

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA



PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL TÍTULO DE
SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MEDICO ESPECIALISTA EN
UROLOGIA

**Valor predictivo de proteína C reactiva en la expulsión de cálculos menores de 1
cm de uréter inferior en pacientes adultos**

Área de investigación:

Cáncer y Enfermedades no transmisibles

Autor:

ALEX HENRY SIPIRAN CAPRISTAN

Asesor:

Dr. JOSÉ ANTONIO CABALLERO ALVARADO

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8297-6901>

TRUJILLO - PERU

2021

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

I. DATOS GENERALES

1. TÍTULO O NOMBRE DEL PROYECTO:

Valor predictivo de proteína C reactiva en la expulsión de cálculos menores de 1 cm de uréter inferior en pacientes adultos.

2. Línea de investigación: Cáncer y enfermedades no transmisibles

3. Tipo de investigación:

3.1.1 De acuerdo a la orientación o finalidad: Aplicada.

3.1.2 De acuerdo a la técnica de constatación: Analítica.

4. Escuela Profesional y Departamento Académico:

Escuela de Medicina. Unidad de Segunda Especialidad

5. Equipo Investigador:

- Autor: Alex Henry Sipiran Capristán
Residente de UROLOGÍA, sede Hospital Regional Docente de Trujillo.
- Asesor: José Antonio Caballero Alvarado
Doctor en Investigación Clínica y Traslacional
Jefe del Departamento de Cirugía del Hospital Regional Docente de Trujillo.

6. Institución y/o Lugar donde se ejecute el Proyecto:

Departamento de Cirugía – Servicio de Urología del Hospital Regional Docente de Trujillo, Trujillo.

7. Duración total del Proyecto:

9 meses

Fecha de Inicio: 01 mayo de 2021

Fecha de Término: 31 enero 2022

II. PLAN DE INVESTIGACION

1. RESUMEN EJECUTIVO

El presente proyecto de investigación es un estudio que determinará el valor predictivo de proteína C reactiva en la expulsión de cálculos menores de 1 cm de uréter inferior en pacientes adultos atendidos en el servicio de Urología del Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo julio y diciembre 2021.

Es un estudio prospectivo, observacional, analítico, de pruebas diagnósticas, en donde la población en estudio serán los pacientes con diagnóstico de cólico renal agudo debido a cálculo de uréter inferior. Se realizará una anamnesis completa, se solicitarán algunos exámenes auxiliares donde estará incluido la proteína C reactiva. Se determinará la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo, aplicando el ajuste Bayesiano y aplicando el índice de Youden se obtendrá el punto de corte para predecir la expulsión de cálculos menores de 1 cm de uréter inferior, variable que corresponde al resultado a evaluar. Se llenará la hoja de recolección de datos previamente diseñada con las variables de interés, contaremos con el permiso del Comité de Investigación y Ética de la Universidad Privada Antenor Orrego y del Hospital Regional Docente de Trujillo.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La enfermedad de cálculos urinarios se refiere a la formación de cálculos a nivel de todo el tracto urinario, afectando alrededor del 5% al 10% de la población; representando el cálculo ureteral el 20% de todas las urolitiasis y siendo el cólico ureteral una de las emergencias urológicas más comunes con una prevalencia de por vida del 10-15% (1,2).

Se estima que los cálculos ureterales afectan hasta el 12% de los hombres y el 6% de las mujeres; suelen afectar a jóvenes y adultos sanos (3).

La elección óptima para el tratamiento de los cálculos de uréter inferior depende de varios factores como: tamaño del cálculo, ubicación, composición, factores clínicos, disponibilidad de equipamiento y la experiencia del cirujano (4).

Existen diversos métodos de tratamiento, incluido el tratamiento conservador, la litotricia extracorpórea por ondas de choque, la extirpación endoscópica y el tratamiento percutáneo. Es difícil tomar la decisión de utilizar un tratamiento conservador o un método de tratamiento agresivo. Según la Asociación Americana de Urología, los metanálisis de diferentes estudios mostraron que el 98% de los cálculos de menos de 5 mm de tamaño se eliminan espontáneamente con un tratamiento conservador. Es mejor si se puede obtener un resultado satisfactorio mediante el uso de un método de tratamiento no invasivo, como el tratamiento conservador. Sin embargo, si el tratamiento conservador falla, el tratamiento invasivo habría sido mejor. Por lo tanto, el uso de un factor que podría ayudar en la predicción del éxito del tratamiento conduciría a la selección del tratamiento (5).

El aumento de los niveles séricos de proteína C reactiva (PCR) es un factor que aparece como resultado de las respuestas inflamatorias y se utilizan clínicamente como índices del grado de inflamación. Los cálculos ureterales pueden causar inflamación en la mucosa de la pared ureteral, la cual está relacionada con la impactación del cálculo. En estudios que utilizaron marcadores inflamatorios séricos para predecir la impactación de cálculos ureterales, se encontró que los valores de proteína C reactiva (PCR) están relacionados con la expulsión espontánea de cálculos ureterales (6).

