



Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla

Vicerrectoría de Investigación y Posgrados

Decanato de Ingeniería y Negocios

Departamento de Ingeniería y Tecnologías de la
Información

Posgrados en Ingeniería Biomédica

**ANÁLISIS FUNCIONAL Y ESTRUCTURAL DE LOS EFECTOS DEL LÁSER DE BAJA
POTENCIA (100mW, 850nm y 12 Joules), APLICADO EN RATAS HIPERTENSAS CON
RIESGO DE DAÑO RENAL.**

Tesis que para obtener el Grado de
Doctor en Ingeniería Biomédica

Presenta:

MOISES BRITEÑO VAZQUEZ

Asesores:

**Dr. Juan Manuel López
Oglesby**

**Dr. Manuel González
Pérez**

**Dr. Victor Pasilla
Campos**

Puebla, México

Enero 2019



UPAEP – Secretaría General

Dirección General de Apoyos Académicos

Dirección del Centro de Recursos para el Aprendizaje y la Investigación.

Biblioteca Central - **Karol Wojtyla**

Tesis Digitales Restricciones de uso:

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

El uso de textos, imágenes, gráficas, 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 de donde la obtuvo mencionando el autor o autores involucrados en el documento.

Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla

Vicerrectoría de Investigación y Posgrados

Doctorado en Ingeniería Biomédica

Se aprueba la Tesis:

ANÁLISIS FUNCIONAL Y ESTRUCTURAL DE LOS EFECTOS DEL
LÁSER DE BAJA POTENCIA (100 mW, 850 nm y 12 J), APLICADO
EN RATAS HIPERTENSAS CON RIESGO DE DAÑO RENAL

Comité Asesor

Dr. Juan Manuel López Oglesby

Director de Tesis

Dr. Manuel González Pérez

Asesor de Tesis

Dr. Víctor Pasilla Campos

Asesor de Tesis

Puebla, México

21 de enero de 2019

RESUMEN

La presión arterial alta es una de las causas principales de insuficiencia renal, también llamada insuficiencia renal en etapa final (end-stage renal disease o ESRD). Con el tiempo, el estrés del funcionamiento excesivo hace que los riñones pierdan su capacidad de filtración, luego se comienzan acumular productos de desecho en la sangre. Finalmente se produce el fallo renal o ESRD, que es muy grave. Una persona con ESRD necesita un trasplante de riñón o que se le filtre la sangre con una máquina (diálisis). (9) De acuerdo a cifras reportadas recientemente por la Fundación Mexicana del Riñón existen actualmente en México entre: 8 y 9 millones de personas con Insuficiencia Renal en etapas tempranas, 109,000 personas con Insuficiencia Renal Crónica (estadio 5) y cerca de 60,000 personas con tratamiento sustitutivo de la función renal (ya sea diálisis peritoneal o hemodiálisis). (1)

Se ha realizado la presente investigación en modelo animal tomándolo como un estudio de aproximación para observar los efectos de la terapia laser de baja potencia, se utilizaron 10 ratas Wistar macho de entre 300-500gr de peso (5 de las cuales fueron diagnosticadas con hipertensión arterial espontánea y 5 ratas normotensas), los animales fueron obtenidos del Bioterio Claude Bernard de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla-México, y se mantuvieron en el mismo lugar para la realización del estudio, con condiciones controladas de luz y temperatura (12/12 horas día/noche) y temperatura 24°C (+/-2°C) con acceso libre a agua y comida de acuerdo a la NOM-062-ZOO 1999 (Norma Oficial Mexicana referente a las Especificaciones Técnicas para la producción, cuidado y uso de los Animales de Laboratorio). La muestra se dividió en cuatro grupos: 2 grupos controles (4 ratas; 2 hipertensas y 2 ratas normotensas) y 2 grupos experimentales a las que se les aplicó radiación laser (6 ratas; 3 hipertensas y 3 ratas normotensas) teniendo como base el vínculo entre la hipertensión y el desarrollo del daño renal, el objetivo de este trabajo de investigación es mostrar el efecto y comparar a través de variables bioquímicas en sangre y orina con la aplicación de laser

en los 4 grupos de ratas, así mismo se hizo un análisis histopatológico para observar la estructura y condiciones del tejido renal.

En cuanto a los resultados y análisis estadístico, se observaron diferencias significativas en la Albumina en orina entre los grupos de ratas hipertensas radiadas con las ratas normotensas radiadas (<0.05) y con las ratas normotensas no radiadas (<0.05). El análisis del modelo lineal mixto reveló interacciones significativas entre el grupo y el tiempo ($F= 18.572$, $P<0.05$) y el tamaño del efecto fue grande ($\eta^2_p 0.903$). Así mismo, diferencias significativas Proteínas en orina entre los grupos de ratas hipertensas radiadas con las ratas normotensas no radiadas (<0.05). El análisis del modelo lineal mixto reveló interacciones significativas entre el grupo y el tiempo ($F= 6.212$, $p<0.05$) y el tamaño del efecto también fue grande. En lo correspondiente a el resto de variables estudiadas tanto en orina como en sangre no se obtuvo diferencias significativas aunque los tamaños del efecto fueron de medios a grandes. Los tamaños del efecto son medidas que desde su conceptualización están orientados a dar información sobre la magnitud de un determinado fenómeno, es decir, dan información y permiten el análisis de la significancia práctica de un resultado. (64)

En conclusión podemos citar que los efectos de la aplicación de laser a nivel de la función renal solo encontramos diferencias en las variables albumina y proteínas en orina y ya que sabemos que la albuminuria es una manifestación temprana de daño renal, posterior al tratamiento la concentración de esta variable disminuyó considerablemente reflejando un beneficio con el tratamiento, y ya que no existen cambios significativos “estadísticos” de las otras variables entre los 4 grupos estudiados, si existen cambios significativos “prácticos” por los tamaños del Efecto analizados estadísticamente.

En lo correspondiente al análisis patológico, se realizaron 2 estudios de tejido por rata; uno con tinción de hematoxilina-eosina y otro con tinción de Retículo, no se encontraron diferencias estructurales entre los 4 grupos.

DEDICATORIA

Dedico esta tesis y este esfuerzo a todas aquellas personas que me han acompañado a lo largo de esta travesía y en especial a:

Mi padre, quien me ha enseñado el valor del trabajo, el amor por lo que uno hace, su esfuerzo y dedicación constante, y que sin duda se ha convertido en el mas claro ejemplo de la responsabilidad, por creer en mí y apoyarme en todo momento.

Mi madre, quien me ha enseñado el valor del amor incondicional, por estar en cada momento para su familia, por escucharme, por entenderme, nunca dejarme solo, su comprensión y cariño han sido un pilar fundamental en mi vida.

Mi esposa, por estar presente en cada momento, su amor, comprensión, su inyección de alegría y apoyo incondicional durante este proceso

Mis hermanos, por ser un claro ejemplo de constancia y lucha, por su respeto, cariño y estar en cada momento que los he necesitado.

“A esos dos ángeles que están presentes en mi vida y que vinieron a darme la más grande enseñanza, uno que bajó a sanar y regreso a casa mostrándonos la fuerza de la unión y el amor, y el otro llegó con un simple objetivo; de hacer de mí, una mejor persona.”

Contenidos

RESUMEN	I
DEDICATORIA	IV
CONTENIDOS	VI
RECONOCIMIENTOS/AGRADECIMIENTOS	VII
CAPÍTULO 1 INTRODUCCIÓN	1
1. ANTECEDENTES	1
CAPÍTULO 2 MARCO HISTÓRICO/TEÓRICO	4
2. ASPECTOS GENERALES	4
2.1. ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA RENAL	7
2.1.1. HIPERTENSIÓN Y DAÑO RENAL	19
2.1.2. MÉTODOS DE ESTUDIO DE LA FUNCIÓN RENAL	28
3. LASER TERAPÉUTICO	34
4. EFECTOS BIOLÓGICOS	38
5. PARÁMETROS DE DOSIFICACIÓN	41
LEYES EN FOTOTERAPIA	42
CAPÍTULO 3 METODOLOGÍA	44
6. DISEÑO DEL ESTUDIO	44
CAPÍTULO 4 RESULTADOS	53
7. RESULTADOS BIOQUÍMICOS DE LABORATORIO	53
CAPÍTULO 5 DISCUSIÓN	64
CAPÍTULO 6 CONCLUSIONES Y TRABAJOS FUTUROS	68
TRABAJOS FUTUROS	70
BIBLIOGRAFÍA	72
ANEXO A	78
ANEXO B	78

Reconocimientos/Agradecimientos

Agradezco a Dios por darme la fuerza en cada batalla, en el confío y se que esta a mi lado en todo momento. Y aunque el camino no ha sido fácil, me enseñó que la *fe* es uno de los motores principales para seguir adelante.

Agradezco a mis asesores, por tenerme la paciencia, la confianza, por sus enseñanzas, por corregirme, y sobre todo por aportarme grandes cosas para la vida.

A todas aquellas personas que confiaron en mí y me apoyaron en la realización de este proyecto.

Y un agradecimiento especial a mi Director de tesis y un amigo, Dr. Juan Manuel López Oblesby, muchas gracias por su apoyo, confiar y creer en mi, compartirme sus experiencias y enseñanzas, pero sobre todo por tener siempre las palabras oportunas que me animaron y empujaron a continuar. Por ser un claro ejemplo de superación constante.

Capítulo 1 Introducción

1. ANTECEDENTES

El daño renal vinculado a la hipertensión es uno de los problemas de salud frecuentes ya que con el tiempo, la hipertensión puede dañar los vasos sanguíneos que recorren todo el cuerpo. Esto puede reducir el suministro de sangre a órganos importantes como los riñones.

De acuerdo a cifras reportadas recientemente por la Fundación Mexicana del Riñón, existen actualmente en México entre: 8 y 9 millones de personas con Insuficiencia Renal en etapas tempranas, 109,000 personas con Insuficiencia Renal Crónica (estadio 5) y cerca de 60,000 personas con tratamiento sustitutivo de la función renal (ya sea diálisis peritoneal o hemodiálisis). (1)

Estimaciones realizadas por el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC). (2) Se informa que de continuar el rápido incremento en los niveles de incidencia de ésta enfermedad, para el 2025 existirán alrededor de 212,000 pacientes diagnosticados con Insuficiencia Renal, de los cuales morirán 160,000 cada año.

La hipertensión daña también las diminutas unidades filtrantes de los riñones. En consecuencia, los riñones pueden dejar de eliminar los desechos y líquidos extras de la sangre. Estos organos realizan sus funciones más importantes filtrando el plasma y eliminando sustancias del filtrado con una intensidad variable, dependiendo de las necesidades del cuerpo. Finalmente, los riñones «aclaran» las sustancias no deseadas del filtrado (y por tanto del cuerpo) excretándolas a la orina mientras devuelven las sustancias necesarias de nuevo a la sangre.

Dentro de estas funciones, la excreción de diferentes sustancias en la orina representa la suma de tres procesos renales: 1) la filtración glomerular; 2) la reabsorción de sustancias o devolución de sustancias al plasma, y 3) la secreción de sustancias desde la sangre hacia los túbulos renales. La reabsorción tubular es cuantitativamente más importante que la secreción tubular en la formación de la orina, pero la secreción es

importante para determinar las cantidades de iones potasio e hidrógeno y algunas otras sustancias que se excretan por la orina. La mayor parte de las sustancias que deben eliminarse de la sangre, en especial los productos finales del metabolismo, como la urea, la creatinina, el ácido úrico y los uratos, se reabsorben de una manera inadecuada y como resultado de esto se excretan en grandes cantidades en la orina. (3) (4)

La nefropatía crónica específica de la HTA es la nefrosclerosis. El diagnóstico clínico de sospecha de esta nefropatía se efectúa en los pacientes hipertensos que con albuminuria/proteinuria y disminución del filtrado glomerular no presentan alteraciones sugestivas de otra nefropatía.

En la mayoría de las nefronas, la hipertensión incrementa el flujo sanguíneo en la arteriola aferente. A corto plazo, ello provoca una respuesta contráctil miogénica (amplificada por la activación del balance glomérulo-tubular desde la mácula densa) y, a largo plazo, una hiperplasia miointimal que reducen excesivamente el calibre de la luz arteriolar, lo que genera una situación de isquemia glomerular. (5).

Una vez que el tejido renal se ha dañado a causa de la hipertensión los cambios a nivel de la función del mismo son mínimos o bien no aparecen de manera inmediata gracias a factores compensatorios. Tras el desarrollo de la hipertensión, la filtración glomerular puede normalizarse, si los túbulos están indemnes, el manejo tubular del mismo se realizará correctamente, de forma que la excreción urinaria de varios compuestos puede ser prácticamente normal, sin signo alguno de fallo renal. Sin embargo en las biopsias renales de pacientes hipertensos se ha visto daño estructural a nivel del glomérulo. En los glomérulos cuya hemodinámica está alterada, tanto por isquemia como por hipertensión intraglomerular, se activan factores humorales (por ejemplo, la angiotensina II y el factor de crecimiento transformante) que alteran el metabolismo de la matriz extracelular y facilitan la esclerosis, además que se las alteraciones tubulares secundarias a las proteínas reabsorbidas desencadenan una reacción inflamatoria y fibrótica intersticial, (6)

En esta investigación se tiene como objetivo identificar cuales son los efectos de la aplicación de radiación laser de baja potencia en ratas hipertensas con indicios de daño renal, y mediante el estudio histopatológico del tejido observar si es que la energía aplicada aporta mejoría en la circulación renal y por ende minimizar las alteraciones estructurales del tejido propias de la hipertensión.

