrurol.2016.146>
41. Chaussy C, Brendel W, Schmiedt E. Extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *Lancet* 1980;2(8207):1265–8.
42. Pearle MS, Nadler R, Bercowsky E, Chen C, Dunn M, Figenshau RS, et al. Prospective randomized trial comparing shock wave lithotripsy and ureteroscopy for management of distal ureteral calculi. *J Urol*. 2001;166(4):1255–60.
43. Türk C, Petřík A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, et al. EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. *Eur Urol*. 2016;69(3):475–82.
44. Verze P, Imbimbo C, Cangelmo G, Creta M, Palmieri A, Mangiapia F, et al. Extracorporeal shockwave lithotripsy vs ureteroscopy as first-line therapy for patients with single, distal ureteric stones: A prospective randomized study. *BJU Int*. 2010;106(11):1748–52.
45. McAteer JA, Evan AP. The Acute and Long-Term Adverse Effects of Shock Wave Lithotripsy. *Semin Nephrol*. 2008;28(2):200–13.
46. Ohmori K, Matsuda T, Horii Y, Yoshida O. Effects of shock waves on the mouse fetus. *J Urol* [Internet]. 1994 Jan [cited 2018 Apr 23];151(1):255–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8254823>
47. Strem SB, Yost A. Extracorporeal shock wave lithotripsy in patients with bleeding diatheses. *J Urol* [Internet]. 1990 Dec [cited 2018 Apr 23];144(6):1347–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2231922>
48. Carey SW, Strem SB. Extracorporeal shock wave lithotripsy for patients with calcified ipsilateral renal arterial or abdominal aortic aneurysms. *J Urol*. 1992;148(1):18–20.
49. Perez Castro E, Osther PJS, Jinga V, Razvi H, Stravodimos KG, Parikh K, et al. Differences in ureteroscopic stone treatment and outcomes for distal, mid-, proximal, or multiple ureteral locations: the Clinical Research Office of the Endourological Society ureteroscopy global study. *Eur Urol* [Internet]. 2014 Jul [cited 2018 Apr 23];66(1):102–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283814000232>
50. 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*. 2017;69(5):421–31.
51. Geavlete P, Georgescu D, Niță G, Mirciulescu V, Cauni V. Complications of 2735 retrograde semirigid ureteroscopy procedures: a single-center experience. *J Endourol* [Internet]. 2006 Mar [cited 2018 Apr 20];20(3):179–85. Available from: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/end.2006.20.179>
52. Joshi HB, Stainthorpe A, MacDonagh RP, Keeley FX, Timoney AG. Indwelling Ureteral Stents: Evaluation of Symptoms, Quality of Life and Utility. *J Urol* [Internet]. 2003 Mar 1 [cited 2018 Apr 23];169(3):1065–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002253470563889X?via%3Dihub>
53. Borboroglu P, Amling C, Schenkman N, Monga M, Ward J, Piper N, et al. Ureteral stenting

- after ureteroscopy for distal ureteral calculi: A multi-institutional prospective randomized controlled study assessing pain, outcomes, and complications. *J Urol*. 2001;166(5):1651–7.
54. Yayıncıoğlu O, Guvel S, Kilinc F, Egilmez T, Ozkardes H. Results with 7.5F versus 10F rigid ureteroscopes in treatment of ureteral calculi. *Urology*. 2004;64(4):643–6.
55. Atis G, Arıkan O, Gurbuz C, Yildirim A, Erol B, Pelit S, et al. Comparison of different ureteroscope sizes in treating ureteral calculi in adult patients. *Urology*. 2013;82(6):1231–5.
56. Hubosky SG, Healy KA, Grasso M, Bagley DH. Accessing the Difficult Ureter and the Importance of Ureteroscope Miniaturization: History Is Repeating Itself. *Urology* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2018 Apr 23];84(4):740–2. Available from: [http://www.goldjournal.net/article/S0090-4295\(14\)00675-X/fulltext](http://www.goldjournal.net/article/S0090-4295(14)00675-X/fulltext)
57. Demetrius H, Bagley RLK and ISZ. An update on ureteroscopic instrumentation for the treatment of urolithiasis. *Curr Opin Urol Opin Pharm*. 2004;14:99–106.
58. Alexander B, Fishman AI, Grasso M. Ureteroscopy and laser lithotripsy: technologic advancements. *World J Urol*. 2014;33(2):247–56.
59. Kronenberg P, Traxer O. Update on lasers in urology 2014: current assessment on holmium:yttrium–aluminum–garnet (Ho:YAG) laser lithotripter settings and laser fibers. *World J Urol*. 2015;33(4):463–9.
60. Omar M, Tarplin S, Brown R, Sivalingam S, Monga M. Shared decision making: why do patients choose ureteroscopy? *Urolithiasis*. 2016;44(2):167–72.
61. Ordon M, Urbach D, Mamdani M, Saskin R, Honey RJD, Pace KT. A Population Based Study of the Changing Demographics of Patients Undergoing Definitive Treatment for Kidney Stone Disease. *J Urol* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2018 Apr 23];193(3):869–74. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534714045492?via%3Dihub>
62. Heers H, Turney BW. Trends in urological stone disease: a 5-year update of hospital episode statistics. *BJU Int*. 2016;118(5):785–9.
63. Galán A, Caballero J, Vergés A, Sánchez-Marcos M, García-Seguı J. E38 Emergency ureteroscopy: Indications and results. *Eur Urol Suppl* [Internet]. 2013 Sep 5 [cited 2018 Apr 23];12(3):43. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569905613617054?via%3Dihub>
64. Ruhayel Y, Tepeler A, Dabestani S, MacLennan S, Petřık A, Sarica K, et al. Tract Sizes in Miniaturized Percutaneous Nephrolithotomy: A Systematic Review from the European Association of Urology Urolithiasis Guidelines Panel. *Eur Urol* [Internet]. 2017 Aug [cited 2018 Apr 20];72(2):220–35. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283817300842>
65. Desai MR, Sharma R, Mishra S, Sabnis RB, Stief C, Bader M. Single-step percutaneous nephrolithotomy (microperc): The initial clinical report. *J Urol*. 2011;186(1):140–5.
66. Tepeler A, Armagan A, Sancaktutar AA, Silay MS, Penbegul N, Akman T, et al. The Role of Microperc in the Treatment of Symptomatic Lower Pole Renal Calculi. *J Endourol* [Internet]. 2013 Jan [cited 2018 Apr 23];27(1):13–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22873714>

67. Sabnis RB, Ganesamoni R, Doshi A, Ganpule AP, Jagtap J, Desai MR. Micropercutaneous nephrolithotomy (microperc) vs retrograde intrarenal surgery for the management of small renal calculi: A randomized controlled trial. *BJU Int*. 2013;112(3):355–61.
68. Caballero JP, Galán JA, Verges A, Amorós A, García-Segui A. Micro-ureteroscopy: Experiencia inicial en el tratamiento endoscópico de litiasis de uréter pelviano. *Actas Urol Esp*. 2015;39(5):327–31.
69. Caballero-Romeu J-P, Galán-Llopis J-A, García-Segui A, Verges A, Amorós-Torres A. V6-13 MICROURETEROSCOPY: MINIATURIZATION FOR THE TREATMENT OF URETERAL STONES. *J Urol* [Internet]. 2018 Apr 23;193(4):e581. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2015.02.478>
70. Galán JA, Caballero JP, García-Seguí AJ, Vergés A, Amorós A, Olarte EH, et al. E21 Micro-Ureteroscopy: Comparative study with conventional ureteroscopy for the treatment of distal ureteral stones in women. *Eur Urol Suppl* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2018 Apr 23];14(4):36–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569905615300993?via%3Dihub>
71. Caballero-Romeu J-P, Galán-Llopis J-A, Pérez-Fentes D, Budia-Alba A, Cepeda-Delgado M, Palmero-Martí J-L, et al. Assessment of the Effectiveness, Safety, and Reproducibility of Micro-Ureteroscopy in the Treatment of Distal Ureteral Stones in Women: A Multicenter Prospective Study. *J Endourol* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2018 Apr 23];30(11):1185–93. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/end.2016.0503>
72. Ibrahim A. Reporting ureteroscopy complications using the modified Clavien classification system. *Urol Ann* [Internet]. 2015;7(1):53. Available from: <http://www.urologyannals.com/text.asp?2015/7/1/53/148611>
73. Mandal S, Goel A, Singh MK, Kathpalia R, Nagathan DS, Sankhwar SN, et al. Clavien classification of semirigid ureteroscopy complications: A prospective study. *Urology* [Internet]. 2012;80(5):995–1001. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2012.05.047>
74. Akilov FA, Giyasov SI, Mukhtarov ST. Applicability of the Clavien-Dindo grading system for assessing the postoperative complications of endoscopic surgery for nephrolithiasis: a critical review. 2013;39(3):153–60.
75. Schoenthaler M, Buchholz N, Farin E, Ather H, Bach C, Bach T, et al. The Post-Ureteroscopic Lesion Scale (PULS): A multicenter video-based evaluation of inter-rater reliability. *World J Urol*. 2014;32(4):1033–40.
76. Schoenthaler M, Wilhelm K, Kuehhas FE, Farin E, Bach C, Buchholz N, et al. Postureteroscopic Lesion Scale: A New Management Modified Organ Injury Scale—Evaluation in 435 Ureteroscopic Patients. *J Endourol* [Internet]. 2012 Nov 7 [cited 2018 Apr 25];26(11):1425–30. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/end.2012.0227>
77. Caballero-Romeu J-P, Budia-Alba A, Galan-Llopis J-A, Montoya-Lirola M-D, García-Tabar P-J, Galiano-Baena J-F, et al. Microureteroscopy in Children: Two First Cases. *J Endourol Case Reports* [Internet]. 2016 Mar 3 [cited 2018 Apr 25];2(1):44–7. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/cren.2016.0005>



78. Caballero-Romeu JP, Galán-Llopis JA. MicroURS. Is it a technique to stay?. *Arch Esp Urol* . 2017 ;70(1):134–40.
79. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 2011 [cited 2018 Apr 25]. Available from: <http://www.nap.edu/catalog/12910>
80. Strohmaier WL, Giese A. Porcine urinary tract as a training model for ureteroscopy. *Urol Int*. 2001;66(1):30–2.
81. Wolf JS, Humphrey PA, Rayala HJ, GAardner SM, Mackey RB, Clayman R V. Comparative Ureteral Microanatomy. *J Endourol* [Internet]. 1996 Dec 30 [cited 2018 Apr 25];10(6):527–31. Available from: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/end.1996.10.527>
82. Desgrandchamps F, Moulinier F, Cochand-Priollet B, Wassef M, Teillac P, Le Duc A. Microscopic study of the pig ureteral urothelium. *J Urol*. 1997;157(5):1926–7.
83. Anderson JK, Cadeddu JA. Anatomía quirúrgica del retroperitoneo, las glándulas suprarrenales, los riñones y los uréteres. En: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters C a. *Campbell-Walsh Urología 10ª Edición*. México, D.F.: Editorial Médica Panamericana; 2015. p. 3-32.
84. Soria F, Morcillo E, Serrano A, Rioja J, Budia A, Moreno J, et al. Preliminary Assessment of a New Antireflux Ureteral Stent Design in Swine Model. *Urology*. 2015;86(2):417–22.
85. Kock LM. Optimization of an immunohistochemical method for detection of hypoxia in tissue engineered constructs [Internet]. Eindhoven: Technische Universiteit Eindhoven; 2006 [cited 2018 Apr 26] Available from: <http://www.mate.tue.nl/mate/pdfs/7653.pdf>
86. Arteel GE, Thurman RG, Raleigh JA. Reductive metabolism of the hypoxia marker pimonidazole is regulated by oxygen tension independent of the pyridine nucleotide redox state. *Eur J Biochem*. 1998;253(3):743–50.
87. Rosenberger C., Rosen S., Paliege A., Heyman S.N. Pimonidazole Adduct Immunohistochemistry in the Rat Kidney: Detection of Tissue Hypoxia. En: Becker G., Hewitson T. *Kidney Research. Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)*, vol 466. Totowa, New Jersey (USA): Humana Press; 2009. p. 161-174.
88. Vargha A, Delaney HD. A Critique and Improvement of the CL Common Language Effect Size Statistics of McGraw and Wong. *J Educ Behav Stat* [Internet]. 2000 Jun 23 [cited 2018 Apr 26];25(2):101–32. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.3102/10769986025002101>
89. M. Torchiano. Package effsize: Efficient Effect Size Computation [Internet]. 2017 [cited 2017 Feb 10]. Available from: <https://cran.rproject.org/web/packages/effsize/effsize.pdf>
90. Knudsen BE, Beiko DT, Denstedt JD. Stenting after ureteroscopy: Pros and cons. *Urol Clin North Am*. 2004;31(1):173–80.
91. Mustafa M. The role of stenting in relieving loin pain following ureteroscopic stone therapy for persisting renal colic with hydronephrosis. *Int Urol Nephrol*. 2007;39(1):91–4.
92. Matani YS, Al-Ghazo MA, Al-azab RS, Bani-hani O, Rabadi DK. Emergency double-J stent

- insertion following uncomplicated Ureteroscopy: risk-factor analysis and recommendations. *Int Braz J Urol.* 2013;39(2):203–8.
93. Utanğaç MM, Sancaktutar AA, Tepeler A. Micro-ureteroscopy for the treatment of distal ureteral calculi in children. *J Pediatr Surg [Internet].* 2017 Mar 1 [cited 2018 Apr 26];52(3):512–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27912973>
  94. Lallas CD, Auge BK, Raj G V., Santa-Cruz R, Madden JF, Preminger GM. Laser Doppler Flowmetric Determination of Ureteral Blood Flow after Ureteral Access Sheath Placement. *J Endourol [Internet].* 2002 Oct 6 [cited 2018 Apr 26];16(8):583–90. Available from: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/089277902320913288>
  95. Dinlenc CZ, Liatsikos EN, Smith AD. Ureteral ischemia model: an explanation of ureteral dysfunction after chronic obstruction. *J Endourol.* 2002;16(1):47–50.
  96. Lildal SK, Nørregaard R, Andreassen KH, Christiansen FE, Jung H, Pedersen MR, et al. Ureteral Access Sheath Influence on the Ureteral Wall Evaluated by Cyclooxygenase-2 and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  in a Porcine Model. *J Endourol [Internet].* 2017 Mar 1 [cited 2018 Apr 26];31(3):307–13. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/end.2016.0773>
  97. STENBERG A, BOHMAN S -O, MORSING P, MÜLLER-SUUR C, OLSEN L, PERSSON AEG. Back-leak of pelvic urine to the bloodstream. *Acta Physiol Scand.* 1988;134(2):223–34.
  98. Troxel S a, Low RK. Renal intrapelvic pressure during percutaneous nephrolithotomy and its correlation with the development of postoperative fever. *J Urol.* 2002;168(4 Pt 1):1348–51.
  99. Gonen M, Turan H, Ozturk B, Ozkardes H. Factors affecting fever following percutaneous nephrolithotomy: a prospective clinical study. *J Endourol.* 2008;22(9):2135–8.
  100. 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 [Internet].* 2014 Feb [cited 2018 Apr 26];28(2):131–9. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/end.2013.0436>
  101. Osther PJS, Pedersen K V, Lildal SK, Pless MS, Andreassen KH, Osther SS, et al. Pathophysiological aspects of ureterorenoscopic management of upper urinary tract calculi. *Curr Opin Urol [Internet].* 2016 Jan [cited 2018 Apr 26];26(1):63–9. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00042307-201601000-00013>
  102. Michel MS, Honeck P, Alken P. Conventional high pressure versus newly developed continuous-flow ureterorenoscope: urodynamic pressure evaluation of the renal pelvis and flow capacity. *J Endourol [Internet].* 2008 May [cited 2018 Apr 26];22(5):1083–5. Available from: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/end.2008.0016>
  103. Schwalb DM, Eshghi M, Davidian M, Franco I. Morphological and physiological changes in the urinary tract associated with ureteral dilation and ureteropyeloscopy: an experimental study. *J Urol [Internet].* 1993 Jun [cited 2018 Apr 26];149(6):1576–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8501816>
  104. Jung H, Osther PJS. Intraluminal pressure profiles during flexible ureterorenoscopy.