En el Servicio de Urología del Hospital Regional Docente de Trujillo, una de las patologías más frecuentes tanto en emergencia como en la consulta externa lo constituye la litiasis renoureteral, en un año la cantidad de pacientes que son atendidos con esta patología asciende aproximadamente a 400 pacientes.

Por lo anteriormente expuesto nos planteamos el siguiente problema.

PROBLEMA:

¿Tiene la proteína C reactiva valor como predictor en la expulsión de cálculos menores de 1 cm de uréter inferior en pacientes adultos atendidos en el Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo julio y diciembre 2021?

3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA:

Aldaquadossi H et al, (Egipto, 2013); determinó en un estudio que el éxito de la terapia médica expulsiva para el tratamiento de pequeños cálculos ureterales distales podría predecirse con la proteína C reactiva plasmática (PCR). Los pacientes con expulsión espontánea de cálculos tenían niveles de PCR sérica significativamente más bajos (16,45 + 2,58) que aquellos que no lograron expulsar el cálculo espontáneamente (39,67 + 6,30). La curva característica de operador - receptor se utilizó para determinar el punto de corte de PCR para la predicción de la expulsión espontánea de cálculos ureterales. Un punto de corte de 21,9 mg / L de PCR resultó ser óptimo para la predicción de la expulsión espontánea de cálculos ureterales. Los pacientes con PCR > 21,9 mg / L tenían una tasa de expulsión de cálculos baja y debieron someterse directamente a una ureteroscopia mínimamente invasiva inmediata (7).

Özcan C et al (Turquía, 2015); en un estudio clínico prospectivo investigó los posibles factores predictivos del paso espontáneo de cálculos y el papel potencial de la proteína C reactiva en suero en pacientes con cálculos ureterales distales de 4 a 10 mm. En el estudio se evaluaron 251 pacientes que presentaban cólico renal secundario a litiasis ureteral distal, de los cuales 53,8% (135 pacientes) presentaron paso espontáneo de cálculos. Se realizó un análisis de la curva ROC

para encontrar un valor de corte óptimo para la proteína C reactiva en suero de acuerdo con el paso espontáneo de cálculos. La significación estadística se consideró $p < 0,05$. El punto de corte para el valor de la proteína C reactiva en suero proporcionado por el análisis ROC fue de 0,506 mg / l. El tiempo transcurrido hasta el paso espontáneo de los cálculos fue significativamente mayor en pacientes con proteína C reactiva sérica por encima del umbral y en pacientes con cálculos ureterales mayores de 6 mm (8).

Piñon S et al (Colombia, 2020); analizaron el valor predictivo de la proteína C reactiva (PCR) y albúmina para la expulsión de cálculos ureterales de tercio inferior de 6–10 mm. Se evaluaron 78 pacientes en el estudio, los cuales recibieron tratamiento médico expulsivo durante 4 semanas, hasta la expulsión del lito o la necesidad de tratamiento quirúrgico en que se determinó punto de corte de PCR por medio de una curva ROC. El paso espontáneo fue de 55,1% y el restante requirió de intervención quirúrgica, el punto de corte para la proteína C reactiva fue 5,95 mg/L (2).

Park C et al (Corea, 2013); determinaron la relación entre las tasas de paso espontáneo de cálculos ureterales de tamaño inferior a 8 mm y los niveles séricos de proteína C reactiva (PCR) y los porcentajes de neutrófilos. Se analizaron retrospectivamente un total de 187 pacientes que fueron diagnosticados con cálculos ureterales de menos de 8 mm de tamaño y fueron tratados consecutivamente mediante tratamiento conservador. Se compararon las tasas de pasaje espontáneo de los grupos de pacientes formados según los niveles de PCR sérica y los porcentajes de neutrófilos. Los pacientes se dividieron en tres grupos con niveles de PCR sérica de 0,4,9 mg / dL, 5,0,9,9 mg / dL y más de 10 mg / dL; el número de pacientes en cada grupo fue 169 (90,5%), 10 (5,3%) y 8 (4,2%), respectivamente. El número de pacientes en los que los cálculos ureterales pasaron espontáneamente fue de 170 del total de 187 casos (90,9%). En relación con los niveles de PCR sérica, el número de pacientes cuyos cálculos ureterales se expulsaron naturalmente fue de 159 de 169 (94,1%) en el grupo con niveles de PCR sérica de 0 a 4,9 mg / dL, 7 de 10 (70%) en el grupo con niveles de PCR de 5.0 a 9.9 mg / dL, y 4 de 8 (50%) en el grupo con niveles de PCR de 10 mg / dL o más. Cuanto mayores son los niveles de PCR, menores son las tasas de pasaje espontáneo ($p < 0,001$) (5).

