



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**Universidad Nacional Autónoma de México**

**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

**ESTUDIOS EN VIVO DIRIGIDOS A LA  
REDUCCIÓN DE LOS DAÑOS CAUSADOS AL  
TEJIDO RENAL POR EL TRATAMIENTO DE  
LITOTRICIA EXTRACORPÓREA.**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO  
VETERINARIO ZOOTECNISTA**

**PRESENTA**

**L. ALEJANDRA DOMINGUEZ NEGRETE.**

**ASESOR PRINCIPAL:**

**M. EN C. FIS. FRANCISCO FERNÁNDEZ ESCOBAR**

**ASESOR COMPLEMENTARIO:**

**MVZ LUIS OCAMPO CAMBEROS**

**MEXICO D.F., 2013.**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA  
Y ZOOTECNIA

ESTUDIOS EN VIVO DIRIGIDOS A LA REDUCCIÓN DE LOS DAÑOS CAUSADOS  
AL TEJIDO RENAL POR EL TRATAMIENTO DE LITOTRIZIA EXTRACORPÓREA

TESIS  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
**MÉDICO VETERINARIO Y ZOOTECNISTA**

PRESENTA

**L. ALEJANDRA DOMÍNGUEZ NEGRETE**

Asesor principal:

M. en C. Fis. Francisco Fernández Escobar

Asesor complementario:

MVZ Luis Ocampo Camberos

México D.F., 2013

*Dedico este trabajo a mis padres: Jorge Antonio Domínguez y Leticia Negrete, por apoyarme siempre en mis proyectos y por estar siempre conmigo, ya que sin ellos nada de esto hubiera sido posible.*

*A mis hijos Alex, Diego y Regina, quienes son mi razón de ser y de seguir adelante. Dan sentido a todos mis logros y hacen que siempre tenga nuevas metas.*

*A mi esposo Gregorio Solís, por ser mi compañero de vida, cómplice y amigo; por confiar en mí y siempre hacerme ver que puedo dar el siguiente paso.*

## AGRADECIMIENTOS

Al M. en C. Fís. Francisco Fernández Escobar, por ser un excelente maestro, guía y asesor en este proyecto, que mas allá de ser un experimento basado en el método científico fue un proceso de formación y crecimiento intelectual, durante el cual conté siempre con su paciencia, dedicación y valiosas enseñanzas. Gracias por compartir conmigo la pasión por la investigación.

Al Dr. Achim Max Loske Mehling, por sus consejos y asesorías en esta tesis; y por crear un espacio tan especial para aprender sobre el tema de la litotricia y las ondas de choque.

A la MVZ, DVSc, DACVP, Fernanda Castillo Alcalá, por su apoyo y dedicación al estar siempre al pendiente de este proceso, además de su invaluable amistad.

Al MVZ, SC, PhD, Pablo Hernández Jáuregui, por compartir sus conocimientos conmigo, por su apoyo y por las valiosas aportaciones que enriquecieron este trabajo.

A la MVZ Marcela Mercado Pezzat, por su apoyo e invaluable contribuciones.

Igualmente agradezco a todas las personas que de una u otra forma me apoyaron durante el desarrollo de este trabajo; entre ellos a:

Sr. René Preza, Jefe del Taller Mecánico del CFATA-UNAM.

QFB. María Concepción Arredondo, Laboratorista del CFATA-UNAM.

MVZ Gilberto Fernández Domínguez, asesor del Laboratorio de Ondas de Choque del CFATA-UNAM.

También agradezco a mis sinodales y asesores de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM:

MVZ Luis Ocampo Camberos

MVZ Alfredo Cortes Arcos

MVZ Joaquín Aguilar Bobadilla

MVZ Miguel Ángel Martínez Castillo

MVZ Laura Patricia Romero Romero

Por sus valiosas observaciones y aportaciones que enriquecieron el proyecto a través de esta tesis.

## CONTENIDO

RESUMEN .....	1
INTRODUCCIÓN .....	3
ANTECEDENTES Y PROPÓSITO DEL TRABAJO .....	6
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	10
ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA RENAL .....	12
UROLITIASIS .....	32
LITOTRICIA EXTRACORPÓREA .....	41
MATERIAL Y MÉTODOS .....	50
RESULTADOS .....	59
DISCUSIÓN DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES.....	64
REFERENCIAS .....	66

## RESUMEN

DOMÍNGUEZ NEGRETE LETICIA ALEJANDRA. Estudios en vivo dirigidos a la reducción de los daños causados al tejido renal por el tratamiento de litotricia extracorpórea (bajo la dirección de: Fís., M. en C. Francisco Fernández Escobar y MVZ Luis Ocampo Camberos).

Se sometieron conejas de raza Nueva Zelanda a la acción de un litotritor clínico, para evaluar los daños renales que se producen después de un tratamiento de litotricia extracorpórea convencional (ondas de choque concentradas y enfocadas al interior del riñón), en comparación con los daños producidos en este mismo tratamiento, pero con la aplicación previa de ondas de choque concentradas sobre un punto elegido fuera del cuerpo (profilácticas), a fin de producir presiones bajas en el riñón capaces de inducir vasoconstricción en el tejido antes del tratamiento convencional. Inicialmente se utilizaron ambos riñones de dos conejas para determinar el número de ondas de choque a aplicar. Después se formaron dos grupos de 7 conejas cada uno para el desarrollo del experimento, en los cuales se trató únicamente el riñón izquierdo. Cada grupo incluyó un sujeto control que se sometió al mismo procedimiento de manejo y anestesia exceptuando la aplicación de las ondas de choque.

El primer grupo se trató con 250 ondas de choque terapéuticas. El segundo grupo se trató con 50 ondas de choque profilácticas, seguidas de 250 ondas de choque terapéuticas (todas con la misma energía de generación). Siete días posteriores al tratamiento, todos los sujetos experimentales fueron sometidos a nefrectomía izquierda seguida de eutanasia. Los riñones se procesaron para evaluación histológica, en donde se analizaron



los cambios producidos en la cápsula, corteza y médula renal. Las lesiones principales encontradas fueron: fibrosis capsular, hematoma subcapsular y necrosis. El estudio histopatológico mostró una disminución significativa del daño causado por las ondas de choque en el grupo que recibió tratamiento profiláctico, principalmente en la región de la cápsula renal, no siendo de igual manera en la médula y la pelvisilla, lo cual puede tener sentido debido a la ausencia de cálculos renales en estas áreas, ya que sobre éstos se concentra la presión máxima de las ondas de choque en los tratamientos de litotricia extracorpórea.

## INTRODUCCIÓN

La litotricia extracorpórea (del griego *lithos*, piedra y *tripsis*, triturar), es el procedimiento médico no invasivo mediante el cual se fragmentan los cálculos o piedras alojados en el riñón (litólisis), para que puedan ser expulsados con facilidad mediante la micción.

El aparato clínico que se utiliza para llevar a cabo dicho procedimiento es el litotritor, el cual produce ondas de choque en agua, que se hacen pasar a través del cuerpo del paciente concentrándolas sobre el cálculo, previa localización exacta de este mediante técnicas de imagenología. La energía aplicada al cálculo mediante cientos de ondas de choque, logra que este se desintegre en fragmentos muy pequeños que pueden ser desalojados a través de la orina, usualmente algunos días después del tratamiento.

Esta técnica se ha utilizado por más de 30 años en servicios de urología de hospitales por todo el mundo, y es de primera elección cuando se puede evitar la remoción de cálculos mediante cirugía. Sin embargo, aunque es un procedimiento relativamente benigno, las ondas de choque pueden dañar el parénquima renal adyacente a los cálculos, produciendo hematomas subcapsulares y hematuria.

Existen pocos trabajos publicados sobre métodos para tratar de reducir el daño secundario al riñón subsecuente al tratamiento de litotricia. En estudios experimentales recientes en cerdos, se ha demostrado que si se dirigen ondas de choque difusas hacia el

riñón, antes de enfocar las mismas hacia el cálculo, se produce una vasoconstricción previa que tiene un efecto profiláctico, disminuyendo el daño al tejido renal.

La cantidad de ondas de choque difusas para producir este efecto preventivo, no ha sido cuantificada con precisión. Tampoco se ha estimado metódicamente la energía mínima requerida al litotriptor para generar dicho efecto benéfico, previo a la litotricia focal dirigida.

A grandes rasgos, en el presente trabajo se llevó a cabo el procedimiento de simulación de litotricia en la pelvis renal de conejos de laboratorio a través de laparotomía bajo anestesia general. Se indujo la vasoconstricción renal previa mediante ondas de choque desenfocadas o difusas determinando la dosis mínima de ondas de choque para producir el efecto protector. También se aplicó la litotricia extracorpórea renal dirigida a la pelvis (ubicación más frecuente de la litiasis renal en el humano), para posteriormente, mediante técnicas histológicas en los riñones tratados con y sin la aplicación de ondas de choque profilácticas, previas al tratamiento dirigido, se evaluó la disminución al daño renal.

Una descripción detallada de lo anterior resulta impráctica en un espacio introductorio, por lo novedoso del tema y los relativamente escasos antecedentes al respecto. Por ello el primer capítulo de esta tesis se incluyó como una mejor introducción al trabajo desarrollado, donde se describen tanto dichos antecedentes como los objetivos generales y particulares, especificando también la hipótesis del mismo. Por motivos similares, el capítulo 2 se dedicó a una breve revisión sobre anatomía y fisiología renal,

particularmente dirigida a los lectores cuyas especialidades no son del área médica; es decir, a físicos, químicos, biólogos e ingenieros que forman parte del grupo multidisciplinario donde se desarrolló esta investigación.

La organización restante de la tesis comprende los capítulos 3 y 4: “Urolitiasis” y “Litotricia Extracorpórea” -cuya justificación es obvia por el tema de estudio abordado-, así como los capítulos 5 y 6 donde se describen tanto los materiales y métodos de la experimentación, como la presentación de los resultados obtenidos, con los análisis que permitieron emitir las conclusiones pertinentes. Se finaliza el trabajo con la lista de referencias bibliográficas citadas.

## CAPÍTULO 1

### ANTECEDENTES Y PROPÓSITOS DEL TRABAJO

La técnica médica no invasiva conocida como *litotricia extracorpórea*<sup>[1-4]</sup> (descubierta hace aproximadamente tres décadas), actualmente se aplica con éxito en varios hospitales del mundo, incluyendo los de nuestro país, para el tratamiento de urolitiasis en seres humanos. Se conoce como *litotritor extracorpóreo* al aparato clínico mediante el cual se aplica este tratamiento. Su funcionamiento básico consiste en generar ondas de choque en agua, fuera del cuerpo, hacerlas pasar a través del paciente, y concentrar sobre el cálculo la energía liberada. La aplicación de cientos de ondas de choque, crea esfuerzos que provocan la ruptura del cálculo en fragmentos muy pequeños que pueden ser eliminados por el paciente, a través de las vías naturales, en los días subsecuentes al tratamiento.

Aunque a la fecha se sabe que alrededor del 70 % de los casos de litiasis renal en humanos son candidatos a litotricia extracorpórea, no se puede afirmar que esta técnica médica haya llegado al grado de permitir la desintegración de urolitos (y la eliminación de residuos) sin complicaciones, ya que generalmente las ondas de choque concentradas sobre el cálculo también pueden afectar a los tejidos circundantes, causando hematomas subcapsulares y hematuria, lesiones que en comparación con los daños causados por una cirugía, resultan ser menos agresivas para el paciente y su recuperación es más rápida. Por ello, se considera que los litotritores extracorpóreos benefician al sector salud del país que los utiliza, a pesar del elevado costo de la mayoría de estos equipos médicos.

Desde hace más de veinte años, los fabricantes de litotritores han desarrollado diferentes modelos, tratando de aumentar la versatilidad y comercialización de los equipos <sup>[5]</sup>, sin enfocar las mejoras a la disminución de los efectos colaterales indeseables posteriores al tratamiento.

Actualmente se reconoce que los litotritores de última generación son en general menos eficientes y causan mayor daño a los tejidos que los equipos de primera generación <sup>[6, 7]</sup>.

Debido a ello, en varios países, incluyendo el nuestro, ha aumentado el interés por el estudio de la interacción de ondas de choque tanto con la materia inerte como viva. Ya se han publicado muchos trabajos sobre nuevas técnicas que permiten mejorar considerablemente la eficiencia de desintegración de los litotritores <sup>[8-11]</sup>, pero lamentablemente hay relativamente pocos estudios sobre protocolos para reducir el daño a los tejidos renales causados por las ondas de choque. Por ello, como se describe más adelante, el objetivo de esta tesis es la propuesta de una metodología novedosa para reducir el daño al riñón durante los tratamientos de litotricia extracorpórea.

### **1.1 ANTECEDENTES**

Indudablemente, la medicina veterinaria ha sido indispensable en el desarrollo de la litotricia extracorpórea <sup>[12, 13]</sup>, aunque con pocas aplicaciones en animales, debido al costo elevado del tratamiento y a dificultades técnicas, como la colocación de las diversas especies en los equipos, diseñados para humanos, así como la determinación de los parámetros de las ondas de choque (cantidad, intensidad, etc.) apropiados a cada especie de interés <sup>[14, 15]</sup>. No obstante, desde el inicio de la década pasada, la Universidad Nacional

Autónoma de México (UNAM) ya contaba con un generador de ondas de choque experimental denominado MEXILIT, diseñado y construido en el entonces Laboratorio de Choques Débiles del Instituto de Física <sup>[16]</sup>. Con este generador y el esfuerzo conjunto de académicos de este Instituto y de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM, se realizaron tratamientos exitosos de litiasis vesical en perros mediante litotricia extracorpórea, los cuales fueron publicados en 1994, 1996 y 1999 <sup>[17-19]</sup>. Con ello, el prototipo de litotritor mencionado, a pesar de ser experimental, permitió una nueva alternativa para el tratamiento de la litiasis en pequeñas especies.