- Springerplus. 2015;4:373.
105. Platt JF. Duplex Doppler evaluation of native kidney dysfunction: Obstructive and nonobstructive disease. *Am J Roentgenol*. 1992;158(5):1035–42.
  106. Ulrich JC, York JP, Koff SA. The renal vascular response to acutely elevated intrapelvic pressure: resistive index measurements in experimental urinary obstruction. *J Urol* [Internet]. 1995 Sep [cited 2018 Apr 26];154(3):1202–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7637088>
  107. Rawashdeh YF, Hørlyck A, Mortensen J, Hvistendahl JJ, Frokiaer J, Djurhuus JC. Resistive index: an experimental study of acute complete unilateral ureteral obstruction. *Invest Radiol* [Internet]. 2003 Mar [cited 2018 Apr 26];38(3):153–8. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00004424-200303000-00003>
  108. Claudon M, Barnewolt CE, Taylor GA, Dunning PS, Gobet R, Badawy A-B. Renal Blood Flow in Pigs: Changes Depicted with Contrast-enhanced Harmonic US Imaging during Acute Urinary Obstruction. *Radiology* [Internet]. 1999 Sep [cited 2018 Apr 26];212(3):725–31. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.212.3.r99se14725>
  109. Platt JF, Ellis JH, Rubin JM. Role of renal Doppler imaging in the evaluation of acute renal obstruction. *Am J Roentgenol* [Internet]. 1995 Feb [cited 2018 Apr 26];164(2):379–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7839974>
  110. Hahn RG. Fluid absorption in endoscopic surgery. *Br J Anaesth* [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2018 Apr 26];96(1):8–20. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007091217352571>
  111. Zhong W, Zeng G, Wu K, Li X, Chen W, Yang H. Does a smaller tract in percutaneous nephrolithotomy contribute to high renal pelvic pressure and postoperative fever? *J Endourol* [Internet]. 2008 Sep [cited 2018 Apr 26];22(9):2147–51. Available from: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/end.2008.0001>
  112. Zhong W, Leto G, Wang L, Zeng G. Systemic inflammatory response syndrome after flexible ureteroscopic lithotripsy: a study of risk factors. *J Endourol* [Internet]. 2015 Jan [cited 2018 Apr 26];29(1):25–8. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/end.2014.0409>





# Anexos



Anexo 1: Inscripción del modelo de utilidad de la vaina de microureteroscopia en la Oficina Española de Patentes y Marcas U201530185.

	OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS  ESPAÑA	
		⑪ Número de publicación: <b>1 137 393</b>
		⑫ Número de solicitud: 201530185
		⑬ Int. Cl.:
		<b>A61M 25/00</b> (2006)
⑭ SOLICITUD DE MODELO DE UTILIDAD <span style="float: right;">U</span>		
⑮ Fecha de presentación: 17.02.2015  ⑯ Fecha de publicación de la solicitud: 13.03.2015	⑰ Solicitantes: ELCHE-CREVILLENTE SALUD, S.A. (100.0%) C/ GILBERTO MARTINEZ, 68 - ENT.LO. 03204 ELCHE (Alicante) ES  ⑱ Inventores: CABALLERO ROMEU, Juan Pablo; GALÁN LLOPIS, Juan Antonio; GARCÍA SEGÚ, Alejandro José; VERGES PROSPER, Alexandre y AMORÓS TORRES, Araceli  ⑲ Agente/Representante: CARPINTERO LÓPEZ, Mario	
⑳ Título: Vaina de acceso ureteral		

ES 1 137 393 U

## Estudio para la validación de la técnica de microureteroscopia en modelo animal porcino

Anexo 2: Resolución de la convocatoria de ayudas para el desarrollo de proyectos de investigación en la Frontera del tejido empresarial (2014).



29/12/2014

### RELACIÓN DEFINITIVA DE SOLICITUDES ADMITIDAS Y EXCLUIDAS QUE PASAN A EVALUACIÓN DE LA MODALIDAD DE AYUDAS PARA EL DESARROLLO DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN LA FRONTERA DEL TEJIDO EMPRESARIAL CORRESPONDIENTE A LA I CONVOCATORIA DE AYUDAS PARA EL FOMENTO DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA DE FISABIO

REGISTRO	TÍTULO	INVESTIGADOR PRINCIPAL	ESTADO SOLICITUD*
UGP-14-454	Desarrollo de péptidos sintéticos	María Adelina Gimeno Gascón (H. General Universitario de Alicante)	A
UGP-14-455	APP para la estimulación cognitiva	José Manuel Moltó Cerdá (H. Virgen de los Lirios de Alcoy)	A
UGP-14-457	Estudio técnica de micro-ureteroscopia	Juan Pablo Caballero Romeu (H. General Universitario de Alicante)	A
UGP-14-458	Sistemas informáticos de reconocimiento de imagen	Juan Antonio Casellas Valde (H. General Universitario de Alicante)	A
UGP-14-474	Desarrollo de un método metagenómico	María José Gosalbes Soler (FISABIO Salud Pública)	E
UGP-14-477	Modulación de la adhesión leucocitaria y preservación vascular en modelo experimental de retinopatía diabética	Cristian Fernández Martínez (H. General Universitario de Elche)	A

\*E: Excluida; A: Admitida;

## Anexo 3: Resolución del Comité Ético de Bienestar Animal del Gobierno de Extremadura

Consejería de  
Agricultura, Desarrollo Rural, Medio Ambiente y Energía

GOBIERNO DE EXTREMADURA

Dirección General de  
Agricultura y Ganadería

Avda. Luis Romallo s/n  
06800 Mérida  
Teléfono: 924967000  
Fax: 924232655

Vista la solicitud presentada por D. Federico Soria Gálvez, con fecha 18 de febrero de 2015 y nº de registro de entrada: 2015209010001748, para la autorización del proyecto de memoria técnica titulada: "Estudio para la validación de la técnica de *microureteroscopia en modelo porcino*", con realización del mismo en el establecimiento usuario "Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón", con código REGA: **ES100370001499**, y siendo el responsable de la ejecución D. Federico Soria Gálvez, con NIF: 21502580H;

Visto el informe del Servicio de Sanidad Animal;


Considerando que el citado proyecto se ajusta a lo establecido en el Real Decreto 53/2013 de 1 de febrero, por el que se establecen las normas básicas aplicables para la protección de los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia;

Esta Dirección General de Agricultura y Ganadería ha resuelto: **autorizar** la realización del proyecto referenciado siempre que se mantengan las condiciones que dieron lugar a la autorización y que el personal que intervenga tenga la preparación y formación adecuada que se especifica en el citado Real Decreto.

Contra esta Resolución, que no agota la vía administrativa, podrán los interesados interponer Recurso de Alzada ante el Consejero de Agricultura, Desarrollo Rural, Medio Ambiente y Energía en el plazo de UN MES, contados a partir del día siguiente a la recepción de la notificación de esta Resolución, tal y como disponen los artículos 114 y siguientes de la Ley 30/92, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, en la redacción dada por la Ley 4/1999, de 13 de enero, que modifica a la anterior. Todo ello sin perjuicio de que el interesado pueda ejercitar cualquier otro recurso que estime procedente.

Mérida, a 24 de febrero de 2015  
EL DIRECTOR GENERAL DE AGRICULTURA Y GANADERIA

Fdo.: Jesús Barrios Fernández



Anexo 4: Caballero-Romeu JP, Galán-Llopis JA, Soria F, et al. Outcomes of ureteroscopy miniaturization on tissue damage and tissue hypoxia in a pig model. *Sci Rep.* 2018;8(1):1-9. doi:10.1038/s41598-017-18885-8.

**Title:** Outcomes of ureteroscopy miniaturization on tissue damage and tissue hypoxia in a pig model.

**Author list and affiliations:** \*Juan P. Caballero-Romeu<sup>1</sup>; Juan A. Galán-Llopis<sup>2</sup>; Federico Soria<sup>3</sup>; Esther Morcillo-Martin<sup>3</sup>; Pablo Caballero-Pérez<sup>4</sup>; Julia E. De La Cruz-Conty<sup>3</sup>; Jesús Romero-Maroto<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Urology Department, Alicante University General Hospital, Alicante Institute for Health and Biomedical Research (ISABIAL – FISABIO Foundation), Alicante, Spain. <sup>2</sup>Urology Department, Vinalopó University Hospital, Elche (Alicante), Spain.; <sup>3</sup>Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Center, Endoscopy Unit, Cáceres, Spain; <sup>4</sup>Community Nursing, Preventive Medicine and Public Health and History of Science Department, University of Alicante, Alicante, Spain; <sup>5</sup>Urology Department, San Juan University Clinic Hospital, Alicante, Spain. Miguel Hernández University, Alicante, Spain.

**Abstract:**

Miniaturization of ureteroscopy materials is intended to decrease tissue damage. However, tissue hypoxia and the gross and microscopic effects on tissue have not been adequately assessed. We compared the gross and microscopic effects of micro-ureteroscopy (m-URS) and conventional ureteroscopy (URS) on the urinary tract. We employed 14 pigs of the Large White race. URS was performed in one of the ureters with an 8/9.8F ureteroscope, while a 4.85F m-URS sheath was used in the contralateral ureter.

Gross assessment of ureteral wall damage and ureteral orifice damage was performed. For microscopic assessment hematoxylin-eosin staining and immunohistochemistry for detection of tissue hypoxia were conducted. Regarding the macroscopic assessment of ureteral damage, substantial and significant differences were recorded using URS (C = 0.8), but not with m-URS. Microscopic assessment after staining with hematoxylin-eosin revealed greater epithelial desquamation in the URS group (p < 0.05). Pimonidazole staining revealed greater hypoxia in the epithelial cells than in the remainder of the ureteral layers. We conclude that m-URS causes less damage to the ureteral orifice than URS. Histopathological findings show m-URS reduces ureteral epithelial damage compared with conventional ureteroscopy. Both URS and m-URS cause cellular hypoxia.



### Introduction:

---

As a result of technological advances in ureteroscopes, imaging systems and ancillary devices, ureteroscopy has become one of the fundamental techniques used in endourology<sup>1</sup>. The new ureteroscopes allow us to maintain good operating conditions, with good irrigation flow, good visibility and the capacity to introduce ancillary instruments, using instruments of increasingly smaller calibers. Miniaturization should preserve the efficacy of the technique while reducing the complications derived from tissue damage caused by the ureteroscope within the urinary tract.

Damage to the ureteral wall has been associated with complications such as hematuria, postoperative edema or renoureteral colic. Vesicoureteral reflux, in turn, has been associated with loss of the valve mechanism of the orifice and intramural ureter. Furthermore, some authors have related the degree of ureteral damage to the need for postoperative ureteral stent placement and its duration<sup>2</sup>. On the other hand, ureteral stricture may also have an inflammatory and/or ischemic component<sup>3</sup>.

To further reduce ureteroscope caliber, micro-ureteroscopy (m-URS) was first described in 2014 as a ureteroscope using a 4.85F (French) sheath of the micropercutaneous surgery set for the treatment of distal ureteral lithiasis in women, with satisfactory results<sup>4,5</sup>. Recently, Utanğaç et al. performed m-URS in a series of 11 children with a mean age of 55.1 months<sup>6</sup>. The authors reported that ureteral access in the pediatric patients could be carried out in all cases without preoperative ureteral stenting or dilatation of the ureteral orifice.

No comparative studies reporting scientific evidence at the micro- or macroscopic level of the ureteral effects of ureteroscopes of different calibers have been published. Therefore, the purpose of this experimental study was to determine whether micro-ureteroscopy performed with the 4.85F access sheath of the micro-Perc® set (Polydiagnost, Germany) produces fewer adverse effects compared with a conventional 8/9.8F ureteroscope, defined as less macroscopic damage to the ureteral wall, less macroscopic damage to the ureteral orifice (UO), less microscopic damage to the ureteral wall, and less tissue ischemia.

### Results:

---

**Macroscopic assessment:** In the blinded macroscopic assessment of ureteral damage, 84.62% of the ureteral orifices in which m-URS (*Figure 1*) was performed showed no changes at the end of the procedure versus 15.38% in the URS group ( $p < 0.01$ ) (*Table 1*). No differences between the

baseline and final conditions of the ureteral orifice (UO) were observed with m-URS (C = 0.2). In contrast, substantial and significant differences were recorded using URS ( $p < 0.01$ ), with an effect size of 0.8 (95% confidence interval [CI] 0.5-1) (Figure 2). After m-URS, we identified 2 lesions of grade 1, while after URS, 9 lesions of grade 1 and 2 lesions of grade 2 were registered. The lesions, as scored by the Post-Ureteroscopic Lesion Scale (PULS), were greater in the URS group, with one grade 3 lesion (7.7%) versus one grade 1 lesion in the m-URS group (7.7%), though the differences between the two groups failed to reach statistical significance.

**Microscopic ureteral damage assessment:** Staining with hematoxylin-eosin (Table 2) revealed diffuse epithelial desquamation in 35.7% of the ureters in the URS group versus in 14.3% of the ureters in the m-URS group ( $p < 0.05$ ). The effect of URS was substantial and significant, with C = 0.8 (0.5-0.9), while m-URS produced little and nonsignificant desquamation (Figure 3). Ureteral edema, infiltration, fibrosis and congestion were identified in both groups in the proximal and distal ureter (Figure 4). The differences in these measures between the two groups were not statistically significant. Ureteral bleeding was only identified focally in the URS group in two cases (14.3%). The presence of fibrosis in the muscle layer was focal in the proximal and distal ureter in both groups. Comparison of the number of cases of damage to the lamina propria caused by URS and m-URS (Table 3) showed no significant changes in damage with either method, though admittedly four or more types of different lesions were identified only after URS in 4 cases (28.5%).