El tratamiento hacia este tipo de daño renal no siempre es oportuno debido a que como se ha mencionado, en este proceso inicial no siempre se muestran cambios a nivel de la función renal. Es decir, cuando se encuentran alteraciones en estudios bioquímicos tanto en orina como sanguíneos quiere decir que el riñón se encuentra con un daño mas serio que en la mayor parte de los casos suele ser irreversible cuanto mas tiempo tenga de evolución.

Este es un estudio preliminar con modelo animal para experimentación (ratas de la zepa Wistar), a pesar de no contar con muestras grandes, se puede establecer una metodología adecuada que facilite el análisis de los resultados obtenidos, y de tener hallazgos favorables a los objetivos planteados. Esto nos ayudará para la realización de una investigación con una muestra mas alta y así tener una mejor evidencia de los beneficios de la aplicación de laser terapéutico en el tratamiento precoz del daño renal.

Por ello, la investigación hacia nuevas tendencias en el tratamiento del daño renal debe ser enfocado a la prevención de daño estructural en los estadíos tempranos de enfermedades que se saben causan este tipo de alteraciones, así mismo esto permitirá no solo disminuir las tasas de mortalidad, sino también mejorar la calidad de vida preservando la integridad estructural y funcional del riñón.

2. ASPECTOS GENERALES

La Hipertensión es la elevación de los niveles de presión arterial de forma continua o sostenida. Para entenderlo mejor es importante definir la presión arterial. El corazón ejerce presión sobre las arterias para que éstas conduzcan la sangre hacia los diferentes órganos del cuerpo humano. Esta acción es lo que se conoce como presión arterial. La presión máxima se obtiene en cada contracción del corazón y la mínima, con cada relajación. La presión arterial alta hace que el corazón trabaje más duro y, con el tiempo, puede dañar los vasos sanguíneos por todo el cuerpo. Si los vasos sanguíneos de los riñones se dañan, es posible que dejen de eliminar los desechos y el exceso de líquido del cuerpo. Entonces, puede que el exceso de líquido en los vasos sanguíneos aumente aún más la presión arterial (7)

La presión arterial es una función de gasto cardiaco (el volumen sistólico y la frecuencia cardiaca) y la resistencia vascular periférica (regulada predominantemente a nivel de arteriolas por estímulos neurales y hormonales), magnitudes en las que influyen múltiples factores genéticos y ambientales. Además, el pH es importante en el ajuste de la presión arterial ya que debe adecuarse a las demandas metabólicas locales. (8)

La presión arterial alta es una de las causas principales de insuficiencia renal, también llamada insuficiencia renal en etapa final (end-stage renal disease o ESRD). Con el tiempo, el estrés del funcionamiento excesivo hace que los riñones pierdan su capacidad de filtración. Luego se comienzan a acumular productos de desecho en la sangre. Finalmente se produce el fallo renal o ESRD, que es muy grave. Una persona con ESRD necesita un trasplante de riñón o que se le filtre la sangre con una máquina (diálisis). (9)

Los riñones trabajan mucho para compensar problemas capilares, por lo que la nefropatía no produce ningún síntoma hasta que casi toda la función desaparece.

Además, los síntomas de la nefropatía no son específicos. El primer síntoma de nefropatía a menudo es la acumulación de líquido. Otros síntomas de nefropatía incluyen la pérdida de sueño, falta de apetito, malestar estomacal, debilidad y dificultad para concentrarse.

La enfermedad renal crónica (ERC), es la resultante de diversas enfermedades crónicas degenerativas, entre las que destacan la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, fenómeno que ocurre de manera similar en todo el mundo y que, lamentablemente, conduce hacia un desenlace fatal si no es tratada. Las cifras de morbilidad y mortalidad son alarmantes; en México, esta es una de las principales causas de atención en hospitalización y en los servicios de urgencias (7) (9)

El diagnóstico de la ERC se define como la disminución de la función renal expresada por una Tasa de Filtración Glomerular $TFG < 60 \text{ / ml / min / } 1.73 \text{ m}^2$, independientemente de la presencia de marcadores de daño renal, o bien, como la presencia de daño renal, independientemente de la TFG, en cualquier caso, estas alteraciones deben ser persistentes en > 3 meses (10)

Estos marcadores de daño renal, pueden ser los siguientes:

- Histopatológicos
- Bioquímicos, incluyendo anormalidades de sangre y orina
- Estudios de imagen
- Biopsia renal

Un análisis que mide el nivel de creatinina en la sangre, se hace para ver qué tan bien están funcionando los riñones. La creatinina es un subproducto químico de la creatina. La creatina es un químico producido por el cuerpo y que se utiliza para proporcionarle energía principalmente a los músculos. Este examen se realiza para ver qué tan bien funcionan los riñones. Esta molécula es eliminada del cuerpo completamente por los riñones. Si la función renal es anormal, los niveles de creatinina en la sangre aumentarán.

La Secretaría de Salud en México, el INEGI y el Censo Nacional de Población en 2006 reportaron la nefritis y la nefrosis en el octavo lugar como causa de defunción, mientras que la Organización Mundial de la Salud en el año 2001 la ubicó en el noveno lugar en Latinoamérica y en el mundo. (11)

El tratamiento de la enfermedad renal crónica además de ser costoso, es complicado con base a un pronóstico favorable en la mayor parte de los casos es incurable. En la actualidad existen tres tratamientos de la insuficiencia renal crónica terminal: hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante renal. En la hemodiálisis la eliminación de toxinas y líquido sobrante se realiza a través de un filtro artificial. Requiere circuito extracorpóreo con necesidad de acceso vascular (fístula arteriovenosa o catéter de hemodiálisis). Consta de sesiones intermitentes (tres a la semana) de duración variable (3 a 4 horas), y por último es el trasplante con la finalidad de sustituir la función renal ausente. (10) (11)

En la diálisis peritoneal la eliminación de toxinas y de líquido se produce a través de la membrana del peritoneo. Requiere una cavidad peritoneal íntegra con necesidad de la implantación de un catéter de diálisis peritoneal para introducir líquido de diálisis dentro del abdomen. Es una diálisis continua, requiriendo el recambio del líquido de diálisis peritoneal tres o cuatro veces al día.

En un estudio retrospectivo realizado por (Méndez-Durán 2010) en dónde se incluyó a 31.712 pacientes con enfermedad renal crónica de 127 hospitales generales de 21 estados de la República Mexicana, se encontró que de ellos su tratamiento era; 20.702 (66%) con tratamiento de diálisis peritoneal (DP) y 11.010 (34%) de hemodiálisis (HD). Cabe mencionar que del total de estos pacientes, en el 48% la causa de la ERC fue la diabetes mellitus. (12)

2.1. ANATOMIA Y FISIOLÓGÍA RENAL

Los riñones son órganos pares localizados en la región retroperitoneal de la cavidad abdominal, a los lados de la columna vertebral, a la altura de la 12^a dorsal a la 2^a lumbar (ligera y mas abajo el derecho que el izquierdo). Su peso aproximado es de 25 gr en el recién nacido, 36 gr al año de edad, 92 gr a los doce años, 125 a 179 gr en el adulto masculino y 115 a 155 gr en el adulto femenino, miden aproximadamente en el adulto 11 cm de largo, 5 a 7.5 cm de ancho y con un espesor de 2.5 cm. (13) Los riñones realizan sus funciones más importantes filtrando el plasma y eliminando sustancias del filtrado con una intensidad variable, dependiendo de las necesidades del cuerpo. Finalmente, los riñones «aclaran» las sustancias no deseadas del filtrado (y por tanto del cuerpo) excretándolas a la orina mientras devuelven las sustancias necesarias de nuevo a la sangre. También riñones tambien contribuyen a la regulacion a corto plazo de la presión arterial mediante la secrecion de hormonas y factores o sustancias vasoactivos, como la *renina*, que dan lugar a la formacion de productos vasoactivos (p. ej., la angiotensina II). (3)

Si se cortan los riñones de arriba abajo, las dos regiones principales que pueden verse son la *corteza* externa y las regiones internas de la *médula*. La médula se divide en 8-18 masas de tejido en forma de cono llamadas *pirámides renales*. La base de cada pirámide se origina en el borde entre la corteza y la médula y termina en la *papila*, que se proyecta en el espacio de la *pelvis renal*, una continuación en forma de abanico de la porción superior del ureter (Figura 1). Cada papila muestra en su superficie de 10 a 25 orificios pequeños que representan la porción final de los túbulos colectores (de Bellini), denominándose área cribosa. La corteza se prolonga hacia adentro por medio de las llamadas columnas de Bertin; hacia la superficie presenta estriaciones finas que se denominan rayos medulares o de Ferrein, que contienen túbulos colectores y asas de Henle. En la corteza se encuentran los glomérulos y los túbulos contorneados proximales y distales. (14) (15) El borde externo de la pelvis se divide en bolsas abiertas, llamadas *cálices mayores*, que se extienden hacia abajo y se dividen en los *cálices menores*, que recogen la orina de los túbulos de cada papila. Las paredes de los cálices, la pelvis y el

uréter contienen elementos contráctiles que empujan la orina hacia la *vejiga*, donde se almacena hasta que se vacía en la *micción*. (3)

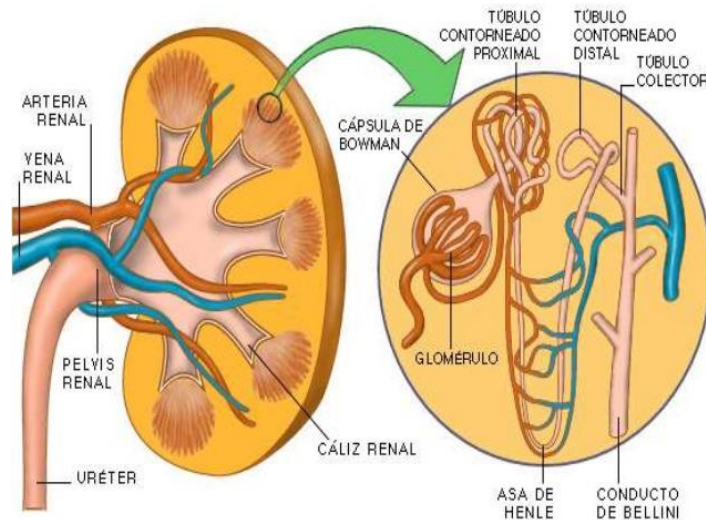


Figura 1 a) Representación interna de la estructura renal y b) el glómulo y los tubulos renales. (3)

Cada riñón está irrigado habitualmente por una arteria renal proveniente de la aorta abdominal, al llegar al íleo renal se divide en 3 ó 4 ramas anteriores y una posterior que a su vez se subdividen entre sí para irrigar, cada una de ellas, un segmento renal. Estas arterias son terminales y no se comunican entre sí. La arteria renal entra en el riñón a través del hilio y después se ramifica progresivamente hasta formar las *arterias interlobulares*, las *arterias arciformes*, las *arterias interlobulillares* (también denominadas *arterias radiales*) y las *arteriolas aferentes*, que acaban en los *capilares glomerulares*. Las arterias segmentarias se continúan con las interlobares y al llegar a la unión cortical-medular, se dirigen a la parte media de la base de las pirámides constituyendo las arterias arcuatas, de ellas nacen las arterias interlobulillares que se dirigen hacia la superficie cortical y por medio de la arborización van dando lugar a la arteriola aferente de cada glómulo. El riego sanguíneo de los dos riñones es normalmente de alrededor del 22% del gasto cardíaco, o 1.100 ml/min. (3) (16)

El ovillo glomerular drena por la arteriola eferente, que algunas veces no tiene pared muscular y se ramifica en capilares peritubulares formando el plexo intertubular que irriga los túbulos proximales. Esta relación anatómica explica la degeneración tubular secundaria a isquemia que se observa alrededor de los glomérulos fibrosos en diversos tipos de glomerulopatías evolutivas. (17) Ocasionalmente pueden observarse cortocircuitos entre las arteriolas aferente y eferente. (18)

NEFRONA: El nefrón o nefrona es la unidad anatómica y funcional del riñón. Está constituida por el corpúsculo de Malpigio (glomérulo, aparato yuxtaglomerular y cápsula de Bowman) y los túbulos (contorneado proximal, asa de Henle, contorneado distal y colector). (13) Cada riñón en el ser humano contiene alrededor de 800.000 a 1.000.000 de *nefronas*, cada una capaz de formar orina. Aquellas nefronas que tienen glomérulos localizados en la corteza externa se denominan *nefronas corticales*; tienen asas de Henle cortas que penetran solo una distancia corta en la médula. Alrededor del 20-30% de las nefronas tienen glomérulos que se disponen en la profundidad de la corteza renal cerca de la médula y se denominan *nefronas yuxtamedulares*. El riñón no puede regenerar nefronas nuevas. Por tanto, en la lesión, la enfermedad o el envejecimiento normal renal, hay una reducción gradual del número de nefronas. Después de los 40 años, el número de nefronas funcionantes suele reducirse alrededor de un 10% cada 10 años de forma que a los 80 años muchas personas tienen un 40% menos de nefronas funcionantes que a los 40. Esta pérdida no pone en peligro la vida porque los cambios adaptativos en el resto de las nefronas les permiten excretar las cantidades adecuadas de agua, electrolitos y productos de desecho. (3)

GLOMÉRULO Y TÚBULOS RENALES: Tiene un diámetro aproximado de 200 micras en el adulto. Está formado por una red capilar en forma de ovillo, el aparato yuxtaglomerular y la cápsula de Bowman; recibe sangre a través de la arteriola aferente y la drena por la arteriola eferente, ambas localizadas en el polo vascular (Figura 1). Dentro del glomérulo, la arteriola eferente se divide en 5 a 8 ramas, mismas que se subdividen en 20 a 40 asas capilares. Hay anastomosis entre la porción terminal aferente y eferente de

cada asa. (17) El glomérulo es la porción de la nefrona responsable de la producción del ultrafiltrado del plasma. La superficie total de filtración es aproximadamente de 1 m² en el hombre adulto. La cápsula de Bowman está constituida por un epitelio de células planas, continuación de las células epiteliales del túbulo contorneado proximal y una membrana basal, al llegar a la arteriola aferente se repliega y constituye la membrana basal de los capilares glomerulares. En el polo vascular del glomérulo se encuentra el aparato yuxtaglomerular. Está constituido por las arteriolas aferente y eferente, las células de Polkinssen que se caracterizan por contener gránulos que se considera representan renina. Por lo tanto, el aparato yuxtaglomerular constituye un componente estructural importante del sistema renina-angiotensina. (15) La membrana basal esta constituida fundamentalmente por colágeno en forma de tropocolágeno y glicoproteínas.