El Laboratorio de Choques Débiles, que actualmente se conoce como Laboratorio de Ondas de Choque, que pertenece al Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada (CFATA) de la UNAM, ubicado en el *campus* de Juriquilla Querétaro, continúa haciendo investigaciones en el campo de la litotricia extracorpórea <sup>[20-22]</sup>, además de otras líneas de estudio en torno a las ondas de choque.

Los estudios más recientes sobre la prevención de daños a tejidos renales causados por la litotricia extracorpórea, fueron publicados hace cuatro años por investigadores de Estados Unidos <sup>[23]</sup>. En éstos se utilizó un litotritor clínico clásico, de tipo electrohidráulico (marca Dornier, tipo HM3) <sup>[2, 4]</sup> y se experimentó *in vivo* con riñones de cerdo. Se demostró que es posible disminuir dichos daños, si antes del tratamiento de desintegración del urolito se induce vaso-constricción en el riñón litiásico, como respuesta natural del mismo ante el ataque de ondas de choque de baja intensidad. Es decir, el tratamiento profiláctico se logró también mediante la aplicación de ondas de choque concentradas, pero dirigidas al tejido renal en menor número que un tratamiento terapéutico y con la energía más baja

disponible en el equipo mencionado (5.7 Joules a 12 kV de descarga). Como dato comparativo, una litotricia extracorpórea típica en humanos se realiza con 23 Joules de energía a 24 kV de descarga. Tales investigaciones abrieron la posibilidad de reducir daños a los tejidos renales en la litotricia extracorpórea (usando el mismo litotritor), pero hasta la fecha no se ha precisado un tratamiento preventivo con la cantidad mínima de ondas de choque profilácticas. Además, se desconoce la energía mínima indispensable para generar el efecto profiláctico deseado.

Por otra parte, experimentos *in vitro* e *in vivo* realizados por el CFATA de la UNAM y el Nuevo Hospital Civil de la Universidad de Guadalajara, demostraron que es posible exponer el riñón a energías más bajas que la mínima energía disponible en un litotritor clínico. Para ello se coloca el riñón a tratar fuera de foco <sup>[2,4]</sup>, lo cual consiste en centrar la pelvis renal aproximadamente 20 mm antes del foco del generador. Con esta modalidad el foco del generador de ondas de choque queda fuera del cuerpo del paciente. Así se tiene la ventaja de que en esta posición todo el riñón es expuesto a ondas de baja intensidad y no sólo una región relativamente pequeña.

Con esta nueva técnica se espera tener un mejor control sobre el tratamiento profiláctico y la consecuente reducción de los daños inherentes a la litotricia extracorpórea terapéutica. Antes de pasar a un protocolo clínico humano, es necesaria la experimentación *in vivo* con animales, dirigida primordialmente a validar dicha metodología, para después determinar la forma más adecuada de ajustar el número de ondas de choque, la energía de generación, el corrimiento focal, la presión de impacto,



etc. Este proyecto de tesis pretendió cubrir la primera etapa de tales investigaciones, de acuerdo a lo siguiente.

## **1.2 HPÓTESIS Y OBJETIVOS**

**Hipótesis:** Los daños inherentes a la litotricia extracorpórea renal, pueden ser reducidos con la aplicación previa de ondas de choque desenfocadas al riñón litiásico.

**Objetivos:** Para verificar la validez o invalidez de la hipótesis y con la finalidad de discernir entre proceder o no, con estudios más detallados al respecto (no contemplados en este trabajo), se plantearon los objetivos específicos siguientes:

1° Determinar la dosis mínima de ondas de choque terapéuticas que aplicadas a riñones de conejas produjeran las lesiones características de la litotricia extracorpórea, de manera identificable y evaluable por un estudio histopatológico posterior.

2° Inducir en las conejas los efectos colaterales de la litotricia extracorpórea de manera controlada; es decir, con magnitud susceptible de ser reducida significativamente por la inducción de vaso-constricción renal causada por la aplicación previa de ondas de choque desenfocadas.

3° Evaluar el grado de reducción del daño renal que resulta de comparar el tratamiento convencional de litotricia extracorpórea con el tratamiento de la técnica novedosa descrita. Con base en los resultados obtenidos, fundamentar la validez o invalidez de dicha técnica profiláctica.

Otros objetivos del proyecto -en el aspecto de formación de recursos humanos- fueron el conocer las nuevas técnicas de salud animal, como practicar la investigación en el campo de la física médica, en el que la medicina veterinaria es de gran utilidad. Cabe mencionar que el dominio de técnicas de imagenología fue necesario para el desarrollo de este proyecto y será de utilidad en el campo de desarrollo profesional.

## **CAPÍTULO 2**

### **ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA RENAL**

Desde su origen este trabajo está basado en la importancia de mantener la integridad del riñón aun después de haber pasado por uno de sus padecimientos más comunes, la urolitiasis, y su consecuente tratamiento que es la litotricia extracorpórea. El riñón es un órgano fundamental para el organismo, por esta razón se describe brevemente la anatomía y fisiología de este importante órgano a continuación.

#### **2.1 ANATOMÍA DE EL SISTEMA URINARIO.**

El sistema urinario comprende dos riñones que forman orina a partir de la sangre, uréteres que llevan la orina procedente de los riñones a la vejiga, en donde se almacena hasta que se le pueda emitir, y la uretra, por la cual finalmente se vierte la orina al exterior.

##### **2.1.1 RIÑONES.**

La función primordial de los riñones es mantener el medio interno, esto lo hacen filtrando el plasma, extrayendo primero un gran volumen de líquido por día, del cual se separa un ultrafiltrado que se somete a un procesamiento adicional en el cual se reabsorben selectivamente sustancias útiles y se concentran productos de desecho para su eliminación, además de conservar agua para mantener la composición del plasma dentro de los límites apropiados. <sup>[24]</sup>,

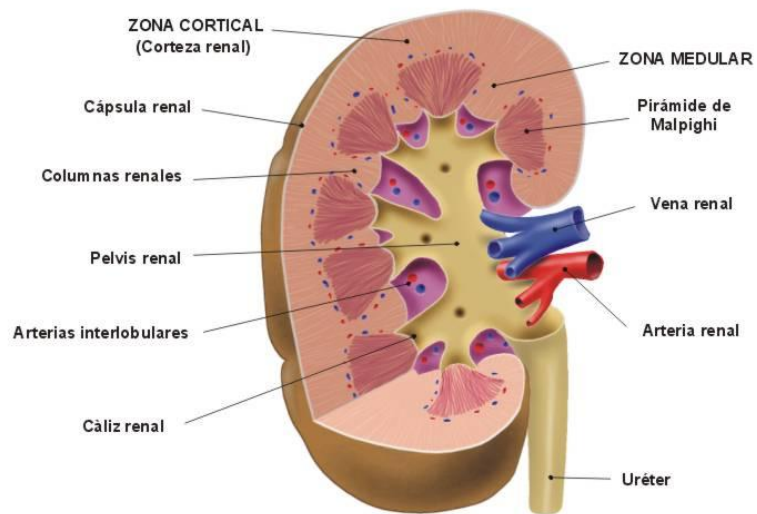
Los riñones son glándulas firmes, de color pardo rojizo cuyo aspecto varía mucho entre los distintos mamíferos. Se les encuentra en la región dorsal del abdomen, uno a cada lado de la columna vertebral, principalmente en la región lumbar, aunque a menudo se prolongan hacia delante debajo de las últimas costillas. El extremo craneal del riñón derecho suele estar en la fosa del hígado que contribuye a fijarlo en su posición. El izquierdo, en cambio, que carece de este alojamiento, es más móvil, y tiende a ubicarse más adentro del abdomen.

La superficie del riñón es convexa lisa, salvo por una indentación en el borde medial llamado hilio, la cual conduce a un espacio llamado seno renal, que está ocupado por el origen dilatado del uréter, los vasos sanguíneos y nervios que van y vienen del hilio renal.

El parénquima de este órgano se encuentra envuelto por una cápsula fibrosa que restringe la capacidad del riñón para expandirse. Ésta se desprende con facilidad del riñón sano, pero puede adherirse después de una lesión.

El parénquima está dividido en una corteza externa y médula interna. La corteza se distingue por su color pardo rojizo y su aspecto granular. La médula consta de una zona externa púrpura oscura de la cual parten unas bandas llamadas rayos medulares hacia la corteza, y de una zona interna radialmente estriada y de color rojo grisáceo más pálido que se extiende hacia el seno renal llamadas pirámides, la base de cada pirámide hace frente a la corteza y las papilas que son los vértices de las pirámides renales vierten su contenido a la pelvis renal.

La pelvis renal es una continuación del extremo superior del uréter y se divide para formar los cálices mayores, cada uno de los cuales, a su vez se divide en varios cálices menores que juntos se disponen alrededor de cada pirámide renal. El seno renal es el espacio lleno de grasa que contiene los vasos renales y que contornea la pelvis renal.



**Fig. 2.1 Anatomía del riñón.**

Las unidades funcionales del riñón se conocen como nefrones. Cada nefrón empieza con una expansión en forma de saco que está invaginada por una aglomeración de capilares que se conoce como glomérulo. El glomérulo y su cubierta epitelial constituyen un corpúsculo renal, estructura justo lo suficientemente grande para verse a simple vista. Los corpúsculos están diseminados por toda la corteza y le dan un aspecto finamente granular.

La segunda parte del nefrón forma un largo túbulo diferenciado en varios segmentos sucesivos. El primero, túbulo contorneado proximal, es muy tortuoso y está cerca del corpúsculo en el cual se origina. Esta parte se endereza gradualmente y entra en uno de los estrechos rayos que penetran en la corteza desde la médula. Luego el túbulo forma una larga asa en forma de horquilla dentro de la médula, conocida como asa de Henle.

La primera parte del asa, se llama rama descendente, es relativamente estrecha y corre a través de la médula para acercarse a la papila antes de regresar. La rama ascendente suele ser más gruesa y vuelve al mismo rayo medular. Al salir, el túbulo forma una segunda parte contorneada distal, que también está unida al corpúsculo. A éste le sigue un corto tramo de unión que desemboca en un túbulo colector dentro del rayo medular.

Cada túbulo colector, que sirve a muchos nefrones, transita por la médula antes de desembocar en un vaso más grande, el conducto papilar, cercano al vértice. Varios conductos papilares desembocan en la pelvis renal.

Las variaciones en la ubicación de los corpúsculos y el largo y proporción de los túbulos, tienen una importancia funcional además de darles la siguiente clasificación:

- a) Nefrones corticales superficiales
- b) Nefrones corticales intermedios
- c) Nefrones corticales internos (yuxtamedulares).<sup>[24]</sup>,

Los glomérulos de los nefrones corticales superficiales se localizan a una distancia no mayor a 1mm de la cápsula renal, los glomérulos de los nefrones intermedios se

encuentran en la porción media de la corteza; y los glomérulos de los nefrones yuxtamedulares se encuentran justo encima de la unión corticomedular.<sup>[24]</sup>

En cuanto a la longitud del asa de Henle, los nefrones corticales superficiales la tienen corta, con su vuelta en forma de horquilla, por encima de la unión entre la médula externa e interna. Los nefrones corticales intermedios pueden tener asas de Henle cortas y largas, mientras que los nefrones yuxtamedulares tienen asas de Henle largas, que alcanzan la porción interna de la médula, pueden llegar al extremo de una papila renal.

### **2.1.2 GLOMÉRULO.**

El glomérulo está conformado por los capilares glomerulares (ovillo glomerular), la cápsula de Bowman y el espacio de Bowman.

El endotelio capilar del glomérulo es fenestrado por poros de 500 a 1000 Angstroms de diámetro y la superficie luminal del endotelio está cubierta por sialoglicoproteínas cargadas negativamente para evitar la presencia de células y proteínas en el filtrado glomerular.

La cápsula de Bowman está conformada por una membrana epitelial (parietal y visceral). Las células epiteliales parietales son aplanadas y revisten externamente a la cápsula de Bowman. De las células epiteliales viscerales surgen prolongaciones a manera de pseudópodos, llamados podocitos. Estos forman canales y espacios de diferente grosor, que se conocen como procesos podales, y participan activamente en las funciones de filtración del glomérulo, así como en los procesos de fagocitosis.<sup>[24]</sup>

Entre el ovillo glomerular y las células epiteliales viscerales de la cápsula de Bowman se encuentra la membrana basal, esta es una malla acelular, relativamente homogénea, formada por glicoproteínas, mucopolisacáridos y sialoglicoproteínas.

El endotelio capilar, la membrana basal y los podocitos, en conjunto, forman la barrera de filtración glomerular. La importancia funcional de esta barrera es que la sangre está separada del espacio de Bowman por un finísimo conjunto de membranas, las cuales permiten la filtración del líquido, desde los capilares hasta dicho espacio.

### **2.1.3 TÚBULOS.**

Los túbulos se componen de solo una capa de células epiteliales, que descansan sobre una membrana basal. La estructura de estas células epiteliales varía considerablemente de un segmento a otro.