**Hypoxia assessment:** Pimonidazole staining (Table 4) revealed greater hypoxia in the nucleus and cytoplasm of the epithelial cells than in the remainder of the ureteral layers (Figure 5). However, epithelial alteration in the proximal and distal ureteral zones was very similar with both URS and m-URS. Hypoxia affected 85.7% of nuclei in both groups in the proximal ureter. In the distal ureter, hypoxia was absent in 18.2% of cases in the URS group and 7.1% of cases in the m-URS group (NS) (Figure 5). Pimonidazole staining was present in the cytoplasm in 64.3% of cases in the proximal ureter of the URS group and 57.2% in the m-URS group (NS). In the distal ureter, hypoxia was absent in 54.4% of cases in the URS group and in 28.6% in the m-URS group. The two techniques likewise showed no statistically significant differences in the lamina propria or the muscle or serosal layer between the proximal and distal ureteral segments (Figure 6).

**Discussion:**

---

Ureteroscopy is a minimally invasive surgical technique. Although routine postoperative stenting is no longer recommended, a multicenter study demonstrated that, after 4475 ureteroscopies performed to treat distal ureteral stones, a double J stent was placed in 54.7% of patients<sup>7</sup>. Double J stents significantly reduce the quality of life of patients<sup>8</sup>. Micro-ureteroscopy was developed to reduce UO dilation and ureteral wall damage and, thus, to diminish postoperative stenting.

This study revealed that ureteral orifices in the m-URS group showed less damage. Damage to the UO is a key factor in the development of renoureteral colic episodes in the immediate postoperative period of ureteroscopy. The mucosal inflammatory reaction can significantly reduce the diameter of the distal ureter and cause flank pain<sup>9-11</sup>. Matani et al. found that 11.9% of 319 patients subjected to uncomplicated ureteroscopy required emergency placement of a stent less than 24 hours after the procedure<sup>12</sup>. The authors identified ureteral edema as one of the causes of the obstruction. The use of m-URS, therefore, could help avoid unnecessary ureteral stent placement in the absence of other risk factors for the development of post-ureteroscopy renoureteral colic episodes.

Furthermore, m-URS is the same caliber in its entire length unlike conventional ureteroscopes. Utanğaç et al. considered this finding to be relevant, even in comparison with 4.5/6.5F ureteroscopes in pediatric patients, where the difference from m-URS was 25% at 5 cm from the tip of the instrument<sup>5</sup>. The decrease in instrument caliber from URS to m-URS was 39% at the tip of the instrument and 51% in the more proximal portion. m-URS might avoid the UO occlusion, and hence reduce renal intrapelvic pressure levels.

According to the authors of the PULS, grades 1 and 2 should be regarded as inherent to ureteroscopy and may imply the placement of a ureteral stent for some days, without being able to specify the exact duration of stenting<sup>2,13</sup>. The present study shows that m-URS offers advantages over URS in reducing ureteral epithelial desquamation. However, this difference was not noted by the participating surgeons. Epithelial desquamation as evidenced by the histopathology might not be assessable with the PULS or might not be clinically significant. In any case, the lesser epithelial damage observed in the hematoxylin-eosin staining could imply a decrease in the use of



postoperative ureteral stents - with the consequent reduction of morbidity, improvement of patient quality of life<sup>7</sup> and lowered costs associated with the endourological treatment of lithiasis.

Regarding the hypoxia assessment, one of the postulated causes of ureteral stricture is ischemia secondary to compression of the endoscopic material upon the ureteral wall. Lallas et al. used Doppler ultrasound to measure ureteral blood flow in a porcine model<sup>14</sup>. The authors compared three groups involving different caliber ureteral access sheaths (from 10-12F to 14-16F). No significant decrease in arterial flow could be demonstrated between the three groups. However, our study shows that oxygen supply at the cellular level is at least temporarily insufficient. A surprising finding was that a greater prevalence of epithelial cell nuclei with oxygen saturation levels < 10 mmHg was noted in the proximal ureter not in contact with the ureteroscope than in the sections that came into contact with URS or m-URS. This only occurred at the epithelial level. In this regard, although transient and limited to the epithelium, ischemia caused by the intraluminal hydrostatic pressure might be more significant than the pressure exerted by the instruments. Further studies will be needed to determine the roles of other factors related to tissue hypoxia.

Some limitations of the study are to be acknowledged: firstly, the statistical power of the study might be insufficient to detect certain differences between the two techniques. On the other hand, we feel that the PULS may be useful in deciding whether to place a postoperative ureteral stent. However, this scale does not distinguish between lesions already present before treatment for lithiasis and lesions observed at the end of the procedure. Moreover, the study does not contemplate stone fragmentation, which reduces the likeliness of ureteral wall damage, or the damage caused by renal lithiasis itself. Lastly, our study does not allow us to determine the mechanism underlying cellular ischemia at the proximal ureter with either URS or m-URS.

In summary, our study shows that m-URS causes less damage to the ureteral orifice than conventional ureteroscopy. The damage caused at the ureteral level is not noticeable when assessed using the PULS. The histopathological findings show m-URS reduces ureteral epithelial damage compared with conventional ureteroscopy. Both URS and m-URS cause cellular hypoxia, though this phenomenon cannot be exclusively attributed to endoscope contact with the ureteral wall.

**Methods:**

A porcine model involving 14 healthy female pigs (Large White race) weighing 30-35 kg was used in this experimental study. Three phases were established, as shown in the flow diagram (Figure 6). The Institutional Ethics Committee for Animal Research of Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Center approved the experimental protocol. The principles of laboratory animal care (NIH publication no. 86-23, revised 1985) were followed, as was the current version of the European Union Laws on the protection of animals used for scientific purposes.

**Phase I: Animal model preparation**

The animals were subjected to inhaled general anesthesia. To rule out abnormalities that could interfere with the results of the study, baseline evaluation was carried out in all animals. First, a blood sample was drawn for hematological and biochemical analyses. Second, ultrasonographic (US) evaluation of both kidneys was performed, and the Hydronephrosis Score (HS) was recorded according to the Society of Fetal Urology classification<sup>15</sup>. Following this, the mucosal alterations at the ureteral orifice were categorized according to a validated UOScore<sup>16</sup> (UO<sub>0</sub>=normal ureteral orifice; UO<sub>1</sub>=enlarged ureteral orifice with light surrounding inflammatory reaction; UO<sub>2</sub>=enlarged ureteral orifice with moderate surrounding inflammatory reaction; UO<sub>3</sub>=enlarged ureteral orifice with severe surrounding inflammatory and cystic reaction). The urinary tract evaluation finished with a compression cystography to rule out vesicoureteral reflux (VUR), as previously described<sup>16</sup>.

Once the baseline evaluation was completed, a tissue ischemia marker, pimonidazole diluted in 100 ml of saline solution, was then injected as a slow intravenous infusion. Pimonidazole (Hypoxyprobe kit, NPI Inc. USA) was administered at a dose of 0.3-0.5 g/m<sup>2</sup> body surface area via the intravenous route.

**Phase II: Ureteroscopy / micro-ureteroscopy**

After Phase I of the study, we started Phase II, which consisted of the endoscopic exploration of both ureters in each pig. In 14 ureters (7 rights and 7 lefts ureters) the ureteroscopy was carried out using a conventional 8/9.8F ureteroscope (Richard Wolf Medical Instruments®, Knittlingen, Germany), forming the URS group. The other 14 ureters were explored with micro-ureteroscopy (m-URS group) with the MicroPerc® set (Polydiagnost, Hallbermoos, Germany). Specifications of both ureteroscopes are shown in Figure 1.

In the m-URS group, access to the ureteral orifice was carried out without a safety guide, while in the URS group access to the ureteral orifice was carried out using a 0.035" hydrophilic safety guide. Following insertion of the ureteroscope, the distance from the tip of the endoscope to the external urethral meatus of the animal was kept fixed at 21 cm. In all cases, the first step was the evaluation of the ureteral orifice (UO Score), and the endoscopic appearance of the ureteral lumen was scored by the PULS<sup>13</sup>. Small movements were made in the craniocaudal direction, and a straight-tipped 230-270  $\mu\text{m}$  laser fiber was used to simulate a therapeutic intervention. The irrigation system was always achieved with a gravity irrigation system, placing a normal saline bag 70 cm above the level of the animal, and the total irrigation saline volume was recorded.

The exploration time was determined according to scientific literature, so URS group was 60 min and m-URS was 45 min<sup>17</sup>. Once the exploration was completed, ureteral wall injury was scored by PULS and the ureteral orifice damage by the UO Score.

The experimental phase was carried out by two surgeons with extensive experience in both endourological techniques. The two study techniques, ureteroscopy and micro-ureteroscopy, were alternated in each animal. Accordingly, each surgeon performed 7 URS and 7 m-URS, representing a total of 28 procedures in 14 animals.

The m-URS system consisted of a sheath measuring 22.5 cm in length and with a caliber of 4.85F. The caliber was uniform over the entire length. The sheath, in turn, was fitted to a 3-Luer-Lock. The irrigation solution entered through one of the lateral arms of the adaptor. Optics measuring 0.9 mm in diameter with 120° vision and a resolution of 10,000 pixels was inserted through the central channel. A Tuohy Borst adaptor (Cook Medical, Bloomington, USA) was fitted to the third channel for the insertion of a laser fiber. The ureteral wall was evaluated at the start and end of the procedure.

**Phase III: Ex-vivo experiments**

The animals were euthanized after completing both explorations. The experimental study was completed by removing the urinary tract en bloc. Microscopic evaluation was carried out by a pathologist blinded to the group to which the samples belonged. An evaluation was made of the ureteral wall in contact with the ureteroscope or micro-ureteroscope. This segment is henceforth referred to as the distal ureter. A segment of ureter located above the study zone and 1 cm below the ureteropelvic junction was used as a control. This section, which was not manipulated during the exploration, is henceforth referred to as the proximal ureter. The minimum distance between the ureteropelvic junction and the explored zone was approximately 9 cm. A pathological classification was used with the hematoxylin-eosin-stained specimens to score 6 parameters from 0-3 (where 0 = no changes and 3 = severe changes). Wall inflammation, fibrosis of the lamina propria, muscle fibrosis, integrity of the muscle layer and alterations of the serosal layer were studied. The immunohistochemical analysis, in turn, assessed the presence or absence of staining in each of the ureteral layers, considering the cell nucleus and cytoplasm separately. Staining was scored as absent, present in a few cells, or present in most cells.

**Statistical analysis**

The study was designed based on conservative criteria conditioned to ethics in animal experimentation. A total of 14 individuals was calculated as the sample size needed for a global frequency of complications associated with the procedure of 25%<sup>18</sup>, an expected reduction of complications to 1%, a statistical power of 75% and an alpha error of 0.1.



In the present study, all the outcome variables were ordinal; Cohen's delta, therefore, was the best choice for contrasting the effect size between the two procedures. However, this effect measure is based on averages and variances and therefore constitutes a parametric-effect indicator. Our sample size was small, and Cohen's delta was, therefore, not the best option. Cliff's delta (C) was best suited for our purposes. In all cases, Cliff's delta lies between 1 and -1, where 1 and -1 are interpreted as representing extreme effect sizes, while 0 is indicative of a null effect. Values of about  $\pm 0.11$  represent a small effect,  $\pm 0.28$  is indicative of a medium effect, and  $\pm 0.43$  is indicative of a substantial effect. Positive values of Cliff's delta were indicative of increased damage when comparing the two procedures or comparing them with their controls. In contrast, negative values were indicative of lesser damage. Both Cliff's delta and the corresponding confidence interval were calculated using the R statistical application and its "effsize" package (version of November 2016).

Likewise, a comparison of paired means would not be the best option for detecting associations between the procedures used and the damage caused. With a sample size of 14 individuals per group, we decided to substitute such comparison with the Wilcoxon signed rank test. Both the SPSS statistics Version 15 (IBM, Armonk, USA) and the R statistical application were used for the contrasting hypotheses.

Comparisons were made between the cases and controls within each procedure; the cases of one procedure versus the cases of the other; and finally, between the cases and controls of the two procedures. This approach allowed us to consider the damage caused from the starting point, which was not necessarily the same in all cases. In the absence of damage in the controls of both procedures, the latter two comparisons would be equivalent.



## References:

1. Wetherell, D. R. et al. Advances in ureteroscopy. *Transl Androl Urol.* **3**, 321-7 (2014).
2. Schoenthaler, M. et al. The Post-Ureteroscopic Lesion Scale (PULS): a multicenter video-based evaluation of inter-rater reliability. *World J Urol.* **32**,1033-40 (2014).
3. Roberts, W. W., Cadeddu, J. A., Micali, S., Kavoussi, L. R., Moore R. G. Ureteral stricture formation after removal of impacted calculi. *J Urol.* **159**, 723-6 (1998).
4. Caballero, J. P., Galan, J. A., Verges, A., Amorós, A., Garcia-Segui. A. Micro-ureteroscopy: Initial experience in the endoscopic treatment of pelvic ureteral lithiasis. *Actas Urol Esp.* **39**, 327-31 (2015).
5. Caballero-Romeu, J.P. et al. Assessment of the Effectiveness, Safety, and Reproducibility of Micro-Ureteroscopy in the Treatment of Distal Ureteral Stones in Women: A Multicenter Prospective Study. *J Endourol.* **30**,1185-1193 (2016).
6. Utanğaç, M. M., Sancaktutar, A. A., Tepeler, A. Micro-ureteroscopy for the treatment of distal ureteral calculi in children. *J Pediatr Surg.* **52**, 512-16 (2016).
7. Pérez-Castro, E. et al. Differences in ureteroscopic stone treatment and outcomes for distal, mid-, proximal, or multiple ureteral locations: the Clinical Research Office of the Endourological Society ureteroscopy global study. *Eur Urol.* **66**,102-9 (2014).
8. Joshi, H. B. et al. Indwelling ureteral stents: evaluation of symptoms, quality of life and utility. *J Urol.* **169**, 1065-9 (2003).
9. Borboroglu, P.G. et al. Ureteral stenting after ureteroscopy for distal ureteral calculi: a multi-institutional prospective randomized controlled study assessing pain, outcomes and complications. *J Urol.* **166**, 1651-7 (2001).
10. Knudsen, B. E., Beiko, D. T., Denstedt, J. D. Stenting after ureteroscopy: pros and cons. *Urol Clin North Am.* **31**, 173-80 (2004).
11. Mustafa, M. The role of stenting in relieving loin pain following ureteroscopic stone therapy for persisting renal colic with hydronephrosis. *Int Urol Nephrol.* **39**, 91-4 (2007).
12. Matani, Y. S., Al-Ghazo, M. A., Al-azab, R. S., Bani-hani, O., Rabadi, D. K. Emergency double-J stent insertion following uncomplicated Ureteroscopy: risk-factor analysis and recommendations. *Int Braz J Urol.* **39**, 203-8 (2013).
13. Schoenthaler, M. et al. Postureteroscopic Lesion Scale: A New Management Modified Organ Injury Scale—Evaluation in 435 Ureteroscopic Patients. *J Endourol.* **26**, 1425-30 (2012).
14. Lallas, C.D. et al. Laser Doppler flowmetric determination of ureteral blood flow after ureteral access sheath placement. *J Endourol.* **16**, 583-90 (2002).
15. Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ. Ultrasound grading of hydronephrosis introduction to the system used by the Society of Fetal Urology. *Pediatr Radiol.* **23**, 23:478-480 (1993).
16. Soria, F. et al. Preliminary Assessment of a New Antireflux Ureteral Stent Design in Swine Model. *Urology.* **86**, 417-22 (2015).
17. Caballero-Romeu, J., et al. MP22-06 PELVIC URETERAL STONES IN WOMEN: MICROURETEROSCOPY REDUCES THE NEED FOR URETERAL STENTING COMPARED TO CONVENTIONAL URETEROSCOPY. *J Urol.* **195**, e255 (2016).