Las células epiteliales viscerales son los elementos constitutivos del glomérulo que tienen mayor tamaño. (16) El túbulo proximal se inicia en polo urinario del glomérulo, mide aproximadamente 14 mm de largo y tiene 50 a 60 micras de ancho; sus células epiteliales son altas, con núcleo basal, numerosas vacuolas en el citoplasma y aparato de Golgi muy desarrollado y contiene una amplia superficie de absorción, a continuación del túbulo proximal sigue el asa de Henle que baja hacia la médula y esta constituida por la rama descendente, el asa propiamente dicha y la rama ascendente. El túbulo contorneado distal tiene 5 mm de largo por 20 a 50 micras de ancho, mientras que el túbulo colector (último segmento tubular de la nefrona) tiene de 20 a 22 mm de largo por 100 micras de ancho. (13) (19)

La red de capilares glomerulares que se ramifican y anastomosan que, comparados con otros capilares, tienen una presión hidrostática alta (de unos 60 mmHg). El líquido filtrado desde los capilares glomerulares circula hacia la cápsula de Bowman y despues al *túbulo proximal*, que se encuentra en la *corteza* del riñón. Desde *el* túbulo proximal, el líquido fluye hacia el *asa de Henle*, que desciende hasta la médula renal. Cada asa consta de una *rama descendente* y otra *ascendente*. Las paredes de la rama descendente y el segmento inferior de la rama ascendente son muy finas y por tanto se denominan

segmento fino del asa de Henle. Al final de la rama ascendente gruesa hay un segmento corto, que tiene en su pared una placa de células epiteliales especializadas conocida como *mácula densa*. Como diremos más adelante, la *mácula densa* es importante para controlar la función de la nefrona. Más allá de la *mácula densa* el líquido entra en el *túbulo distal*. A este le sigue el *túbulo conector* y el *túbulo colector cortical*, que conduce al *conducto colector cortical*. Las partes iniciales de 8 a 10 conductos colectores corticales se unen para formar un sólo conducto colector mayor que discurre hacia abajo al interior de la médula y se convierte en el *conducto colector medular*. -Los conductos colectores se funden para formar progresivamente conductos cada vez mayores que finalmente se vacían en la pelvis renal a través de las puntas de las *papilas renales*. En cada riñón hay unos 250 conductos colectores muy grandes y cada uno recoge la orina de unas 4.000 nefronas.(3)

Como se ha mencionado anteriormente los riñones ejercen numerosas funciones homeostáticas, entre ellas las siguientes:

- Excreción de productos metabólicos de desecho producidos por el metabolismo celular y sustancias químicas extrañas.
- Regulación de los equilibrios hídrico y electrolítico. Por lo tanto la regulación del volumen y osmolaridad de los líquidos corporales
- Regulación de la presión arterial, entre otros mecanismos mediante la secreción de factores vasoactivos como la renina, implicada en la formación de angiotensina II.
- Regulación del equilibrio acidobásico, principalmente mediante la excreción de ácidos.
- Secreción, metabolismo y excreción de hormonas.
- Gluconeogenia, al sintetizar glucosa a partir de aminoácidos.

La intensidad con la que se excretan diferentes sustancias en la orina representa la suma de tres procesos renales: 1) la filtración glomerular; 2) la reabsorción de sustancias o devolución de sustancias al plasma, y 3) la secreción de sustancias desde la sangre hacia los túbulos renales (Figura 2).

La orina final, por tanto sera el resultado de estos procesos que se pueden expresar de la siguiente forma matemática (Ecuación 1):

$$V_{eu} = v_f - v_r + v_s \quad \text{Ecuación 1}$$

V_{eu}: Velocidad de excreción urinaria, v_f: Velocidad de filtración, v_r: Velocidad de reabsorción, v_s: Velocidad de secreción

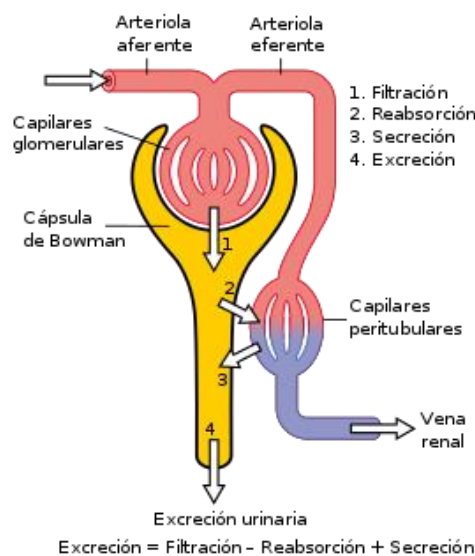


Figura 2. Muestra el proceso de excreción renal. . (3)

La formación de orina inicia cuando una gran cantidad de líquido que casi no dispone de proteínas se filtra desde los capilares glomerulares a la cápsula de Bowman, la mayor parte de las sustancias del plasma, excepto las proteínas se filtran libremente, de manera que su concentración en el filtrado glomerular de la cápsula de Bowman es casi la misma que en el plasma. Y una vez que el líquido abandona la cápsula de Bowman y pasa a través de los túbulos, este se modifica por la reabsorción de agua y solutos específicos de nuevo hacia la sangre o por la secreción de otras sustancias desde los capilares peritubulares hacia los túbulos. (3) (20) (21)

Siguiendo estos procesos fisiológicos se pueden presentar 4 casos diferentes dependientes de las características fisicoquímicas de las sustancias: (Figura 3)

1. La sustancia se filtra libremente en los capilares glomerulares, pero no se reabsorbe ni secreta, de forma que su excreción es igual a la intensidad con que se filtra. Los riñones manejan de esta forma ciertos productos de desecho, como la creatinina, lo que permite excretar casi todo lo que se filtra (A).
2. La sustancia se filtra libremente pero se reabsorbe parcialmente de los túbulos hacia la sangre. Luego la excreción urinaria es menor que la filtración en los capilares glomerulares. En éste caso, la excreción se calcula como la filtración menos la reabsorción. Esto es típico de muchos electrolitos del cuerpo, como iones sodio y cloruro (B).
3. La sustancia se filtra libremente en los capilares glomerulares pero no se excreta en la orina porque toda la sustancia filtrada se reabsorbe de los túbulos de nuevo a la sangre. Este patrón aparece en algunas sustancias nutritivas de la sangre, como los aminoácidos y la glucosa, lo que permite conservarlas en los líquidos corporales (C).
4. La sustancia se filtra libremente en los capilares glomerulares y no se reabsorbe, pero se secretan cantidades adicionales de esta sustancia desde la sangre capilar peritubular a los túbulos renales. Este patrón es frecuente en los ácidos orgánicos y las bases, lo que permite eliminarlos rápidamente de la sangre y excretarlos en grandes cantidades en la orina. La excreción en éste caso se calcula en forma de filtración más secreción tubular (D). (20) (4)

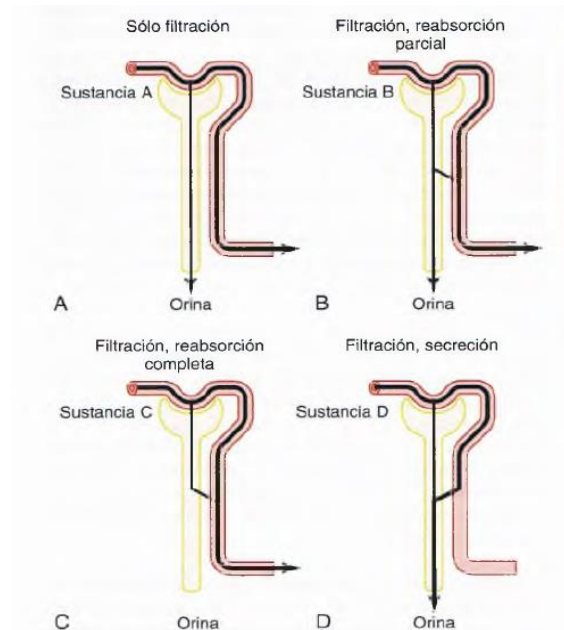


Figura 3 Representación de la excreción de diferentes sustancias involucrando la filtración y reabsorción. (3)

La reabsorción tubular es cuantitativamente más importante que la secreción tubular en la formación de la orina, pero la secreción es importante para determinar las cantidades de iones potasio e hidrógeno y algunas otras sustancias que se excretan por la orina. La mayor parte de las sustancias que deben eliminarse de la sangre, en especial los productos finales del metabolismo, como la urea, la creatinina, el ácido úrico y los uratos, se reabsorben de una manera inadecuada y como resultado de esto se excretan en grandes cantidades en la orina. (3) (4)

Algunas sustancias extrañas y fármacos también se reabsorben mal pero, además, se secretan desde la sangre a los túbulos, de manera que su excreción es alta. En caso contrario, los electrolitos, como los iones cloro, sodio y bicarbonato, se reabsorben mucho, de manera que sólo aparecen en la orina pequeñas cantidades. Ciertas

sustancias nutritivas, cómo los aminoácidos y la glucosa, se reabsorben completamente de los túbulos y es esta una de las razones por la cuáles no aparecen en la orina. Estos tres procesos; filtrado glomerular, reabsorción y secreción tubular, están regulados de tal manera que mantengan la homeostasis del cuerpo. Por ejemplo, cuando hay un exceso de sodio en el cuerpo, la intensidad con la que el sodio se filtra aumenta y se reabsorbe una fracción menor del sodio filtrado, lo que da lugar a una mayor excreción en la orina. En la mayoría de las sustancias, son mas intensas la filtración y la reabsorción comparadas con la excreción, y por tal motivo deben actuar de manera coordinada para producir los cambios necesarios en la excreción renal.

Un FG alto tiene la ventaja de que facilita a los riñones eliminar con mayor prontitud aquellos productos de desecho del cuerpo que dependen sobre todo de la filtración glomerular para su excreción. La mayoría de los productos de desecho se absorbe mal en los túbulos y, por ello, depende de un FG alto para extraerlos eficazmente del cuerpo. Otra ventaja de un FG alto es que permite que el riñón filtre y procese todos los líquidos corporales muchas veces al día. Debido a que el volumen de plasma es de 3 l, mientras que el FG es de 180l/día, todo el plasma puede filtrarse y procesarse unas 60 veces al día. Es así como se permite a los riñones controlar de modo preciso y rápido el volumen y composición de los líquidos corporales. (3) (4) (20) (21)

Dentro de el proceso de filtración glomerular, la membrana capilar juega un papel muy importante ya que sus capas forman la barrera de filtración. Esta membrana es similar a la de otros capilares, excepto en que tiene tres capas principales: 1) *endotelial*; 2) *basal*, y 3) *epitelial (podocitos)* que se encuentran rodeando a la superficie externa de la membrana basal capilar. Juntas, estas, filtran varios cientos de veces más agua y solutos que la membrana capilar habitual la cual sólo tiene dos capas, evitando la filtración de proteínas plasmáticas Figura 4. Se muestra la membrana capilar glomerular y las estructuras que la conforman. Figura 4 (3) (20)

Esta elevada filtración a través de la membrana capilar glomerular se debe a que el *endotelio* capilar esta perforado por cientos de pequeños forámenes, llamados *fenestraciones*, las células endoteliales están dotadas de muchas cargas negativas fijas que evitan el libre paso de las proteínas plasmáticas. Rodeando al endotelio esta la *membrana basal*, que consta de una red de colágeno y fibrillas de proteoglicanos con grandes espacios por de los cuales pueden filtrarse altas cantidades de agua y de solutos. La membrana basal evita con eficacia la filtración de proteínas plasmáticas, una de las razones se debe a las cargas eléctricas negativas fuertes de los proteoglicanos. Mientras que sus células *epiteliales* tienen unas prolongaciones largas similares a pies (podocitos) separados por espacios llamados *poros en hendidura* a traves de los cuales se mueve el filtrado glomerular. También tienen cargas negativas que restringen de forma adicional la filtración de las proteínas plasmáticas. Por lo tanto todas las capas de la pared capilar glomerular proporcionan una barrera a la filtración de las proteínas plasmáticas. (3) (20) (4)

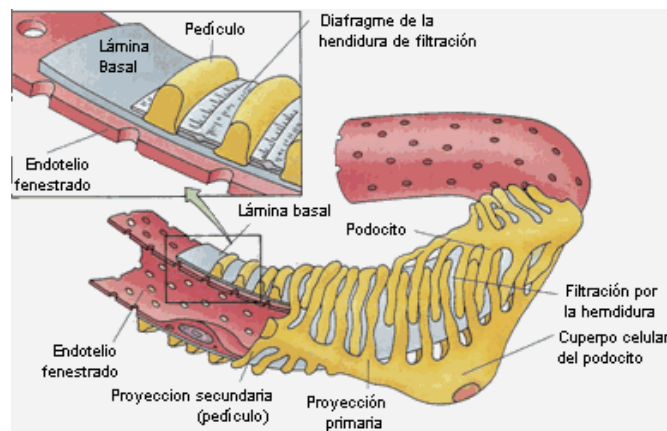


Figura 4. Se muestra la membrana capilar glomerular y las estructuras que la conforman. .