Jain A et al (India, 2019); analizaron en un estudio clínico prospectivo la relación definitiva de la proteína C reactiva (PCR) y otros factores clínicos- demográficos con el paso espontáneo de cálculos en pacientes con cálculo ureteral distal de 5-10 mm y calcular el riesgo de fracaso del manejo expectante. Se incluyeron 185 pacientes con cólico ureteral, que fueron sometidos a terapia médica expulsiva, los cuales estuvieron divididos en dos grupos: El grupo A incluyó pacientes con pasaje espontáneo exitoso y el grupo B incluyó fracaso en el mismo. Se incluyeron 122 (65,90%) y 63 (34,10%) pacientes en el grupo A y B, respectivamente. Se realizó análisis univariante y multivariado. Se utilizó la curva de características operativas del receptor (ROC) para determinar el valor de corte de las variables asociadas significativamente. En el análisis univariado, la PCR, fue estadísticamente significativa. Sin embargo, en el análisis multivariado, solo la PCR negativa ($p = 0,002$), el diámetro longitudinal más pequeño del cálculo ($p < 0,001$) y la ausencia de hidroureteronefrosis (HUN) ($p = 0,005$) se asociaron significativamente con la expulsión exitosa. El punto de corte para la PCR fue de 0,41 mg / dl con una sensibilidad del 82% y una especificidad del 78%.y el diámetro longitudinal fue de 6,7 mm con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 71%. La tasa de éxito en el grupo de pacientes sin factor de riesgo fue del 96,7% y con los tres factores de riesgo fue del 16,7%. Pacientes con un diámetro longitudinal del cálculo $> 6,7$ mm, HUN y PCR $> 0,41$ mg / dl se deben considerar para una intervención temprana (9).

Cilesiz N, et al (Turquía; 2020); en un estudio observacional prospectivo, analizaron si los niveles séricos de procalcitonina y otros marcadores inflamatorios entre los que se incluye a la proteína C reactiva (PCR) pueden ser útiles para predecir el paso espontáneo de cálculos ureterales. Se determinó que los valores medios de PCR fueron más altos en el grupo de paso completo del cálculo [SP (+)] ($11,5 \pm 15,4$) que en el grupo que no había eliminado el cálculo [SP (-)] ($9,0 \pm 8,2$), no encontrándose diferencia estadísticamente significativa (6).

Shah T et al (Reino Unido, 2019); en estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico, evaluaron el papel de los marcadores inflamatorios, incluido la proteína C reactiva (PCR) y otros parámetros clínicos como el tamaño de los

cálculos, la posición de los cálculos y el uso de terapia médica expulsiva (MET), con la expulsión espontáneo de cálculos (SSP) en los pacientes con cólico ureteral agudo; ya que existen datos contradictorios sobre el papel de algunos marcadores inflamatorios en la SSP en pacientes con cólico ureteral agudo. Ingresaron al estudio 2518 pacientes que fueron dados de alta con tratamiento conservador. En el análisis multivariable, ni el recuento de leucocitos, ni el recuento de neutrófilos, ni la proteína C reactiva (PCR) predijeron la expulsión espontanea de cálculos, con una razón de posibilidades (OR) ajustada de 0,97 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,91-1,04, $p = 0,38$), 1,06 (95% % CI 0,99-1,13, $P = 0,1$) y 1,00 (95% CI 0,99-1,00, $P = 0,17$), respectivamente. Concluyendo que en pacientes con cólico ureteral agudo que son dados de alta con manejo conservador inicial, ni el recuento de leucocitos, ni recuento de neutrófilos, ni PCR ayudan a determinar la probabilidad de SSP (10).

4. JUSTIFICACIÓN:

El cólico renoureteral por cálculos ureterales es una razón común e importante para acudir al servicio de urgencias, si bien en sí mismo no constituye una patología de riesgo vital, se ha relacionado con un deterioro notable de la calidad de vida, así mismo por que tiene el potencial de llegar a ser responsable de un importante componente de morbilidad, ya que se han descrito procesos fisiopatológicos con eventos que incrementan el riesgo de complicaciones como infección del tracto urinario, hidronefrosis y el deterioro de la función renal aguda y crónica en los pacientes que la desarrollan; considerando además que el fenómeno inflamatorio constituye un punto de intersección determinante en los factores etiológicos que condicionan este tipo de patología urológica; consideramos pertinente evaluar la utilidad de un marcador inflamatorio como la proteína C reactiva en cuanto a su capacidad de predecir el éxito de la terapia médica expulsiva para el tratamiento de cálculos menores de 1 cm de uréter inferior; evitando de esta manera el uso de intervenciones más invasivas como la litotricia extracorpórea por ondas de choque y ureteroscopia; así como las posibles complicaciones que se asocian con estos procedimientos. Por último, es probable que los resultados de este estudio ayuden ahorrar algunos recursos sanitarios que se encuentran limitados hoy en día, como el tiempo del médico y las camas de hospital.

Tomando en cuenta que no existen estudios similares en nuestra realidad es que nos proponemos realizar la presente investigación.