18. Türk, C., et al. EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. *Eur Urol.* **69**, 475-82 (2016).



JPCR, JAGL and FS participated in the conception and design of the study. JPCR, JAGL, FS, EMM and JEDCC participated in data acquisition. JPCR, JAGL, FS and PCP participated in data analysis and interpretation. JPCR, JAGL, FS, EMM, PCP and JRM participated in drafting the manuscript. JPCR, JAGL, FS, EMM, PCP and JRM participated in the critical revision of the manuscript. JPCR, FS and PCP participated in the statistical analysis. JPCR, JAGL, FS and JRM participated in supervision of the manuscript.

### **Figure Legends**

Figure 1. A longitudinal view of the m-URS ureterscope and 4.85F sheath is shown at the top. The tips of both instruments are shown at the bottom.

Figure 2. Comparison of the condition of the ureteral orifices after ureteral exploration. The ureteral orifice of a ureter explored with m-URS is shown at left. The ureteral orifice of a ureter explored with URS is shown at right.

Figure 3. **Ureter.** **A.** Intact epithelium (Lesion grade 0). **B.** Loss of epithelium affecting less than half of the mucosa; focal loss (Lesion grade 1). **C.** Intact epithelium of the ureter; lamina propria showing fibrosis extending towards the muscle layer (arrows). **D.** In total, denuded mucosa; total loss of epithelium (Lesion grade 3). \* indicates moderate connective tissue edema of the lamina propria.

Figure 4. **Ureter.** **A.** Loss of epithelium affecting less than half of the mucosa; focal loss (Lesion grade 1). The arrow indicates diffuse inflammatory infiltrate **B** and **C.** Focal inflammatory infiltrates in the lamina propria.

Figure 5. **Ureter.** **A.** Positive pimonidazole immunohistochemical staining at the epithelial level (nucleus and cytoplasm), in cells of the lamina propria and nuclei of muscle cells. **B.** Negative pimonidazole immunohistochemical staining. **C.** Pimonidazole immunohistochemical staining at the epithelial level (positive nucleus and negative cytoplasm). **D.** Positive pimonidazole immunohistochemical staining at the epithelial level (nucleus and cytoplasm), negative in the lamina propria. **E.** Positive pimonidazole immunohistochemical staining at the epithelial level (nucleus and cytoplasm), negative in the lamina propria. See flat epithelium (dilated ureter).

Figure 6. **Ureter.** **A.** Positive pimonidazole immunohistochemical staining of the almost entirely lost epithelium (nucleus and cytoplasm) and in some cells of the lamina propria. **B.** Positive pimonidazole immunohistochemical staining at the epithelial level (nucleus and cytoplasm), in cells of the lamina propria and nuclei of muscle cells. **C.** Positive pimonidazole immunohistochemical staining at the epithelial level (nucleus and cytoplasm of some cells) and in nuclei of muscle cells. **D.** Amplification of image C. **E.** Positive pimonidazole immunohistochemical staining of some epithelial cells, negative in the lamina propria. Note the difference between positive and negative cells. **F.** Amplification of image E. Positive and negative cells in the same sample. Positive nucleus and positive and negative cytoplasm.

**Table 1. Macroscopic evaluation of tissue damage.**

		Scale n (%)				L	Wil.+	Effect size	
		0	1	2	3			C	95% CI
<b>Ureteral Orifice Score</b>									
Baseline	URS	13 (100)	0	0	0	1	66.0**	0.8	(0.5; 1.0)
	m-URS	13 (100)	0	0	0	2	3.0	0.2	(0.0; 0.3)
End	URS	2 (15.4)	9 (69.2)	2 (15.4)	0	5	0.0**	-0.7	(-0.9; -0.4)
	m-URS	11 (84.6)	2 (15.4)			6	0.0**	-0.7	(-0.9; -0.4)
<b>Ureter integrity PULS</b>									
Baseline	URS	13 (100)	0	0	0	1	3.0	0.2	(0.0; 0.3)
	m-URS	13 (100)	0	0	0	2	1.0	0.1	(-0.1; 0.2)
30 min	URS	12 (92.3)	0	0	1 (7.7)	3	1.0	0.1	(-0.1; 0.2)
	m-URS	12 (92.3)	1 (7.7)	0	0	4	1.0	0.1	(-0.1; 0.2)
End	URS	12 (92.3)	1 (7.7)	0	1 (7.7)	5	1.5	0.1	(-0.2; 0.3)
	m-URS	12 (92.3)	1 (7.7)	0	0	6	1.5	0.1	(-0.2; 0.3)

Wil.+ : Wilcoxon positive range statistic. C. Cliff's delta. 95% CI: 95% confidence interval for Cliff's delta. L: Legend, comparison between 1; Final URS vs Baseline URS, 2; Final m-URS vs Baseline mURS,3; 30 minutes URS vs Baseline URS,4; 30 minutes m-URS vs Baseline m-URS, 5; Final URS vs Final m-URS, 6; Final URS-Baseline URS vs Final m-URS – Baseline m-URS \*p<0.05, \*\*p<0.01

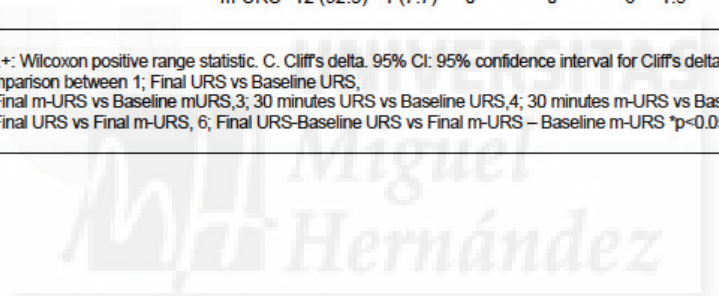


Table 2. Histopathological evaluation (hematoxylin-eosin staining).

		Absent n (%)	Focal n (%)	Diffuse n (%)	Severe n (%)	L	Wil.+	Effect size C	95% CI
<b>EPITHELIUM</b>									
<b>Ureteral desquamation</b>									
Prox. u.	URS	3 (21.4)	11 (78.6)	0	0	1	55**	0.8	(0.5; 0.9)
	m-URS	3 (21.4)	11 (78.6)	0	0	2	24.5	0.3	(0.0; 0.6)
Distal u.	URS	0	4 (28.6)	5 (35.7)	5 (35.7)	3	0**	-0.5	(-0.8; -0.1)
	m-URS	1 (7.1)	10 (71.4)	2 (14.3)	1 (7.1)	4	0**	-0.5	(-0.8; -0.1)
<b>LAMINA PROPRIA</b>									
<b>Ureteral edema</b>									
Prox. u.	URS	4 (28.6)	8 (57.1)	2 (14.3)	0	1	45.5	0.2	(-0.2; 0.6)
	m-URS	3 (21.4)	8 (57.1)	3 (21.4)	0	2	27.5	0.0	(-0.4; 0.4)
Distal u.	URS	4 (28.6)	4 (28.6)	5 (35.7)	1 (7.1)	3	16.5	-0.1	(-0.5; 0.3)
	m-URS	3 (21.4)	8 (57.1)	3 (21.4)	0	4	16.5	-0.2	(-0.6; 0.2)
<b>Ureteral infiltration</b>									
Prox. u.	URS	5 (35.7)	6 (42.9)	3 (21.4)		1	7	-0.1	(-0.5; 0.3)
	m-URS	7 (50.0)	6 (42.9)	1 (7.1)		2	7	-0.1	(-0.5; 0.3)
Distal u.	URS	4 (28.6)	10 (71.4)	0		3	3.5	-0.3	(-0.6; 0.1)
	m-URS	8 (57.1)	6 (42.9)	0		4	3.5	0.0	(0.4; -0.4)
<b>Ureteral fibrosis</b>									
Prox. u.	URS	10 (71.4)	1 (7.1)	3 (21.4)		1	40.5	0.2	(-0.2; 0.6)
	m-URS	8 (57.1)	6 (42.9)	0		2	28	0.3	(-0.1; 0.6)
Distal u.	URS	5 (35.7)	8 (57.1)	1 (7.1)		3	30	0.0	(-0.3; 0.4)
	m-URS	5 (35.7)	7 (50.0)	2 (14.3)		4	30	0.0	(0.4; -0.4)
<b>Ureteral congestion</b>									
Prox. u.	URS	11 (78.6)	3 (21.4)	0		1	6	0.2	(-0.2; 0.5)
	m-URS	12 (85.7)	2 (14.3)	0		2	1.5	0.0	(-0.3; 0.3)
Distal u.	URS	9 (64.3)	4 (28.6)	1 (7.1)		3	3.5	-0.2	(-0.5; 0.1)
	m-URS	12 (85.7)	2 (14.3)	0		4	3.5	-0.2	(-0.5; 0.1)
<b>Ureteral bleeding</b>									
Prox. u.	URS	14 (100)	0			1	3	0.1	(-0.1; 0.3)
	m-URS	14 (100)	0			2	0	0.0	(0.0; 0.0)
Distal u.	URS	12 (85.7)	2 (14.3)			3	0	-0.1	(-0.3; 0.1)
	m-URS	14 (100)	0			4	0	-0.1	(-0.3; 0.1)
<b>MUSCLE LAYER</b>									
<b>Fibrosis</b>									
Prox. u.	URS	12 (85.7)	2 (14.3)			1	7.5	0.1	(-0.2; 0.4)
	m-URS	11 (78.6)	3 (21.4)			2	9	0.1	(-0.3; 0.4)
Distal u.	URS	10 (71.4)	4 (28.6)			3	10.5	0.0	(-0.3; 0.3)
	m-URS	10 (71.4)	4 (28.6)			4	10.5	-0.1	(-0.4; 0.3)

Wil.+ : Wilcoxon positive range statistic. C. Cliff's delta. 95% CI: 95% confidence interval for Cliff's delta. L: Legend, comparison between 1; Distal u. URS vs Prox. u. URS, 2; Distal u. m-URS vs Prox. u. m-URS, 3; Distal u. URS vs Distal u. m-URS, 4; Distal u. URS - Prox. u. Baseline URS vs Distal u. m-URS - Prox. u. m-URS, \*p<0.05, \*\*p<0.01



**Table 3. Evaluation of lamina propria damage according to procedure**

		Number of cases of damage						Effect size			
		0	1	2	3	4	5	L	Wil.+	C	95% CI
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)				
Prox. u.	URS	0	6 (42.9)	4 (28.6)	4 (28.6)	0	0	1	38.0	0.3	(-0.1; 0.7)
	m-URS	1 (7.1)	5 (35.7)	3 (21.4)	5 (35.7)	0	0	2	32.5	0.1	(-0.3; 0.5)
Distal u.	URS	0	2 (14.3)	7 (50.0)	1 (7.1)	3 (21.4)	1 (7.1)	3	22.5	0.1	(-0.3; 0.5)
	m-URS	1 (7.1)	3 (21.4)	5 (35.7)	5 (35.7)	0	0	4	37.0	-0.2	(-0.6; 0.2)

Wil.+ : Wilcoxon positive range statistic. C. Cliff's delta. 95% CI: 95% confidence interval for Cliff's delta. L: Legend, comparison between 1; Distal ureter URS vs Proximal ureter URS, 2; Distal ureter m-URS vs Proximal ureter m-URS, 3; Distal ureter URS vs Distal ureter m-URS, 4; Distal ureter URS - Proximal ureter. Baseline URS vs Distal ureter m-URS - Distal ureter. m-URS, \*p<0.05, \*\* p<0.01



Table 4. Immunohistochemical evaluation.