(3)

Por otra parte la capacidad de filtrarse de los solutos se relaciona inversamente con su tamaño. La membrana capilar glomerular es mas gruesa que la de la mayoría de los otros capilares, pero es tambien mucho mas porosa y por este motivo filtra cantidades de líquido con mayor intensidad, no obstante, a pesar de la elevada filtración, la barrera de filtración glomerular filtra de modo selectivo las moléculas basandose en su tamaño y en su carga eléctrica. Claro ejemplo el de los electrolitos cómo el sodio y los compuestos orgánicos pequeños cómo la glucosa se filtran libremente, y a medida que la masa molecular de la molécula se acerca a la de la albúmina, su capacidad para filtrarse se reduce rápidamente. Es decir, que las moléculas grandes con carga negativa se filtran con menor facilidad que las moléculas con el mismo tamaño molecular y cargas positivas. El diámetro molecular de la proteína plasmática albúmina es sólo de unos 6nm, mientras que los poros de la membrana glomerular tienen unos 8nm, 80 angstroms). Sin embargo, la albúmina no se filtra por su carga negativa y la repulsión electrostática ejercida por las cargas negativas de los proteoglucanos de la pared capilar glomerular. Las moléculas con cargas positivas se filtran con mucha mayor facilidad que las moléculas con cargas negativas. La razón de estas diferencias en la capacidad de filtración es que las cargas negativas de la membrana basal y de los podocitos proporcionan un medio importante para restringir a las moléculas grandes con cargas negativas, incluídas las proteínas plasmáticas. En ciertas nefropatías, las cargas negativas que hay sobre la membrana basal se pierden incluso antes de que haya cambios notables en el aspecto histológico del riñón, un trastorno que se denomina *nefropatía por cambios mínimos*. Como resultado de esta pérdida de cargas negativas en la membrana basal, algunas de las proteínas de peso molecular bajo, en especial la albúmina, se filtran y aparecen en la orina, un trastorno conocido como *proteinuria o albuminuria*. (13) (3) (20) (4)

El FG está determinado por: 1) la suma de las fuerzas hidrostática y coloidosmótica a través de la membrana glomerular, que da lugar a la *presión de filtración neta*, y 2) el coeficiente de filtración capilar glomerular (Figura 5):

Fuerzas que favorecen la filtración (mmHg)

1. Presión hidrostática glomerular 60
2. Presión coloidosmótica en la cápsula de Bowman 0

Fuerzas que se oponen a la filtración (mmHg)

1. Presión hidrostática en la cápsula de Bowman 18
2. Presión coloidosmótica capilar glomerular 32

“Presión de filtración neta = $60 - 18 - 32 = +10 \text{ mmHg}$ ”

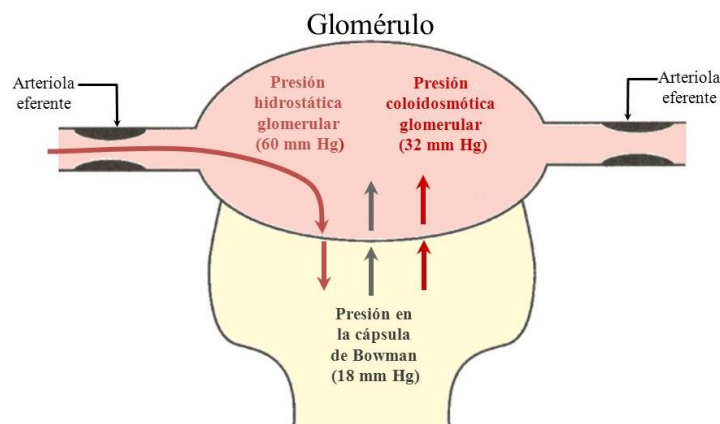


Figura 5. Se muestran las presiones determinantes de la filtración glomerular. (3)

2.1.1. HIPERTENSIÓN Y DAÑO RENAL

La hipertensión es un trastorno influenciado por componentes genéticos y ambientales. En la gran mayoría de los casos de hipertensión es idiopática. Sin embargo, en la mayoría se debe suponer que existen pequeños cambios en el equilibrio del sodio renal y/o en el tono o la estructura de la pared vascular, que en conjunto actúan para provocar la hipertensión. Otras formas de hipertensión son secundarias, tal es el ejemplo de la *hipertensión renovascular* en donde la disminución de la luz o estenosis de la arteria renal provoca una disminución del flujo y nula presión glomerular en la arteriola aferente del glomérulo. La reducción de la excreción renal de sodio con una presión arterial normal puede ser episodio inicial de la hipertensión esencial, la cual conlleva a un incremento de la volemia, del gasto cardiaco y vasoconstricción periférica, y en consecuencia el aumento de la presión arterial. En la hipertensión, los riñones secretan el sodio adicional suficiente para igualar la ingesta y evitar una mayor retención de líquidos. De este modo se consigue un nuevo estado de equilibrio del sodio, aunque a expensas de una elevación de la presión arterial. Los factores que inducen vasoconstricción o los estímulos generados de cambios estructurales en la pared vascular, son posibles causantes del incremento de la resistencia periférica y pueden estar implicados en el desarrollo de hipertensión esencial. Otros factores como los ambientales, como estrés, obesidad, tabaquismo, sedentarismo y alto consumo de sal, se correlacionan con la hipertensión. (8)

En México, se habla de 30 millones de personas que padecen de Hipertensión Arterial y el IMSS se atienden 6 millones de personas que acuden periódicamente a la consulta externa de Medicina Familiar para tratarla. (22)

En 2010 se reportó que la población de 80 años y más concentra la tasa más alta de morbilidad hospitalaria por hipertensión esencial o primaria (312 hombres y 390 mujeres por cada 100 mil habitantes de cada sexo) (23). En 2012 se reportaron 22.4 millones de adultos mexicanos con hipertensión. (24) En el mismo año, las enfermedades renales consecuencia de una hipertensión arterial sistémica, afecta principalmente a la población masculina; especialmente de los 50 años en adelante en ambos sexos. La tasa más alta se ubica en la población de 80 años y más, 38 en hombres y 28 en mujeres de ese grupo de edad. (25)

En el estudio “Epidemiología de la Insuficiencia Renal en México”, dado a conocer por la Secretaría de Salud en el 2010, se destacaba que cada año se sumaban, al menos, 40,000 nuevos casos de Insuficiencia Renal en el país. Sin embargo, debido a una falta de cultura de prevención, éste padecimiento ha tenido un rápido crecimiento en los últimos años (11% anual), llegándose a duplicar la incidencia de nuevos casos en la población mexicana como lo reporta un estudio comparativo del Sistema de Datos Renales de Estados Unidos (USDRS). De acuerdo a éste estudio en ningún país se registran niveles de incidencia tan altos como en México, en donde se reportan arriba de 500 enfermos por cada millón de habitantes. Las causas de IRC fueron diabetes mellitus 48,5%, hipertensión arterial 19%, glomerulopatías crónicas 12,7% y otras 19,8%. (26) Las defunciones por insuficiencia renal reportadas en el año 2015 fueron 13 300, correspondiendo al sexo masculino 7338 y mujeres 5961.(23)

Tasa de morbilidad hospitalaria en el año 2013. Como último reporte por el INEGI 502.89 por cada 100 mil habitantes. (25)

Para el 2016 se reporta que en México la prevalencia actual de hipertensión arterial es de 25.5%. En los hombres la prevalencia de hipertensión arterial es de 24.9%. En las mujeres, la prevalencia de hipertensión arterial es de 26.1%. (27)

De acuerdo a cifras reportadas recientemente por la Fundación Mexicana del Riñón existen actualmente en México entre: 8 y 9 millones de personas con Insuficiencia Renal en etapas tempranas, 109,000 personas con Insuficiencia Renal Crónica (estadio 5) y cerca de 60,000 personas con tratamiento sustitutivo de la función renal (ya sea diálisis peritoneal o hemodiálisis). (1)

El INEGI ha reportado que actualmente la Insuficiencia Renal es la 5ta Causa de Muerte más importante entre la población mexicana, ya que anualmente mueren cerca de 12 mil personas por complicaciones derivadas de la insuficiencia renal. Recalcó que las entidades con mayor incidencia son: el Estado de México con mil 487 fallecimientos, el Distrito Federal con 948, Jalisco con 920, Puebla con 756, Guanajuato con 604 y Nuevo León, con 392. (2)

De continuar el rápido incremento en los niveles de incidencia de ésta enfermedad, para el 2025 existirán alrededor de 212,000 pacientes diagnosticados con Insuficiencia Renal, de los cuales morirán 160,000 cada año, de acuerdo a estimaciones realizadas por el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC). (2)

A Julio del 2015, el IMSS registró 59,146 pacientes bajo tratamiento sustitutivo de la función renal. En México alrededor del 50% de los pacientes en terapias dialíticas tienen el antecedente de diabetes y el 19% de HTA. (2)

EL DAÑO RENAL POR HIPERTENSIÓN.

Numerosas evidencias apoyan la noción de que el riñón participa críticamente en el desarrollo de la hipertensión a través de diversos mecanismos. El principal mecanismo presor renal está relacionado con la incapacidad del riñón para excretar cantidades adecuadas de sodio cuando la presión de perfusión renal es normal. Esta alteración se objetiva tanto en animales como en pacientes hipertensos, la presión de perfusión normal la excreción de sodio es inferior a la ingesta, lo que genera un balance positivo de sodio que incrementa el volumen del líquido extracelular, eleva el gasto cardíaco y, consecuentemente, la PA sistémica y la presión de perfusión renal (para así aumentar la natriuresis y equilibrar el balance de sodio). Posteriormente, y por activación de los mecanismos de autorregulación del flujo sanguíneo local, se elevan las resistencias periféricas. (28) (29)

En el origen de la hiperreabsorción tubular de sodio que pone en marcha el proceso anterior se invocan varios tipos de mecanismos: 1) Excesiva vasoconstricción de la arteriola aferente, secundaria al predominio de la acción de sustancias vasoconstrictoras como la angiotensina II, la norepinefrina y la endotelina-1 sobre la de sustancias vasodilatadores como el óxido nítrico; 2) Disminución congénita o adquirida de la superficie de filtración glomerular, debido a la reducción del número de nefronas o a la disminución del coeficiente de filtración, que disminuye la carga filtrada de sodio; y 3) Exagerada reabsorción tubular de sodio condicionada por factores genéticos (por ejemplo, variantes genéticas que originan modificaciones en proteínas que regulan el funcionamiento de los mecanismos de transporte de sodio en las células tubulares) o por la existencia de alteraciones tubulares inducidas por células inflamatorias que infiltran el intersticio. (2) (28) (29)

Estos factores serían operativos en un grupo de individuos que tras la ingesta de una cantidad elevada de sal desarrollan hipertensión, los llamados hipertensos sensibles a la sal. (30) En los últimos años se han acumulado evidencias clínicas y epidemiológicas que sugieren que los obesos constituyen un grupo de pacientes especialmente predispuestos a desarrollar hipertensión sensible a la sal. (31)

Otras evidencias sugieren que el riñón puede elevar la PA a través de mecanismos que incrementan directamente las resistencias periféricas (28): activación inadecuada del sistema renina-angiotensina-aldosterona (el riñón secreta renina en exceso para el balance de sodio), aumento del tono simpático (a partir de señales aferentes originadas en el riñón), o alteraciones de la función endotelial y de la composición de la pared arterial (relacionadas con la acumulación de ciertas sustancias tóxicas para los vasos). Estos mecanismos serían especialmente operativos cuando está comprometida la función depuradora renal y explicarían que la prevalencia de la hipertensión aumente notablemente a medida que desciende el FG. (32)

La nefropatía de origen hipertensivo: Como ya se ha resaltado anteriormente, los estudios epidemiológicos han demostrado que la hipertensión arterial es uno de los factores principales de riesgo para el inicio y la progresión de una nefropatía crónica.