5. OBJETIVOS:

5.1. General:

Determinar si la proteína C reactiva tiene valor como predictor en la expulsión de cálculos menores de 1 cm de uréter inferior en pacientes adultos atendidos en el Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo julio- diciembre 2021.

5.2. Específicos:

- Identificar la sensibilidad y especificidad de la proteína C reactiva como predictor en la expulsión de cálculos menores de 1 cm de uréter inferior en pacientes adultos atendidos en el Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo julio- diciembre 2021
- Conocer el valor predictivo positivo y negativo con ajuste bayesiano de la proteína C reactiva como predictor en la expulsión de cálculos menores de 1 cm de uréter inferior en pacientes adultos atendidos en el Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo julio- diciembre 2021.
- Calcular la exactitud diagnóstica de la prueba diagnóstica Proteína C reactiva, aplicando la curva ROC para predecir la expulsión de cálculos menores de 1 cm de uréter inferior en pacientes adultos.

6. MARCO TEORICO:

Los cálculos del sistema urinario suelen localizarse principalmente en el riñón; mientras que los cálculos ureterales representan alrededor del 20% de toda las urolitiasis y aproximadamente el 70% de ellos se encuentran en el tercio inferior en el momento de su presentación (6,11). Afecta en su mayoría a los hombres, en una proporción hombre a mujer de 3:1 (2).

El cólico renal agudo debido a la obstrucción de un cálculo ureteral es una emergencia que requiere tratamiento inmediato del dolor(9). Los pacientes con cálculos ureterales suelen presentar un cuadro clínico de dolor tipo cólico en flanco, náuseas, vómitos y síntomas del tracto urinario inferior (11).

La elección óptima para el tratamiento de los cálculos ureterales específicamente en tercio inferior sigue siendo controvertida, ya que depende del tamaño del cálculo, la ubicación, la composición, los factores clínicos, espasmo del músculo liso, edema y variedades anatómicas; siendo el tamaño del cálculo al parámetro más importante a determinar (2,3,6). Actualmente las modalidades de tratamiento disponibles para los cálculos ureterales son la terapia médica expulsiva (MET), la litotricia por ondas de choque y la litotricia ureteroscópica (9). En la selección de un método de tratamiento, se deben considerar las complicaciones de cada método, la preferencia del paciente y el período de tratamiento, y las tasas de éxito del tratamiento también son un factor importante (12).

En los cálculos ureterales clasificados como no complicados (Si el dolor es manejable y no hay infección o insuficiencia renal) y menores de 10 mm de diámetro, el manejo expectante con MET puede ser el tratamiento de primera línea en un tiempo razonable, debido a la posibilidad de acelerar la expulsión espontánea (4,6). Sin embargo, la tasa de fracaso del manejo expectante es de alrededor del 30-40%, lo que puede hacer que un paciente sufra los síntomas durante un período de tiempo más prolongado sin ningún beneficio (13).

La Asociación Europea de Urología (AEU) en 2020 hace mención que en estudios recientes se ha determinado que la probabilidad de paso espontáneo en cálculos ureterales <5 mm es de 71 a 100% y de 25 a 46% en cálculos de 5 a 10 mm. Además, para los cálculos ureterales <4 mm, se informó que la posibilidad de un paso espontáneo dentro de los 40 días era del 95%. Un estudio clasificó los cálculos en tres grupos según el tamaño e informó tasas de expulsión espontánea del 89,9, 63,4 y 9,1% para cálculos ureterales <5 mm, 5-10 mm y > 10 mm, respectivamente. En otro estudio, que comparó observación y MET para cálculos ureterales de 5-10 mm, se informó que las proporciones de expulsión espontánea eran del 50 y 81,8%, respectivamente(11).

La terapia médica expulsiva (MET) es una modalidad de tratamiento no invasivo que se recomienda especialmente para cálculos ureterales mayores de 5 mm y menores de 10 mm. La MET consiste en una alta ingesta de líquidos y agentes farmacológicos como antiinflamatorios, alfa bloqueantes, bloqueadores de los

canales de calcio, corticoides o inhibidores de la fosfodiesterasa (14). Se ha demostrado la superioridad de los alfa bloqueantes (especialmente Tamsulosina) en comparación con otros medicamentos para reducir los episodios de cólicos y aumentar la velocidad de expulsión espontánea de los cálculos (15).

La obstrucción del uréter causada por un cálculo ureteral desencadena un cambio inflamatorio en la mucosa de la pared ureteral, la cual está relacionada con la impactación del cálculo e impide la extracción del cálculo. En estudios que utilizaron marcadores inflamatorios séricos para predecir la impactación de cálculos ureterales, se encontró que los valores de glóbulos blancos séricos, recuento de neutrófilos, proteína C reactiva (PCR) sérica y relación neutrófilos-linfocitos están relacionados con la expulsión espontánea de cálculos ureterales (12).