El túbulo del nefrón se divide en varios segmentos:<sup>[25]</sup>

- a) Túbulo proximal
- b) Asa de Henle
- c) Túbulo distal
- d) Túbulo colector



El segmento del túbulo que drena el espacio de Bowman es el túbulo proximal. Este presenta dos porciones, una contorneada y una relativamente recta, que desciende en dirección a la médula.

El siguiente segmento, en el cual desemboca la porción recta, es el asa de Henle. La primera porción de esta es la rama descendente delgada, la cual da vuelta en forma de horquilla de pelo, para dirigirse nuevamente a la corteza, formando la rama ascendente.

La rama ascendente del asa de Henle pasa entre las arteriolas (aférente y eférente) y recibe el nombre de mácula densa. Después de la mácula densa, el túbulo forma espiras una vez más, denominándose túbulo contorneado distal.<sup>[24]</sup>

El túbulo contorneado distal se conecta al túbulo colector inicial a través de un túbulo conector. Muchos túbulos conectores iniciales, procedentes de nefronas diferentes, se juntan para formar túbulos colectores corticales, los cuales se dirigen hacia la médula, en donde reciben el nombre de túbulos colectores medulares.

El contenido de los túbulos colectores medulares se vierte a los cálices de la pelvis renal. Las porciones de los túbulos colectores que entran a la pelvis renal se denominan ductos papilares.

Finalmente, los cálices se continúan con el uréter, el cual desemboca en la vejiga urinaria, en donde la orina se almacena en forma temporal, eliminándose a intervalos a través de la uretra. La orina no sufre alteración alguna una vez en el cáliz, desde los cálices hasta la uretra es sólo un camino de paso para la eliminación.

#### **2.1.4 APARATO YUXTAGLOMERULAR.**

El aparato yuxtaglomerular es una estructura renal que regula el funcionamiento de cada nefrona, su nombre proviene de su proximidad al glomérulo. Se localiza en una zona de contacto entre la arteriola aferente que llega al glomérulo por el polo vascular y el túbulo contorneado distal. Esta localización estratégica le permite detectar variaciones en la presión de la sangre que llega al glomérulo, como la composición del filtrado que sale de la nefrona, antes de depositarse en el túbulo colector. Es en función de estas variaciones que esta importante estructura segregara la hormona renina para mantener la homeostasis.

El aparato yuxtaglomerular está formado por tres tipos de células.

1. Células granulares
2. Células del mesangio
3. Células de la mácula densa.

#### **2.1.5 IRRIGACION RENAL.**

El riñón es un órgano muy vascularizado, capta hasta el 20% del gasto cardiaco. Cada riñón esta irrigado por una arteria renal única, que se origina de la aorta y se dirige hacia el hilio renal, esta se divide en una rama dorsal y una rama ventral, las cuales pasan a ambos lados de la pelvis renal.

Tanto la rama dorsal como la ventral se dividen en seis u ocho arterias interlobares. Estas pasan a través de la médula renal y se ramifican varias veces, dando origen a las arterias arcuatas, que corren paralelas a la unión corticomedular; las arterias arcuatas dan origen a las arterias interlobulillares, las cuales se irradian dentro de la corteza renal y dan origen a las arteriolas aferentes.

Las arteriolas aferentes entran a los glomérulos, pasando muy cerca de la mácula densa y se ramifican varias veces, formando el ovillo glomerular, y sale de la capsula de Bowman en forma de arteriola eferente.

Las arteriolas eferentes forman la red capilar peritubular. La red capilar de los nefrones yuxtamedulares da lugar a la vasa recta, la cual viaja paralela a los túbulos de estos nefrones, hacia el interior de la médula renal (vasa recta descendente), y regresa nuevamente a la médula (vasa recta ascendente).

La vasa recta ascendente y la red de capilares peritubulares dan origen a las venas interlobares, las cuales siguen un patrón idéntico al de las arterias renales. Estas venas se unen en el hilio y se convierten en la vena renal única que desemboca en la vena cava.

#### **2.1.6 URETERES.**

Los uréteres forman la pelvis renal y desembocan en la porción dorsal del cuello de la vejiga urinaria.

La pared de los uréteres contiene músculo liso, dispuesto en haces espirales, longitudinales y circulares. Las contracciones peristálticas, que ocurren de una a cinco veces por minuto, llevan la orina desde la pelvis renal a la vejiga, donde entra en brotes regulares con cada onda peristáltica.

### **2.1.7 VEJIGA URINARIA.**

La vejiga es un depósito de orina que varía en forma, tamaño y posición, según el volumen de orina que contiene. Cuando la vejiga está vacía, se localiza dentro de la pelvis ósea; sin embargo, cuando esta distendida, se encuentra en el suelo del abdomen y ocupa un volumen considerable dentro de la cavidad abdominal.

### **2.1.8 URETRA**

La uretra es el conducto que se extiende desde el cuello vesical hasta el meato uretral. Su función consiste en llevar la orina desde la vejiga al exterior. En el macho, la uretra también transporta secreciones seminales.

## **2.2 FISIOLÓGÍA DE EL RIÑÓN.**

Para el estudio de la fisiología del sistema urinario se tiene que considerar, por un lado, al riñón como un órgano que lleva a cabo una serie de funciones complejas, por otro, a los uréteres, la vejiga y la uretra como un simple sistema de eliminación.<sup>[25]</sup>

En este trabajo solo describiremos la primera parte por ser el riñón nuestro órgano de estudio.

Los riñones tienen funciones muy importantes como:

- a) Mantienen el equilibrio hídrico y electrolítico del espacio extracelular.
- b) Excreta productos metabólicos y sustancias químicas extrañas.

Las reacciones químicas que ocurren dentro de las células generan productos terminales que deben ser eliminados, tales como la creatinina (metabolismo muscular), la urea (catabolismo proteínico), ácido úrico (ácidos nucleicos) y la bilirrubina (catabolismo de la hemoglobina).<sup>[25]</sup>

Asimismo, el riñón se encarga de eliminar algunas sustancias como: los fármacos, pesticidas y aditivos de los alimentos.<sup>[25]</sup>

Al igual que el equilibrio hídrico y de electrolitos, la eliminación de sustancias metabólicas y químicas se lleva a cabo a través de la formación de orina.

### **2.2.1 FORMACIÓN DE ORINA**<sup>[25]</sup>

La formación de la orina comienza con el paso del plasma de los capilares glomerulares a la cápsula de Bowman (filtrado glomerular). Este filtrado se altera durante su paso por los diferentes segmentos del túbulo. Este cambio ocurre por dos procesos generales:

- 1 Resorción tubular
- 2 Secreción tubular.

El túbulo está, a lo largo de su estructura, muy relacionado con los capilares peritubulares. Esta relación permite la transferencia de materiales, entre el plasma contenido en los capilares y la luz tubular.

Cuando la dirección del transporte va de la luz tubular hacia el plasma del capilar peritubular, el proceso se llama resorción tubular. El movimiento en dirección opuesta se llama secreción tubular.

El riñón trabaja solo con el plasma; los eritrocitos suministran oxígeno al riñón, pero no cumplen alguna otra función en la formación de orina.

### **2.2.2 FILTRACION GLOMERULAR** <sup>[25]</sup>

La formación de orina comienza con la formación de l ultrafiltrado de plasma en el espacio de Bowman, este contiene solo cantidades extremadamente pequeñas de proteínas.

Las características de la barrera de filtración que son: las fenestraciones de los capilares glomerulares y las sialoglicoproteínas con carga negativa, no permiten el paso de moléculas cuyo peso molecular sea mayor de 7000 Daltons. La concentración de cristaloides (sodio, potasio, etc.) es similar a la del plasma, ya que su peso molecular es menor de 7000 Daltons.

El filtrado glomerular contiene la mayoría de los solutos y agua que deben ser eliminados del cuerpo, pero con frecuencia, en cantidades mucho mayores que las encontradas en la orina, esto se debe al funcionamiento de los túbulos.

La formación del filtrado glomerular es un proceso pasivo que no requiere de energía, y depende del flujo sanguíneo renal.<sup>[25]</sup>

### **2.2.3 RESORCIÓN Y SECRECIÓN TUBULAR**<sup>[25]</sup>

Los diferentes componentes como el agua, el sodio, el cloro, la glucosa, el potasio, el fosfato y los aminoácidos, sufren resorción y secreción tubular, modificando la composición del ultrafiltrado, dependiendo de las necesidades del organismo.

Algunos elementos como la glucosa y los aminoácidos tienen una resorción completa y, normalmente no se encuentran en la orina.

Además de los mecanismos de transporte activo, pasivo y difusión simple por los que se regula la concentración tubular, también existe el control hormonal y el sistema medular de contracorriente.

Las hormonas involucradas en la concentración de orina son:

- a) Aldosterona
- b) Hormona antidiurética (ADH).
- c) El péptido natriurético atrial.
- d) La paratohormona (PTH).

La aldosterona se produce en la zona glomerular de la corteza adrenal, y su secreción es estimulada por acción de la angiotensina II, la hiperpotasemia y la hiponatremia; una vez

liberada esta hormona, actúa a nivel de los túbulos colectores corticales estimulando la resorción de sodio y agua, y la secreción de potasio.

La ADH se produce en el núcleo supraóptico y paraventricular del hipotálamo, y se almacena en la hipófisis posterior o neurohipófisis. La secreción de esta hormona es estimulada por la hiperosmolaridad plasmática y la hipovolemia. Esta hormona actúa sobre los túbulos colectores, incrementando la resorción de agua libre de solutos y la permeabilidad a la urea en los túbulos colectores medulares.

El péptido natriurético atrial, como su nombre lo indica, se produce en los atrios cardiacos, y se libera cuando hay estados de hipervolemia e hipernatremia. La función de esta hormona es disminuir la liberación de aldosterona y la respuesta a la ADH por parte de los túbulos colectores medulares.

La PTH es producida en la paratiroides, y se libera cuando existen condiciones de hipocalcemia e hiperfosfatemia. A nivel del túbulo contorneado distal, incrementa la resorción del calcio y secreción de fosfatos.

El sistema medular de contracorriente es mantenido por el asa de Henle de los glomérulos yuxtamedulares, junto con los túbulos colectores medulares y la vasa recta. Este sistema genera y mantiene una concentración alta de solutos (sodio, cloro y urea) en el intersticio medular, provocando una hiperosmolaridad en esta zona.

La función del sistema medular de contracorriente es incrementar la resorción de agua, provocando mayor concentración en la orina.



Otras funciones importantes que realiza el riñón son:

**Regulación de la presión arterial:** Esto lo hacen a través de tres mecanismos que son, el equilibrio de sodio, la activación del sistema renina-angiotensina y la producción de prostaglandinas.<sup>[25]</sup>

**Regulación de la producción de eritrocitos:** Los riñones segregan el factor eritropoyético renal, que participa en el control de la producción de eritrocitos por la médula ósea. No se sabe con claridad que células renales son las encargadas de producirlo, pero el estímulo para su producción es la hipoxia renal.<sup>[25]</sup>

**Regulación de la actividad de la vitamina D:** El riñón produce la forma activa de la vitamina D, esta estimula la absorción de calcio en el intestino delgado, y la movilización de calcio y fósforo del hueso en acción conjunta con la parathormona.<sup>[25]</sup>

**Gluconeogénesis.** Durante el ayuno prolongado, el riñón sintetiza glucosa a partir de aminoácidos y otros precursores, por lo que se considera, al igual que el hígado, un órgano gluconeogénico.<sup>[25]</sup>

Cada sección de la nefrona tiene una función específica.<sup>[25]</sup>

- a) *Glomérulo:* Formación pasiva del ultrafiltrado del plasma, esencialmente libre de proteínas.
- b) *Cápsula de Bowman:* Colección de ultrafiltrado glomerular.

- c) *Túbulo proximal*: Reabsorción activa de la glucosa, proteínas, aminoácidos, ácido ascórbico, acetoacetato, sodio, potasio, calcio, fosfatos, sulfatos y bicarbonato. Reabsorción pasiva de cloro, agua y urea. Secreción pasiva del ion hidrógeno.
- d) *Asa de Henle*: Generación de osmolaridad medular.
- e) *Asa descendente*: Reabsorción pasiva de agua. Secreción pasiva de sodio y urea.
- f) *Rama ascendente delgada*: Reabsorción pasiva de urea, sodio, impermeable al agua.
- g) *Rama ascendente gruesa*: Reabsorción activa de cloro y calcio. Reabsorción pasiva de sodio y potasio, impermeable al agua.
- h) *Túbulo distal*: Reabsorción activa de sodio, bicarbonato, glucosa. Reabsorción pasiva de cloro y agua. Secreción activa de ion hidrógeno, amoníaco, ácido úrico. Secreción pasiva de potasio.
- i) *Ductos colectores*: Reabsorción activa de sodio. Reabsorción pasiva de cloro, agua por acción de la ADH. Secreción activa de ion hidrógeno. Secreción pasiva de potasio.

### **2.3 MORFOLOGIA RENAL DEL CONEJO.**

Los riñones del conejo tienen forma de guisante (frijol) presentando dos caras, ventral y dorsal, dos márgenes, medial y lateral y dos polos; anterior y posterior. Son de color ligeramente marrón con una cápsula resistente y tersa. La corteza externa tiene un aspecto puntiforme debido a la presencia de los corpúsculos de Malpighio.

Al cortar la superficie se observa una sola papila renal. El uretero es fácilmente visible desde el hilio renal hasta la vejiga, la uretra en el macho se extiende desde la vejiga hasta la punta del pene, en la hembra la uretra es corta y desemboca en la vejiga.