		Absent n (%)	Present in few n (%)	Present in most n (%)	L	Wil.+	Effect size C	95% CI
<b>EPITHELIUM</b>								
<b>Nucleus</b>								
Prox. u.	URS	2 (14.3)	5 (35.7)	7 (50.0)	1	0	-0.1	(-0.5; 0.3)
	m-URS	2 (14.3)	6 (42.9)	6 (42.9)	2	25	0.0	(-0.4; 0.4)
Distal u.	URS	2 (18.2)	5 (45.5)	4 (36.4)	3	3	0.1	(-0.3; 0.5)
	m-URS	1 (7.1)	7 (50.0)	6 (42.9)	4	6	0.2	(-0.2; 0.6)
<b>Cytoplasm</b>								
Prox. u.	URS	5 (35.7)	3 (21.4)	6 (42.9)	1	0*	-0.2	(-0.5; 0.2)
	m-URS	6 (42.9)	4 (28.6)	4 (28.6)	2	12	0.1	(-0.4; 0.5)
Distal u.	URS	6 (54.5)	2 (18.2)	3 (27.3)	3	10*	0.2	(-0.2; 0.5)
	m-URS	4 (28.6)	7 (50.0)	3 (21.4)	4	10*	0.4	(0.0; 0.7)
<b>LAMINA PROPRIA</b>								
<b>Cells</b>								
Prox. u.	URS	9 (64.3)	5 (35.7)	0	1	12	0.2	(-0.2; 0.5)
	m-URS	7 (50.0)	7 (50.0)	0	2	18	0.0	(-0.4; 0.3)
Distal u.	URS	7 (50.0)	6 (42.9)	1 (7.1)	3	6	-0.1	(-0.4; 0.3)
	m-URS	8 (57.1)	5 (35.7)	1 (7.1)	4	3	-0.2	(-0.5; 0.3)
<b>Substance</b>								
Prox. u.	URS	14 (100)	0	0	1			
	m-URS	14 (100)	0	0	2			
Distal u.	URS	14 (100)	0	0	3			
	m-URS	14 (100)	0	0	4			
<b>MUSCLE LAYER</b>								
<b>Nucleus</b>								
Prox. u.	URS	7 (50.0)	7 (50.0)	0	1	4	0.0	(-0.4; 0.4)
	m-URS	12 (85.7)	2 (18.2)	0	2	10	0.2	(-0.1; 0.5)
Distal u.	URS	8 (57.1)	4 (28.6)	2 (18.2)	3	5	0.0	(-0.4; 0.4)
	m-URS	9 (64.3)	2 (18.2)	3 (21.4)	4	2	0.2	(-0.1; 0.5)
<b>Cytoplasm</b>								
Prox. u.	URS	14 (100)	0	0	1			
	m-URS	14 (100)	0	0	2			
Distal u.	URS	14 (100)	0	0	3			
	m-URS	14 (100)	0	0	4			
<b>SEROSA</b>								
<b>Serosa</b>								
Prox. u.	URS	10 (71.4)	2 (18.2)	2 (18.2)	1	7.5	0.0	(-0.3; 0.3)
	m-URS	11 (78.6)	2 (18.2)	1 (7.1)	2	5	0.0	(-0.3; 0.3)
Distal u.	URS	10 (71.4)	2 (18.2)	2 (18.2)	3	2.5	-0.1	(-0.4; 0.3)
	m-URS	11 (78.6)	2 (18.2)	1 (7.1)	4	7.5	-0.1	(-0.4; 0.3)

Wil.+ : Wilcoxon positive range statistic. C. Cliff's delta. 95% CI: 95% confidence interval for Cliff's delta. L: Legend, comparison between 1; Distal u. URS vs Prox. u. URS, 2; Distal u. m-URS vs Prox. u. m-URS, 3; Distal u. URS vs Distal u. m-URS, 4; Distal u. URS - Prox. u. Baseline URS vs Distal u. m-URS - Prox. u. m-URS, \*p<0.05, \*\*p<0.01

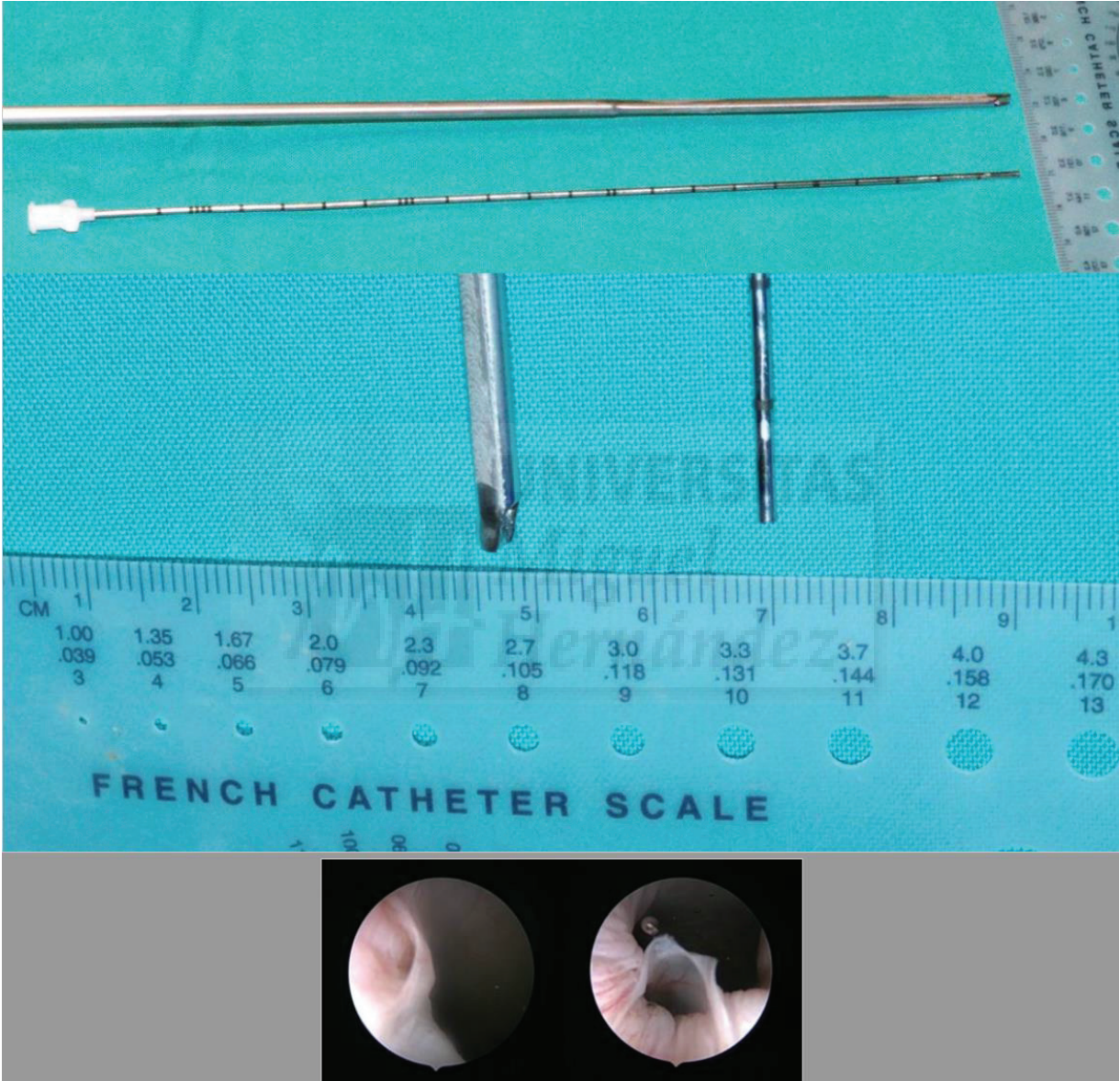
**Competing financial interests statement:**

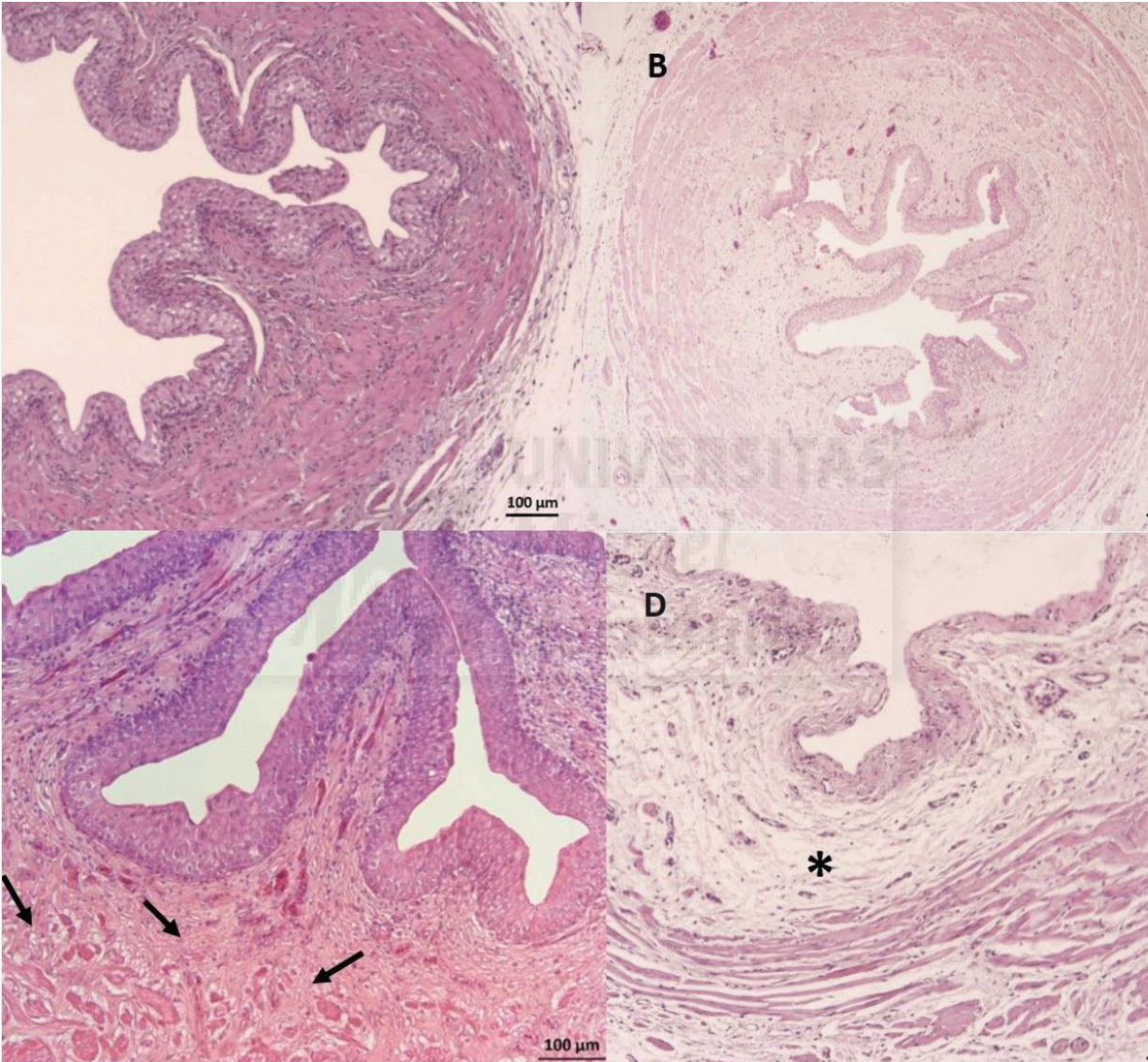
The authors received research funds from a public research institute (ISABIAL-FISABIO) and from Presurgy SL.

**Data availability statement:** All data are available upon request.

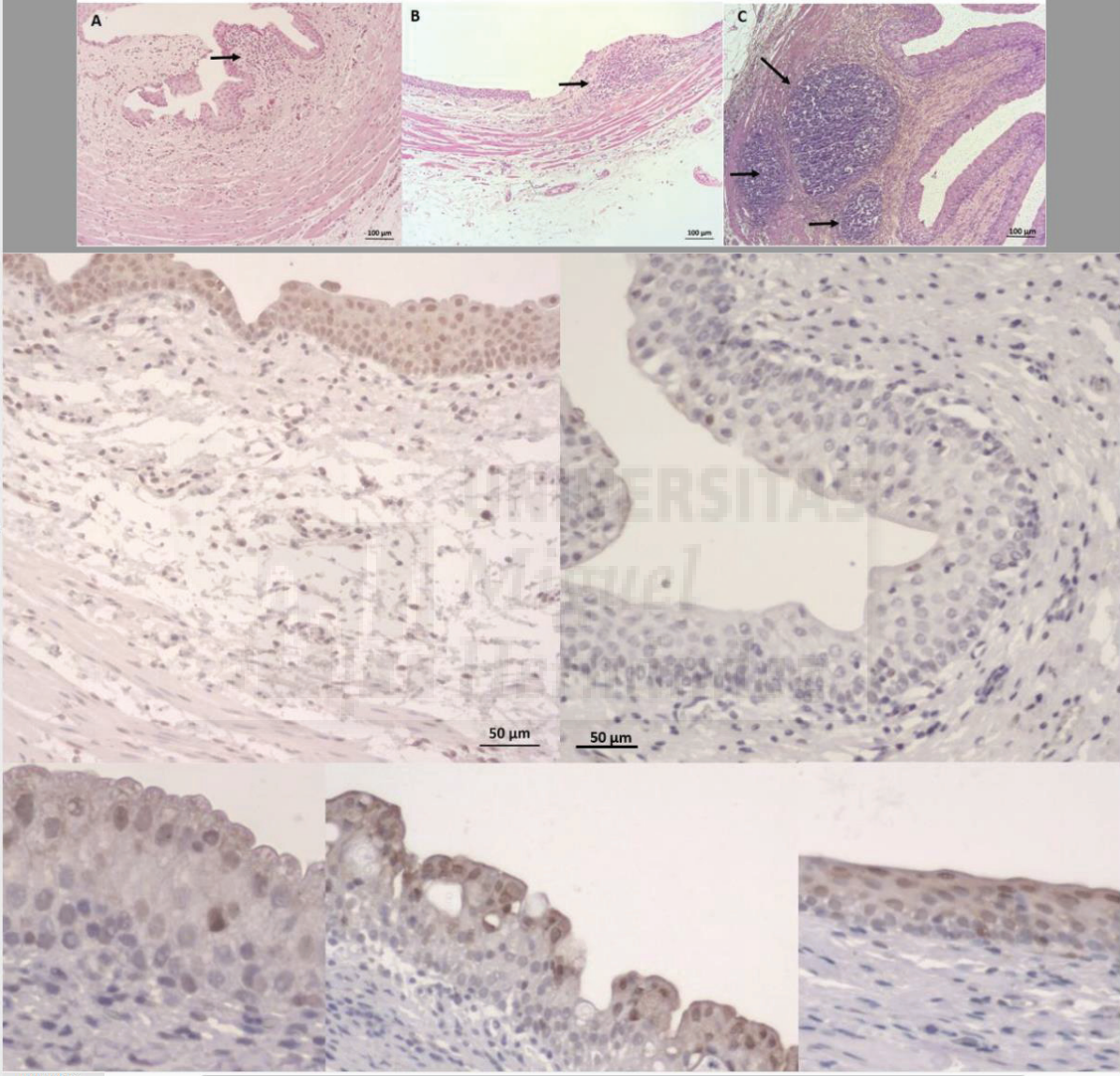


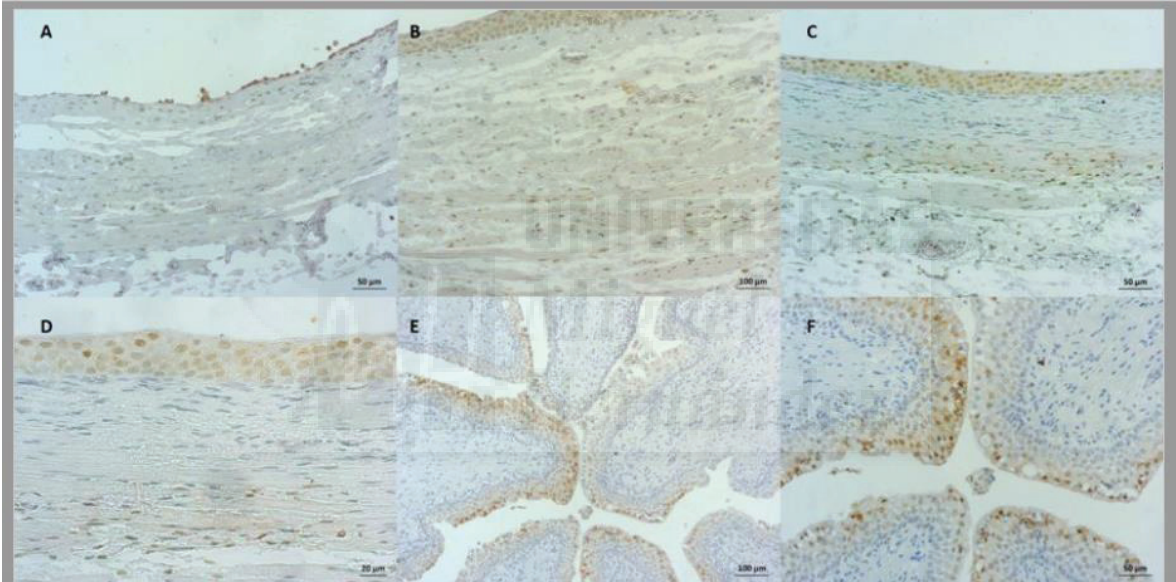












Anexo 5: Caballero-Romeu JP, Galán-Llopis JA, Soria F, et al. Micro-ureteroscopy vs. ureteroscopy: effects of miniaturization on renal vascularization and intrapelvic pressure. World J Urol. 2018;36(5):811-817. doi:10.1007/s00345-018-2205-y.