El aumento de los niveles séricos de proteína C reactiva (PCR) es un factor que aparece como resultado de las respuestas inflamatorias y se utilizan clínicamente como índices del grado de inflamación. La proteína C reactiva (PCR) es una proteína inflamatoria de fase aguda cuya concentración sérica refleja la inflamación en curso mejor que otras pruebas en la mayoría de las enfermedades, pero no en todas (16). Como proteína de fase aguda, la concentración plasmática de PCR se desvía al menos un 25% durante los trastornos inflamatorios, pudiendo aumentar los niveles hasta 1000 veces su valor (17). Los niveles de PCR comienzan a aumentar 4 a 6 h después del inicio de la infección y alcanzan su punto máximo aproximadamente 1 a 2 días después (18). Sin embargo, cuando los estímulos terminan, los valores de PCR disminuyen exponencialmente durante 18-20 h, cerca de la vida media de la PCR. Hay muchos factores que pueden alterar los niveles basales de PCR, incluidos la edad, el sexo, el tabaquismo, el peso, los niveles de lípidos y la presión arterial (19).

7. HIPÓTESIS:

Ha: La proteína C reactiva tiene valor como predictor en la expulsión de cálculos menores de 1 cm de uréter inferior en pacientes adultos atendidos en el Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo julio y diciembre 2021.

Ho: La proteína C reactiva no tiene valor como predictor en la expulsión de cálculos menores de 1 cm de uréter inferior en pacientes adultos atendidos

en el Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo julio y diciembre 2021.

8. MATERIAL Y METODOLOGIA:

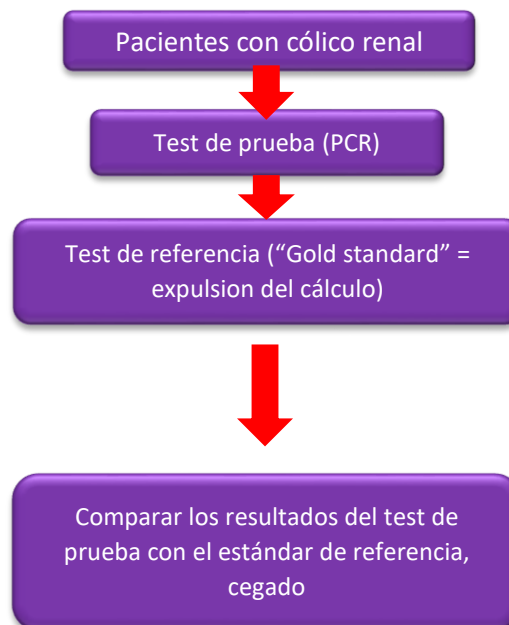
8.1. Diseño del estudio:

- **Tipo de estudio:**

Por su finalidad este estudio es analítico, por la secuencia temporal es transversal, por el control de la asignación de los factores de estudio es observacional y por el inicio del estudio en relación con la cronología de los hechos es prospectivo.

- **Diseño Específico:**

El estudio corresponde a un diseño de pruebas diagnósticas.



8.2. Población, muestra y muestreo:

- **Población Universo:**

Pacientes adultos atendidos en el Servicio de Urología del Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo julio- diciembre 2021.

- **Poblaciones de Estudio:**

Pacientes adultos atendidos en el Servicio de Urología del Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo julio- diciembre 2021 y que cumplan con los siguientes criterios de selección:

- **Criterios de selección:**

- **Criterios de inclusión:**

- Pacientes mayores de 18 años y menores de 80 años de edad que presentan cálculo único menor de 1 cm en uréter inferior diagnosticado por tomografía abomino – pélvica sin contraste.

- **Criterios de exclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de enfermedades inflamatorias agudas o crónicas, infecciones agudas, embarazadas, diabetes mellitus e hipertensión arterial, ingesta de esteroides, insuficiencia hepática, ingesta de anticonceptivos, sangrado de tubo digestivo activo.

- Pacientes con otros diagnósticos urológicos (monorreno funcional o anatómico, uropatía obstructiva bilateral, cáncer urológico y no urológico, riñón trasplantado).

- Pacientes que requieran tratamiento quirúrgico de inmediato o con dolor que no remitan al tratamiento conservador.

- **Muestra:**

- **Unidad de Análisis**

- Estará constituido por cada paciente adulto con diagnóstico de cálculo único menor de 1 cm en uréter inferior atendido en el Servicio de urología del Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo en el periodo julio - diciembre 2021 y que cumplan con los criterios de selección.

Unidad de Muestreo

Estará constituido por cada paciente adulto con diagnóstico de cálculo único menor de 1 cm en uréter inferior atendido en el Servicio de urología del Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo en el periodo julio-diciembre 2021 y que cumplan con los criterios de selección.

Muestra:

Para calcular el tamaño de la muestra (**N**) se usó la siguiente expresión:

$$N = \frac{(Z_{\alpha})^2 pq}{IC^2}$$

- $Z_{\alpha} = 1.96$ (para un $\alpha = 0.05$)
- $p = 0.82$ (Sensibilidad del PCR para predecir la expulsión del lito renoureteral) (9) .
- $q = 1 - p$ (en este caso $1 - 0.82 = \mathbf{0.18}$)
- $IC =$ Se considerará como amplitud máxima del Intervalo de Confianza de 0.05 (Nivel de confianza del 95%)

Con estos datos, se calculó una muestra (**N**) de **116 pacientes**.