Ambos riñones se encuentran adheridos a la pared dorsal y generalmente cubiertos de grasa. Las glándulas adrenales o suprarrenales se encuentran situadas en posición anterior y medial al riñón, y aplanadas contra la pared dorsal del cuerpo. La glándula adrenal izquierda se localiza en posición caudolateral al origen de la arteria mesentérica, y la derecha se sitúa muy cerca de la vena cava posterior. En esta misma área se observa el ganglión mesentérico superior, pequeño, de forma curva y color café-grisáceo, el cual se localiza contra la superficie izquierda de la arteria mesentérica. En posición ligeramente anteroventral se puede ver el ganglio celíaco, entre las arterias celíaca y mesentérica superior. <sup>[26]</sup>

En la hembra, los ovarios miden aproximadamente 1.25-2 cm y se localizan detrás del polo posterior de los riñones, también adheridos a la pared dorsal. <sup>[27]</sup>

En un estudio de hidronefrosis experimental realizado en conejos Nueva Zelanda blancos de entre 2 a 3.5 K. de peso, se determinó que el diámetro longitudinal promedio del riñón derecho normal fue de 36.9 mm y de 24.9 mm para el diámetro transversal. <sup>[28]</sup>

Debido a la forma en la que se organizan las nefronas, cuando se examina un corte de la superficie del riñón, la parte externa del mismo (corteza), se ve diferente a la parte interna (médula). Una nefrona íntegra no puede verse en un solo corte debido a su tortuosidad. Es necesario hacer notar que parte de la nefrona está en la corteza y parte en la médula.

El corpúsculo de Malphigi, el túbulo contorneado proximal y el túbulo colector sinuoso están en la corteza y en la substancia cortical entre las pirámides. El asa de Henle y los túbulos colectores se localizan en la médula, estos últimos forman estructuras cónicas llamadas pirámides. .<sup>[29]</sup>

El volumen promedio del riñón del conejo, así como la cuantificación de la cantidad de glomérulos ha sido determinado mediante la técnica de Estereología (combinación de geometría con estadística). En un estudio se obtuvieron los siguientes parámetros: volumen promedio del riñón de conejo  $11.4 \text{ mm}^3 \pm 1.14 \text{ mm}^3$  , número promedio de glomérulos en el riñón:  $195.09 \pm 84.78 \times 10^3$ , con un número de glomérulos por  $\text{mm}^3$  de  $17.1 \pm 7.43$  y un volumen glomerular de  $4.2 \times 10^{-4} \times \text{mm}^3 \pm 0.8 \times 10^{-4} \times \text{mm}^3$ .

El número total de de glomérulos en el riñón del conejo *Oryctolagus cuniculus* se estimó en 195.09, menor al reportado para la oveja de 559.00 o al del perro 589.00 pero mayor al de la rata 31.76. <sup>[30]</sup>

La médula del riñón de conejo tiene una forma similar a un gajo de naranja, con los polos adelgazados y curvados de manera que apuntan hacia el hilio. La pirámide es una proyección de la parte central de la médula y tiene forma de cono aplanado ventrodorsalmente.

Hay una zona intermedia bien definida, que forma una banda ancha entre la corteza y la médula. La mitad externa de esta banda contiene los segmentos espirales de los túbulos proximales, la mitad externa consiste principalmente de asas de Henle ascendentes.

En la base de la pirámide, los túbulos de la zona intermedia se disponen radialmente entre la corteza y la médula. Los túbulos de la superficie dorsal y ventral del riñón de conejo se distribuyen en forma de un arco transversal alrededor de la parte externa de la pelvis, para alcanzar la base de la médula formando cerca de seis columnas peripélvicas a cada lado de la pelvis. Estas columnas se proyectan hacia adentro, como salientes romas que recorren transversalmente el perímetro de la pelvis hacia el fornix, después se doblan en forma súbita para alcanzar las pirámides medulares.<sup>[31]</sup>

El hilio del riñón lleva hacia un “túnel hiliar” de aproximadamente 3 mm, cuyas paredes consisten de corteza, a través de este túnel corren; el uretero y vasos y nervios embebidos en tejido fibroso y grasa, pegados a lo largo del túnel. Al final del túnel, la arteria y vena renal principal se divide en secciones dorsales y ventrales, que luego se ramifican en el seno renal para formar un septum de tejido conectivo. Cada septum tiene cerca de cinco dobleces radiales para formar la raíz del septum en el hilio; son cinco ramas de la arteria y vena renales que se conocen como nidos vasculares, a intervalos, estos nidos irradian ramas que entran al parénquima renal.

La cara externa del septum tiene una capa de tejido conectivo, entre esta capa y la muscular, la substancia principal del septum es grasa, sobre la cual descansan los vasos sanguíneos, nervios y linfáticos. Esta grasa es un componente prominente del septum, de tal forma que todo el tejido de la estructura se conoce bajo el nombre de “grasa pélvica”.

[31]

La cavidad de la pelvis. El término pelvis, se utiliza a menudo para incluir todas las estructuras del seno renal, pero en realidad describe solamente a las del espacio recubierto de epitelio formado por la porción alta del uretero expandido.

Después que el uretero entra al riñón a través del tunel hiliar, su cavidad se expande a cada lado, entre la médula y la superficie interna del septum. El resultado son dos espacios grandes y planos que posteriormente dentro de la pelvis, sobresalen sobre las orillas semilunares del septum y que se doblan sobre sí mismos hasta la unión con el túnel hiliar.<sup>[31]</sup>

Los túbulos conectores de la médula en el conejo, aumentan su diámetro y disminuyen en número en dirección a las papilas cerca de la corteza, también en esta especie, las asas de Henle cortas se doblan cerca de la corteza. .<sup>[32]</sup>



**Fig. 2.2** corte transversal de riñón de conejo.

## **CAPÍTULO 3**

### **UROLITIASIS.**

La urolitiasis es uno de los padecimientos más comunes y más antiguos atendidos por la urología. Aunque por urolitiasis comprendemos la formación de cálculos en cualquier área del sistema urinario, desde las cavidades del riñón, hasta la uretra, en este trabajo nos enfocaremos particularmente a los cálculos formados en el riñón llamados cálculos renales o nefrolitos.

Los primeros casos de urolitiasis conocidos en la historia, se remontan a las antiguas civilizaciones de Egipto. El cálculo más antiguo del que se tiene conocimiento fue descubierto en el AMRAH, Egipto, durante los trabajos arqueológicos de E. Smith en 1951 (Schneider H.J 1885), este era un cálculo vesical. El análisis de su composición señala que la antigüedad de éste, data alrededor del año 4,800 a. A.C. <sup>[25]</sup>. Es por esta razón que se considera a la urolitiasis una de las condiciones médicas que han acompañado al hombre a lo largo de su evolución.

Durante la edad media y el renacimiento existieron los llamados “litotomistas”, quienes eran personas con la habilidad y el oficio de extraer los cálculos de la vejiga, de esta manera se establecieron los primeros métodos quirúrgicos para hacer frente a este padecimiento.

La cirugía abierta permaneció como tratamiento único para la litiasis, hasta que en los años 80 se puso en práctica la litotricia extracorpórea por ondas de choque (LEOCH), la

cual es una técnica no invasiva con la capacidad de fragmentar los cálculos sin necesidad de cirugía como se menciona en el capítulo 1.

Por ser la litiasis renal una parte fundamental de este trabajo, se describirá brevemente la patogenia de esta condición.

Los urolitos son acumulaciones cristalinas que se componen principalmente de cristaloides orgánicos e inorgánicos y una cantidad pequeña pero esencial de matriz orgánica. Estos se forman en el espacio urinario dentro de la vía excretora. <sup>[33]</sup>

Los cristales se forman cuando la orina esta sobresaturada con respecto a un mineral o compuesto mineral que precipita como resultado de una supersaturación. <sup>[34]</sup>

La litiasis urinaria ocurre cuando los cristales minerales formados en la orina, no son capaces de pasar a lo largo de las vías urinarias y quedan atrapados en ellas, formando agregados que dan lugar a partículas cada vez grandes que finalmente pueden formar un cálculo.

Algunos factores que influyen en la precipitación del mineral en la orina son: pH, la temperatura, la presencia de ciertos compuestos que actúan como inhibidores de la precipitación (citratos y pirofosfatos) y ciertas impurezas como células muertas, desechos celulares, proteínas, bacterias u otros cristales que actúan como promotores de la precipitación. <sup>[24]</sup>

Los urolitos se pueden clasificar de acuerdo a su composición mineral en: Fosfato de amonio magnésico, oxalato de calcio (monohidratado y dihidratado), fosfato de calcio



(apatita de calcio, calcio hidrogenado), urato (urato ácido de sodio, urato ácido de amonio, ácido úrico), cistina, sílice y matriz.

### **3.1 FORMACION DE UROLITOS.**

La etiología de la urolitiasis es muy diversa pero dentro de las principales causas se encuentran las infecciones urinarias, anormalidades de absorción o eliminación de ciertos minerales (calcio, fosfato, oxalato, sílice), consumo de dietas calculogénicas o anormalidades genéticas que involucran el metabolismo y la eliminación de productos metabólicos finales como los uratos y la cistina. <sup>[34]</sup>

Un cálculo se forma cuando se rompe el delicado equilibrio que da lugar a la solubilidad de las sales en la orina y estas se precipitan. El paso inicial en el desarrollo de un urolito es la formación de un nido de cristales, a lo cual se denomina nucleación, y depende de la sobresaturación de orina con cristaloides calculogénicos. El grado de sobresaturación puede estar dado por la cantidad de la excreción renal de los cristaloides, pH urinario e inhibidores de la cristalización en la orina. <sup>[24]</sup>

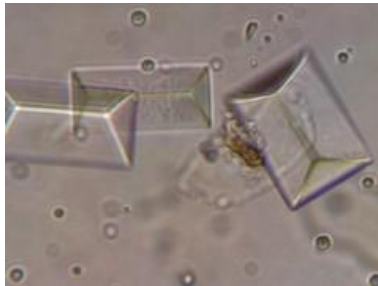
El crecimiento del nido cristaloides depende de su habilidad para permanecer en el sistema urinario, del grado y duración de la sobresaturación de la orina con cristaloides idénticos o diferentes a los del nido, de las características físicas del nido cristaloides, y la ausencia de inhibidores. <sup>[24]</sup>

### 3.2 TIPOS DE LITOS

#### UROLITIASIS POR ESTRUVITA

Los urolitos de estruvita están compuestos por fosfatos de amonio magnésico. Estos cálculos son los más comunes encontrados en perros.

La solubilidad de la estruvita disminuye en la orina alcalina, es por esto que las infecciones urinarias provocadas por bacterias que producen ureasa (*staphiloccoco y proteus*) favorecen la formación de estos cálculos. La infección bacteriana causa impurezas como proteínas y desechos celulares, lo que favorece la nucleación, además de los factores genéticos y dietas altas en proteínas.



Cristal de estruvita.



Cálculos de estruvita.

**Fig. 3.1 Cristales y cálculos de estruvita.**

#### UROLITIASIS POR URATOS.

La mayoría de los casos de urolitiasis por uratos en perros se presenta en la raza Dálmata, ya que tienen una condición especial, en la que el producto final de la degradación de las

purinas, son sales de ácido úrico, mismas que son muy insolubles en orinas ácidas, a diferencia de los demás que normalmente excretan alantoína.

Los urolitos de urato ácido de amonio son más comunes que los urolitos de ácido úrico en perros.



Cristales de uratos



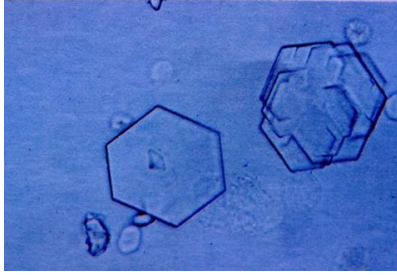
Cálculo de uratos

**Fig. 3.2 Cristales y cálculos de uratos.**

#### UROLITIASIS POR CISTINA.

La urolitiasis por cistina se presenta por un problema en el metabolismo, en donde hay un transporte anormal de la cistina y otros aminoácidos por los túbulos renales, lo que predispone a la cistonuria.

La cistina se encuentra en el plasma, en concentraciones muy bajas; es filtrada libremente por los glomérulos y la mayor parte se reabsorbe en los túbulos proximales. La solubilidad de la cistina es mayor en pH alcalino, por lo que la presentación de estos cálculos se da principalmente en orinas ácidas.



Cristales de cistina



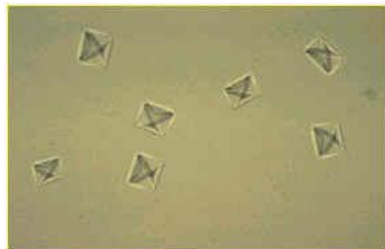
Cálculo de cistina.

**Fig. 3.3 Cristales y cálculos de cistina.**

#### UROLITIASIS POR OXALATO DE CALCIO.

Los urolitos de oxalato de calcio son encontrados comúnmente como de muchos urolitos compuestos. El oxalato es una sal del ácido oxálico. En humanos y animales es un producto terminal no esencial del metabolismo, el cual se excreta por la orina sin cambio alguno.

Los urolitos de oxalato de calcio se pueden presentar de dos formas; monohidratado y dihidratado, siendo la forma monohidratada más frecuente y más resistente a las ondas de choque empleadas en la litotricia. Este tipo de urolitos predominan en un pH ácido.