**Micro-ureteroscopy vs ureteroscopy: effects of miniaturization on renal vascularization and intrapelvic pressure**  
--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	WJUR-D-17-00915R1	
Full Title:	Micro-ureteroscopy vs ureteroscopy: effects of miniaturization on renal vascularization and intrapelvic pressure	
Article Type:	Original Article	
Keywords:	Ureteroscopy; Urolithiasis; Ureteral stones; Miniaturization; Model, Animal; Minimally Invasive Surgical Procedures	
Corresponding Author:	Juan-Pablo Caballero-Romeu, M.D. Alicante University General Hospital Alicante, Spain SPAIN	
Corresponding Author Secondary Information:		
Corresponding Author's Institution:	Alicante University General Hospital	
Corresponding Author's Secondary Institution:		
First Author:	Juan-Pablo Caballero-Romeu, M.D.	
First Author Secondary Information:		
Order of Authors:	Juan-Pablo Caballero-Romeu, M.D. Juan-Antonio Galán-Llopis, M.D., Ph.D. Federico Soria, Ph.D. Esther Morcillo-Martín, Ph.D. Pablo Caballero-Pérez, Ph.D. Julia-Estibaliz De la Cruz-Conty Alejandro Garcia-Seguí, M.D., Ph.D. Jesús Romero-Maroto, Prof.	
Order of Authors Secondary Information:		
Funding Information:	FISABIO	Not applicable
	Presurgy SL	Not applicable
Abstract:	<p>Purpose: Ureteroscopy (URS) is related to complications, as fever or post-operative urinary sepsis, due to high intrapelvic pressure (IPP) during the procedure. Micro-ureteroscopy (m-URS) aims to reduce morbidity by miniaturizing the instrument. The objective of this study is to compare IPP and changes in renal haemodynamics, while performing m-URS versus conventional URS.</p> <p>Methods: A porcine model involving 14 female pigs was used in this experimental study. Two surgeons performed 7 URS (8/9.8 Fr.), for 45 minutes, and 7 m-URS (4.85 Fr.), for 60 minutes, representing a total of 28 procedures in 14 animals. A catheter pressure transducer measured IPP every 5 minutes. Haemodynamic parameters were evaluated by Doppler ultrasound. The volume of irrigation fluid employed in each procedure was also measured.</p> <p>Results: The range of average pressures was 5.08 to 14.1 mmHg in the m-URS group and 6.08 to 20.64 mmHg in the URS (NS). Thirty mmHg of IPP were not reached in 90% of renal units examined with m URS, as compared to 65% of renal units in the URS group. Mean Peak Diastolic Velocity decreased from 15.93 to 15.22 cm/s (NS) in the URS group and from 19.26 to 12.87 cm/s in the m-URS group (<math>p &lt; 0.01</math>). Mean Resistive Index increased in both groups (<math>p &lt; 0.01</math>). Irrigation fluid volume used was</p>	



	<p>485 mL in the m-URS group and 1475 mL in the URS group (p &lt; 0.001).                  Conclusions:                  m-URS requires less saline irrigation volumes than conventional ureteroscopy and increases renal IPP to a lesser extent.</p>
<p><b>Response to Reviewers:</b></p>	<p><b>COMMENTS FOR THE AUTHOR:</b></p> <p>Reviewer #1: -do the authors typically use a 600 micron core laser fiber for URS? If so, this is likely secondary to the large diameter ureteroscope; typically we use small diameter scopes and fibers for ureteroscopy.</p> <p>Answer: We do employ a 600-micron core laser fiber for URS. Even the working channel of the "needlescope" is 4 Fr. We consider small diameter fibers can vibrate more than big diameter fibers during fragmentation or dusting. In any case we have to considerate the need of ancillary material and to keep a good irrigation flow.</p> <p>Reviewer #1: -another important limitation that should be included is the size of the standard ureteroscope used - 8/9.8Fr. This is quite a large scope and we have not uses scopes of this size for over 15 years. Smaller diameter ureteroscopes, such as the 7Fr Karl Storz semirigid ureteroscope and the Wolf "needlescope" (less than 5F at the tip) would likely result in lower pressures and are the standard scopes used in many institutions. Including this in the Discussion is important and future study evaluating the pressures observed with these scopes would be helpful</p> <p>Answer: We strongly agree with this comment, nevertheless some institutions still use an 8/9.8 Fr ureteroscope or even 8.5/9.5 Fr. Perhaps because of the long durability of ureteroscopes and/or economic reasons. One of the aims of our study was precisely that, to emphasize the importance of employing a small size ureteroscope. We included in the discussion the need of future studies evaluating the pressures observe when using smaller diameter ureteroscopes.</p> <p>Reviewer #1:-suggest including a photograph of both the standard URS scope and the m-URS scope; should also include a photo of the image that each of these scopes procedures so the readers can compare the quality</p> <p>Answer: As suggested by Reviewer #1, we included a photograph of both the standard URS scope and the m-URS scope. We also included a photograph demonstrating the endoscopic image of both scopes.</p> <p>Reviewer #3: Summary:                  In this study, the authors compared the impact of URS Vs micto URS on IPP and renal hemodynamics. In their analysis, the authors demonstrated that mURS use is associated with lower IPP compared to URS.                  I congratulate the authors for their effort. Several studies showed the correlation between IPP and post-op complications and pain score.[1] On the other hand, it's been shown in animal study that increase IPP was associated acute and chronic renal damage from scarring. [2]                  The necessity of performing intrarenal procedures with high efficacy and low short and long term complications in stone patients is exigent. Understanding the impact of Miniaturization of URS on IPP and renal vascularization may help in future innovation in the intrarenal surgery field. However, I encourage the authors to address the following comments.</p> <p>I- Methodology:                  Reviewer #3: A: Was the bladder drained during URS? If not, please add it to the limitation of the study.</p> <p>Answer: The bladder wasn't drained during the procedures. As recommended by the reviewer we included this comment in the corresponding section.</p> <p>II-Results:                  Reviewer #3:A: Table 1: Can you explain if the numbers are mean or median?                  Answer: As stated in the table, results are expressed as means: Mean Peak Systolic Velocity, Mean Peak Diastolic Velocity and Mean Arterial Flow.</p>

Reviewer #3: Can you calculate the change between the T0 & TE and compare the change between the two groups?

Answer: As suggested by Reviewer #3, we have calculated the change between the T0 and Te for the 4 measures and we have reported the statistical significance of the difference between URS and m-URS methods, parametric and non-parametric tests. We have changed Table 1.

Reviewer #3:B: Do you have an explanation that baseline MPSV is higher in the m-URS group compared to URS group?

Answer: To minimize the effect of previous procedure we decided to alternate the first sort of operation we did in each pig. These are experimental models but as stated by the literature, and described in the manuscript, there are some variations due to anesthetic causes or individual variations. Ultrasound measures were obtained without knowing the next procedure to be performed. We have no other explanations to it.

Reviewer #3:C: Please paraphrase the third paragraph in the result "The survival curve shows that at the end of the procedure, 30 mmHg of IPP were not reached in 90% of renal units examined with m-URS, as compared to 65% of renal units in the URS group (Figure 2)."

You can say that 10% of renal units examined with m-URS reached 30 mmHg of IPP during the examination compared to 65% of renal units in the URS group.

Answer: We followed the advice of Reviewer #3 and we modified the way of expressing the data.

III-Discussion:

Reviewer #3:-In the discussion, it is a praiseworthy to the clinical implications of your findings and recommendation for future research "assessing the feasibility and efficacy of stone fragmentation using m-URS"

Answer: We also add the need of future research in order to assess feasibility and efficacy of stone fragmentation using m-URS.

References:

1- Alsyouf M, Abourbih S, West B, Hodgson H, Baldwin DD. Elevated Renal Pelvic Pressures during Percutaneous Nephrolithotomy Risk Higher Postoperative Pain and Longer Hospital Stay. J Urol. 2017 Aug 12.

2. Schwalb DM, Eshghi M, Davidian M, Franco I. Morphological and physiological changes in the urinary tract associated with ureteral dilation and ureteropyeloscopy: an experimental study. J Urol. 1993 Jun;149(6):1576-85.

Answer: We included the second reference in the main document.

Manuscript

[Click here to download Manuscript Main document.docx](#)

[Click here to view linked References](#)

**Authors' names and affiliations:**

**I. Corresponding author:**

Name: Juan-Pablo Caballero-Romeu; MD.

Address: Tónico Sansano Mora, 14, 03293, Elche (Alicante). Spain.

Telephone number: +34.687.90.40.95

E-mail address: [juanpablocaballero@gmail.com](mailto:juanpablocaballero@gmail.com)

Affiliation: Urology Department, Vinalopó University Hospital, Alicante Institute for Health and Biomedical Research (ISABIAL – FISABIO Foundation), Alicante, Spain.

**Author:** Juan A. Galán-Llopis; MD, PhD.

Affiliation: Urology Department, Vinalopó University Hospital, Elche (Alicante), Spain.

Postal address: Carrer Tónico Sansano Mora, 14, 03293, Elche (Alicante), Spain.

Telephone number: +34.636.502.738

E-mail address: [jagalanllopis@gmail.com](mailto:jagalanllopis@gmail.com)

**Author:** Federico Soria; PhD.

Affiliation: Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Center, Endoscopy Unit, Cáceres, Spain

Postal address: Carretera N-521, km. 41,8. 10071, Cáceres, Spain.

Telephone number: +34.927.181.032

E-mail address: [fsoria@ccmijesususon.com](mailto:fsoria@ccmijesususon.com)

**Author:** Esther Morcillo-Martín; PhD.

Affiliation: Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Center, Endoscopy Unit, Cáceres, Spain

Postal address: Carretera N-521, km. 41,8. 10071, Cáceres, Spain.

Telephone number: +34.927.181.032

E-mail address: [emorcillo@ccmijesususon.com](mailto:emorcillo@ccmijesususon.com)

**Author:** Pablo Caballero-Pérez; PhD.

Affiliation: Community Nursing, Preventive Medicine and Public Health and History of Science Department, University of Alicante, Alicante, Spain.

Postal address: Carretera San Vicente del Raspeig, s/n, 03690 San Vicente del Raspeig, Alicante, Spain



Telephone number: +34.653.466.156

E-mail address: pablo.caballero@ua.es

**Author:** Julia E. De La Cruz-Conty

**Affiliation:** Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Center, Endoscopy Unit, Cáceres, Spain

**Postal address:** Carretera N-521, km. 41,8. 10071, Cáceres, Spain.

Telephone number: +34.927.181.032

E-mail address: jecruz@ccmijesususon.com

**Author:** Alejandro Garcia-Segui; MD, PhD.

**Affiliation:** Urology Department, Elche University General Hospital, Elche (Alicante), Spain.

**Postal address:** Camí de l'Almazara, 11, 03203, Elche (Alicante), Spain.

Telephone number: +34.675.582.861

E-mail address: agarciasegui@gmail.com

**Author:** Jesús Romero-Maroto; Prof.

**Affiliation:** Urology Department, San Juan University Clinic Hospital, Alicante, Spain. Miguel Hernández University, Alicante, Spain.

**Postal address:** Ctra. Nnal. 332, s/n, 03550, Sant Joan d'Alacant (Alicante), Spain.

Telephone number: +34.965.169.400

E-mail address: jromeroma@coma.es

**Keywords:** Ureteroscopy; Urolithiasis; Ureteral stones; Miniaturization; Model, Animal; Minimally Invasive Surgical Procedures

**Compliance with Ethical Standards:**

---

**Disclosure of potential conflicts of interest:** Authors received research funds from a public research institute (ISABIAL-FISABIO) and from Presurgy SL.

**Ethical Approval:** The experimental protocol received approval from the Ethics Committee on Animal Experimentation of the Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Center (Cáceres) SPAIN.

**Informed Consent:** Not applicable.



**Abstract:**

**Purpose:** Ureteroscopy (URS) is related to complications, as fever or post-operative urinary sepsis, due to high intrapelvic pressure (IPP) during the procedure. Micro-ureteroscopy (m-URS) aims to reduce morbidity by miniaturizing the instrument. The objective of this study is to compare IPP and changes in renal haemodynamics, while performing m-URS versus conventional URS.

**Methods:** A porcine model involving 14 female pigs was used in this experimental study. Two surgeons performed 7 URS (8/9.8 Fr.), for 45 minutes, and 7 m-URS (4.85 Fr.), for 60 minutes, representing a total of 28 procedures in 14 animals. A catheter pressure transducer measured IPP every 5 minutes. Haemodynamic parameters were evaluated by Doppler ultrasound. The volume of irrigation fluid employed in each procedure was also measured

**Results:** The range of average pressures was 5.08 to 14.1 mmHg in the m-URS group and 6.08 to 20.64 mmHg in the URS (NS). Thirty mmHg of IPP were not reached in 90% of renal units examined with m-URS, as compared to 65% of renal units in the URS group. Mean Peak Diastolic Velocity decreased from 15.93 to 15.22 cm/s (NS) in the URS group and from 19.26 to 12.87 cm/s in the m-URS group ( $p < 0.01$ ). Mean Resistive Index increased in both groups ( $p < 0.01$ ). Irrigation fluid volume used was 485 mL in the m-URS group and 1475 mL in the URS group ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions:**

m-URS requires less saline irrigation volumes than conventional ureteroscopy and increases renal IPP to a lesser extent.

### Introduction:

---

Ureteroscopy (URS) is a basic technique in the management of the upper urinary tract. Serious complications are infrequent [1] if we follow some basic principles such as, for example, not basketing stones without having a direct view of the stone, use of a ureteral catheter in patients with a high-risk of postoperative reno-ureteral colic, or avoiding an excessive rise in intrapelvic pressure (IPP) [1].

Different studies suggest a relationship between intrapelvic pressure during URS with the development of an infectious pathology [2] such as systemic inflammatory response syndrome (SIRS) or a severe postoperative sepsis [3]. Furthermore, the increase in the use of irrigation fluid during other endourological procedures has been linked to an increased probability of postoperative infectious complications. On the other hand, the variation of the pressure in the upper urinary tract may have effects on renal vascularisation [4], which can be evaluated by Doppler ultrasound of the kidney [5].