8.3. Definición operacional de variables:

VARIABLE	TIPO	ESCALA	INDICADORES	INDICES
VARIABLE PREDICTIVA				
Proteína C reactiva	Cualitativa	Nominal	>= 5 < 5	Si No
VARIABLE RESULTADO				
Expulsión de cálculos < 1cm de uréter inferior	Cualitativa	Nominal	Hallazgo macroscópico	Si - No
VARIABLES INTERVINIENTE				
Edad	Cuantitativa	Discreta	-	> 18 Años
Sexo	Cualitativa	Nominal	-	Masculino- femenino
Procedencia	Cualitativa	Nominal	Urbano – rural	Si / No
Tamaño del cálculo	Cuantitativa	De razón	Medida por Uro TEM	mm
IMC	Cuantitativa	De razón	Medida de peso y talla	k/m ²
DM2	Cualitativa	Nominal	Anamnesis	Si-No
HTA	Cualitativa	Nominal	Anamnesis	Si-No

Proteína C reactiva: proteína de fase aguda cuya concentración sérica refleja la inflamación en curso mejor que otras pruebas en la mayoría de las enfermedades (16). Aumenta hasta 1000 veces en los sitios de infección o inflamación (17).

Expulsión de cálculos < 1cm de uréter inferior: Es el paso espontaneo del cálculo menor de 1 cm a través del uréter inferior luego de la terapia médica expulsiva (3).

8.4. Procedimientos y Técnicas:

Ingresarán al estudio pacientes adultos atendidos en el Servicio de Urología del Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo julio- diciembre 2021. La muestra estará constituida por cada paciente adulto atendido en el Servicio de Urología del Hospital Regional Docente de Trujillo que presenten dolor tipo cólico en flanco y que inicialmente serán sometidos a ecografía renal y vesical; posteriormente a tomografía abdomino-pélvica sin contraste para confirmar el diagnóstico de cálculo de uréter inferior < de 1 cm y que cumplan con los criterios de selección y se solicitara el permiso debido para luego proceder a:

1. Tomar una muestra de sangre para la realización de hemograma completo y proteína C reactiva (PCR); así como, urea en sangre, creatinina sérica, recuento total de leucocitos, examen de orina completa.
2. Se indicará tamsulosina 0,4 mg durante 4 semanas como terapia medica expulsiva (TME) y un fármaco antiinflamatorio no esteroideos (AINES) durante 5 días para aliviar el dolor.
3. Los niveles de PCR se estimarán en la presentación inicial antes de comenzar con la ingesta de AINES (se sabe que los AINES reducen la PCR).
4. Se considerará el nivel normal de PCR < de 0,5 mg / dl de acuerdo a los valores de referencia del laboratorio del Hospital Regional Docente de Trujillo. Por lo tanto se considerará positivo un nivel superior a 0,5 mg / dl.
5. Se reevaluará a todos los pacientes a las 2 y 4 semanas en términos de síntomas, ecografía renal y vesical, si es necesario, tomografía abdomino-pélvica sin contraste.
6. El cálculo persistente a las 4 semanas se clasificará como un fracaso al tratamiento conservador y se planificará para el tratamiento quirúrgico definitivo.

7. Los pacientes evaluados en el estudio serán divididos en dos grupos: pacientes del grupo A que lograrán expulsión espontánea de cálculo y pacientes del grupo B que no lograrán expulsar el cálculo y que requerirán intervención quirúrgica.
8. Se realizará la comparación de acuerdo a la edad, sexo, tamaño de los cálculos en la sección axial y coronal de la tomografía abdomino-pélvica sin contraste, PCR, urea en sangre, creatinina, recuento total de leucocitos.
9. Se procederá a recoger los datos adecuados correspondientes a los hemogramas, PCR; así como de las demás variables intervinientes, estos datos se agregaran a la hoja de recolección de información.
10. Se realizará el llenado de la hoja de recolección de información hasta llegar a completar el tamaño muestral.

8.5. Plan de análisis de datos:

BASE DE DATOS Y PROCESAMIENTO

Con todos los datos que se hayan recogido en las hojas de recolección de datos, se irá colocando en el software SPSS v28.0, en las columnas se colocarán las variables de estudio y las filas representarán los datos de cada paciente. Con ello se obtendrá la base de datos.

PRESENTACION DE RESULTADOS

Estadística Descriptiva:

Se construirán tablas de 2 x 2, en las columnas estarán los grupos, es decir aquellos con y sin litiasis ureteral; y en las filas, las variables de estudio. En ellas se colocarán frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y medidas de tendencia central, así como de dispersión para las variables cuantitativas.