Cristales de oxalato de calcio



Cálculo de oxalato de calcio.

**Fig. 3.4 cristales y cálculo de oxalato de calcio.**

### UROLITIASIS POR FOSFATO DE CALCIO.

Los urolitos de fosfato de calcio se presentan normalmente como cálculos de apatita, ya que las formas más comunes de fosfato de calcio observadas en los urolitos son la hidroxiapatita y el apatocarbonato.

Los urolitos compuestos por fosfato de calcio son poco comunes en perros, gatos y humanos. Se observan con mayor frecuencia cuando existe hiperparatiroidismo en el paciente.

Los factores que se consideran en la formación de urolitos de fosfato son pH ácido, hipercalciuria, ausencia de inhibidores de la cristalización y la presencia de cristales promotores de la cristalización.



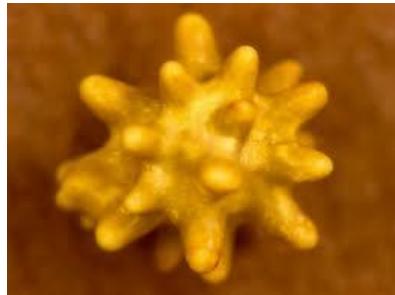
**Fig. 3.5 Cristales de fosfato de calcio**

### UROLITIASIS POR SILICATO.

Este tipo de urolitos no están asociados con algún cristal característico del sedimento urinario, tampoco tienen una relación obvia con el pH urinario.

El origen de la formación de estos cálculos se asocia con la alimentación, que incluye maíz, cáscara de soya y arroz.

Los urolitos de sílice se han encontrado con cierta frecuencia en razas como el pastor alemán y no se ha demostrado su presencia en gatos. La mayor parte de estos cálculos tienen forma de matatena.



**Fig. 3.6 Cálculo de sílice.**

### **3.3 DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.**

Para llegar a un correcto diagnóstico de la urolitiasis, se debe tener una buena historia clínica, en donde se identifiquen signos clínicos asociados a nefrolitiasis, así como pruebas de laboratorio complementarias como química sanguínea y urianálisis. El estudio radiográfico y de ultrasonografía es muy importante para confirmar la presencia, localización, densidad, tamaño y número de los urolitos.

Una vez identificado el problema, puede tratarse por diversos métodos según sea necesario, como puede ser la nefrotomía, que es un método terapéutico invasivo; o la

terapéutica medica de disolución en donde se utilizan compuestos que alteran el pH para lograrlo.

La litotricia extracorpórea es un método físico no invasivo, que utiliza un pulso acústico concentrado para fragmentar los cálculos renales en pequeñas partículas transitables por las vías urinarias. Se utiliza en la mayoría de los casos en humanos con gran éxito, y puede también utilizarse en animales aunque la disposición de litotritores es escasa en hospitales de atención para animales de compañía y los protocolos de tratamiento no están completamente establecidos para cada especie. Puede ser una herramienta muy útil para la Medicina Veterinaria.

## **CAPÍTULO 4**

### **LITOTRIZIA EXTRACORPÓREA**

A continuación se describe brevemente el funcionamiento de un litotritor con la finalidad de esclarecer la forma en la que se generan las ondas de choque, como es que logran desintegrar los cálculos y como se causan los daños al tejido, mismos que son el principal objetivo de este trabajo.

El principio de funcionamiento de todo litotritor extracorporeal consiste en generar ondas mecánicas de choque en agua, fuera del cuerpo humano, dirigirlas hacia el interior del paciente y concentrar sobre el cálculo la energía liberada. La aplicación de cientos de ondas de choque concentradas, crea esfuerzos que originan la ruptura del cálculo en fragmentos muy pequeños que pueden ser eliminados por el paciente, de manera natural, en los días subsecuentes.

#### **4.2 LITOTRITORES EXTRACORPORALES**

Los litotritores extracorporales, además del sistema de generación y concentración de las ondas de choque, también poseen sistemas de imagenología (ultrasonido o fluoroscopia) acoplados a la camilla de tratamiento del paciente, para la localización precisa del cálculo, que debe hacerse coincidir con el punto de concentración de las ondas de choque. Esto se conoce como el *enfoco* de las ondas de choque concentradas y es muy importante en el tratamiento de la litiasis por esta técnica. Un enfoque deficiente puede causar serios



problemas como dejar al cálculo sin desintegrar, provocando severos daños a los tejidos circundantes al mismo.

Cuando el cálculo renal no está enfocado correctamente o no se encuentra justo en el sitio en donde se concentraran las ondas de choque, éste se pulveriza con un número de ondas de choque mucho mayor al típico (dependiendo del tamaño, localización, etc.), pero con daños considerables a los tejidos que le rodean, haciendo mayor el tiempo de recuperación del paciente. Por ello, los litotritores clínicos también cuentan con sistemas motorizados para el movimiento ya sea del generador y concentrador de las ondas de choque con respecto al paciente, o bien camilla y paciente se pueden ubicar con respecto al punto de concentración de las ondas de choque. En ambos casos, los desplazamientos son al menos en tres grados de libertad (X, Y, Z) y con resolución de décimas de milímetro.

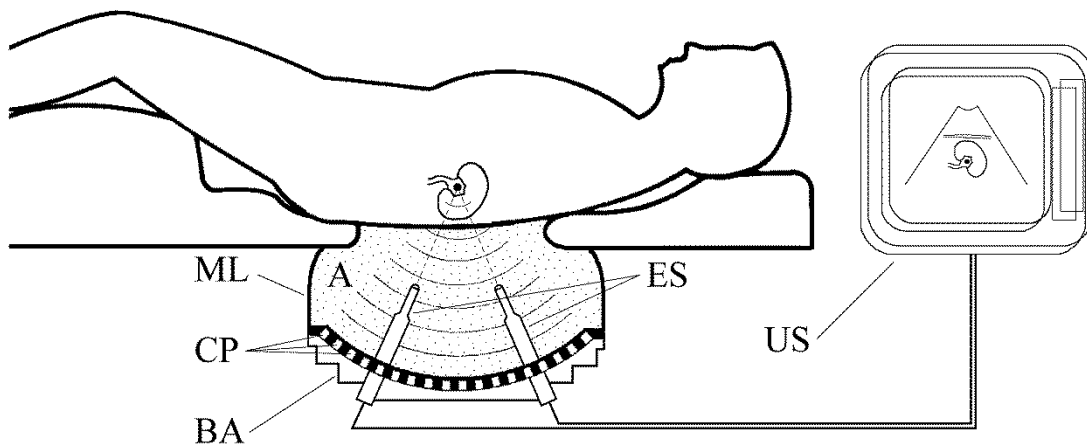
Hay varios tipos de litotritores extracorporales, dependiendo del método de generación y concentración de las ondas de choque. Entre los más usados están el electrohidráulico y el piezoeléctrico. Se describe a continuación el de tipo piezoeléctrico por ser el utilizado en este trabajo.

#### **4.2.1 LITOTRITOR PIEZOELÉCTRICO**

El sistema piezoeléctrico, como su nombre lo indica, funciona en base a propiedades físicas de los cristales piezoeléctricos, que son materiales de cerámica policristalinos capaces de convertir la energía mecánica en energía eléctrica, lo cual se conoce como el efecto piezoeléctrico. Entre las aplicaciones más conocidas de este efecto están algunos encendedores de estufas y cigarrillos, cargados con gas butano como combustible, en los

que una especie de martillo pequeño golpea un cristal piezoeléctrico para producir un arco voltaico o chispa que enciende el gas liberado al accionar dicho martillo. Es decir, cambios abruptos de presión sobre el cristal son convertidos a impulsos eléctricos de aproximadamente 4 kV, a muy baja corriente ( $\mu\text{A}$ ), ya que en estos casos sólo es deseable dicha chispa de encendido, sin el menor riesgo de choque eléctrico para el usuario, ya que la potencia eléctrica así obtenida es muy baja (mW).

Los cristales piezoeléctricos también funcionan al revés; es decir, pueden cambiar la energía eléctrica en desplazamientos mecánicos, lo que se conoce como efecto piezoeléctrico inverso, lo cual es la base del funcionamiento del litotritor. En este caso la parte generadora de las ondas de choque está formada por un arreglo de hasta 3000 pequeños cristales piezoeléctricos, todos conectados en paralelo y montados sobre una superficie cóncava de un cascarón esférico de aluminio de aproximadamente 50 cm de diámetro. Tal montaje se ilustra en la figura 4.1, donde los cristales (pequeños cuadros blancos) están cubiertos con un polímero aislante y flexible (región negra en torno a los cristales), ya que sobre éstos se tiene el agua que sirve de medio de propagación a las ondas de choque. En dicha figura también se muestra el sistema de imagenología (escáneres de ultrasonido y monitor) necesario a la localización precisa del urolito en el paciente.

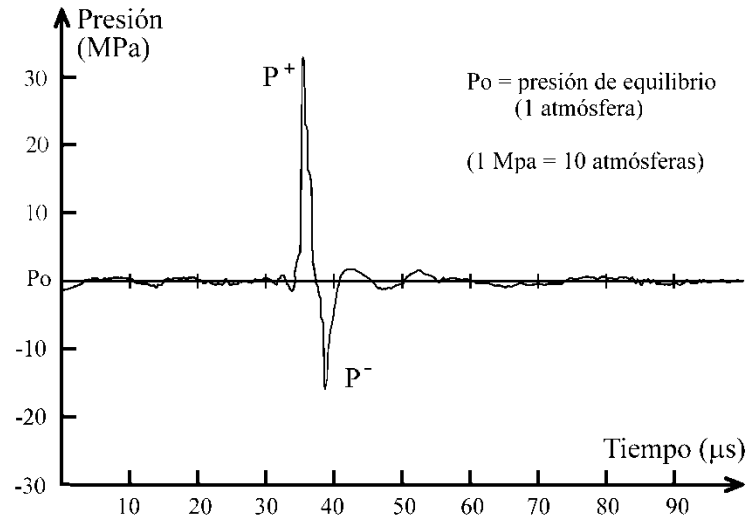


**Fig. 4.1** Esquema básico de un litotritor de tipo piezoeléctrico. Abreviaturas en el esquema: ML – membrana de látex, CP – cristales piezoeléctricos, BA – base de aluminio, A – agua, ES – escáneres de ultrasonido, US – monitor del ultrasonograma.

Cuando a los cristales piezoeléctricos se les aplica un pulso de alto voltaje (6 a 10 kV), éstos se expanden súbitamente y regresan a su estado original, produciendo en el agua que tienen encima una compresión seguida de dilatación, que es el frente de choque. <sup>[2,3]</sup>

Como este se origina prácticamente por el movimiento abrupto de la superficie del sector esférico, la energía transmitida viaja en el agua con la misma geometría y de manera natural converge al centro del esferoide (también llamado foco), lográndose ahí las altas presiones capaces de desintegrar cálculos. En otras palabras, el arreglo de cristales piezoeléctricos es -por construcción- la parte generadora y concentradora de las ondas de choque. En la figura 4.2 se muestra un oscilograma de la presión obtenida por un frente de choque concentrado, el cual fue generado con parámetros típicamente utilizados en litotritores clínicos del tipo piezoeléctrico (14.4 joules de energía liberada, a 7.6 kV de

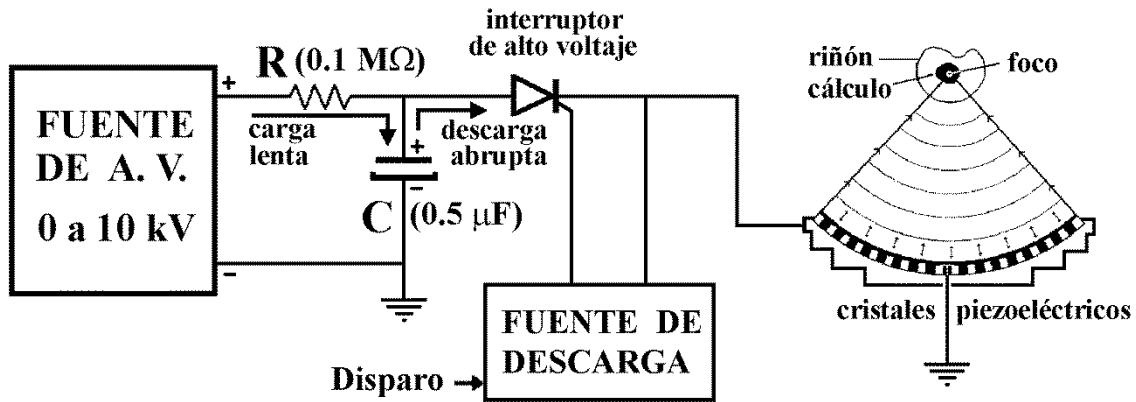
descarga). El transductor de presión (hidrófono) utilizado para registrar dicho oscilograma es de la marca Imotec GmbH, modelo 300/24/11, con sensibilidad de 0.373pC/bar.



