Arch. Esp. de Urol., 54, 9 (875-883), 2001

Glicosaminoglicanos urinarios tras litotricia extracorpórea por ondas de choque en pacientes con litiasis renal.

FRANCISCO J. PÉREZ-BLANCO[1], MIGUEL ARRABAL MARTÍN, CAROLINA OCETE MARTÍN, JUAN JOSÉ ARIAS PUERTA[1], JUAN GARCÍA-VALDECASAS BERNAL[1], ANTONIO RODRÍGUEZ CUARTERO[1] Y ARMANDO ZULUAGA GÓMEZ.

Servicios de Urología y Medicina Interna[1]. Hospital Clínico San Cecilio. Granada. España.

Resumen.- *OBJETIVOS: La litotricia extracorpórea por ondas de choque (LEOC) es una técnica terapéutica que no está exenta de efectos adversos. Se han descrito alteraciones sobre el riñón que se advierten por exploraciones complementarias aunque sabemos que en la mayoría de los casos hay lesiones mínimas, que se recuperan en pocos días y que no dan manifestaciones clínicas, ni se evidencian en la ecografía. Por este motivo estudiamos un marcador de daño renal como es la excreción urinaria de glucosaminoglicanos (GAG) en pacientes con litiasis renal, antes, inmediatamente después y 30 días pasada la LEOC. La novedad del trabajo radica en que hemos clasificado a los pacientes con litiasis según el grado de función renal previo a la litotricia, ya que sabemos que el cuadro obstructivo por litiasis ya está provocando cierto grado de lesión renal.*

MÉTODOS: La cuantificación de GAG se realizó en orina por el método colorimétrico descrito por Pennock.

RESULTADOS: Respecto a los controles sanos la eliminación por orina de GAG es menor en los pacientes con litiasis renal y función renal conservada. Cuando existe insificiencia renal estos valores están elevados como consecuencia de la nefropatía obstructiva ocasionada por los cálculos.

Hemos observado como tras la LEOC se produce un importante ascenso en la excreción urinaria de GAG, tanto en el grupo de pacientes con litiasis renal y función renal conservada como en el grupo con litiasis e insuficiencia renal. A los 30 días postlitotricia los valores de GAG vuelven a los niveles que el paciente tenía antes de la prueba.

CONCLUSIONES: La cuantificación en orina de GAG es un buen método bioquímico que nos ayuda a evaluar el daño parenquimatoso renal ocasionado por la LEOC.

Palabras clave: *Litiasis renal. Litotricia extracorpórea por ondas de choque. Glucosaminoglicanos.*

Summary.- *OBJECTIVE: Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) is a technique that is not free of adverse effects. Renal changes detected during complementary exploratory procedures have been described, although these are minimal, resolve within a few days, do not present clinical manifestations and are not detected on ultrasound in most of the cases. For this reason, we studied a marker for renal injury, the urinary excretion of glycosaminoglycans (GAG) in patients with renal calculi, before, immediately after and 30 days following ESWL. The novelty of the study lies in that we have classified the patients with calculi according to the degree of renal function before ESWL, since it is recognized that the obstructive features of lithiasis can cause some degree of renal impairment.*

METHODS: Urinary GAG was quantified according to the colorimetric method described by Pennock.

RESULTS: Urinary GAG levels were found to be lower in patients with renal calculi and preserved renal function than in healthy control subjects. In the presence of renal

Correspondencia
F.J. Pérez-Blanco
Apartado de Correos 752
18080 Granada.
España.

failure, these levels are elevated due to the obstructive nephropathy caused by calculi. Urinary GAG significantly increased post-ESWL in patients with renal lithiasis and preserved renal function or renal failure. At 30 days post-ESWL, GAG returned to pre-test levels.

CONCLUSIONS: Quantification of urinary GAG is a useful biochemical method in the evaluation of renal parenchymal injury produced by ESWL.

Keywords: *Renal calculi. Extracorporeal shock wave lithotripsy. Glycosaminoglycans.*

INTRODUCCIÓN

Según estudios recientes, existen en España más de millón y medio de pacientes con enfermedad litiásica renal, a los que se añaden, cada año, más de cien mil casos nuevos. Tres cuartas partes de ellos expulsarán el cálculo de forma espontánea o con tratamiento médico; el 25% restante necesitarán un tratamiento instrumental como la litotricia extracorpórea o la cirugía, tanto abierta como endoscópica (1). En U.S.A., en 1993, fue la responsable del 0,9% de los ingresos hospitalarios (2), siendo la estancia media de tres días, con un coste económico de casi dos millones de dólares.

Desde los comienzos de la litotricia extracorpórea por ondas de choque (LEOC), hace ya casi 30 años, los avances han sido importantes; su indicación cada vez más precisa la ha convertido en el tratamiento más utilizado en el mundo. Con los litotriptores de última generación la fragmentación de los cálculos se hace de forma menos agresiva y, por lo tanto, con menos efectos secundarios (3). Las condiciones que debe reunir la LEOC para que sea efectiva van a depender de la intensidad de la onda de choque, de una localización lo más exacta posible del foco y de la vehiculación de la onda (4).