Estadística Analítica:

Se utilizará chi cuadrado para la comparación de las variables cualitativas predictivas y la de resultado; así mismo, para la comparación de los promedios o medianas según se demuestre o no la normalidad de la distribución de las variables cuantitativas en los grupos de la variable resultado se aplicará t de student o la U de Mann Whitney respectivamente; con una significancia estadística de las asociaciones encontradas $p < 0.05$.

Estadígrafo propio del estudio:

Calcularemos la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo (VPN) y valor predictivo positivo (VPP) que ofrece el nivel de Proteína C Reactiva respecto al desenlace expulsión de cálculo menor de 1 cm de uréter inferior; valor predictivo negativo (VPN) y valor predictivo positivo (VPP) con ajuste bayesiano, que ofrece el nivel de Proteína C Reactiva respecto al desenlace expulsión de cálculo menor de 1 cm de uréter inferior; se calculará la curva ROC (Característica Operativa del Receptor) para identificar la exactitud pronóstica de esta variable. Además, se determinará el punto de corte mediante el índice de Youden. Con un intervalo de confianza al 95%.

8.6. Aspectos Éticos:

Se tomarán en cuenta los siguientes principios éticos universales: la confidencialidad significa la no divulgación de cierta información excepto a otra persona autorizada; para mantener la confidencialidad del sujeto. La privacidad en la investigación se refiere al derecho de un individuo a tomar decisiones sobre como la información sobre su estado físico, salud, social y los pensamientos y sentimientos serán compartidos con investigadores. Respeto a la verdad implica probidad y respeto por los derechos intelectuales de otros; en este sentido se tomara en cuenta los principios de investigación con seres humanos de la Declaración de Helsinki II y contará con la autorización del Comité de Investigación y Ética de la Universidad Privada Antenor Orrego y del Hospital Regional Docente de Trujillo (20).

9. CRONOGRAMA:

9.1. Diseño del estudio:

N	Actividades	Personas responsables	Tiempo			
			2021			2022
			May	Jun	Jul - Dic	Ene
1	Planificación y elaboración del proyecto.	INVESTIGADOR ASESOR				

2	Presentación y aprobación del proyecto	INVESTIGADOR				
3	Recolección de Datos	INVESTIGADOR - ASESOR				
4	Procesamiento y análisis	INVESTIGADORES ESTADÍSTICO				
5	Elaboración del Informe Final	INVESTIGADOR				

10. PRESUPUESTO

10.1. BIENES

Código	Nombre del recurso	Cantidad	Costo unitario (S/)	Costo total (S/)
2.3.1 5.12	Papel bond	1 paquetes	15.00	15.0
	Cuaderno	1	5.00	5.00
	Lapiceros	10	0.50	5.00
	Folder manila	1 paquete	10.00	10.00
	CDs	5 Unidades	2.00	20.00
SUBTOTAL				55.00

10.2. SERVICIOS

Código	Nombre del recurso	Tiempo de uso	Costo mensual (S/)	Costo total (S/)
--------	--------------------	---------------	--------------------	------------------

2.3.21.21	Transporte	6 meses	30.00	180.00
2.3.15.1	Copias e impresiones	6 meses	10.00	60.00
2.3.22.21	Telefonía móvil	6 meses	20.00	120.00
2.3.22.23	Servicio de internet	6 meses	20.00	120.00
2.3.22.22	Solicitud de permiso.	-	-	100.00
	Revisión de Historias.	-	-	300.00
2.3.27.499	Asesoría estadística	1 mes	500.00	500.00
Subtotal				1380.00

10.3. PRESUPUESTO TOTAL: S/ 1435 soles.

Financiamiento: autofinanciado.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Campschroer T, Zhu X, Vernooij RW, Lock MT. Alpha-blockers as medical expulsive therapy for ureteral stones. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 5 de abril de 2018 [citado 16 de junio de 2021];2018(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6494465/>
2. Piñón EOS, García JFG, Medrano EA, Guadarrama AN, Maya PA. Valor predictivo de proteína C reactiva y albúmina en la expulsión de litos ureterales de 6-10 mm del tercio inferior. Urol Colomb. 2020;29(1):43-7.
3. Furyk JS, Chu K, Banks C, Greenslade J, Keijzers G, Thom O, et al. Distal Ureteric Stones and Tamsulosin: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Multicenter Trial. Ann Emerg Med. 1 de enero de 2016;67(1):86-95.e2.