La nefropatía crónica específica de la HTA es la nefrosclerosis. El diagnóstico clínico de sospecha de esta nefropatía se efectúa en los pacientes hipertensos que con albuminuria/proteinuria y disminución del filtrado glomerular no presentan alteraciones sugestivas de otra nefropatía, fundamentalmente nefropatía diabética y glomerulonefritis crónica. El diagnóstico de confirmación exige la demostración en una biopsia renal de las lesiones propias de la nefrosclerosis hipertensiva: arteriosclerosis de las arterias interlobulares y la arteriola aferente y/o arteriolosclerosis hialina de la arteriola aferente, engrosamiento de la membrana basal, glomerulosclerosis global y fibrosis intersticial (Figura 6)(33) (34)

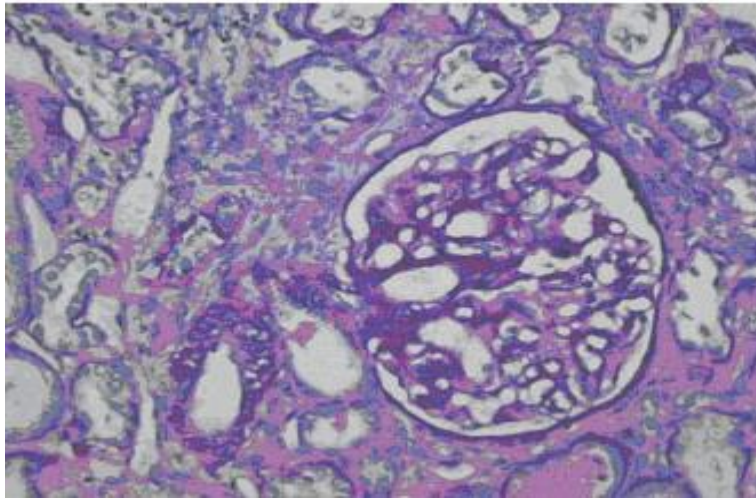


Figura 6. Glomérulo con engrosamiento difuso de membranas basales capilares y retracción de asas. Plata metenamina, 20 X. (8)

En el desarrollo de la nefrosclerosis hipertensiva intervienen tres tipos de factores: la respuesta anómala de los vasos glomerulares a la hipertensión, la susceptibilidad genética y racial y los factores ambientales. En la mayoría de las nefronas, la hipertensión incrementa el flujo sanguíneo en la arteriola aferente. (5) A corto plazo, ello provoca una respuesta contráctil miogénica (amplificada por la activación del balance glomérulo-tubular desde la mácula densa) y, a largo plazo, una hiperplasia miointimal que reducen excesivamente el calibre de la luz arteriolar, lo que genera una situación de isquemia glomerular. En otras nefronas se produce una respuesta insuficiente o nula al incremento del flujo sanguíneo, lo que da lugar al aumento excesivo de la presión intraglomerular y a la filtración de proteínas que al reabsorberse dan lugar a alteraciones tubulares. En los glomérulos cuya hemodinámica está alterada, tanto por isquemia como por hipertensión intraglomerular, se activan factores humorales (por ejemplo, la angiotensina II y el factor de crecimiento transformante) que alteran el metabolismo de la matriz extracelular y facilitan la esclerosis. (6) (35)

Las alteraciones tubulares secundarias a las proteínas reabsorbidas desencadenan una reacción inflamatoria y fibrótica intersticial, mediada por factores humorales, donde además de los ya mencionados destacan la endotelina-1, la aldosterona y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas. (6) (35)

El concepto de susceptibilidad genética para el desarrollo de nefrosclerosis hipertensiva sugiere que la respuesta anómala de la arteriola aferente a la hipertensión estaría genéticamente determinada. Esta posibilidad se ve apoyada por la identificación experimental en la rata de la región cromosómica donde residiría esa susceptibilidad, así como la observación clínica de que esta nefropatía presenta agregación familiar. (36) (37) (38)

Muchas de las enfermedades renales que producen insuficiencia renal pueden producir también hipertensión. Sin embargo ello no ocurre todos los casos, ya que la lesión de ciertas partes del riñón tiende a producir hipertensión mientras que el daño de otras suele producir uremia sin hipertensión. En general todas las lesiones renales que causen una disminución del flujo o disminución del filtrado glomerular por nefrona producirán hipertensión y en estos casos suele desarrollarse una retención de agua y de sal que dará lugar a un mayor aumento de la presión sanguínea. Tras el desarrollo de la hipertensión, la filtración glomerular puede normalizarse, si los túbulos están indemnes, el manejo tubular del mismo se realizará correctamente, de forma que la excreción urinaria de varios compuestos puede ser prácticamente normal, sin signo alguno de fallo renal. (28) (29)

DAÑO EN LOS VASOS SANGUINEOS POR HIPERTENSIÓN

Las presiones arteriales tisulares sistemicas y local deben mantenerse dentro de un margen estrecho a fin de prevenir consecuencias indeseables, ya que cuando es baja (hipotensión) da lugar a una perfusión inadecuada de los órganos, que puede ocasionar alteración en la función del tejido o muerte. En lo contrario, la presión arterial alta (hipertensión) es causa potencial de daño orgánico y uno de los principales factores de riesgo de la aterosclerosis, además de otros factores sociados como la alta concentración de colesterol y el consume de tabaco. Valores clínicamente significativos de la presión diastólica sostenida superior a 89 mmHg o una sistólica sostenida por encima de 139 mmHg se asocian a un riesgo alto de enfermedad aterosclerótica, aunque muchas veces la hipertensión permanece asintomática durante años hasta las fases tardías de su evolución. (8)

La arterioesclerosis es endurecimiento de las arterias por el engrosamiento de su pared, con la consiguiente pérdida de elasticidad. Mientras que la aterosclerosis, del griego <<ateros, masa, plasta>> y <<scleros, duro>>, y es el patrón más frecuente y de mayor importancia clínica, es la base de la patogenia de las enfermedades coronaria, cerebral y vascular periférica y se considera como una respuesta inflamatoria y de cicatrización crónica de la pared arterial tras una lesión endotelial, donde se producen lesiones de la íntima llamadas ateromas o placas ateromatosas las cuales son una lesión elevada, con un núcleo lipídico grumoso blando (principalmente de colesterol o esteres de colesterol) con una cubierta que además de obstruir mecánicamente el flujo sanguíneo, pueden romperse y causar una trombosis vascular obstructiva de extrema gravedad o bien producir el debilitamiento de la pared y desencadenar aneurismas. (8)

Como se menciona anteriormente la hipertensión no solo acelera la aterogenia, sino que también produce cambios degenerativos en las paredes de las arterias grandes y medias, las arteriolas muestran un engrosamiento hialino, homogéneo y rosado, asociado a estenosis luminal. Ello refleja la extravasación de proteínas plasmáticas a

través de las células endoteliales lesionadas, así como el aumento de la síntesis de la matriz de las células musculares lisas en respuesta a las agresiones hemodinámicas crónicas de la hipertensión. En la *nefroesclerosis* inducida por hipertensión crónica, la estenosis arteriolar de la arteriolesclerosis hialina causa una afectación difusa de la irrigación renal y cicatrización glomerular. En el caso de la hipertensión grave, es característica la arteriosclerosis hialina, donde los vasos sanguíneos presentan un engrosamiento concéntrico laminado (<en piel de cebolla>), el cual consta de células musculares lisas, membrana basal engrosada y duplicada. En la hipertensión maligna van acompañadas de depósitos fibrinoides y necrosis de la pared vascular (arteriolitis necrosante), sobre todo en el riñón (Figura 7). (8)

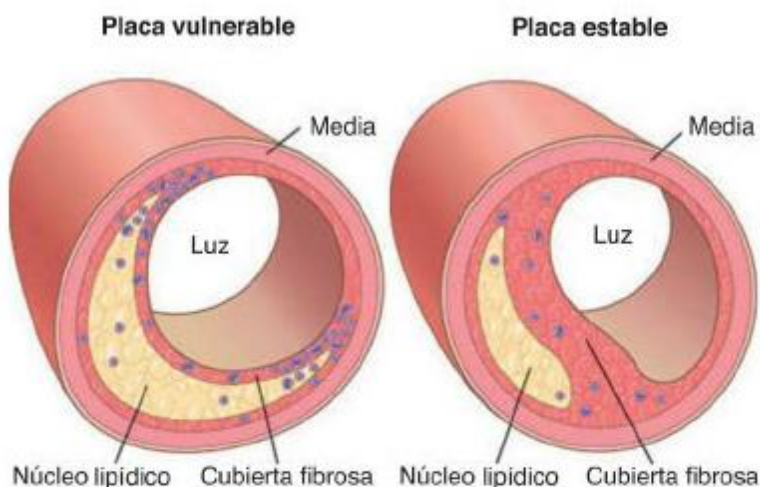


Figura 7 Se observan placas ateroscleróticas y las diferencias entre una placa estable y una vulnerable (8)

2.1.2. MÉTODOS DE ESTUDIO DE LA FUNCIÓN RENAL

Los métodos de estudio de la función renal pueden dividirse en tres categorías: 1) determinación de los aclaramientos renales, 2) medidas de las concentraciones sanguíneas de sustancias que se eliminan habitualmente por los riñones y 3) análisis fisicoquímico de la orina (13). Los análisis sanguíneos como pruebas de la función renal miden las concentraciones de determinadas sustancias en sangre. Por ejemplo, la concentración normal de urea en sangre es de 26 mg/dl, pero en los casos de daño renal avanzado suele alcanzar hasta los 300 mg/dl. La concentración normal de creatinina es de 1.1 mg/dl, que también puede aumentar hasta más de 10 veces en casos de insuficiencia renal.

Dentro de los métodos de estudio de la función renal por examen de orina como prueba funcional básica que incluye caracteres físicos como: (13)

COLOR: El color amarillo de la orina depende de la presencia de pigmentos como el urocromo y el urobilinógeno. Algunas veces el color es muy pálido como en la sobrehidratación o amarillo oscuro en casos de deshidratación por fiebre elevada o diarrea, además de que existen diversos tonos de amarillo que pueden implicar algunas alteraciones renales por fármacos o algún trastorno que debe ser estudiado de manera oportuna.

OLOR: Normalmente la orina tiene un olor *sui generis*. En casos de retención azoada o infección urinaria se percibe un olor amoniacal intenso; la infección por bacilo *coli* produce un olor a ratón muerto, la infección por *proteus* a carne descompuesta. La orina con albuminuria masiva desprende un olor a podrido. En los casos de diabetes muy descontrolada con cetonuria el olor es a manzanas dulces.

VOLUMEN: Al mes de edad el volumen normal es de 300 ml/24 hrs, al año de edad es 500 ml, a los 5 años de 700 ml, a los 10 años de 1000 ml, y de los 14 años en adelante en sujetos sanos el promedio es de 1500 ml en 24 horas.

DENSIDAD: Esta depende tanto del número como de la naturaleza de las partículas en solución; la osmolaridad urinaria se define mejor como el número de partículas de solutos por unidad de solvente. Moléculas relativamente grandes y densas como: glucosa,

proteínas, medios de contraste, aumentan la densidad pero no la osmolaridad; lo contrario sucede con el cloruro de sodio. La osmolaridad urinaria debe oscilar entre 500 a 850 mOsm/kg de agua, con rango máximo de 1400 y mínimo de 40 a 80, mientras que la del suero varía de 285 a 310 mOsm.

Por otra parte existen los caracteres químicos, entre los cuales se destacan los siguientes:

PROTEINURIA. La relación entre la enfermedad renal y la presencia de proteínas en la orina es un dato práctico e importante para valorar la naturaleza y la extensión de la patología renal. La excreción normal de proteínas en orina de 24 hrs es menor de 150 mg; aproximadamente el 60% de esta proteína es igual a las proteínas séricas y 40% es de origen renal. Existen dos tipos fundamentales de proteinuria: la proteinuria glomerular en la cual cantidades anormales de proteínas séricas logran pasar el filtro glomerular, es abundante y oscila entre 3 a 25 gr/día. El segundo tipo de proteinuria es de tipo tubular y no es más de 14 gr/día, esta resulta de una reabsorción tubular incompleta o a una saturación de los mecanismos de transporte tubular.

MICROALBUMINURIA. Se define como la detección de albúmina en orina en cantidades de 20 microgramos por minuto o menos de 30 mg en orina de 24 hrs. Las determinaciones de microalbuminuria se han utilizado primariamente para el monitoreo del desarrollo de la nefropatía diabética, en enfermos insulino dependientes.

BALANCE ELECTROLÍTICO. Hay múltiples mecanismos que controlan la intensidad de la producción de orina. De hecho, el medio más importante por el que el cuerpo mantiene un equilibrio entre los ingresos y las pérdidas, así como el equilibrio entre el ingreso y la salida de la mayoría de los electrolitos en el cuerpo, es controlando la intensidad con la que los riñones excretan estas sustancias. La variabilidad en la ingestión también es cierta para la mayoría de los electrolitos del cuerpo, como el sodio, el cloro y el potasio.(3)

La alteración de la función renal puede ocasionar una alteración de la excreción renal de oligoelementos y causar su acumulación en el organismo.(39)

Se han usado varios métodos para estimar la ingesta de sodio y potasio. En general, esta información ha sido obtenida mediante la aplicación de cuestionarios o midiendo la excreción de estos iones en la orina, sin embargo, el uso de recuento dietético a estimar la ingesta de sal nutricional y el análisis de duplicados las dietas se han considerado herramientas de investigación insatisfactorias debido al autoinforme impreciso de la ingesta de alimentos y las bases de datos de alimentos inexactas e incompletas. *Por lo tanto, el análisis de contenido de sodio y potasio en la orina recogido durante 24 h se ha considerado durante mucho tiempo el método de referencia para estimar la ingesta diaria de estos minerales.*(40)

Los riñones se enfrentan a la tarea de ajustar la intensidad de la excreción de agua y electrolitos para que se equipare de manera precisa con la ingestión de estas sustancias, así como de compensar las pérdidas excesivas de líquidos y electrolitos que se producen en ciertos estados fuera de la homeostasis normal.(3)

El método de recolección de orina de 24 horas se considera el estándar de oro para la estimación del potasio y el sodio ingeridos (41). Para estimar la verdadera ingesta de sodio a largo plazo, la recolección de orina de 24 horas se expandió para varios días proporcionan una estimación más confiable de los niveles de consumo de sal de una persona en lugar de la recolección de orina única de 24 horas, ya que la variación diaria en la ingesta de sodio y su excreción de orina son relativamente altos. El estándar de oro para estimar la ingesta diaria de sal y de potasio de una persona es la recolección de orina de 24 horas. Además, la relación sodio / potasio (Na / K) en orina de 24 horas se ha informado que está relacionado con la presión arterial en estudios epidemiológicos. (42)(40)

Las dietas altas en sal se han asociado con un mayor riesgo de hipertensión, accidente cerebrovascular y otras enfermedades cardiovasculares. Los datos de carácter epidemiológico y experimental de los estudios han demostrado consistentemente la presión arterial baja efecto de la ingesta reducida de sal por sujetos hipertensos. Por el contrario, la alta ingesta de potasio ha sido asociada con la disminución de la presión arterial. Por lo tanto, dietas con un consumo reducido de sodio y potasio se han recomendado para personas hipertensas como estrategia no farmacológica para el control de la presión arterial.(40)

La detección inicial de la enfermedad renal suele realizarse por aumento de creatinina y/o alteraciones en la orina. Las pruebas de función tubular se utilizan sobre todo en trastornos hidroelectrolíticos. La estimación del Filtrado Glomerular (FG) se basa en el concepto de aclaramiento plasmático de una sustancia en su paso por el riñón. Este aclaramiento se define como el volumen de plasma que queda totalmente libre de dicha sustancia a su paso por el riñón por unidad de tiempo (ml/min) y puede hacerse a partir del aclaramiento de sustancias endógenas (creatinina y/o urea) y exógenas, o mediante ecuaciones estimativas validadas en poblaciones determinadas. El uso del aclaramiento de creatinina de 24 horas se ha restringido a situaciones en las que el valor de creatinina sérica está muy influido por factores dependientes del paciente. El aclaramiento medio de urea y creatinina se utiliza en la enfermedad renal crónica. (43)

Sin embargo en otros estudios encontramos que La creatinina plasmática puede subestimar el filtrado glomerular. Los pacientes pueden tener una disminución significativa del filtrado glomerular con un valor de creatinina plasmática dentro de la normalidad, haciendo difícil la detección precoz del deterioro de la función renal. (44)

Para obtener un buen resultado del FG el cual se basa en el concepto de aclaramiento plasmático de una sustancia en su paso por el riñón se requiere que la sustancia utilizada se filtre libremente, no se reabsorba ni secrete a nivel del túbulo renal y no presente

eliminación extrarrenal. Distintas sustancias, exógenas y endógenas, se han utilizado para conocer el FG a partir de su aclaramiento renal. Para estas mediciones, se requiere conocer los niveles en sangre y orina de la sustancia y el volumen urinario (ml/min). (43)

El aclaramiento de una sustancia se puede medir mediante la siguiente fórmula:

$$Cx = (Co)(Vm) / Cp \quad \text{Ecuación 2}$$

Cx: es el aclaramiento de la sustancia; Co: la concentración de la sustancia en orina; Vm: el volumen urinario de 24 horas expresado en ml/min; y Cp: la concentración de la sustancia en plasma.