Micro-ureteroscopy (m-URS) consists of using the 4.85 Fr sheath of the micropercutaneous nephrolithotomy set (micro-PNL) by retrograde access to treat renal lithiasis in the distal ureter [6-9]. One of the aims of micro-ureteroscopy is to reduce tissue damage and to also reduce intrapelvic pressure [10], through the miniaturisation of the endoscopic material.

The main objective of this experimental study is to compare URS and micro-ureteroscopy in terms of their influence on IPP. With this premise, we performed a comparative study in a porcine model to determine the variations of IPP and changes in renal haemodynamics, while performing m-URS versus conventional URS.

### Materials and methods:

---

A porcine model involving 14 healthy female pigs (Large White race) weighing 30-35 kg was used in this experimental study. Two phases were established. The Institutional Ethics Committee for Animal Research approved the experimental protocol. The principles of laboratory animal care [11] were followed, as well as the current version of the European Union Laws on the protection of animals used for scientific purposes.

#### **Phase I: Animal model preparation**

The animals were subjected to inhaled general anesthesia. A pressure catheter connected to a transducer was placed via open surgery in the renal pelvis to measure IPP every five minutes.

Before starting the procedures, an intravenous pyelography (IVP), a B-mode ultrasonography study and a Doppler ultrasound were performed on each animal to rule out vascular, renal parenchyma, or urinary tract malformations.

**Phase II: Ureteroscopy / micro-ureteroscopy**

The experimental phase was carried out by two experienced endourologists. In each animal, a URS was performed in one ureter and a m-URS in the contralateral ureter. The side, on which each technique was performed, as well as the first technique to be performed, was alternated in each animal. Accordingly, each surgeon performed 7 URS and 7 m-URS, representing a total of 28 procedures in 14 animals.

In the URS group fourteen ureters were explored using an 8/9.8 Fr (R. Wolf, Germany) and 600 mm in length ureteroscope for 45 minutes, the size of the working channel being 5 Fr. An adaptor to prevent saline leak was fitted to the straight channel for the insertion of a straight-tipped 600  $\mu\text{m}$  laser fiber (Storz, Germany). In the URS group access to the ureteral orifice was carried out using a 0.035" hydrophilic safety guidewire. Where necessary, a second hydrophilic guide wire or ureteral dilation balloon catheter could be used to help accessing the ureter (Figure 1).

The m-URS system consisted of a sheath measuring 22.5 cm in length and 4.85 Fr width (Polydiagnost, Germany). The caliber is uniform over the entire length. The sheath in turn was fitted to a 3-port Luer-Lock adapter. The irrigation solution entered through one of the lateral arms of the adapter. The optics (120 degrees of vision and 10.000-pixel resolution) measuring 0.9 mm in diameter was inserted through the central channel. An adapter to prevent saline reflux was fitted to the third channel for the insertion of a straight-tipped 230  $\mu\text{m}$  laser fiber (Storz, Germany). Access to the orifice was carried out without any safety guidewire. In the m-URS group the operation time was 60 minutes (Figure 1).

The differences in endoscopic exploration time of each group correspond to the differences in surgery time observed in previous studies in human beings, comprising the first m-URS series [12]. The aim was to avoid a bias in favour of m-URS.

Following insertion of the ureteroscope, the distance from the tip of the endoscope to the external urethral orifice of the animal was kept fixed at 21 cm in all cases. In both groups exploration was carried out with a gravity irrigation system, placing a normal saline bag 70 cm above the level of the animal. Gentle and short movements were made in the craniocaudal direction with URS and m-URS equipment. In none of the two groups a bladder catheter was placed during the procedure.

The ultrasound study was blindly assessed using B-mode ultrasound, while the haemodynamic parameters (peak systolic velocity (PSV), peak diastolic velocity (PDV), resistive index (RI) and mean arterial flow (MAF)) were evaluated by Doppler ultrasound at the start and end of each procedure. The volume of irrigation fluid employed in each procedure was also measured.

**Statistical analysis:**



The Pearson linear correlations were calculated for all the variables between procedures. To study the possible differences between the two types of procedure, the difference in means was analysed using the Student's t-test for paired data. Due to the sample size, it was also contrasted to their equivalent non-parametric Wilcoxon test. Both analyses were carried out using the SPSS 15.0 software.

Effects sizes on IPP were calculated every 5 minutes during the procedure, upon completion and the mean IPP, in addition to the volume of saline employed. These effect sizes were calculated in their parametric form; Cohen's corrected by Hedges, and non-parametric; Cliff's delta, as well as their confidence intervals. Regardless of the statistical sign, an effect size is considered null below 0.2, small if it is less than 0.5, medium for less than 0.8 and large if greater than 0.8. The calculations were made using the "effsize" package in the R programming language [13].

To analyse the probability of reaching an IPP greater than 30 mmHg with these two methods, it was analysed using a Cox regression to obtain its Odds Ratio as well as its confidence interval. As a non-parametric measure, the Breslow, Log-Rank and Tarone-Ware tests were performed, since they collect different risk scenarios according to the moment. The Cox Regression and the test were carried out using the SPSS 15.0 software.

#### Results:

It was possible to complete 100% of the examinations in both groups. Dilatation of the ureteral orifices with a balloon dilation catheter was only necessary once in the URS group, due to the impossibility of accessing the ureter, even when 2 working guide wires had been passed. No safety wires or dilation balloon catheters were used for any of the m-URS group.

Mean IPP increased to a greater extent in renal units examined with URS than in those where m-URS was used. The range of average pressures in the m-URS group was [5.08 to 14.1] mmHg, while in the URS group it was [6.08 to 20.64] mmHg. The differences were statistically significant in the measurements made at minutes 5; 20; 25; 30 and 40 (Figure 2).

The survival curve shows that at the end of the procedure, 10% of renal units examined with m-URS reached 30 mmHg of IPP during the procedure, as compared to 35% of renal units in the URS group (Figure 3). The corresponding OR of reaching an IPP>30 at some point is 0.21, taking URS as the reference.

Findings in the ultrasound study are shown in Table 1. Mean PDV decreased in both groups, from 15.93 to 15.22 cm/s (NS) in the URS group and from 19.26 to 12.87 cm/s in the m-URS group ( $p < 0.01$ ). Mean RI increased in both groups, by 0.11 in the m-URS group ( $p < 0.01$ ) and by 0.06 in the URS group ( $p < 0.01$ ).

Irrigation fluid volume used was 485 mL in the m-URS group and 1475 mL in the URS group ( $p < 0.001$ ).



### Discussion:

---

Normal physiological IPP is less than 15 mmHg. Between 20 and 30 mmHg pyelotubular reflux is possible, and above 30 mmHg pyelovenous reflux is evident [14]. Schwalb et al. demonstrated that prolonged exposure to an IPP > 200 cm H<sub>2</sub>O may cause renal scarring [15].

An increase in intrapelvic pressure allows liquid to pass from the urinary tract towards the renal interstitium and the renal circulation [16]. Inflammatory mediators [17] or bacteria would thus be translocated [18]. Not surprisingly, fever and sepsis are some of the most common complications in the treatment of ureteral lithiasis. Thus, in 11,885 patients who had ureterorenoscopy, the clinical research office of the endourological society (CROES) identified fever as the most common postoperative complication, 1.8% of the total, while sepsis affected 0.3%. Furthermore, sepsis was the fourth most common reason for readmission in this study [19].

Michel et al. measured the intrapelvic pressure in an ex-vivo porcine model using a semi-rigid ureteroscope of 10.5 Fr. and gravity irrigation with the fluid at a height of 50 cm, the mean pressure reached was 40 cmH<sub>2</sub>O ± 3.3 cm H<sub>2</sub>O. In an in-vivo study, in a porcine model, using a ureteroscope of between 10.5 and 12 Fr. and irrigation at a height of 90 cm, the pressures registered were 88.4 mmHg ± 9.9 mmHg [20].

By contrast, in our study the m-URS allowed the intrapelvic pressure to be maintained within acceptable safety margins in 90% of cases. This lower pressure could be conditioned by two factors. Firstly, the reduced calibre of the m-URS sheath which facilitates drainage of the irrigation liquid. Secondly, when we use m-URS, the ureteral orifice is not occluded, which allows the irrigation fluid to pass from the ureter to the bladder (Figure 4).

The smaller diameter of the m-URS requires less distension of the ureteral lumen. During a conventional ureteroscopy, progress along the lumen of the ureter can be assisted by an occasional increase in the pressure of the irrigation fluid. By contrast clinical studies described how m-URS allows direct access to the ureteral orifice [7]. For this reason, many institutions are already employing 7 Fr. Or even 4.5/6.5 Fr. ureteroscopes.

The variations in intrapelvic pressure could have an impact on renal circulation at the haemodynamic level [21-24]. Claudon et al. showed that when an acute ureteral obstruction occurs and ureteral pressure rises, renal artery flow was reduced and the RI was increased [25]. In our study, the RI increased significantly in both groups. However, there were no differences between them. Furthermore, the change in the RI does not correlate with the record of the IPP of both groups.

In numerous endourological procedures, the volume of irrigation fluid is related to an increase in complications [26,27]. In one study, the absorption of irrigation liquid during an URS, with an URS 6.9/7.5 Fr., oscillated between 4 and 137 ml [28]. Conversely, in another study in patients who underwent RIRS, using a ureteral access sheath, the absorption of liquid was from 20-573 ml [29].



Thus, Zhong et al. [3] demonstrated that a higher irrigation flow rate and higher total volume of irrigation fluid used increased the probability of SIRS related to RIRS. In our study, the m-URS consumed significantly lower amounts of physiological saline than conventional URS.

The weaknesses of our study are related to the limited sensitivity and specificity of the Doppler ultrasound to detect possible alterations to renal haemodynamics [23]. Additionally, by using the same animals for both techniques, we cannot determine renal blood markers, vasoactive agents, because we work on both kidneys. However, performing both techniques in the same animals improves the comparability of the procedures with a smaller number of individuals, and this is a favourable aspect of the study from the ethical point of view. Finally, as a study in which we used both nephroureteral units and in which acute changes are identified, some signs related with URS could not be evinced, such as fever or postoperative infection.

Future studies are needed to evaluate and compare the pressures and renal haemodynamics when employing new small diameter ureteroscopes and m-URS. Moreover, we also need more [7,12] comparative studies to evaluate the feasibility and efficacy of stone fragmentation employing small diameter ureteroscopes and m-URS.

#### Conclusions:

Micro-ureteroscopy requires less saline irrigation volumes than conventional ureteroscopy and increases renal intrapelvic pressure to a lesser extent in a pig model.

Acknowledgments: none

Disclosures: authors received research funds from the Institute for Health and Biomedical Research (ISABIAL – FISABIO Foundation), Alicante, Spain and from Presurgy S.L. (Madrid, Spain).

Authors' contribution to the manuscript

JP Caballero-Romeu: Project development, Data Collection, Manuscript Writing

JA Galán-Llopis: Project development, Data Collection, Manuscript Writing

F Soria: Project development, Data Collection, Manuscript Writing

E. Morcillo-Martín: Data Collection

P Caballero-Pérez: Data Analysis

JE De La Cruz-Conty: Data Collection

A Garcia-Segui: Manuscript writing

J Romero-Maroto: Manuscript writing

References:

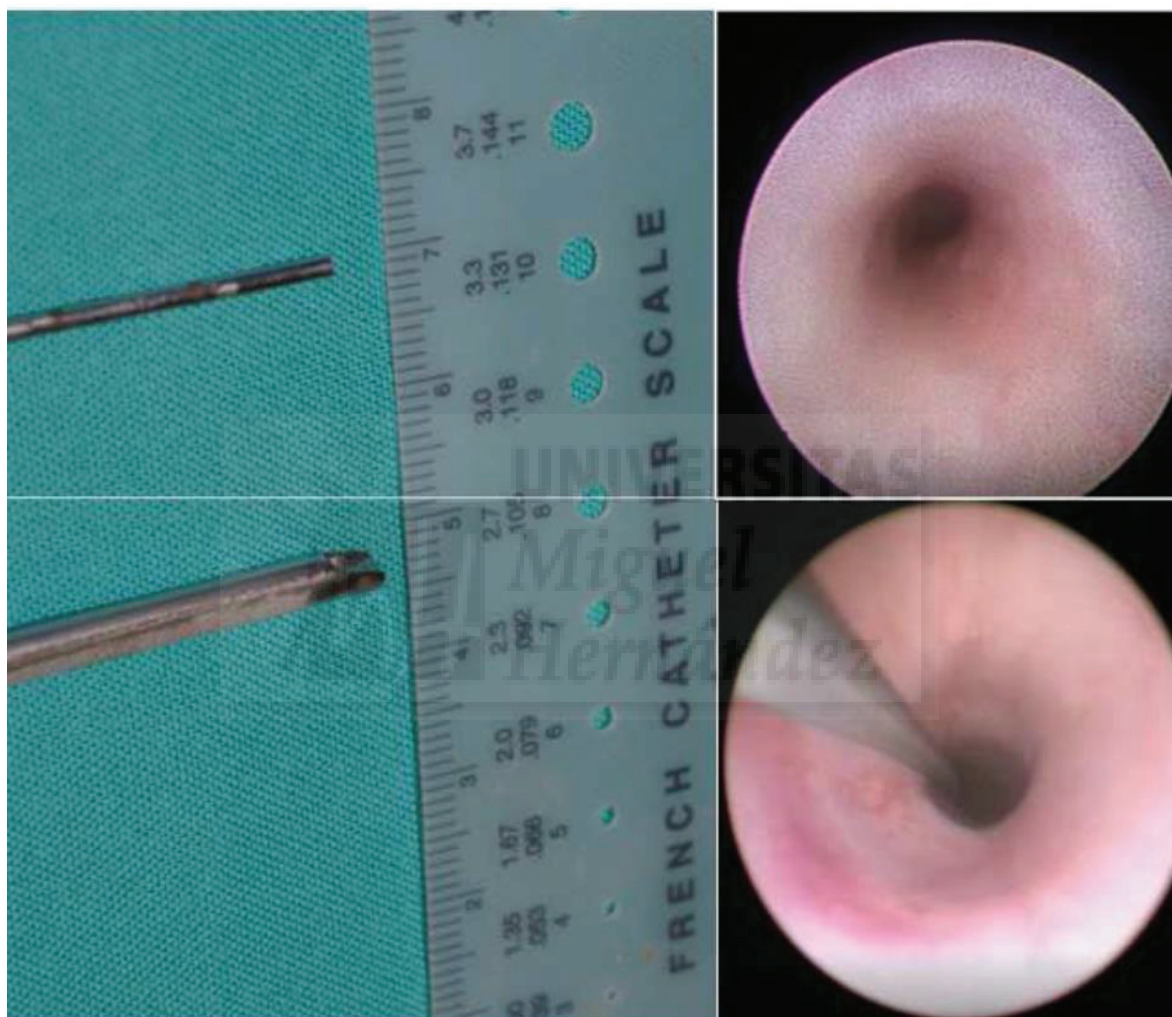
1. Türk C, Petřík A, Sarica K, et al. EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. *Eur Urol.* 2016; 69:475-82.
2. Boccafoschi C, Lugnani F. Intra-renal reflux. *Urol Res.* 1985; 13:253-8.
3. Zhong W, Leto G, Wang L, Zeng G. Systemic inflammatory response syndrome after flexible ureteroscopic lithotripsy: a study of risk factors. *J Endourol.* 2015;29:25-8.
4. Platt JF. Duplex Doppler evaluation of native kidney dysfunction: Obstructive and nonobstructive disease. *AJR Am J Roentgenol.* 1992; 158:1035-42
5. Soria Gálvez F, Delgado Márquez MI, Rioja Sanz LA, et al. [Usefulness of renal resistive index in the diagnosis and evolution of the obstructive uropathy. Experimental study]. *ActasUrol Esp.* 2007; 31:38-42.
6. Caballero JP, Galán JA, Verges A, Amorós A, Garcia-Segui A. Micro-ureteroscopy: Initial experience in the endoscopic treatment of pelvic ureteral lithiasis. *Actas Urol Esp.* 2015; 39:327-31.
7. Caballero-Romeu JP, Galán-Llopis JA, Pérez-Fentes D, et al. Assessment of the effectiveness, safety, and reproducibility of micro-ureteroscopy in the treatment of distal ureteral stones in women: a multicenter prospective study. *J Endourol.* 2016; 30:1185-1193.