El 80-90% de los enfermos tratados con LEOC no precisan ningún tipo de medida adicional para eliminar los cálculos. No obstante, un pequeño número de pacientes (6-10%) requieren un segundo tratamiento de los fragmentos residuales de mayor tamaño. Un 10-15% de los pacientes precisan algún tipo de intervención además de la LEOC, para la eliminación de restos de cálculos retenidos, como la endoscopia convencional (para fragmentos ureterales) o intervención percutánea (para fragmentos intrarrenales). Un número muy reducido que no supera el 1% precisan de litotricia abierta. En la mayor parte de los pacientes las partículas de desintegración de los cálculos son expulsadas en un periodo de 2-4 semanas después del tratamiento.

Las complicaciones que se han descrito tras la litotricia están, en relación con la eliminación de fragmentos o con el efecto de las ondas de choque. Dentro de las primeras, las más frecuentes son los cólicos renoureterales o la obstrucción ureteral (5, 6) que en ocasiones van seguidas de infección urinaria e incluso de sepsis de origen urológico (7), ya que las ondas de choque crean una lesión tisular local que favorece el paso de las bacterias a la circulación (8). Sobre el organismo las ondas de choque no están exentas de efectos secundarios. Inmediatamente después de la LEOC es habitual observar hematuria procedente del epitelio urotelial como consecuencia de la rotura del cálculo o cuando los fragmentos se eliminan (9). La piel, el tejido celular subcutáneo y la masa muscular también se afectan y los pacientes nos describen dolor en la zona (7) y elevaciones séricas de la CK (10).

En las exploraciones complementarias realizadas después de la LEOC se ha objetivado un aumento del tamaño del riñón, como consecuencia del edema (11), pero también hay que descartar un hematoma renal (12). Las colecciones hemáticas en grasa perirrenal o zona retroperitoneal son excepcionales (13). El hematoma subcapsular es frecuente, sobre todo con los litotriptores antiguos y la mayoría de las veces pasa desapercibido, ya que su clínica es mínima y se reabsorbe espontáneamente (14).

Las lesiones en el parénquima renal después de la LEOC son un hecho demostrado ampliamente de forma experimental (15, 16). Desde los estudios de RIGATTI (17) se han evidenciado a nivel del parénquima renal, edema, extravasación de sangre y orina en el espacio intersticial, bloqueo tubular con hemorragias, gran destrucción endotelial y formación parcial de trombos. Por microscopía electrónica se detectan anomalías del endotelio y epitelio glomerular con acúmulo de hemosiderina en las células tubulares y pequeñas áreas de fibrosis en la zona cortico-medular e intersticio cortical (18). Sin embargo, otros autores (19, 20) defienden que los cambios ocasionados por la LEOC en el parénquima renal son mínimos e imperceptibles desde el punto de vista clínico. La incidencia

de hematoma renal oscila entre el 0,6 y el 1% (12, 21), la del hematoma perirrenal, por estudios ecográficos del 0,5% (22). Según la presencia de estas lesiones y otras asociadas NEISIUS y cols (23). han clasificado las lesiones renales postlitotricia extracorpórea por ondas de choque en tres grados. En el grado I hay hemorragias en el parénquima renal; en el grado II se describe un hematoma subcapsular, sangre en pelvis renal y necrosis papilar; en el grado III el hematoma es perirrenal con ruptura de la cápsula renal. Como consecuencia de la hemorragia parenquimatosa renal, pueden quedar secuelas permanentes e irreversibles como la fibrosis, que se va a evidenciar desde el punto de vista clínico con clínica de hipertensión arterial, aunque esta consecuencia está en entredicho (24).

Un hecho importante que hay que tener en cuenta en los pacientes con litiasis renal que van a ser sometidos a LEOC, es que previamente el riñón de éstos tiene cierto grado de nefropatía obstructiva. Para preservar la función renal se ponen en marcha diferentes mecanismos compensatorios. El incremento inicial y progresivo de la presión piélica al inicio de la obstrucción tiende a igualar la presión eficaz de filtración glomerular de tal manera que llegamos a una circunstancia que denominamos "riñón inhibido", en el que transitoriamente cesa la filtración glomerular. Este momento evolutivo se correlaciona con las fases de mejoría transitoria que se observan en algunos episodios de cólico nefrítico, y cuya trascendencia en la práctica explica hallazgos como por ejemplo, ecografías prácticamente normales o con leves dilataciones en exploraciones realizadas de urgencia.