**Fig. 4.2 Oscilograma de un frente de choque concentrado.**

Para suministrar los pulsos de alto voltaje a los cristales piezoeléctricos, es necesario cargar previamente un capacitor (C) al alto voltaje (V) deseado, en forma relativamente lenta; es decir, el tiempo de carga es del orden de décimas de segundo. Con esto la energía almacenada en forma eléctrica (E) queda determinada por la expresión <sup>[2,3]</sup>:  $E = \frac{1}{2} C V^2$ , donde las unidades correspondientes son los Joules (energía), Farads (capacitancia) y Volts (voltaje), siendo este último parámetro el medio de control de dicha energía. Tal proceso de carga se ilustra en la figura 4.3, así como la forma en que se produce dicho pulso de alto voltaje -y en consecuencia la generación de la onda de choque- lo cual ocurre cuando el condensador es descargado abruptamente (en un tiempo del orden de μs) sobre los cristales piezoeléctricos, mediante un interruptor especial (y muy rápido)

para altos voltajes, que a su vez es controlado electrónicamente por un dispositivo conocido como fuente de descarga.



**Fig. 4.3 Diagrama eléctrico básico para suministrar pulsos de alto voltaje al arreglo de cristales piezoeléctricos.**

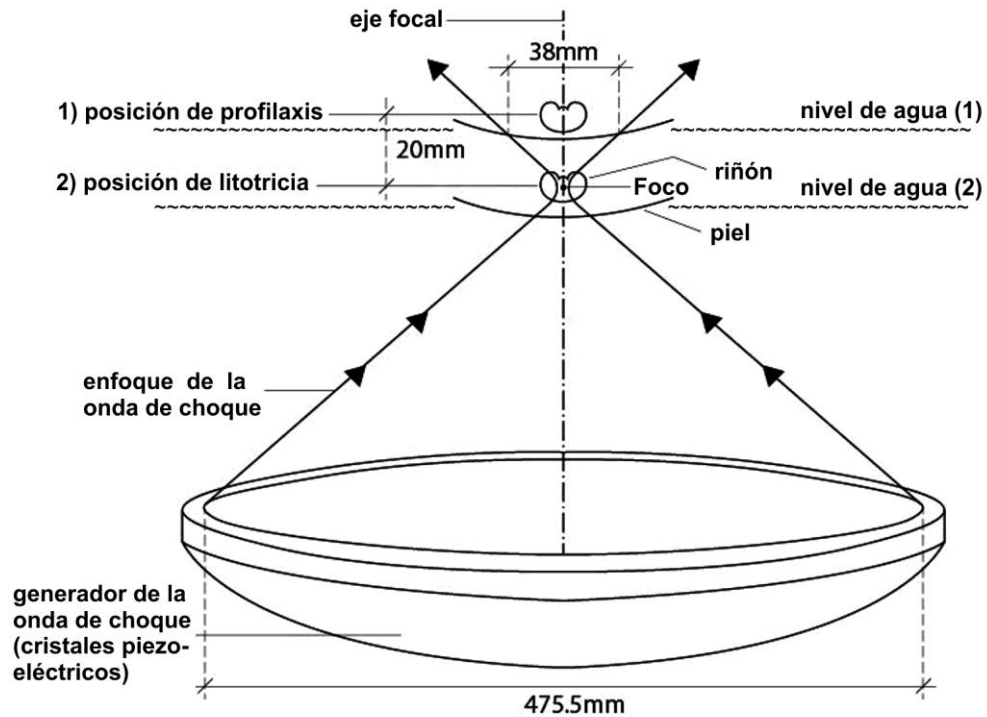
Por lo abrupto del fenómeno, no se puede afirmar que una onda de choque es absolutamente repetible; es decir, si varias ondas de choque son generadas con los mismos parámetros (voltaje, capacitancia), difícilmente existirán dos eventos con el mismo valor de presión concentrada. Se sabe que el coeficiente de variación al respecto alcanza valores hasta del 30% <sup>[2-5]</sup>, aunque esto no limita los tratamientos a seres humanos (en los que se usan desde varios cientos y hasta miles de ondas de choque, según el tipo de litiasis), ya que los urólogos reportan que todo fragmento de cálculo menor a 3 mm de espesor se puede eliminar por vías urinarias, lo que permite desintegraciones sin llegar a la pulverización total, lo cual puede ocurrir por dicha variabilidad en las ondas de choque. No se puede decir lo mismo en el ámbito de la investigación, ya que se requiere un número mínimo de ensayos o muestras experimentales por cada caso de estudio, a fin de

tener resultados estadísticos confiables; es decir, que no se vean significativamente afectados por tal variabilidad.

### **4.3 ONDAS DE CHOQUE DESENFOCADAS**

Como se describió en las secciones 1.1 y 1.2 del capítulo 1, el objetivo primordial de este trabajo consistió en demostrar que los daños causados a los tejidos renales por la terapia de litotricia extracorpórea, pueden ser reducidos mediante la aplicación previa de ondas de choque desenfocadas, cuyas intensidades son tan pequeñas que sólo producen efectos profilácticos en el riñón litiásico.

La forma en la que se aplicaron tanto las ondas de choque terapéuticas como las profilácticas, básicamente dependió del posicionamiento del riñón (y sujeto biológico) con respecto al generador de las ondas de choque, según se ilustra en el diagrama de la figura siguiente.



**Fig. 4.4 Diagrama de la aplicación de ondas de choque terapéuticas (concentradas) y desenfocadas (profilácticas).**

En la figura anterior, por simplicidad no se muestran los soportes y servomotores del sector esférico generador de las ondas de choque, pero este puede moverse con tres grados de libertad (lateral, transversal y verticalmente) con respecto a la camilla del sujeto biológico, a fin de ubicarse con precisión de décimas de milímetro en una posición deseada. Los movimientos lateral y transversal permiten alinear el riñón con el eje focal del generador, con ayuda del sistema de ultrasonido en línea. Ya con dicha alineación, el movimiento vertical es el que determina si el ataque al riñón será de tipo terapéutico o profiláctico. Si la superficie del sector esférico se ubica a una distancia radial del mismo (345 mm) con respecto al centro del riñón, entonces este último coincide con el foco de concentración de las ondas de choque (“posición de litotricia” en el diagrama de la figura

anterior), por lo que esta ubicación -usualmente ocupada por el cálculo a desintegrar- recibirá ondas de choque concentradas que originan presiones puntuales como la mostrada en el oscilograma de la figura 4.2 (poco más de 300 atmósferas), las cuales terminan por pulverizarlo.

Si desde la posición antes descrita se desplaza verticalmente y “hacia abajo” el generador de las ondas de choque; es decir, alejándolo del riñón, entonces este último queda fuera del punto focal y sólo es alcanzado por el “cono de salida” de las ondas de choque, las cuales por ya no estar concentradas producen presiones muy bajas con respecto a la magnitud antes mencionada. Esta ubicación se indica en la figura 4.4 como “posición de profilaxis” en la que el desplazamiento vertical de desenfoque fue de 20 mm, obteniéndose por trigonometría el diámetro del cono de salida de las ondas de choque (38 mm), que resultó más que suficiente para las dimensiones de los riñones tratados. La presión en esta región también fue evaluada con el transductor con el que se obtuvo el oscilograma de la figura 4.2, encontrando que esta fue de un 7.4 % (en promedio) de la presión concentrada. En valor absoluto, la presión causada en el entorno del riñón por las ondas de choque profilácticas es de 23.5 atmósferas, en contraste con las 320 atmósferas de la presión concentrada en la pequeña zona focal.

Dichos parámetros, como se mencionó antes, corresponden a ondas de choque generadas con 14.4 joules de energía liberada a 7.6 kV de descarga, siendo esta energía un parámetro de control adicional para futuros trabajos, ya que en este se mantuvo constante tal energía.



## **CAPÍTULO 5**

### **MATERIAL Y MÉTODOS.**

Esta investigación fue realizada en el Laboratorio de Ondas de Choque, del Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada (CFATA), de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Campus Juriquilla Qro.

Este laboratorio cuenta con un área de quirófano, completamente equipado con mesa de cirugía, aparatos de ultrasonido, instrumental quirúrgico etc., el cual se encuentra aislado del resto del laboratorio para mantener el ambiente adecuado durante los procedimientos quirúrgicos. También cuenta con zona de preparación del paciente, con mesas de acero inoxidable, tarjas de lavado quirúrgico, y todo el material necesario como máquinas de rasurado, gaveta de medicamentos etc.

Es importante mencionar que también se cuenta con personal de apoyo en las áreas de medicina, física, química, biología e ingeniería mecánica y electrónica en todo momento.

El manejo de los animales fue realizado estrictamente como indican las normas para el manejo y cuidado de animales de laboratorio: Norma Oficial Mexicana NOM- 062-ZOO-1999 y el Reglamento para el cuidado de los Animales de la FMVZ-UNAM. De igual manera, los residuos biológicos se manejaron conforme la norma NOM-087-ECOL-1995 indica.

Como sujetos biológicos se utilizaron un total de 19 conejos hembra de raza Nueva Zelanda, variedad blanco, de aproximadamente 2.5 kg de peso y 10 meses de edad, las

cuales fueron adquiridas con certificado de buena salud en el Centro Nacional de Cunicultura y Especies Menores (Irapuato, Gto.).

Dentro del Bioterio del Instituto de Neurobiología de la UNAM, campus Juriquilla, Querétaro, se alojaron en jaulas adecuadas con agua y alimento a libre demanda (Conejina-Purina).

Los tratamientos con ondas de choque se aplicaron con un litotritor clínico de tipo piezoeléctrico, marca R. Wolf, modelo Piezolith 2300, equipado con sistema de ultrasonografía en línea. Todas las ondas de choque se generaron con 14.4 Joules de energía a 7.6 kV de descarga y con una frecuencia de 30 impactos por minuto. Este equipo está diseñado para el tratamiento de humanos, por lo que se diseñó una camilla con las dimensiones necesarias para colocar correctamente y de una manera cómoda a las conejas.

Los tratamientos terapéuticos se diferencian de los profilácticos tanto por el enfoque de las ondas de choque, como por el número de impactos a aplicar.

### **5.1 FÁRMACOS UTILIZADOS.**

1 frasco de xylacina (Prozin laboratorio Piza 20 mg/ml) frasco con 24 ml

2 frascos de Ketamina (Clorketam mil laboratorio Vetokinol 100mg/ml) frasco con 10 ml

2 Pentobarbital sódico (Sedalphorte laboratorio Salud y Bienestar animal 63 mg/ml) frasco con 100 ml.

1 frasco de Ketoprofeno (ketofen laboratorio Merial 1 g/100 ml) frasco con 20 ml.

## **5.2 MATERIAL QUIRÚRGICO.**

1 caja de 100 jeringas hipodérmicas desechables de 3 ml.

30 campos quirúrgicos estériles desechables.

50 pares de guantes estériles.

40 sobres de sutura NYLON 3-0

1 caja de 100 hojas de bisturí #2 para mango 4.

1 bolsa de 1000 torundas de algodón (500 g) no estéril.

1 frasco de tintura de yodo de 120 ml.

1 frasco de alcohol de 500 ml.

1 caja de desinfectante Timsen con 30 sobres de 4 g c/u.

1 paquete de gasas no estériles.

30 Tubos de vidrio con tapón de rosca para muestra sanguínea, de 13 x 75 mm (5ml)

Máquina de rasurar OSTER con navaja # 40

Instrumental de cirugía general

Litotriptor Piezolith 2300, marca Richard Wolf, GmbH, con generador piezoeléctrico convencional.

50 frascos de plástico de 250 ml con tapa rosca.

10 litros de formol bufferado.

Todo el material fue proporcionado por el Laboratorio de Ondas de Choque del CFATA-UNAM.

### **5.3 METODOLOGÍA.**

Por el principio ético de respeto por la vida, se consideró que el total de 19 conejas fue el mínimo necesario a la investigación y se distribuyeron de la forma siguiente:

Se formaron tres grupos, el primero con 3 conejas, el segundo y tercer grupo con 8 animales cada uno (incluyendo un sujeto de control por grupo). Las conejas de control fueron sometidas a los mismos procedimientos que las restantes -según se describe más adelante- con excepción de la aplicación de ondas de choque. El primer grupo (3 conejas) se destinó a la primera fase de la investigación y los otros dos grupos (de 8 conejas en cada uno) se utilizaron para la segunda fase del estudio.

En los tratamientos terapéuticos las ondas de choque fueron dirigidas al área media renal, en el límite de pelvis con tejido renal. En los tratamientos profilácticos se aplicó la quinta parte de los impactos terapéuticos, enfocando las ondas de choque a un punto fuera del cuerpo del sujeto, distante entre 20 y 30 mm de dicha región media renal.

#### **5.3.1 Primera fase de la investigación**

En esta primera fase del experimento se usaron 2 conejas para determinar el número mínimo de impactos terapéuticos que causaran un daño renal identificable y con lesiones que se consideren reversibles por análisis histopatológico , ya que aún cuando se conoce la dosis de ondas de choque en tratamientos típicos de litotricia extracorpórea adecuados a esta especie (700 a 1200 impactos, con los parámetros antes especificados) <sup>[36]</sup>, se incluyó esta primera fase para afectar lo menos posible a los sujetos restantes.

Las conejas fueron anestesiadas, cada una en su momento, con 3.7 mg/kg de Xylacina y 35 mg/kg de Ketamina en una sola inyección IM <sup>[37]</sup>. De ser necesario prolongar la anestesia, se administraría una dosis adicional de Ketamina de 15 mg/kg, vía IM.

Luego de colocar correctamente a la coneja sobre la camilla diseñada especialmente para esta especie considerando sus dimensiones, se aplicaron ondas de choque terapéuticas de la manera siguiente:

Coneja 1: 100 impactos en el riñón derecho y 200 en el riñón izquierdo.

Coneja 2: 300 impactos en el riñón derecho y 400 en el riñón izquierdo.