8. Caballero-Romeu JP, Budia-Alba A, Galán-Llopis JA, et al. Microureteroscopy in children: two first cases. *J Endourol Case Rep.* 2016; 2:44-7.
9. Utanğaç MM, Sancaktutar AA, Tepeler A. Micro-ureteroscopy for the treatment of distal ureteral calculi in children. *J Pediatr Surg.* 2017; 52:512-516
10. Caballero-Romeu JP, Galán-Llopis JA. MicroURS. Is it a technique to stay? *Arch Esp Urol.* 2017; 70:134-140.
11. Garber JC, Barbee WB, Bielitzki JT, et al. "Guide for the care and use of laboratory animals 8th edition." National Institutes of health. U.S. Department of health and Human Services, 2011. Web. 08 July 2017.
12. Caballero-Romeu J, Galán-Llopis J, Pérez-Seoane H, et al. MP22-06 PELVIC URETERAL STONES IN WOMEN: MICROURETEROSCOPY REDUCES THE NEED FOR URETERAL STENTING COMPARED TO CONVENTIONAL URETEROSCOPY. *The Journal of Urology.* 2016;195: e255.
13. Torchiano, M. Package "effsize" March 2017, [online]. Available from URL: <https://cran.r-project.org/web/packages/effsize/effsize.pdf>. Accessed 2017 Feb 10
14. Osther PJ, Pedersen KV, Lildal SK, et al. Pathophysiological aspects of ureterorenoscopic management of upper urinary tract calculi. *Curr Opin Urol.* 2016; 26: 63-9.
15. Schwalb DM, Eshghi M, Davidian M, Franco I. Morphological and physiological changes in the urinary tract associated with ureteral dilation and ureteropyeloscopy: an experimental study. *J Urol.* 1993; 149: 1576-85.
16. Stenberg A, Bohman SO, Morsing P, et al. Back-leak of pelvic urine to the bloodstream. *Acta Physiol Scand.* 1988; 134:223-34.
17. Troxel SA, Low RK. Renal intrapelvic pressure during percutaneous Nephrolithotomy and its correlation with the development of postoperative fever. *J Urol.* 2002; 168:1348-51.
18. Gonen M, Turan H, Ozturk B, Ozkardes H. Factors affecting fever following percutaneous Nephrolithotomy: a prospective clinical study. *J Endourol.* 2008; 22:2135-8.
19. de la Rosette J, Denstedt J, Geavlete P, et al. The clinical research office of the endourological society ureteroscopy global study: indications, complications, and outcomes in 11,885 patients. *J Endourol.* 2014; 28:131-9.
20. Schwalb DM, Eshghi M, Davidian M, Franco I. Morphological and physiological changes in the urinary tract associated with ureteral dilation and ureteropyeloscopy: an experimental study. *J Urol.* 1993; 149:1576-85.
21. Jung H, Osther PJ. Intraluminal pressure profiles during flexible ureterorenoscopy. *Springerplus.* 2015; 24:373.
22. Platt JF, Rubin JM, Ellis JH. Distinction between obstructive and non-obstructive pyelocaliectasis with duplex Doppler sonography. *Am J Roentgenol.* 1989; 153:997-1000.
23. Rawashdeh YF, Horlyck A, Mortensen J, et al. Resistive index: an experimental study of acute complete unilateral ureteral obstruction. *Invest Radiol.* 2003; 38:153-8.
24. Ulrich JC, York JP, Koff SA. The renal vascular response to acutely elevated intrapelvic pressure: resistive index measurements in experimental urinary obstruction. *J Urol.* 1995; 154:1202-4.

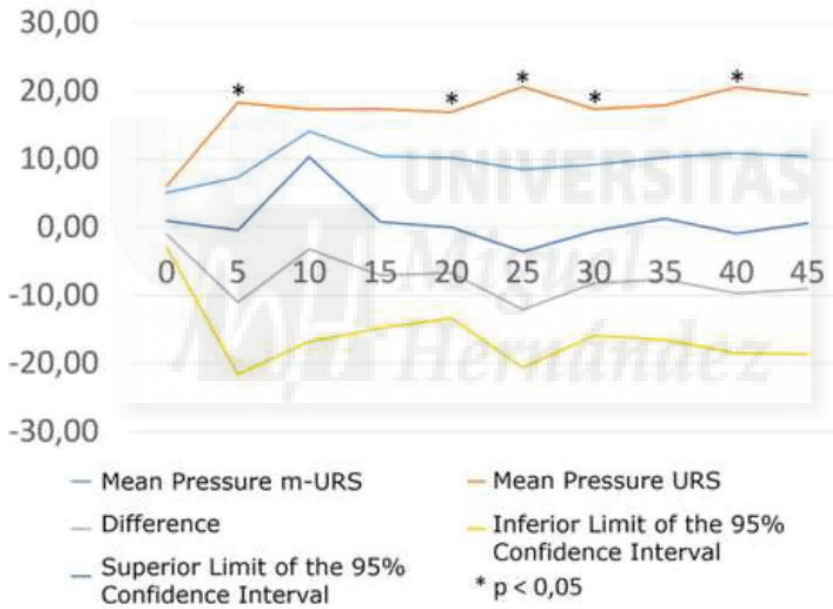
25. Claudon M, Barnewolt CE, Taylor GA, et al. Renal blood flow in pigs: changes depicted with contrast-enhanced harmonic US imaging during acute urinary obstruction. *Radiology*. 1999; 212:725-31.
26. Hahn RG. Fluid absorption in endoscopic surgery. *Br J Anaesth*. 2006; 96:8-20.
27. Zhong W, Zeng G, Wu K, et al. Does a smaller tract in percutaneous nephrolithotomy contribute to high renal pelvic pressure and postoperative fever? *J Endourol*. 2008; 22:2147-51.
28. Cybulski P, Honey RJ, Pace K. Fluid absorption during ureterorenoscopy. *J Endourol*. 2004; 18:739-42.
29. Guzelburc V, Balasar M, Colakogullari M, et al. Comparison of absorbed irrigation fluid volumes during retrograde intrarenal surgery and percutaneous nephrolithotomy for the treatment of kidney stones larger than 2 cm. *Springerplus*. 2016; 5:1707.

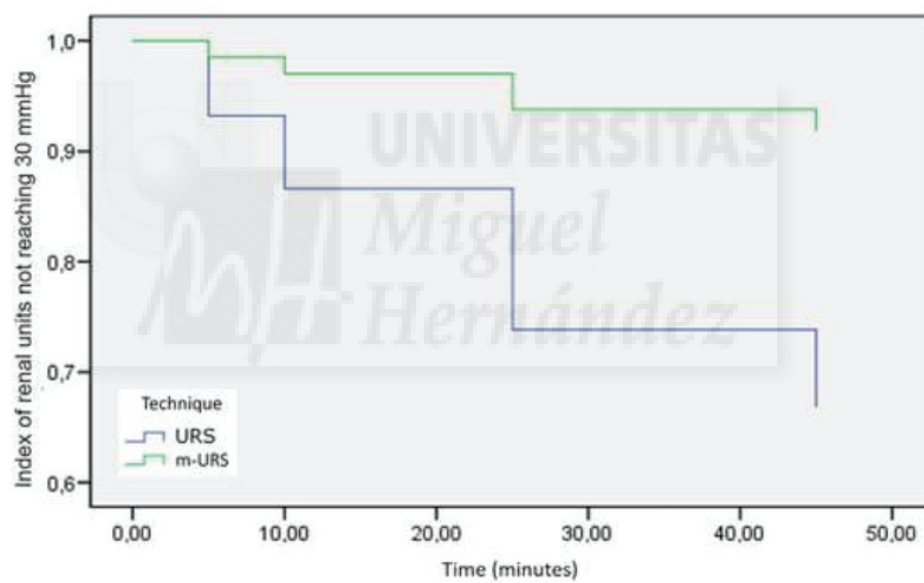






[Click here to download Fig](#)



[CLICK HERE TO DOWNLOAD FIG.](#)

[Click here to download Fig.](#)

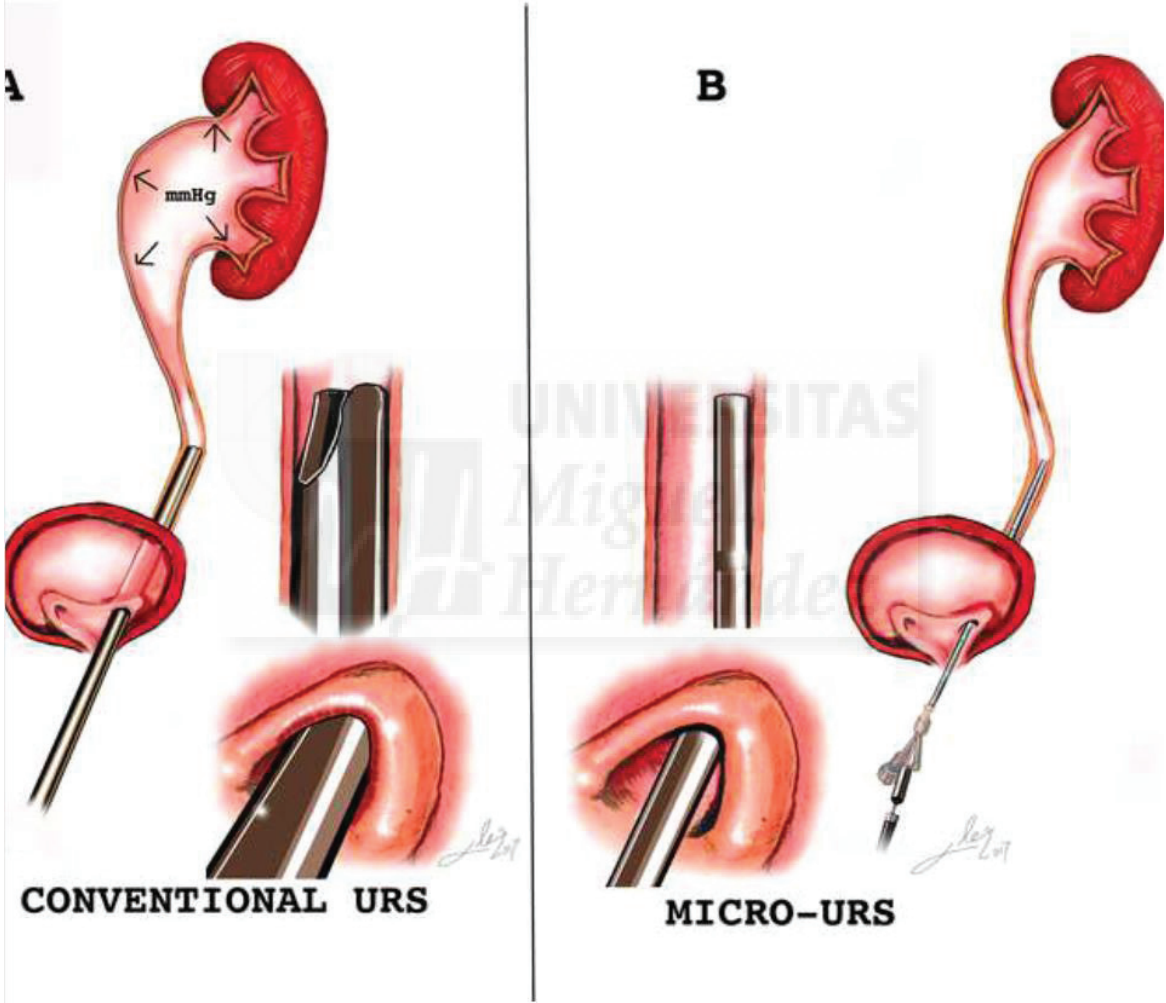




Table 1

[Click here to download Table Table 1.docx](#)

Table 1: Findings in the Ultrasound Study

		m-URS	URS	Sig. T-St. (Z. Wil)
<b>Mean Peak Systolic Velocity</b> (cm/s)	T <sub>0</sub>	37.88	31.33	0.07 (0.11)
	T <sub>e</sub>	33.33	35.45	0.54 (0.44)
	Sig. T-Std (Z. Wil.)	0.12 (0.12)	0.28 (0.35)	0.20 (0.37)
<b>Mean Peak Diastolic Velocity</b> (cm/s)	T <sub>0</sub>	19.26	15.93	0.08 (0.11)
	T <sub>e</sub>	12.87	15.22	0.14 (0.23)
	Sig. T-Std (Z. Wil.)	0.01 (0.01)	0.20 (0.13)	*0.08 (0.11)
<b>Mean Renal Resistive Index</b>	T <sub>0</sub>	0.49	0.52	0.18 (0.22)
	T <sub>e</sub>	0.60	0.59	0.34 (0.31)
	Sig. T-Std (Z. Wil.)	<0.01 (0.01)	<0.01 (0.01)	*0.21 (0.23)
<b>Mean Arterial Flow</b>	T <sub>0</sub>	161.17	164.03	0.94 (0.88)
	T <sub>e</sub>	123.29	157.44	0.58 (0.95)
	Sig. T-Std (Z. Wil.)	0.25 (0.25)	0.68 (0.21)	*0.38 (0.95)

T<sub>0</sub>: measure at the beginning of the procedureT<sub>e</sub>: measure at the end of the procedure\*Difference between m-URS and URS about changes from T<sub>0</sub> to T<sub>e</sub>