Esta fase inicial es transitoria y el riñón incrementa su flujo plasmático por vasodilatación, influida por diversos mediadores como las prostagladinas y las cininas, de tal manera que se reanuda la filtración glomerular y, en consecuencia, se produce un nuevo incremento de la presión pielocalicial y ureteral, que debe compensarse con dilatación de la vía excretora, disminución del tono y contractilidad de la vía urinaria, aumento de la reabsorción tubular de sodio y agua; todo ello acompañado de una disminución de la filtración glomerular por vasoconstricción arterial mediada por la acción del tromboxano A_2 (25). Por razones hemodinámicas esta disminución de la filtración glomerular no ocurre por igual en toda la población de nefronas, comprobándose que es más intenso en la parte interna del cortex renal y en la médula (26). Si no cesa el obstáculo, la tasa de filtración glomerular alcanzada en esta fase de uropatía obstructiva disminuye de forma progresiva, pero se mantiene a expensas de los reflujos pielolinfáticos, pielovenoso y extravasación urinaria al espacio perirrenal.

Finalmente, si no existe desobstrucción, se produce una destrucción funcional progresiva del número de nefronas, atrofia medular con disminución del flujo y del calibre de la arteria renal, lesiones ya de carácter irreversible (27).

Los cálculos más frecuentes son los de oxalato cálcico (28) y se producen por supersaturación de la orina, junto con la falta de acción de determinados factores inhibidores de la precipitación, tanto inorgánicos como orgánicos (29-31). Dentro de estos últimos los más importantes son las macromoléculas, especialmente los glucosaminoglicanos (GAG), cuyo papel ha sido ampliamente estudiado en la génesis de la urolitiasis (32, 33), pero no es tan conocido su comportamiento cuando el paciente con litiasis presenta una nefropatía obstructiva. En ese momento se ponen en marcha diversos mecanismos de preservación renal, pese a los cuales, si no se corrige la obstrucción, se producirá de forma inevitable una alteración de la función renal.

Los GAG son componentes fundamentales de la membrana basal glomerular y del mesangio, estructuras que intervienen en el mantenimiento de la función glomerular en las primeras fases de la nefropatía obstructiva (34). Cuando el deterioro de la función renal es grande, se produce una desestructuración de los elementos fundamentales del glomérulo, apareciendo un aumento de la excreción urinaria de GAG (35).

Se han descrito alteraciones en la excreción urinaria de GAG tras la LEOC como consecuencia del daño renal ocasionado por las ondas de choque (36, 37), pero no existen trabajos en los que previamente se evalúen las alteraciones renales como consecuencia de la nefropatía obstructiva.

Nos proponemos comprobar el comportamiento de la excreción urinaria de GAG en pacientes con litiasis sometidos a LEOC y que se han agrupado atendiendo al grado de función renal antes de realizar la actuación terapéutica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudiamos un total de 169 personas distribuidas de la siguiente forma: 40 sujetos sanos tomados como control de edades comprendidas entre 19 y 82 años de

los que 20 eran hombres y 20 mujeres. 129 enfermos diagnosticados de litiasis renal, dividiéndolos atendiendo al estado de la función renal (por las determinaciones bioquímicas) en enfermos con litiasis renal conservada, 90 pacientes, cuyas edades oscilaron entre 31 y 67 años de los que 40 eran hombres y 50 mujeres y 39 pacientes con alteración de la función renal de edades comprendidas entre 35 y 84 años, de los que 21 eran hombres y 18 mujeres.

Fueron incluidos en el estudio aquellos pacientes diagnosticados de litiasis renal cálcica, que posteriormente fueron sometidos a litotricia extracorpórea por ondas de choque. Esta se realizó con equipo Lithostar Siemens, recibiendo los enfermos un número de ondas que osciló entre 4500 y 6000, con una intensidad de 16±2 Kvoltios.

Se descartaron todos aquellos pacientes que tenían antecedentes de nefropatía parenquimatosa, infección urinaria o hipertensión arterial grave, así como los que estaban en tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, aminoglucósidos o inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina, además de los pacientes en los que estaba contraindicada la LEOC.

La determinación cuantitativa de GAG en orina se basa en la medición de los restos de ácido hexourónico, que se encuentra presente de una u otra forma en todos los glucosaminoglicanos. Nosotros utilizamos el método colorométrico con cetil-piridinilo-cloruro, descrito por PENNOCK (38).

Se realizó estudio estadístico descriptivo para los diferentes grupos. Comprobamos la normalidad de las distintas variables cuantitativas mediante el test de

TABLA I

RESULTADOS DE LOS DATOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO EN LOS DIFERENTES GRUPOS

	CONTROLES SANOS	LITISIS RENAL	
		FUNCION RENAL CONSERVADA	INSUFICIENCIA RENAL
Nº CASOS	40	90	39
EDAD (años)	44.2 ± 19.0	45.7 ± 10.2	61.6 ± 10.7 [1,2]
CREATININA SERICA (µmol/l)	71.9 ± 10.8	76.8 ± 10.7	104.2 ± 11.0 [1,2]
Ac URICO SERICO (µmol/l)	251.3 ± 69.9	272.8 ± 75.9	374.7 ± 123.5 [1,2]
ACLARAMIENTO CREATININA (ml/min)	115.9 ± 17.4	92.6 ± 18.7	52.6 ± 6.9 [1,2]
CREATININA URINARIA (mmol/dia)	12.1 ± 3.3	11.7 ± 4.0	16.8 ± 12.9 [1,2]
pH URINARIO	6.32 ± 0.55	6.27 ± 0.75	6.20 ± 0.54
GAG BASAL (u/g creatinina)	13.48 ± 6.29	8.57 ± 4.88 [1]	16.03 ± 9.28 [1,2]