Coneja 3: Fue anestesiada de la misma manera que las 2 anteriores, rasurada y posicionada de igual forma, pero no recibió impacto alguno con ondas de choque.

Tales tratamientos se realizaron en el Laboratorio de Ondas de Choque del CFATA de la UNAM y después se trasladó a los animales al Bioterio del Instituto de Neurobiología de la UNAM, ubicado en el mismo campus. Ahí se alojaron en jaulas individuales y recibieron los cuidados pertinentes durante 7 días, incluyendo la administración de analgésicos (Ketoprofeno 2 mg/Kg) vía s.c, en los primeros tres días. Este periodo de recuperación se tomó en cuenta para eliminar los cambios histológicos que aporta la inflamación después del tratamiento, dejando de manifiesto los daños inherentes a la litotricia extracorpórea.

Transcurrida la semana, los tres sujetos de esta primera fase experimental se regresaron al quirófano del Laboratorio de Ondas de Choque para practicarles la nefrectomía de ambos riñones. Se utilizó un protocolo anestésico compuesto por 3.7 mg/kg de Xylazina,

58 mg/kg de Ketamina y 1.6 mg/kg de Azepromazina, aplicada IM en una inyección inicial y con mantenimientos del 50 % de dicha dosis cada media hora, o según fue necesario.

Al término de la nefrectomía, la cual se describe más adelante, antes de que el animal recuperara la conciencia, se le realizó eutanasia con una sobredosis de pentobarbital sódico vía endovenosa (40 mg/kg).

Los riñones extraídos se depositaron en envases individuales con formol bufferado, en una proporción de 9 veces el volumen de formol por uno de la muestra, para su fijación y se enviaron al laboratorio de histopatología.

### **5.3.2 Segunda fase de la investigación:**

Los dos grupos de conejas restantes formados por 7 conejas y una de control respectivamente, fueron sometidas al mismo procedimiento que la primera fase: 1ª anestesia (para tratamiento de ondas de choque), aplicación de ondas de choque, recuperación, 2ª anestesia (para cirugía) y nefrectomía con eutanasia.

En todos los casos -exceptuando controles- se aplicaron ondas de choque sólo al riñón izquierdo, para evitar someter al sujeto de experimentación a disfunciones renales posteriores al tratamiento en caso de tener daño en ambos riñones.

También con esto se evita el tiempo de localización y enfoque del riñón derecho, lo cual es más complicado que en el caso del riñón izquierdo, debido a la interposición del arco costal. Ya que únicamente utilizamos el riñón izquierdo, a cada sujeto se le practicó

nefrectomía del riñón izquierdo en el segundo tiempo anestésico y posteriormente se realizó su eutanasia.

A) TRATAMIENTO SIN ONDAS DE CHOQUE PROFILÁCTICAS.

Las 7 conejas del primer grupo fueron sometidas a un tratamiento terapéutico con 250 ondas de choque con 14.4 Joules a 7.6 Kv de energía, dirigidas al centro del riñón izquierdo para evitar la intervención del arco costal.

B) TRATAMIENTOS CON ONDAS DE CHOQUE PROFILÁCTICAS.

Se utilizaron las 7 conejas del segundo grupo para el tratamiento con ondas de choque profilácticas. En este caso se dieron 50 descargas fuera del área, dirigidas hacia la pelvis renal, inmediatamente después se aplicó el tratamiento terapéutico, el cual consistió en 250 ondas de choque con 14.4 Joules a 7.6 Kv de energía dirigidos al centro del riñón izquierdo.

Al igual que en la primera fase, los 8 riñones izquierdos extraídos de cada grupo, fueron fijados y enviados para análisis histopatológico, para evaluar las lesiones consecuentes a los dos tipos del tratamiento con ondas de choque (con y sin profilaxis), particularmente en la región comprendida por el cono de entrada de los impactos acústicos; es decir, a través de las regiones capsular, medular y de la pelvis renal, afectadas.

El número de 7 sujetos a tratar por cada grupo, se seleccionó por ser el mínimo de muestras experimentales que permite análisis estadísticos con resultados confiables, ante la ya conocida variabilidad (30%) de la presión entre uno y otro impacto de la litotricia extracorpórea<sup>[2-4]</sup>. Dichos análisis estadísticos fueron primordialmente de varianza.

#### **5.4 NEFRECTOMÍA.**

Como primera actividad se realizó la preparación de cada coneja con el rasurado de la zona abdominal, desde el arco costal hasta la zona inguinal, seguido de la antisepsia realizada con yodo y alcohol.

Este procedimiento quirúrgico se realiza con abordaje por línea media abdominal. Las asas del intestino delgado se aíslan y se dejan sobre paños humedecidos con solución salina estéril. Se despoja al riñón del peritoneo que lo rodea por su parte superior, haciendo una disección roma y se abre para exponer la zona de la pelvis renal. Hay que identificar la arteria, la vena y los nervios renales, así como el uréter. La arteria renal deriva directamente de la aorta y la vena renal desemboca a la vena cava caudal, por lo que se deben sujetar y ligar cuidadosamente. La técnica de elección es el empleo de tres sujeciones y hacer ligaduras dobles con suturas de nylon 3-0 por debajo de la sujeción situada más caudal.<sup>[36] [37]</sup>

Posteriormente los riñones se depositaron en envases con formol bufferado en una proporción de 1: 10 (9 veces el volumen de formol por uno de la muestra), para su fijación y se enviaron al laboratorio de histopatología.

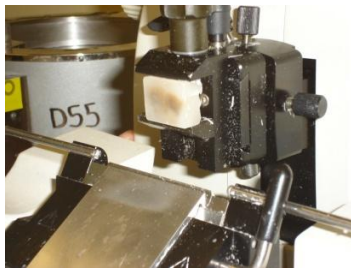
#### **5.5 HISTOPATOLOGÍA.**

Las muestras fueron enviadas al Laboratorio del Centro de Investigación Biomédica de Oriente del Instituto Mexicano del Seguro Social en la ciudad de Puebla. (CIBIOR-IMSS).



Se utilizó la técnica de inclusión en parafina por ser el método de elección en el caso de tejidos no excesivamente duros, para facilitar la ejecución de cortes finos.

Las operaciones necesarias para este procedimiento son: fijación, lavado, deshidratación, inclusión y corte. Posteriormente se realiza la desparafinación e hidratación de los cortes, ya que la mayoría de los colorantes actúan en medios acuosos. Se utilizó el método de tinción combinado de Hematoxilina- Eosina.



(a)



(b)



(c)



(d)

**Fig 5.1 Procesamiento de muestras para análisis histológico. a) cortes histológicos, b) histoquinet, c) cubos de parafina, d) microtomo.**

## CAPÍTULO 6

### RESULTADOS

#### 6.1 RESULTADOS DE LA PRIMERA FASE

##### **Sujeto 1. Riñón Derecho (100 O-CH)**

**Cápsula renal:** Se aprecian solo filamentos separados, se presume se separó.

**Corteza renal:** Cambios degenerativos, vacuolización del epitelio tubular, congestión focal.

**Médula renal:** congestión medular.

##### **Sujeto 1. Riñón Izquierdo (200 O-CH)**

**Cápsula renal:** cambios mínimos, discreto aumento de colágena subcapsular.

**Corteza renal:** cambios mínimos, degeneración vacuolar del epitelio tubular, edema focal congestión glomerular y pérdida del espacio Virchow-Robin. Proteinuria luz tubular cortico-medular.

**Médula renal:** Marcada congestión medular.

##### **Sujeto 2. Riñón Derecho (300 O-CH)**

**Cápsula renal:** Hemorragia subcapsular.

**Corteza renal:** Hemorragia focal en el límite corteza-médula.

**Médula renal:** hemorragia y congestión, dilatación tubular corticomédular.

## **Sujeto 2. Riñón Izquierdo (400 O-CH)**

**Cápsula renal:** Hemorragia subcapsular de varios milímetros de espesor.

**Corteza renal:** Congestión glomerular con pérdida del espacio V-Robin, proteinuria corticomedular.

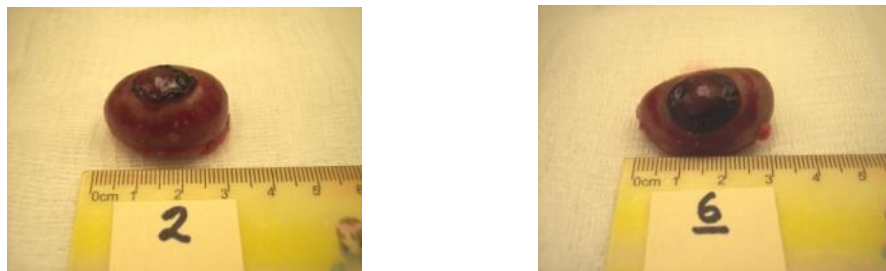
**Médula renal:** congestión focal, proteinuria tubular.

Se eligió el tratamiento con 250 ondas de choque por provocar una lesión bien definida, y daños que se consideran reversibles.

### **6.2 RESULTADOS DE LA SEGUNDA FASE**

LESIONES MACROSCÓPICAS DE LA SEGUNDA FASE.

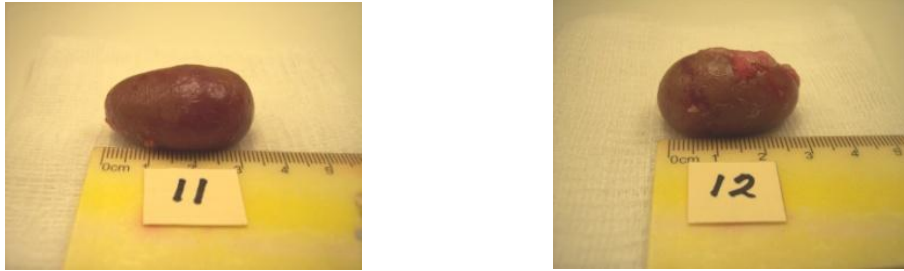
PRIMER GRUPO: TRATAMIENTO SIN ONDAS DE CHOQUE PROFILÁCTICAS.



**Fig. 6.1 Lesiones macroscópicas más representativas del grupo tratado sin ondas de choque profilácticas.**

En la evaluación macroscópica de este grupo, se observó una lesión bien definida causada por el tratamiento en el 100% de los casos. Se aprecia en la evaluación macroscópica hematoma subcapsular y desprendimiento de la cápsula renal en el área localizada sobre este hematoma.

## SEGUNDO GRUPO: TRATAMIENTO CON ONDAS DE CHOQUE PROFILÁCTICAS.



**Fig . 6.2 Lesiones macroscópicas más representativas del grupo tratado con ondas de choque profilácticas.**

En la evaluación macroscópica de este grupo se observaron lesiones causadas por el tratamiento con ondas de choque en 4 de los 7 casos, de forma similar a las del grupo anterior, pero de menor diámetro y menor intensidad.

## MEDICION DEL DIÁMETRO DE LOS HEMATOMAS.

<i>1er. grupo</i>	<i>D. Hem [cm]</i>	<i>2º grupo</i>	<i>D. Hem [cm]</i>
<i>Suj</i>		<i>Suj</i>	
1	1.6	8	0.6
2	1.8	9	1
3	1.1	10	1.5
4	1.4	11	0
5	0.9	12	0
6	1.8	13	1
7	0.8	14	0
<b>prom</b>	<b>1.3</b>	<b>prom</b>	<b>0.6</b>

**Fig. 6.3 Comparación de los diámetros de los hematomas.**

## RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS

### ABREVIATURAS

Fib cap: Fibrosis capsular	AN en P Áreas de necrosis en el parénquima	ANYFib: Áreas de necrosis y fibrosis
H scap: Hemorragia subcapsular	Dil de T: Dilatación de túbulos	Hem: Hemorragia
Infl: Inflamación	DETyN: Degeneración del epitelio tubular y necrosis	H enTC: Hemorragia en túbulos colectores
A de N: Áreas de necrosis	P Cil H: Presencia de Cilindros Hialinos	Otros: Otras observaciones
ID: Identificador de sujeto	A de H: Áreas de hemorragia	
Psp: Promedio sin profilaxis	Fib intr: Fibrosis intersticial	
Pcp: Promedio con profilaxis	Infl intr: Inflamación intersticial	

### RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS DE LAS CONEJAS SIN PROFILAXIS.

CLASIFICACIÓN DE DAÑOS:		0: Negativo			1: Leve			2: Moderado		3: Severo		4: Muy severo		
ID	Fib cap	H scap	Infl	A de N	AN en P	Dil de T	DETyN	P Cil H	A de H	Fib intr	Infl intr	ANYFib	Hem	H enTC
1	3	3	1	2	0	2	2	2	1	0	1	0	0	1
2	3	3	1	2	0	3	3	3	1	0	1	2	2	2
3	3	3	1	2	1	3	3	3	2	1	1	2	2	2
4	3	3	1	1	0	2	2	2	1	0	0	2	2	1
5	3	3	1	1	0	2	2	2	1	1	1	2	2	1
6	3	3	1	2	0	3	3	3	1	0	1	2	2	2
7	2	2	1	1	2	2	2	1	1	0	0	2	2	2
<b>Psp</b>	<b>2.86</b>	<b>2.86</b>	<b>1.00</b>	<b>1.57</b>	<b>0.43</b>	<b>2.43</b>	<b>2.43</b>	<b>2.29</b>	<b>1.14</b>	<b>0.29</b>	<b>0.71</b>	<b>1.71</b>	<b>1.71</b>	<b>1.57</b>
<b>DSt</b>	0.38	0.38	0.00	0.53	0.79	0.53	0.53	0.76	0.38	0.49	0.49	0.76	0.76	0.53
<b>CV</b>	0.13	0.13	0.00	0.34	1.84	0.22	0.22	0.33	0.33	1.71	0.68	0.44	0.44	0.34

### RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS DE LAS CONEJAS CON PROFILAXIS.

CLASIFICACIÓN DE DAÑOS:		0: Negativo			1: Leve			2: Moderado		3: Severo		4: Muy severo		
ID	Fib cap	H scap	Infl	A de N	AN en P	Dil de T	DETyN	P Cil H	A de H	Fib intr	Infl intr	ANYFib	Hem	H enTC
8	0	1	0	0	0	1	1	1	1	0	0	2	2	2
9	2	2	1	2	1	2	2	2	1	1	2	2	2	1
10	2	2	1	2	1	2	2	2	2	2	1	3	2	1
11	0	0	0	0	0	2	1	1	1	0	0	1	2	1
12	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	2	2	1
13	2	2	1	0	0	2	2	2	2	0	1	3	3	2
14	0	0	0	0	0	3	3	2	2	0	2	3	3	2
<b>Pcp</b>	<b>1.00</b>	<b>1.00</b>	<b>0.43</b>	<b>0.57</b>	<b>0.29</b>	<b>1.86</b>	<b>1.71</b>	<b>1.57</b>	<b>1.43</b>	<b>0.43</b>	<b>0.86</b>	<b>2.29</b>	<b>2.29</b>	<b>1.43</b>
<b>DSt</b>	1.00	1.00	0.53	0.98	0.49	0.69	0.76	0.53	0.53	0.79	0.90	0.76	0.49	0.53
<b>CV</b>	1.00	1.00	1.25	1.71	1.71	0.37	0.44	0.34	0.37	1.84	1.05	0.33	0.21	0.37

## COMPARACIÓN DE RESULTADOS.

Psp	2.86	2.86	1.00	1.57	0.43	2.43	2.43	2.29	1.14	0.29	0.71	1.71	1.71	1.57
Pcp	1.00	1.00	0.43	0.57	0.29	1.86	1.71	1.57	1.43	0.43	0.86	2.29	2.29	1.43
RD%	65.0	65.0	57.1	63.6	33.3	23.5	29.4	31.3	-25.0	-50.0	-20.0	-33.3	-33.3	9.1

**RD%: Reducción porcentual de daños =  $100(1 - Pcp/Psp)$**

**Valores negativos implican incremento de daños**

Como puede observarse el nivel más alto de daño fue el correspondiente a la fibrosis capsular y hematoma subcapsular en los riñones del grupo 1, mismo que “no” recibió el tratamiento profiláctico. Es por esta razón que se puede afirmar que la fibrosis capsular, hematoma subcapsular, la inflamación y las áreas de necrosis en la cápsula renal se redujeron significativamente en los riñones tratados con los pulsos de presión profilácticos fuera de foco.

No se observan diferencias significativas entre el grupo 1 y 2 en cuanto al daño del tejido en la corteza renal, pero a nivel medular hubo un marcado incremento de daño, que se puede apreciar con el alto puntaje asignado a la hemorragia, fibrosis intersticial, inflamación, áreas de necrosis, y hemorragia dentro y fuera de los túbulos renales.

## **CAPÍTULO 7**

### **DISCUSIÓN DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES**

Como se esperaba, todos los riñones izquierdos tratados con ondas de choque tuvieron un resultado de histopatología con reporte de lesiones, a diferencia de los riñones derechos que no tuvieron cambios en su estructura anatómica y celular.

Alteraciones en la cápsula renal:

La hemorragia subcapsular encabeza la lista de las lesiones más comunes causadas por el tratamiento con ondas de choque. Este fenómeno puede tener implicaciones a largo plazo dado que la fibrosis que deriva de la hemorragia, puede causar pérdida de la elasticidad del tejido capsular originando compresión al parénquima renal, lo que puede alterar su hemodinamia y derivar en hipertensión arterial.

Tomando esto en consideración, es de suma importancia haber logrado una marcada disminución del daño causado al tejido capsular a través de la aplicación de ondas de choque profilácticas en comparación del daño que encontramos comúnmente con la aplicación del tratamiento convencional de ondas de choque que se utilizan en los tratamientos de litotricia extracorpórea cuando existe la presencia de cálculos renales.

Alteraciones histológicas predominantes en el parénquima renal:

- 1.- Destrucción tubular, que permite la extravasación de su contenido.
- 2.- Hemorragia difusa con preservación de la arquitectura celular renal.

3.- Hemorragias y formación de trombos.

4.-Dilatación tubular, con formación de cilindros hialinos y hematíes intratubulares.

5.- Fibrosis.

### **CONCLUSIONES**

Se intuye que aún cuando hubo daño en la estructura renal, tanto en la cápsula como en el parénquima del riñón izquierdo que fue abordado con el tratamiento, el riñón derecho tuvo la oportunidad de compensar la deficiencia en el funcionamiento del riñón izquierdo.

Los resultados histopatológicos muestran una disminución significativa del daño causado por la onda de choque en el grupo que recibió tratamiento con ondas de choque profilácticas, principalmente en la región de la cápsula renal, no siendo de igual manera en la médula y la pelvis renal, lo cual puede tener sentido debido a la ausencia de cálculo renal en estas áreas, ya que sobre éste es que se concentra la fuerza máxima de las ondas de choque.

En riñones con cálculo se espera encontrar resultados más favorables en la zona del parénquima, ya que la propagación de la onda de choque en el tejido presenta una forma cónica, cuya base corresponde a la zona de entrada al tejido y el vértice a la zona interior del riñón, en donde se tiene la mayor concentración de energía destinada a la desintegración del cálculo, con todos los fenómenos físicos que esto involucra. Al no estar presente el material del urolito, toda esa energía es concentrada sobre el tejido renal dañándolo severamente.



## REFERENCIAS

1. Chaussy C, Brendel W, Schmiedt E. Extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *Lancet* 1980; 2: 265.
2. Loske AM, Prieto FE: *Fundamentos Técnicos de Litotripsia Extracorporal*. Mexico: JGH Editores, 1999.
3. Loske AM: Shock waves in medicine. In: Ben-Dor G, Elperin G, Igra O, editors. *Handbook of Shock Waves*. New York: Academic Press, 2001: 415-440.
4. Loske AM: *Shock Wave Physics for Urologists*. Juriquilla Qro., México: CFATA-UNAM y Universidad del Valle de México, 2007.
5. Lingeman JE, Safar FS. Lithotripsy systems. In: Smith AD, Badlani GH, Bagley DH, Clayman RV, Jorda GH, Kavoussi LR, Lingeman JE, Preminger GM, Segura JW, editors. *Smith's Textbook of Endourology*. St.Louis: Quality Medical Publishers, 1996: 553-589.
6. Grenabo L, Lindquist K, Adami HO, Bergstrom R, Pettersson S. Extracorporeal shock wave lithotripsy for the treatment of renal stones. *Arch Surg* 1997; 132: 20-25.
7. Evan AP, Willis LR, Lingeman JE, McAteer JA. Renal trauma and the risk of long-term complications in shock wave lithotripsy, *Nephron* 1998; 78: 1-7.
8. Loske AM, Prieto FE. Improving underwater shock wave focusing efficiency. In: Charles YC, Pak M I, Resnick G., Preminger GM, Editors. *Urolithiasis*. Dallas TX: Millet Printer Inc, 1996: 401-402.

9. Xi X, Zhong P. Improvement of stone fragmentation during shock-wave lithotripsy using a combined EH/PEAA shock-wave generator - in vitro experiments. *Ultrasound Med Biol* 2000; 26: 457-467.
10. Sokolov DL, Bailey MR, Crum LA. Use of dual-pulse lithotripter to generate a localized and intensified cavitation field, *J Acoust Soc Am* 2001; 110: 1685-1695.
11. Loske AM, Prieto FE, Van Cauwelaert J, Fernández EF. Piezoelectric tandem shock wave generation for extracorporeal shock wave lithotripters. *Physica Medica: European Journal of Medical Physics* 2002; 18: 1.
12. Willis LR, Evan AP, Connors BA, Reed G, Fineberg NS, Lingeman JA. Effects of extracorporeal shock wave lithotripsy to one kidney on bilateral glomerular filtration rate and PAH clearance in minipigs, *J Urology* 1996; 156: 1502-1506.
13. Willis LR, Evan AP, Connors BA, Fineberg NS, Lingeman JA. Effects of SWL on glomerular filtration rate and renal plasma flow in uninephrectomized minipigs. *J Endourol* 1997; 11: 27-32.
14. Lanef.. Lithotripsy: an update on urologic applications in small animals. *Vet. Clin. Small Anim*, 2005; 34: 1011-1025.
15. Senior DF. Lithotripsy in companion animals. In: Bonagura JD, Kirk RW, editors. *Kirk's Current Veterinary Teraphy XII. Small Animal Practice*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1995: 1002-1003.

16. Loske A M., Prieto F E. El generador de ondas de choque en agua MEXILIT I. Ciencia y Desarrollo 1991; 17: 88-89.
17. López MJA. Evaluación médica de las lesiones renales post-aplicación de ondas de choque en perros sanos utilizando el generador MEXILIT I: estudio preliminar (tesis de licenciatura), México DF México: FMVZ-UNAM, 1994.
18. Loske AM, Prieto F E, López J A. Primer tratamiento de litotripsia extracorporal en un perro usando un generador de ondas de choque experimental hecho en México. Vet Mex 1996; 27: 41-48.
19. Isabel Martínez Flores, Achim Loske Mehling, Fernando Prieto Calderón, Alberto López Machuca, Jorge Luna del Villar Velasco. La litotripsia extracorporal como alternativa para el tratamiento de urolitiasis en pequeñas especies. Revista Ammvepe 1999; 10(6): 182-185.
20. Fernández DG. Estudios en vivo sobre la fragmentación de urolitos mediante litotricia extracorpórea tándem (tesis de licenciatura). México DF México: FMVZ-UNAM, 2008. .
21. Fernández F, Fernández G, Loske AM. The importance of an expansion chamber during standard and tandem extracorporeal shock wave lithotripsy. J Endourol 2009; 23: 693-697.
22. Fernández F, Fernández G, Loske AM. Treatment time reduction using tandem shockwaves for lithotripsy: an in vivo study. J Endourol 2009; 23: 1247-1253.

23. Willis LR, Evan AP, Connors BA, Handa RK, Blomgren PM, Lingeman JE. Prevention of lithotripsy-induced renal injury by pretreating kidneys with low-energy shock waves. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 663-673.

24. Bobadilla JA, Esquivel LC, Merker SS, Heredia MJ, Nolasco EL, Páramo RM, Paredes PJ. *Urología y Ginecología. Diplomado a Distancia en Medicina, Cirugía y Zootecnia en Perros y Gatos. Mod 6. 7 ed. México DF FMVZ-UNAM, 2009: 117.*

25. Alcover J. Efectos adversos de las ondas de choque piezoeléctricas sobre el parénquima renal. Modelo experimental (tesis de doctorado). Barcelona España. 1990

26. Kozma C, Macklin W, Cummins LM, Mauer R. Anatomy, physiology and biochemistry of the rabbit. In: Weisbroth SH, Flatt RE, Kraus AL, editors. *The biology of the laboratory rabbit*. New York and London: Academic Press, 1974: 53

27. Wells TAG, *The Rabbit, a dissection manual*. New York: Dover Publications Inc., 1968: 38-39

28. Garibay GF, Salgado RJM, Navarrete AM, Tejeda THD, Rodríguez MCE. Hidronefrósis secundaria a obstrucción uretral. Modelo experimental en conejos. *Revista Mexicana de Cirugía Pediátrica* 2009; 16: 176-185

29. Reith EJ, Ross MH. Urinary System, In: *Atlas of Descriptive Histology*. 2nd edition New York: Row Publishers Inc.

30. Peña CE, Romero MI, Vázquez B, DelSol M. Determinación de parámetros Estereológicos en el riñón del conejo (*oryctolagus cuniculus*). *Int J Morphol* 2006; 24: 331-334
31. Sheeham HL, Davis JC. Anatomy of the pelvis in the rabbit kidney. (resumen) Pathology Department. University of Liverpool; 499-502
32. Knepper MA, Danielson RA, Saidel GM, Post RS. Quantitative analysis of renal medullary anatomy in rats and rabbits. *Kidney Int.* 1977; 12:313-323
33. Bichard S. Manual Clínico de Pequeñas Especies. Tomo II. 1 editores. México DF: McGraw Hill Interamericana, 1996: 948.
34. Ling GV. Enfermedades del Aparato Urinario de Perros y Gatos, Diagnóstico, Tratamiento Médico y Prevención. Argentina: Ed Intermédica, 1996: 141.
35. Loske AM, Gutiérrez J, Di Grazia E, Fernández F. Out-of-focus shockwaves: a new tissue-protecting therapy?. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia* 2004; 76: 159-162.
36. Zendejas MH. Evaluación histopatológica de lesiones renales provocadas por un generador de ondas de choque tándem para litotripsia extracorporeal (tesis de maestría). México DF, México: FMVZ-UNAM, 2005.
37. White GL, Holmes DD. A Comparison of Ketamine and the combinación Ketamine-Xilacine for effective surgical anesthesia in the rabbit. *Laboratory Animal Science* 1976; 26: 804-806.