4. DELL'ATTI L, PAPA S. Ten-year experience in the management of distal ureteral stones greater than 10 mm in size. *Il G Chir.* 4 de mayo de 2016;37(1):27-30.
5. Park CH, Ha JY, Park CH, Kim CI, Kim KS, Kim BH. Relationship Between Spontaneous Passage Rates of Ureteral Stones Less Than 8 mm and Serum C-Reactive Protein Levels and Neutrophil Percentages. *Korean J Urol.* septiembre de 2013;54(9):615-8.
6. Cilesiz NC, Ozkan A, Kalkanli A, Eroglu A, Gezmis CT, Simsek B, et al. Can serum procalcitonin levels be useful in predicting spontaneous ureteral stone passage? *BMC Urol.* 19 de abril de 2020;20(1):42.
7. Aldaqadossi HA. Stone expulsion rate of small distal ureteric calculi could be predicted with plasma C-reactive protein. *Urolithiasis.* junio de 2013;41(3):235-9.
8. Özcan C, Aydoğdu O, Senocak C, Damar E, Eraslan A, Oztuna D, et al. Predictive Factors for Spontaneous Stone Passage and the Potential Role of Serum C-Reactive Protein in Patients with 4 to 10 mm Distal Ureteral Stones: A Prospective Clinical Study. *J Urol.* octubre de 2015;194(4):1009-13.
9. Jain A, Sreenivasan SK, Manikandan R, Dorairajan LN, Sistla S, Adithan S. Association of spontaneous expulsion with C-reactive protein and other clinico-demographic factors in patients with lower ureteric stone. *Urolithiasis.* abril de 2020;48(2):117-22.
10. Shah TT, Gao C, Peters M, Manning T, Cashman S, Nambiar A, et al. Factors associated with spontaneous stone passage in a contemporary cohort of patients presenting with acute ureteric colic: results from the Multi-centre cohort study evaluating the role of Inflammatory Markers In patients presenting with acute ureteric Colic (MIMIC) study. *BJU Int.* septiembre de 2019;124(3):504-13.
11. Türk C, Petřík A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, et al. EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis. *Eur Urol.* 1 de marzo de 2020;69(3):468-74.
12. Puntub A, Lerdpraiwan W. Relationship between the spontaneous passage rates of ureteral stones less than 10 mm and serum C-reactive protein levels, white blood cell count and neutrophil percentages. *Insight Urol.* 5 de diciembre de 2018;39(2):42-9.

13. Canós Nebot Á, de la Encarnación Castellano C, Caballero Romeu JP, Galán Llopis JA. [Medical expulsive treatment for ureteral stones.]. Arch Esp Urol. enero de 2021;74(1):80-93.
14. Çelik S, Akdeniz F, Afsar Yildirim M, Bozkurt O, Gursoy Bulut M, Hacıhasanoğlu ML, et al. Tadalafil versus alpha blockers (alfuzosin, doxazosin, tamsulosin and silodosin) as medical expulsive therapy for < 10 mm distal and proximal ureteral stones. Arch Ital Urol Androl Organo Uff Soc Ital Ecogr Urol E Nefrol. 30 de junio de 2018;90(2):117-22.
15. Nuraj P, Hyseni N. The Role of the Tamsulosin in the Medical Expulsion Therapy for Distal Ureteral Stones. Med Arch Sarajevo Bosnia Herzeg. abril de 2017;71(2):137-40.
16. Fors Nieves CE, Cronstein BN, Saxena A. Chapter 57 - Acute Phase Reactants and the Concept of Inflammation. En: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, editores. Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology (Tenth Edition) [Internet]. Elsevier; 2017 [citado 18 de junio de 2021]. p. 846-857.e4. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323316965000577>
17. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. Front Immunol. 13 de abril de 2018;9:754.
18. Del Giudice M, Gangestad SW. Rethinking IL-6 and CRP: Why they are more than inflammatory biomarkers, and why it matters. Brain Behav Immun. mayo de 2018;70:61-75.
19. Badimon L, Peña E, Arderiu G, Padró T, Slevin M, Vilahur G, et al. C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis. Front Immunol [Internet]. 2 de marzo de 2018 [citado 18 de junio de 2021];9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5840191/>
20. WMA - The World Medical Association-WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [Internet]. [citado 9 de julio de 2018]. Disponible en: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>

12. ANEXOS

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Valor predictivo de proteína C reactiva en la expulsión de cálculos menores de 1 cm de uréter inferior en pacientes adultos

DATOS GENERALES:

- Historia Clínica:
- Fecha de ingreso:
- Edad:
- Sexo: M F
- Talla: Peso: IMC: kg/m²
- Grado de instrucción:
- Procedencia:

DATOS CLÍNICOS:

- **Síntomas:** Dolor tipo cólico en flanco Náuseas Vómitos
Malestar general Disuria
- **Signos:** Fiebre Hematuria

DATOS DEL DIAGNÓSTICO:

- Diagnóstico por ecografía reno- vesical:
- Diagnóstico Radiológico – TAC ABD-PELV S/C:

DATOS DEL MANEJO:

- Manejo conservador:
- Manejo quirúrgico:

EVOLUCIÓN:

- Expulsión espontanea del cálculo :

PARAMETROS	VALORES
PCR (mg/dl)	
Creatinina sérica	
Leucocitos (Número x 10 ³ /dl)	
Neutrófilos (%)	
Eritrocitos en el Examen General de Orina (Sí/No)	
Uso AINES durante el estudio	
Episodios de dolor durante el estudio	
Ingresos a urgencias	
Diámetro Axial del cálculo	
Diámetro Coronal del cálculo	