1: Diferencias significativas ($p<0.01$) respecto al grupo de controles sanos.
2: Diferencias significativas ($p<0.01$) respecto al grupo de litiasis con función renal conservada.

Kolmogorow-Smirnov. En los diferentes grupos se realizó el test de comparación de medias (t de Student) o el análisis de la varianza para una vía y test no paramétricos (Kruskal-Wallis) cuando las variables no se ajustaban a la normalidad. Se aceptó significación para $p<0,05$.

RESULTADOS

Los resultados de todos los datos incluidos en el estudio se esquematizan en la Tabla I. En relación a la edad la media±DE en los controles sanos fue de 44,2±19,0 años, en los pacientes litiásicos con función renal normal de 45,7±10,2 años y en los litiásicos con función renal alterada de 61,6±10,7 años.

La media±DE de creatinina sérica en cada grupo era de 71,9±10,8 mmol/l, 76,8±10,7 mmol/l y de 104,2±11,0 mmol/l en los grupos de normales, litiasis con función renal conservada y litiasis con función renal alterada, respectivamente.

Los niveles séricos de ácido úrico fueron de 251,3±69,9 mmol/l en el grupo control, 272,8±75,9 mmol/l en el grupo de litiasis con función renal normal y de 374,7± 123,5 mmol/l en el grupo de litiasis con insuficiencia renal.

El aclaramiento de creatinina varió entre 115,9±17,4 ml/min en los controles sanos, 92,6±18,7 ml/min en los pacientes litiásicos con función renal normal y 52,5±6,9 ml/min en los pacientes litiásicos con insuficiencia renal.

Los valores medios de creatinina urinaria fueron de 12.1±3.3 mmol/l en los controles, 11,7±4,0 mmol/l en los litiásicos con función renal normal y 16.8±12.9 mmol/l en los litiásicos con función renal alterada.

El pH urinario era en cada grupo de 6,32±0,55, 6,27±0,75 y 6,20±0,54, en los controles sanos, pacientes con litiasis y función renal normal o función renal alterada.

En las muestras basales la excreción urinaria de GAG es de 13,48±6,29 U/g creatinina en los controles sanos, de 8,57±4,88 U/g de creatinina en los litiásicos con función renal normal y de 16,03±9,28 U/g de creatinina en los litiásicos con insuficiencia renal.

En los pacientes con litiasis renal e inmediatamente después de la litotricia, la excreción de la GAG varió entre 24,52±18,02 U/g de creatinina que se obtuvo en los que tenían una función renal normal y de

TABLA II

EXCRECIÓN RENAL DE GLUCOSAMINOGLICANOS EN RELACIÓN CON LA LEOC

			Nº CASOS	MEDIA	D.E	VALOR MAXIMO	VALOR MINIMO
CONTROLES SANOS			40	13.48	6.29	27.80	4.00
LITIASIS RENAL	**F.R.C**		90				
		Basal		8.57	4.88	26.1	0.70
		Poslitotricia		24.52	18.02	97.2	5.20
		30 días poslitotricia		12.23	7.78	50.70	0.60
	I.R		39				
		Basal		16.03	9.28	39.80	1.80
		Poslitotricia		39.98	16.27	82.20	8.80
		30 días poslitotricia		16.57	8.47	42.60	5.00

F.R.C: Función Renal Conservada.
I.R: Insuficiencia Renal.

30,98±16,27 U/g de creatinina en los que había insuficiencia renal.

A los treinta días postlitotricia los resultados para la GAG urinaria fue de 12,23± 7,78 U/g de creatinina en el grupo de pacientes litiásicos con función renal conservada, y de 16,57±8,47 U/g de creatinina en los que presentaban alteración de la función renal (Tabla II).

DISCUSIÓN

Según estos resultados, cuando el paciente litiásico conserva la función renal normal indica que no hay componente obstructivo importante que desencadene un daño renal evidente y por este motivo los GAG no aumentan, incluso está más descendida su excreción respecto a los controles sanos.

En el presente estudio se recogen las determinaciones de creatinina sérica, ácido úrico sérico, aclaramiento de creatinina, creatinina urinaria, pH urinario y GAG urinaria en un grupo de controles sanos y en otro de enfermos con litiasis renal clasificados según si la función renal está conservada o hay signos bioquímicos de insuficiencia renal . Inmediatamente posterior a la LEOC se cuantificó en orina GAG, y lo mismo 30 días después.