Como ya se ha mencionado una forma de evaluar la función renal mediante el aclaramiento de sustancias endógenas suelen ser:

Creatinina sérica: sustancia de producción endógena más utilizada para calcular la tasa de FG. Deriva del metabolismo de la creatina y fosfocreatina en el tejido muscular. Diariamente, entre un 1-2% de la creatina muscular se convierte a creatinina. Por tanto, la producción de creatinina es proporcional a la masa muscular. En condiciones normales, es filtrada libremente por el glomérulo y un 10-15% es secretado a nivel tubular. Debido a esta secreción tubular, que puede aumentar hasta el 50% en la insuficiencia renal, el cálculo del FG mediante esta sustancia puede estar sobreestimado en determinados casos.

Urea: Aunque el 90% de la urea es eliminada por el riñón por filtración, el 40-70% difunde pasivamente del túbulo al intersticio, y esta difusión se incrementa cuando menor es el flujo tubular. Por eso, la disminución del volumen urinario comporta un aumento de la reabsorción pasiva de la urea y una disminución en su eliminación. (43)

Hoy día existen fórmulas alternativas para medir el aclaramiento de creatinina a la fórmula utilizada mediante la recogida de orina de 24 horas, basadas en una estimación

indirecta, a partir de la creatinina sérica, edad, sexo y peso. Las más utilizadas son las de Cockcroft Gault (45) y la MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) (46), y pueden ser incluso más fiables. (47) Se han publicado muchos trabajos que validan estas dos fórmulas. (48) La importancia de medir el aclaramiento, no se debe solo a una mejor valoración de la función renal, sino para detectar precozmente pacientes considerados normales mediante la determinación de creatinina plasmática. (49) (50) (51)

3. LASER TERAPÉUTICO

La palabra LASER, proviene del acrónimo “Light Amplification by Stimulated Emission of Radation” que significa; Luz Amplificada por Emisión Estimulada de Radiación. Es decir; es un tipo de luz que se produce mediante el fenómeno de emisión estimulada de radiación, enunciado por Albert Einstein en 1926. (52) (53) (54)

Como fundamento se sabe que el átomo está integrado por tres partículas básicas; los protones y neutrones (ubicados en el núcleo) y una serie de electrones emplazados a determinada distancia del núcleo mismo que determina su nivel de energía. Es así que cuando un fotón-recordemos que las ondas de luz también se llaman fotones- chocan con un electrón no excitado, puede hacer que este pase a un estado de excitación. (55) (52) Estos átomos excitados espontáneamente pueden emitir un fotón con una longitud de onda característica (λ) cuando vuelva a su estado no excitado. Cuando estos fotones pasan cerca de otro átomo excitado idéntico puede estimular este átomo para que emita un fotón que es una réplica exacta de la entrada. Este proceso, que así se comporta como un proceso de amplificación. (56)

Las características que diferencian a la luz láser de la normal son que la luz que emite un haz de laser es monodireccional, monocromática (una sola longitud de onda) y la coherencia. Como resultado los fotones generados poseen idéntica energía y frecuencia, se encuentran en fase y la energía resultante es la máxima posible puesto que la anulación de las ondas es mínima, éste es el sentido del término coherente. (21) Los láseres hoy en día son ampliamente utilizados en la medicina. Las aplicaciones de los láseres médicos se basan en conceptos interdisciplinarios. De hecho, los mecanismos fundamentales incluyen física, química y biología. (57)

El láser también se clasifica en función a sus componentes correspondientes a su núcleo o también llamado medio activo, al sistema de bombeo que le suministra energía para la

excitación de los fotones, y dos espejos paralelos dispuestos a los extremos del núcleo. Uno de estos últimos es reflectante permitiendo el paso de energía a través de él. Al excitarse los electrones del material activo, realizan una emisión espontanea generando el movimiento de fotones que se desplazan en todas direcciones que al pasar por el núcleo provocan la emisión estimulada de nuevos fotones en la misma dirección, rebotan en los espejos originando la emisión de mas fotones y así sucesivamente hasta que la concentración de energía es alta y como uno de los espejos de la cavidad resonante es semireflectante, en lugar de chocar los fotones, escapan formando el rayo de luz láser visible. (52) (53)

En muchas aplicaciones biomédicas y clínicas de los láseres la determinación exacta del parámetro de tratamiento, como la longitud de onda, la potencia o energía óptica entregada, y de la distribución espacial y temporal de la energía dentro del tejido irradiado es esencial para lograr el efecto fotobiológico o clínico deseado. Para algunos propósitos, es posible confiar en los sistemas de dosimetría incorporados proporcionados por el fabricante de equipos láser, donde el usuario simplemente tiene que seleccionar los factores de tratamiento requeridos. Sin embargo, a medida que el equipo y las aplicaciones se vuelven más complejos y sofisticados, es cada vez más necesario comprobar el rendimiento del sistema láser o realizar mediciones especializadas para técnicas de tratamiento particulares, por ejemplo, la tasa de fluencia energética local o en los tejidos diana. (58)

Los procesos físicos involucrados en la interacción de un rayo láser y un material se dividen en tres partes: (57)

- (1) Absorción de parte de la energía del rayo láser;
- (2) Transformación de esta energía en energía química o calor, y difusión de calor lejos de la zona irradiada.
- (3) Finalmente, la reacción química o fase de transformación.

Básicamente, la radiación láser puede interactuar con tejidos biológicos de seis maneras. Los modos de acción se extienden por más de 12 órdenes de magnitud con respecto al tiempo de exposición, pero sólo unos dos órdenes de magnitud con respecto a la exposición total. Esto se hace aún más clara cuando los modos se ajustan aproximadamente a una figura con el tiempo de exposición a lo largo de la abscisa y la exposición la tasa a lo largo de la ordenada. (56)

Cuando un rayo láser golpea la superficie de cualquier material, una parte, R, de su energía se refleja, mientras que el resto penetra en el material y se absorbe y/o se transmite (Figura 8). Es la energía absorbida la que determina el comportamiento del material irradiado. El valor de R se da por la naturaleza de la materia irradiada. Depende de la longitud de onda, de la luz entrante. Medios transparentes, dado los índices de refracción del entrante (n_1) e irradiados (n_2), la reflectividad de la interfaz en incidencia normal está dada por la fórmula conocida de la ley de Snell: (57)

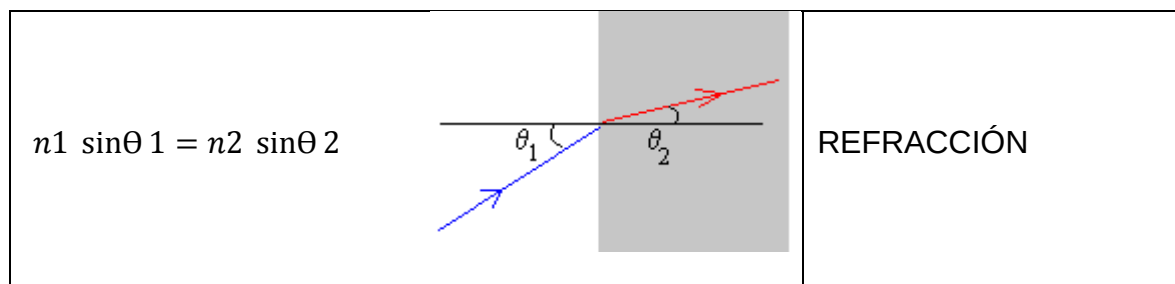


Figura 8

El láser terapéutico que se utiliza en el área de la salud debe de cumplir con ciertas características físicas que permitan al usuario conocer su funcionamiento y condiciones de aplicación, es decir, cumplir con las normativas internacionales correspondientes que regulan el uso de estos dispositivos que son aplicados a seres humanos. De los mas utilizados son los laser de luz visible y los del infrarrojo (IR) cercano. (52) (53)

Hallazgos indican que la capacidad de respuesta de células de mamífero a diversas longitudes de onda de radiación monocromática visible e IR cercano puede usarse para comprender algunos procesos físicos (por ejemplo, adaptación). La biostimulación con láser es sólo un campo en el que se utiliza la sensibilidad celular (que parece incrementarse en los sistemas lesionados o estresados) hasta la radiación monocromática visible y cercana a la IR. (58)

El láser terapéutico se clasifica tomando en cuenta los siguientes criterios: (53) (54)

1. Por su elemento productor

- *LASER DE GAS*: elaborado mediante descargas eléctricas sobre determinados gases
- *LASER DE DIODO*: obtenido por el paso de corriente a través de un semiconductor
- *LASER DE RUBÍ*: por destellos luminosos sobre cristales dopados con elementos semiconductores.

2. Por la banda del espectro electromagnético

Depende del fabricante, aunque las longitudes de onda de mayor uso oscilan entre los 600 y 1000nm.

3. Por niveles de potencia.

Al igual que la longitud de onda son características que dependen del fabricante aunque los laser terapéuticos deben ser de baja potencia. (15-200mW)

4. Por el sistema de aplicación

- *CAÑÓN*: Se le considera así al sistema que distribuye la energía abarcando una mayor superficie de tratamiento.
- *PUNTAL*: Es el sistema que permite la distribución del haz laser en puntos específicos de tratamiento.

5. Por su tipo y efectos biológicos

Existe una amplia área dentro de la aplicación de láser a seres humanos con fines terapéuticos, pero los más usados y fundamentados científicamente son:

- **QUIRÚRGICO:** Utiliza altos niveles energéticos, se ocupa actualmente en diversos procesos quirúrgicos.
- **TERAPÉUTICO:** Utiliza bajos niveles energéticos, principalmente utilizados en Fisioterapia y Medicina de Rehabilitación.

4. EFECTOS BIOLÓGICOS

La terapia láser de baja potencia es un área que se encuentra en constante actualización, predominan ciertos efectos terapéuticos observados clínicamente como la analgesia en la zona irradiada, acción antiinflamatoria o bien la cicatrización de heridas de difícil evolución. Parte de estos efectos no tienen un fundamento biológico claramente establecido, sin embargo existen investigaciones recientes que permiten identificar y agrupar los efectos a nivel celular en primarios y secundarios. (53)

Las respuestas biológicas de las células a radiación de laser visible e IR cercano ocurren debido a cambios físicos y químicos en más moléculas fotoreceptoras, componentes de la cadena respiratoria como el NADH—deshidrogenasa y el citocromo C oxidasa. Como resultado de la fotoexcitación de lugares electrónicos, pueden ocurrir los siguientes cambios químicos o físicos: (58)

1. Alteración de las propiedades de redox y una aceleración en transferencia de electrones
2. No hay activación del centro catalítico del citocromo C oxidasa
3. Cambios en la actividad bioquímica debido al aumento de temperatura de los cromóforos
4. Oxidación de un electrón y producción de O₂
5. Acción fotodinámica y producción de O₂

A consecuencia de los primeros cambios físicos o químicos inducidos por la luz en las moléculas fotoceptoras ocurre una cascada de reacciones bioquímicas en la célula, en las que no son necesarias la luz y ocurren en la oscuridad (traducción de fotoseñales y

cadena de amplificación). Estas reacciones están ligadas a cambios en los parámetros en la homeostasis celular. La acción de la luz sobre el estado redox de la célula a través de la cadena respiratoria también explica la diversidad de los efectos láser de baja potencia. Además de explicar muchas controversias en el campo de los efectos láser de baja potencia (es decir, la diversidad de efectos, la magnitud variable o ausencia de efectos en ciertos estudios). El mecanismo de regulación redox propuesto puede ser una explicación fundamental para algunos efectos clínicos de la irradiación, por ejemplo, los resultados positivos obtenidos en el tratamiento de heridas indolentes, inflamación crónica e isquemia, todos caracterizados por acidosis e hipoxia. (58)

EFFECTOS BIOLÓGICOS PRIMARIOS

- **FOTOTOTÉRMICO:** Es un efecto que se consigue principalmente con láser de potencias superiores a 300 mW. Cuando se absorbe la energía de la luz, varios efectos ocurren, dependiendo de la longitud de onda, la fluencia del láser y la naturaleza del tejido irradiado. En este caso, cuando la difusión del calor es despreciable, la energía absorbida es la suma de la energía térmica necesaria para calentar el volumen irradiado a la temperatura de transformación más el calor latente de transformación. (52) (53) (57)
- **FOTOQUÍMICO:** Localmente se produce liberación de sustancias autocoides, así como el aumento del metabolismo y síntesis de ATP. . Casi todas las reacciones fotoquímicas de importancia biológica dependen de la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS). (52) (56)
- **FOTOELÉCTRICO:** La irradiación láser tiene efectos sobre el desplazamiento de iones modificando los potenciales de membrana. (52)

EFFECTOS BIOLÓGICOS SECUNDARIOS

- *ESTIMULACIÓN DE LA MICROCIRCULACIÓN:* Es un efecto secundario al fotoquímico ya que sustancias vaso activas que se liberan producen dilatación de los capilares y las arteriolas, teniendo como consecuencia el mejora en el aumento de nutrientes y oxígeno.
- *AUMENTO DE LA REPARACIÓN Y TROFISMO:* junto con los efectos ya descritos a nivel celular y la microcirculación se mejora la velocidad y calidad en el proceso de reparación de los tejidos. (52) (53)

Un misterio no resuelto es parte integrante de los efectos láser de baja potencia. Está bastante bien documentado que más de una de las funciones celulares (por ejemplo, las funciones replicativas, móviles y secretoras de fibroblastos o queratinocitos) puede estar influenciada por radiación a la misma longitud de onda. Aún más interesante es que, cuando estas funciones celulares son alteradas por la irradiación, las otras permanecen sin cambios (Karu, 1998). Este hallazgo indica claramente la existencia de algún mecanismo regulador desconocido que establece prioridades en una célula. La identificación de este sistema de regulación de prioridad (es decir, la utilización preferente de la fuerza motriz de protones generada por luz, ATP, etc.) tendrá una profunda importancia para estudios futuros de efectos láser de baja potencia. (58)

Investigadores españoles y alemanes, en un estudio experimental realizado con el fin de probar la hipótesis de que la Terapia Laser de Bajo nivel o baja Potencia (TLBP), podría modular la lesión renal crónica. Se utilizaron ratas con nefropatía, hipertensión, hiperlipidemia y diabetes tipo II (cepa ZSF1) se sometieron a tres condiciones diferentes de TLBP o tratamiento simulado durante 8 semanas, y luego se sacrificaron 10 semanas después. Las principales conclusiones de este estudio son que las ratas tratadas con TLBP tenían una presión arterial más baja después del tratamiento y una mejor tasa de filtración glomerular, además de que posterior a un análisis histopatológico se observó menos fibrosis intersticial de las ratas que fueron irradiadas en comparación a las que no recibieron esta. (59)

5. PARÁMETROS DE DOSIFICACIÓN

La dosificación de la terapia láser es uno de los aspectos de mayor controversia, pero en base a nuevas investigaciones se han establecido parámetros con mayor índice de confiabilidad. Deben conocerse ciertos principios de dosimetría para determinar la dosis adecuada en cada tratamiento así como leyes en fototerapia que establecen la forma de mejor aprovechamiento de la energía. (53) (54)

A medida que las técnicas terapéuticas basadas en laser se vuelven más sofisticadas, existe una creciente dependencia de la dosimetría de luz precisa para asegurar una terapia optima, y se espera que tanto instrumentos de uso general como especifico de aplicación se conviertan en parte integral de los sistemas laser médicos en el futuro. (58)

Es importante mencionar que al irradiar al organismo vivo con luz no es otra cosa que aportar energía, y esa energía debe ser medida y calibrada con el fin de no saturar al medio vivo, o que por el contrario, resulte insuficiente para alcanzar un efecto fisiológico, lo conveniente es que cada grupo celular reciba la energía deseada. Según experiencias, trabajos, permisividad de distintos países y escuelas para el desarrollo del laser, las cantidades de energía recibidas en cada centímetro cuadrado de tejido vivo oscilan entre 2 y 30 Joules, aunque en necesario comentar que depende de la diferencia del tejido biológico irradiado y del efecto terapéutico buscado. (54)

El profesional de la salud facultado para la aplicación terapéutica del láser debe conocer los parámetros que facilitaran la práctica; dosis que se desea aplicar, datos aportados por el fabricante (longitud de onda, potencia, color o banda de emisión) y por supuesto las características estructurales, funcionales y propiedades del tejido biológico a tratar. Es indispensable basarse en una fórmula que será la llave para todas las demás variantes, con el fin de calcular cualquier parámetro que necesitaremos y que a su vez podemos modificar en una sesión de láser con la dosis pretendida: (53) (54)

$$J = \frac{W}{t} \quad \text{Joules} = \frac{\text{Watts}}{\text{tiempo}} \quad \text{Ecuación 3}$$

En la aplicación de láser, mientras mayor sea la potencia emitida, mayor será la penetración con una misma longitud de onda, pero si aplicamos diferentes longitudes de onda penetrara más en el tejido la menor. El trabajo realizado a nivel celular entonces dependerá del tiempo y la potencia.

LEYES EN FOTOTERAPIA

Además de saber dosificar la aplicación de láser, debemos decir que al hablar de radiación electromagnética hay que tomar en cuenta ciertas leyes que favorecerán que la energía emitida sea absorbida de la mejor manera posible por el tejido biológico y particularmente a la célula en la cual se está depositando esta energía. Asi mismo se debe considerar el coeficiente de atenuación respectivo a los tejidos irradiados. (53) (54)

LEY DEL COSENO DE LAMBERT: La máxima intensidad de la irradiación sobre una superficie se obtiene cuando el haz incide perpendicularmente sobre esta.

Tabla 1

$I = I_0 e^{-\mu x}$ <i>I es la intensidad de radiación al atravesar un medio, I_0 la intensidad inicial, x el espesor del tejido y μ el coeficiente de atenuación.</i>	COEFICIENTES DE ATENUACIÓN $\mu(mm^{-1})$ As-Ga (arseniuro de galio)		INTENSIDAD DE RADIACIÓN
	Tejido blando	0,263	
	Grasa	0,224	
	Músculo	0,286	
	Sangre	1,342	

LEY DEL CUADRADO DE LA DISTANCIA: La intensidad de una radiación que incide sobre determinada superficie está en relación inversa con el cuadrado de la distancia entre el foco emisor y la superficie.

Tabla 2

$Wr = \frac{Wo}{R^2} \quad Wr = \frac{Wo}{(R(Tg \alpha))^2} \quad Wr = \frac{Wo}{(R(Tg \alpha))^2 (\pi)}$ <i>Wr (potencia recibida), Wo (potencia de origen), R (radio), Tg α (tangente del angulo de dispersión)</i>	DISPERSIÓN Ecuación 4
--	-------------------------------------

LEY DE BUNSEN-ROSCOE: Se refiere a la importancia del mínimo de intensidad para obtener los efectos, y que esta intensidad esta en relación inversamente proporcional con el tiempo de aplicación para obtener la misma densidad de energía.

LEY DE GROTHUS-DRAPER: Cuando se calcula una dosis se debe hacer pensando en la energía que se va a absorber por lo que se evita la reflexión, la dispersión a otros tejidos y la capacidad de penetración.

Tabla 3

$J = W(t) \quad t = \frac{J}{W} \quad t = \frac{(J/cm^2)(S/cm^2)}{W} \quad \text{Ó} \quad t = \frac{(J/cm^2)(S/cm^2)}{Wef}$ $Wef = Wp * tpul * FHz$ <i>J (Joules), W (potencia), t (tiempo), S (superficie), Wef (potencia eficaz), Wp (potencia pico), tpul (tiempo del pulso), FHz (frecuencia)</i>	DENSIDAD DE ENERGÍA Ecuación 5
--	--

Capítulo 3 Metodología

6. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio experimental básico controlado, longitudinal y prospectivo para alcanzar la comparabilidad entre grupos control y de estudio.

POBLACIÓN Y MUESTRA

Para esta investigación se utilizaron 10 ratas Wistar macho de entre 300-500gr de peso (5 de las cuales fueron diagnosticadas con hipertensión arterial espontanea y 5 ratas normotensas), los animales fueron obtenidos del Bioterio Claude Bernard de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y se mantuvieron en el mismo lugar para la realización del estudio, con condiciones controladas de luz y temperatura (12/12 horas día/noche) y temperatura 24°C (+/-2°C) con acceso libre a agua y comida. (ANEXO A)

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Las ratas sometidas al estudio, contaron con monitoreo por medio de medicina veterinaria para cuidar la integridad de las mismas. Los procedimientos y las técnicas quirúrgicas empleadas estuvieron a cargo del especialista y el lugar de estudio contó con las condiciones necesarias para su cuidado de acuerdo a la NOM-062-Z00 1999 (Norma

Oficial Mexicana referente a las Especificaciones Técnicas para la producción, cuidado y uso de los Animales de Laboratorio.)

VARIABLES ESTUDIADAS

Tabla 4

VARIABLE INDEPENDIENTE	VARIABLE DEPENDIENTE (Cuantitativa)		VARIABLE DEPENDIENTE (Cualitativa)
LASERTERAPIA DOSIS: 850 nm 100 mW 12 Joules 40 sesiones	FUNCIÓN RENAL (Determinación por medio de las concentraciones de marcadores bioquímicos)*		ESTRUCTURA RENAL -A través de la descripción de los componentes estructurales del tejido renal- (Se determina si existe alguna alteración o no en los mismos)
	ORINA DE 24 HRS Albumina mg/L Proteínas urinarias mg/L Glucosa mg/dL K⁺ mEq/l NA⁺ mEq/l CLORO⁻ mEq/l Creatinina mg/dL Urea mg/dL Depuración de Creat en 24 hrs (mL/min) Fracción excretora de Na⁺ Fracción excretora de K⁺	SANGRE Creatinina mg/dL Urea mg/dL Albumina g/dL Proteínas. g/dL GLUCOSA mg/dL Na (sodio) mEq/l K (potasio) mEq/l Cl (cloro) mEq/l	

*Se realizó un comparativo estadístico entre grupos experimentales y controles respectivamente para establecer diferencias significativas y prácticas con tamaños de Efecto, ya que los valores de referencia de estos marcadores en modelo animal consultados no son unificados, varían en unidades de medida y algunos discrepan entre referencias consultadas .

PROCEDIMIENTO E INSTRUMENTAL

Se utilizó un láser terapéutico, el dispositivo para esta investigación es láser de tipo diodo de Arseniuro de Galio adquirido en la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, con inventario BUAP 100000090, MOD 2779, Se. 2603-4103, con las siguientes características: (ANEXO A)

Tabla 5

TIPO DE SALIDA	Infrarrojo
CICLO DE FUNCIONAMIENTO	Pulsado.....90% Continuo...100%
FRECUENCIA DEL PULSO	2.5-20000 Hz
LONGITUD DE ONDA	850 nm
POTENCIA	100 mW

PROCEDIMIENTO

En lo correspondiente a la metodología se implementó la siguiente secuencia para facilitar la obtención de los resultados.

- La muestra se dividió en cuatro grupos: 2 grupos controles (4 ratas; 2 hipertensas marcándolas como el grupo HTC y 2 ratas normotensas marcándolas como grupo NTC) y 2 grupos experimentales a las que se les aplicó radiación laser (6 ratas; 3 hipertensas marcándolas como el grupo HTE y 3 ratas normotensas marcándolas como el grupo NTE). Los animales fueron colocados por grupos en cajas separadas para su resguardo, cuidado y observación, marcaje por tinta a nivel de la base caudal y tarjetas ubicadas en las jaulas con los datos correspondientes a cada grupo.

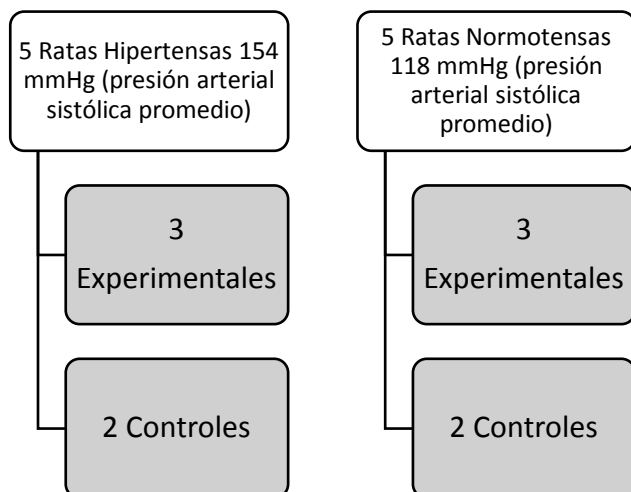


Figura 9

Nota: La radiación laser a la que fueron sometidos es de tipo “no ionizante” por lo cual los animales no estuvieron expuestos a ningún riesgo de alteración en la estructura molecular o bien de algún daño al tejido biológico.

- Los 10 animales fueron examinados por manometría para monitoreo de los valores de presión arterial. Tabla 6
- Los 10 animales de los cuatro grupos fueron analizados a través de una muestra de sangre extraída vía seno retro-orbitario para obtener los niveles de las variables de función renal en plasma (Figura 10). Así mismo fueron colocados en jaulas metabólicas durante 24 horas para la recolección de orina y ser llevaron al laboratorio de la Facultad de Ciencias Químicas de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla para su análisis (Figura 11).