Con relación a la edad en los diferentes grupos encontramos un aumento significativo de ésta en los pacientes con litiasis y función renal alterada. La creatinina sérica estaba más elevada en los pacientes con litiasis y función renal alterada, con diferencias significativas respecto al resto de los grupos. Igual ocurría con el ácido úrico sérico. Estos dos parámetros se afectan cuando el grado de función renal está deteriorado y son reflejo de una alteración de la función vascular renal inicial (39) con descenso de la filtración glomerular. Además en estos pacientes se puede producir una alteración tubular, siendo la más relevante por su precocidad, la disminución de la capacidad de concentración de la orina (40). Modelos experimentales han comprobado que la obstrucción aguda unilateral completa, produce lesiones irreversibles en los túbulos, cuando el proceso se alarga más de 4-5 semanas. El aclaramiento de creatinina es un buen parámetro de filtración glomerular. Por este motivo es obvio observar su descenso en los pacientes con litiasis y afectación de la función renal. En el seguimiento a largo plazo de los pacientes con nefropatía obstructiva, algunos autores como TANAGHO (41) le dan un importante valor con vistas a iniciar una terapia más agresiva. La creatinina urinaria va en aumento conforme se deteriora el grado de función renal. El pH urinario es un factor importante en la formación de determinados cálculos (42), pero no se altera porque exista una nefropatía obstructiva.

El análisis de la excreción urinaria de GAG fue más minucioso. No solamente lo estudiamos en situaciones basales, sino que comprobamos sus cambios después de la LEOC y a los 30 días de su realización.

Los GAG en orina de 24 horas variaron en cada uno de los grupos del estudio en los pacientes litiásicos renales previa a la LEOC (Fig. 1). Cuando el paciente con litiasis tiene una función renal conservada, los GAG urinarios están más bajos que en el grupo control. Esto nos indica que el grado de nefropatía obstructiva es mínimo o no existe y que el uroepitelio está mal protegido, aumentando la facilidad para la adhesión de micropartículas, las cuales podrían actuar como nucleantes heterogéneos del oxalato cálcico (29, 43, 44). Sin embargo, si comparamos los GAG del grupo de litiásicos con insuficiencia renal con los pacientes sin afectación de la función renal y en los controles normales, las diferencias estadísticas son significativas, hecho que ya nos pone en alerta sobre la existencia de la nefropatía obstructiva.

Inmediatamente después de la LEOC se obtuvo una muestra de orina para determinar GAG. Como se expone en la Tabla II es distinta la excreción en cada uno de los grupos, siendo muy alta en los pacientes con

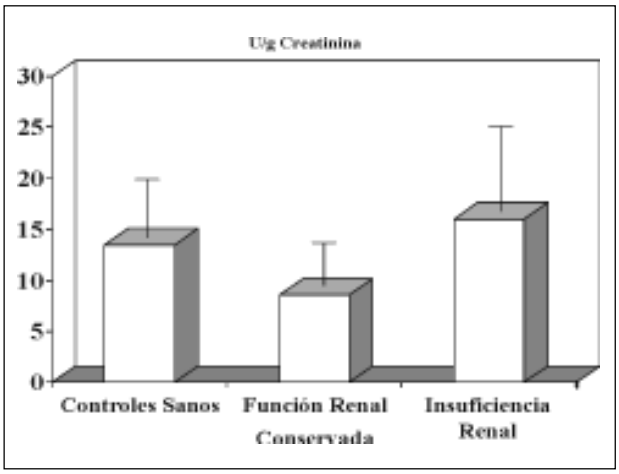


Fig. 1: Excreción urinaria de GAG basal en los distintos grupos.

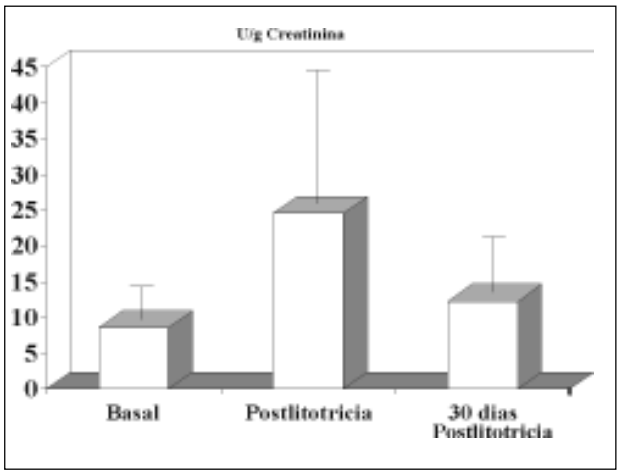


Fig. 2: Excreción urinaria de GAG en pacientes litiásicos con función renal conservada.

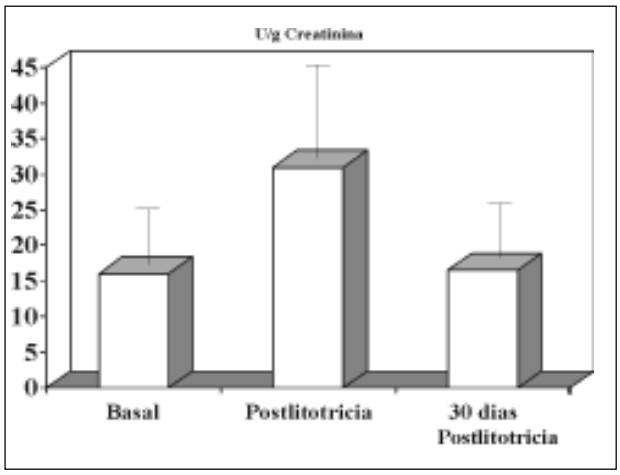


Fig. 3: Excreción urinaria de GAG en pacientes litiásicos con insuficiencia renal.

daño renal previo (insuficiencia renal) con diferencias estadísticamente significativas. Hemos reseñado los trabajos que se han recogido en la literatura, que hacen referencia al aumento de GAG postlitotricia (36, 37) pero en ninguno de ellos se valora el estado de función renal previo a la litotricia. En nuestros casos habíamos descartado a los pacientes que tuvieran otra patología renal (parenquimatosa o tubular) que alteraran la excreción urinaria de GAG. Por lo tanto, las variaciones producidas previamente, sólo eran achacables a la lesión renal que estaba ocasionando el cálculo. Por este motivo, tras la LEOC observamos que el daño renal es mayor en los pacientes con nefropatía obstructiva que estaba ocasionando insuficiencia renal.

Completamos el estudio con la cuantificación urinaria de GAG, 30 días después de la LEOC .Siguen existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes litiásicos con mayor aumento, en los que tienen insuficiencia renal. No obstante comprobamos como estas cifras de GAG han bajado ostensiblemente y están casi como en las muestras basales antes de iniciar la LEOC. SEN y cols (3). habían descrito la normalización de los marcadores bioquímicos de daño renal 15-20 días después de la litotricia y especialmente los GAG (45).

En nuestros enfermos, pasado el tiempo establecido de 30 días, y si no han presentado complicaciones graves (estos pacientes los descartamos), se restableció la excreción de GAG, aunque esto no quiere decir que se haya normalizado. Como indica KARLSEN (46) el efecto nocivo de las ondas de choque no perdura en el tiempo y en la mayoría de los enfermos son lesiones reversibles; salvo excepciones de fibrosis de la zona cortico-medular o el intersticio cortical, que puede dejar secuelas (17). Cuando una vez transcurridos los 30 días postLEOC la excreción de GAG persiste elevada, nos indica que el daño renal provocado por la litiasis durante el tiempo que el cálculo ha permanecido en el riñón, ha sido irreversible y sólo atribuible a la nefropatía obstructiva.

Volviendo a los datos obtenidos con relación a la excreción de GAG en los pacientes con litiasis que han sido sometidos a LEOC, nos interesa comparar el comportamiento en cada uno de los grupos que hemos establecido. En los pacientes con función renal conservada existieron diferencias significativas desde el punto de vista estadístico, al comparar los GAG urinarios entre la muestra basal y postlitotricia ($p < 0,0001$), basal y 30 días postlitotricia ($p < 0,0005$) y entre postlitotricia y 30 días postlitotricia ($p < 0,0001$) (Fig. 2). Estas variaciones que son muy evidentes inmediatamente después de la litotricia, son mínimas aunque significativas a los 30 días postlitotricia. Cuando el paciente al que se le realiza LEOC tiene previamente afectación de la función renal, las diferencias estadísticas son significativas entre las muestras basales y postlitotricia ($p < 0,0001$) y entre postlitotricia y 30 días postlitotricia ($p < 0,0001$) (Fig. 3), pero no hay

diferencias significativas en la estadística, entre la muestra basal y la de 30 días postlitotricia.

El hecho nos debe hacer pensar que el grado de insuficiencia renal en estos pacientes es grande y aunque se haya restablecido en parte, como consecuencia de la LEOC e incluso de la desaparición del cálculo, la lesión renal es irrecuperable y persistirá en el tiempo, delatándolo este aumento permanente en los GAG. También nos indica que no se produce daño renal añadido tras la litotricia en estos paciente. Sin embargo no hemos comentado que en el grupo con función renal normal a los 30 días postlitotricia permanecen más elevados los GAG urinarios que antes de realizar la prueba. Hay que decir que la significación está en el límite. No obstante este dato nos puede poner en entredicho, sobre si las lesiones renales postLEOC en un riñón previamente sano, tardan en recuperarse más de 30 días, que es el límite que hemos establecido para su resolución total. Por este motivo queremos considerar en este momento la posibilidad de que persistan en el tiempo algunas lesiones renales tras la LEOC, que en estudios experimentales no se han podido evidenciar (47).

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS (*lectura de interés y **lectura fundamental)

*1. ARRABAL MARTÍN, M.; ZULUAGA GÓMEZ, A.: "Litiasis urinaria." Medicine, 7: 2890, 1997.

2. CLARK, J.Y.; THOMPSON, S.A.; OPPENBERG, S.: "Economic impact of urolithiasis in the United States." J. Urol., 154: 2020, 1995.

3. SEN, S.; ERDEM, Y.; OYAMAK, O. y cols.: "Effect of extracorporeal shock wave lithotripsy on glomerular and tubular functions." Int. Urol. Nephrol., 28: 309, 1996.

**4. SCHIEDT, E.; CHAUSSY, C.: "Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) of kidney and ureteric stones." Urol. Int., 39: 193, 1984.

5. CHARIG, C.R.; WEBB, D.R.; PAYNE, S.R. y cols.: "Comparison of treatment of renal calculi by open surgery, percutaneous nephrolitotomy and extracorporeal shock wave lithotripsy." Br. Med. J., 292: 879, 1986.

6. FINE, J.K.; PAK, C.Y.; PREMINGER, G.M.: "Effect of medical management and residual fragments on recurrent stone formation following shock wave lithotripsy." J. Urol., 153: 27, 1995.

7. MICHAELS, E.K.; FOWLES, J.E.; MARIANO, M.: "Bacteriuria following ESWL infection stones." J. Urol., 140: 254, 1988.

8. RIEHLE, R.A.; NÄSLUND, Z.B.; FAIR, W.: "Impact of shock wave lithotripsy on upper urinary calculi." Urology, 28: 261, 1986.

**9. ROTA, R.A.; BECHANN, C.F.: "Complications of extracorporeal shock-wave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy." Urol. Clin. North Am., 15: 155, 1988.

10. JOCHAN, D.; LIELDL, B.; LUNZ, C. y cols.: "Long-term experiences following extracorporeal shock wave lithotripsy in patients with urinary calculi." Urolage-A., 28: 134, 1989.

11. JAEGER, P.; JAEGER, P.; REDHA, F. y cols.: "Morphological changes in canine kidneys following ESWL treatment." Urol. Res., 16: 161, 1988.

**12. CHAUSSY, CH.; SCHMIEDT, E.; FUCHS, G. y cols.: "Extracorporeal shock wave lithotripsy." Ed. Karger. Basel.1986.

13. KNAPP, P.M.; SCOTT, J.; LINGEMAN, J.E.: "Magnetic resonace imaging following ESWL with Dornier HM3 lithotripter." J. Urol., 137: 142 A, 1987.

14. DONAHUE, L.A.; LINKE, C.A.; ROWF, J.M.: "Renal loss following ESWL." J. Urol., 142: 809, 1989.

15. GUNASEKARAN, S.; DONOVAN, J.M.; CHVAPIL, M. y cols.: "Effects of ESWL on the structure and function of rabbit kidney." J. Urol., 141: 259, 1989.

16. DELIUS, M.; ENDERS, G.; YUAN, Z.: "Biological effects of shock waves in dogs – dose dependance." Ultrasound Med. Biol., 14: 117, 1988.

*17. RIGATTI, P.; COLOMBO, R.; CENTEMERO, A.: "Histological ultrastructural evaluation of extracorporeal shock wave lithotripsy induced acute renal lesions: Preliminary report." Eur. Urol., 16: 207, 1989.

*18. WEICHERT-JACOBSEN, K.; SCHEIDT, M.; KÜLKENS, C. y cols.: "Morphological correlated of urinary enzimes loss after extracorporeal lithotripsy." Urol. Res., 25: 257, 1997.

19. KARALEZLI, G.; GOGÜS, O.; BEDÜK, Y. y cols.: "Histopathologic effects of extracorporeal shock wave lithotripsy of rabbit kidney." Urol. Res., 21: 67, 1993.

20. RECKER, F.; JAEGER, P.; KNOENAGEL, H. y cols.: "Extrarenal parenchymal lesion following ESWL." Urology, 2: 86, 1990.

*21. LINGEMAN, J.E.; NEWMAN, D.M.; MERTZ, J.H.O. y cols.: "ESWL: the Methodist Hospital of Indiana experience." J. Urol., 135: 1134, 1986.

22. NEWMAN, X.; LINGEMAN, J.E.; MERTZ, J.H. y cols.: "Extracorporeal shock-wave lithotripsy." Urol. Clin. North Am., 14: 63, 1987.

23. NEISIUS, D.; JUNG, P.; GEBHARDT, T.: "Stobwellenduzierte morphologische veränderungen au der niere." En: CHAUSSY CH. Stobwellenlithotripsie: Aspekte und prognosen. Attempto. Tübingen. 1993: págs. 179-186.

24. GERMINALE, P.; PUPPO, P.; DURAND, F. y cols.: "Hypertension and ESWL: a fase alarm?". VI World Congress on Endourology and ESWL. Paris, 1988.

25. CRAVEN, P.A.; MELHEM, M.F.; DE RUBERTIS, F.R.: "Tromboxane in the pathogenesis of glomerular injury." Kidney Int., 42 (supl. 4): 937, 1992.

*26. MILAM, D.F.: "Causes of upper urinary tract obstruction." En: JACOBSON. The Principles and Practice of

Nephrology. Mosby. St. Louis. 1995; pp. 298-306.
27. WHITAKER, R.H.: "An evaluation of 170 diagnosis pressure flow studies of the upper urinary tract." J. Urol., 121: 602, 1979.
*28. URIBARRI, J.; MAN, S.; CARROLL, H.J.: "The first kidney stone." Ann. Intern. Med., 111: 1006, 1998.
29. SARIKA, K.; TORKOLMEZ, K.; KUPELI, B. y cols.: "Glycosaminoglycans content of Ca-oxalate stone matrix." Urol. Int., 58: 43, 1997.
30. SHIRANE, Y.; KUROKAWA, Y.; MIYASHITA, S. y cols.: "Study of inhibition mechanism of glycosaminoglycans on calcium oxalate monohydrate crystals by atomic force microscopy." Urol. Res., 27: 426, 1999.
*31. RYALL, R.L.: "Glycosaminoglycans, proteins, and stone formation: adult themes and child's play." Pediatr. Nephrol., 10: 656, 1996.
**32. GRASES, F.; COSTA-BANZA, A.; LLOBERA, A.: "Glucoproteínas, glucosaminoglicanos y urolitiasis." Med. Clin., 105: 31, 1995.
*33. NESSE, A.; GARBOSSA, G.; ROMERO, M.C. y cols.: "Glycosaminoglycans in urolithiasis." Nephron, 62: 36, 1992.
34. SCHLEICHER, D.E.; WAGNER, E.M.; OLGEMÖLLER, B.: "Characterization and localization of basement membrane-associated heparan sulphate proteinoglycans in human tissues." Lch. Invest., 61: 323, 1989.
35. HARANGI, F.; GYORKE, Z.; MELECH, B.: "Urinary glycosaminoglycans excretion in urolithiasis." Arch. Dis. Child, 82: 88, 2000.
*36. ALKIBAY, T.; KARABAS, O.; HIZEL, N.; BOZKIRLI, I.: "Urinary glycosaminoglycans excretion following extracorporeal shock wave lithotripsy." Int. Urol. Nephrol., 25: 321, 1993.
*37. WINTER, P.; SCHOENEICH, G.; GANTER, K. y cols.: "Extracorporeal shock wave lithotripsy and glycosaminoglycans in urine." Int. Urol. Nephrol., 30: 113, 1998.
38. PENNOCK, C.A.: "A review and selection of simple laboratory methods used for the study of glycosaminoglycans excretion and the diagnosis of the mucopolisaccharidoses." J. Clin. Path., 29: 111, 1976.
39. MESERLI, F.H.; FHROLICH, D.E.; DRESLINSKI, G.R.: "Serum uric acid in essential hypertension. An indicator of renal vascular involvement." Ann. Intern. Med., 93: 817, 1980.
40. GUILENWATTER, J.: "The pathophysiology of urinary tract obstruction." En: WALSH PC. Campbell's Urology. Saunders. Philadelphia. 499-532, 1992.
41. TANAGHO, E.A.: "Obstrucción y éstasis urinario." En: TANAGHO EA, ANNICH SW. Urología General. Manual Moderno. ed. Mexico. 1993: pp. 171-184.
*42. HESSE, A.; WUZEL, H.; VAHLENSIECK, W.: "Significance of glycosaminoglycans for the formation of calcium oxalate stone." Am. J. Kidney Dis., 17: 414, 1991.
*43. GRASES, F.; LLOMPART, I.; CONTE, A. y cols.: "Glycosaminoglycans and oxalacetic urolithiasis." Nephron, 68: 449, 1994.
44. BOEVE, E.R.; CAO, L.C.; VERKOELEN, C.F. y cols.: "Glycosaminoglycans and other sulphated polysaccharides in calculogenesis of urinary stones." World J.Urol., 12: 43, 1994.
*45. ERKURT, B.; ILKER, Y.; BUDAK, Y. y cols.: "Effect of urinary stone disease and extracorporeal shock wave lithotripsy on excretion of glycosaminoglycans." J. Endourol., 13: 553, 1999..
*46. KARLSEN, S.J.; SMEVIK, B.; KLINGENBERG, K. y cols.: "Do extracorporeal shock waves effect urinary excretion of glycosaminoglycans?." Br. J. Urol., 67: 24, 1991.
47. MALINI, M.M.; BASKAR, R.; VARALAKSHMI, P.: "Effect of lupeol a pentacyclic triterpene on urinary enzymes in hyperoxaluric rats." Jpn. J. Med. Sci. Biol., 48: 211, 1995.