Tabla 6

ANIMAL	MARCAJE	PESO	TALLA	TENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA
RATA HIPERTENSA 1	TINTA	474 gr	44.0 cm	156 mmHg
RATA HIPERTENSA 2	TINTA	490 gr	46.5 cm	165 mmHg
RATA HIPERTENSA 3	TINTA	480 gr	47.0 cm	160 mmHg
RATA HIPERTENSA 4	TINTA	444 gr	44.5 cm	140 mmHg
RATA HIPERTENSA 5	TINTA	433 gr	45.0 cm	148 mmHg
RATA NORMOTENSA 1	TINTA	427 gr	46.5 cm	145 mmHg
RATA NORMOTENSA 2	TINTA	405 gr	44.5 cm	140 mmHg
RATA NORMOTENSA 3	TINTA	453 gr	49.0 cm	150 mmHg
RATA NORMOTENSA 4	TINTA	390 gr	42.0 cm	140 mmHg
RATA NORMOTENSA 5	TINTA	470 gr	45.5 cm	155 mmHg



Figura 10. Extracción se sangre a nivel de seno retro-orbitario

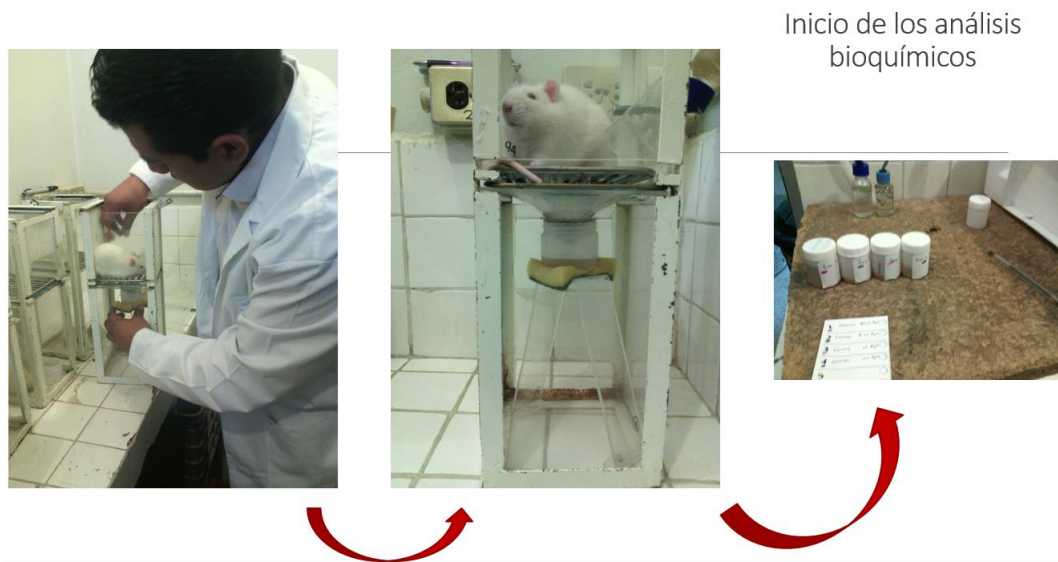


Figura 11. Recoleccion de orina de 24 hrs.

- Una vez realizados los estudios se estableció el protocolo para la aplicación de laser (Figura 12), (1) se razuró la zona posterolateral de la columna de cada rata en estudio, inmediatamente por debajo de la región costal, (2) se realiza un marcaje guía para ubicar la zona renal y (3) La aplicación de laser vía transcutánea en zona renal fue para ambos grupos de estudio con la siguiente dosis: (100mw-850nm-12J emisión continua) durante 40 días con técnica de aplicación puntal (energía distribuida en 3 puntos) con el objetivo de minimizar el daño renal crónico para ambos grupos sometidos a tratamiento, mientras que el grupo control solo permaneció en observación y cuidados necesarios.

APLICACIÓN DE LASER.

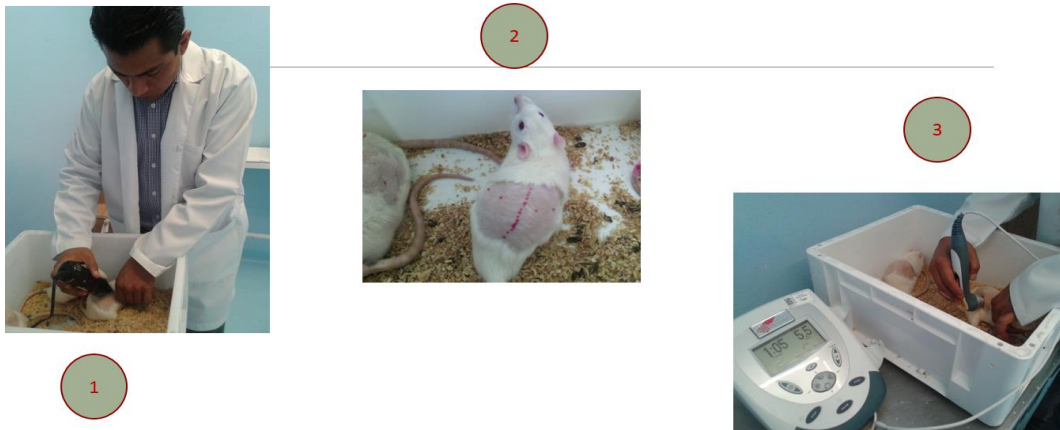


Figura 12. Aplicación de laser

- Después de haber concluido en tratamiento descrito los cuatro grupos fueron sometidos a un nuevo análisis sanguíneo y de orina para comparar los resultados obtenidos pre y post al tratamiento con laserterapia, para los grupos con hipertensión, observar si la aplicación de laser es efectiva a nivel bioquímico mediante el análisis de variables que infieren en la función renal esta vez, y para los grupos normotensos, observar si la aplicación de laser tiene algún efecto secundario o no en las mismas variables.

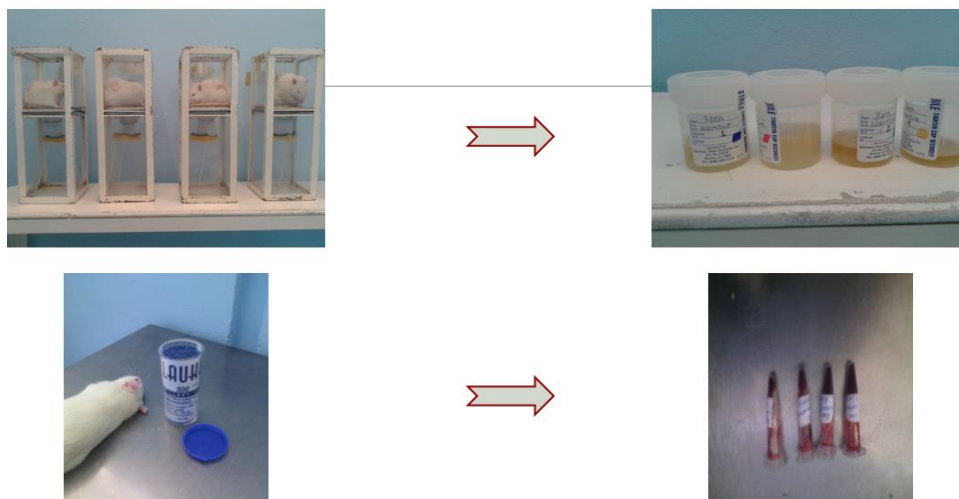


Figura 13. Recolecta de orina y sangre post-tratamiento.

- Como paso final, se procedió a la eutanasia de los cuatro grupos mediante gas isoflurano (para una anestesia rápida y posterior paro cardiorespiratorio) y mediante un proceso quirúrgico se extraerón ambos riñones de cada una de las ratas, se colocaron en solución de formol al 10% para el mantenimiento de las condiciones estructurales del tejido, fueron estudiados en sus características macroscópicas (color, tamaño y morfología) y preparados para su estudio histopatológico buscando diferencias microscópicas entre los cuatro grupos y así determinar las condiciones de la estructura anatómica de los vasos sanguíneos y del tejido renal como tal. El análisis fue realizado por el *Laboratorio CyTA Farma S.C con clave de artículo analizado 582003*, y el *Departamento de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autonoma de Puebla. (ANEXO A)*

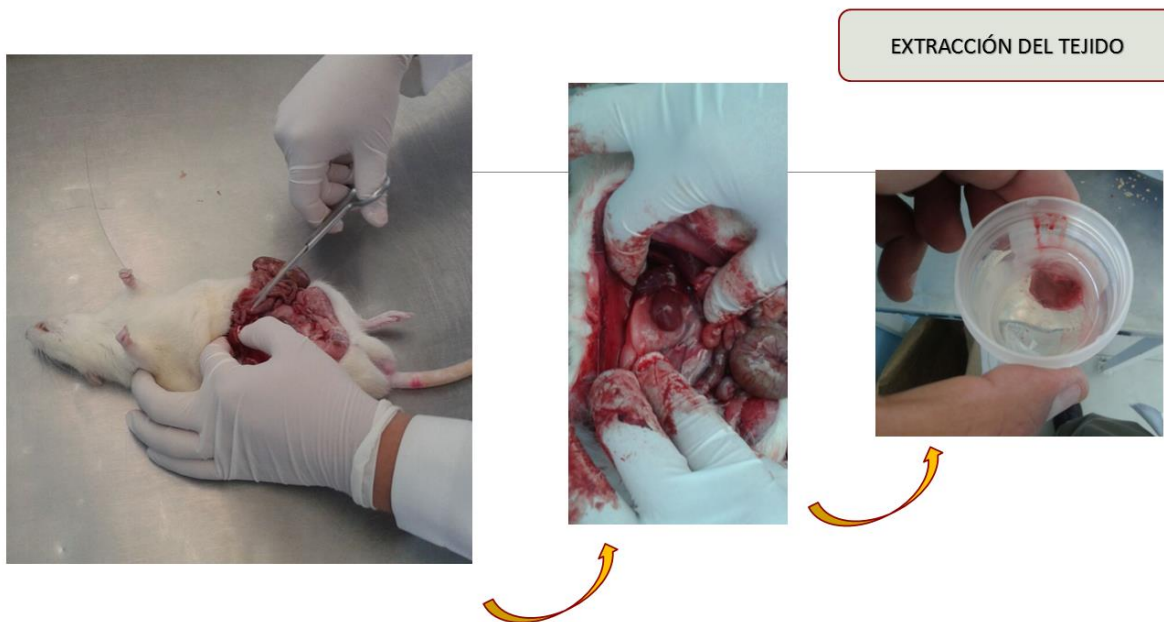


Figura 14. Cirugía para la extracción de riñón y colocación en formol al 10%

Justificación de la muestra: No se utilizó una muestra alta ya que la población de animales en el Bioterio fue de solo 5 ratas diagnosticadas con hipertensión arterial, se buscaron 5 mas del grupo Wistar normotensas para cubrir los objetivos del estudio, y por otra parte esto favorece a las recomendaciones de la Norma Oficial Mexicana antes descrita, en la cual refiere reducir el uso de animales para experimentación.

Capítulo 4 Resultados

7. RESULTADOS BIOQUIMICOS DE LABORATORIO

Las siguientes tablas corresponden a los resultados obtenidos en las variables bioquímicas estudiadas y analizadas en sangre y orina de los 4 grupos de ratas de cuerdo al orden que se describió con anterioridad en el procedimiento. Cabe señalar que los valores obtenidos en electrolitos están descritos en unidades de miliequivalentes sobre litro (mEq/l). Así mismo se muestran cada una de las variables en dos resultados, los obtenidos antes de iniciar con la aplicación de laser rotulados como (PRE) y los obtenidos después de 40 sesiones de aplicación laser rotulados como (POST). Los estudios correspondientes fueron realizados en la Facultad de Ciencias Químicas de la Benemerita Universidad Autonoma de Puebla. (Resultados ordenados en vínculo de ANEXO B)

Tabla 7

		ALBUMINA mg/L Pre	ALBUMINA mg/L Post	PROTEINAS urinarias mg/L PRE	PROTEINAS urinarias mg/L POST	GLUCOSA mg/dl pre	GLUCOSA mg/dl post	CREATININA mg/dl PRE	CREATININA mg/dl POST	UREA mg/dl PRE	UREA mg/dl Post	Depuración de Creatinina en 24 hrs (mL/min) PRE	Depuración de Creatinina en 24 hrs (mL/min) POST
GRUPO 1	RATA HIPERTENSA 1 RADIADA	8.1	1.1	1259	2595	3	8	34	63.5	1150	2150	10.4	12.75
	RATA HIPERTENSA 2 RADIADA	9.13	1.85	2522	3461	15	6.4	161	71.5	8300	3700	5.1	11.05
	RATA HIPERTENSA 3 RADIADA	7.2	1.46	1583	2010	7	13.4	79.5	200	2650	3400	16.6	22.58
GRUPO 2	RATA HIPERTENSA 4 NO RADIADA	9.62	1.89	2576	3365	23	11	275.5	110	8500	3850	37.44	17.78
	RATA HIPERTENSA 5 NO RADIADA	5.07	1.575	1985	2857.75	12	9.7	137.50	111.25	5150.00	3275.00	17.39	16.04
GRUPO 3	RATA NORMOTENSA 1 RADIADA	1.6	1.9	1413	1185	4	3	54.5	42	1561.5	1100	13.7	9.34
	RATA NORMOTENSA 2 RADIADA	1.4	1.4	1487	1420	3	6	40.5	46	1459.5	1300	9.5	5.98
	RATA NORMOTENSA 3 RADIADA	1.2	1.45	1285	1849	2	2	44.5	85	1569	2650	13.5	8.25
GRUPO 4	RATA NORMOTENSA 4 NO RADIADA	1.89	1.2	2406	1201	13	1	260.5	36	9125	790	21.3	8.22
	RATA NORMOTENSA 5 NO RADIADA	1.5225	1.4875	1647.75	1413.75	5.5	3	100	52.25	3428.75	1460	14.5	7.9475

Resultados pre y post aplicación de laser correspondientes a variables estudiadas en Orina de 24 horas.

Tabla 8

		CREATININA mg/ dl PRE	CREATININA mg/ dl POST	UREA mg/dl PRE	UREA mg/dl POST	ALBUMINA g/dl PRE	ALBUMINA g/dl POST	Proteínas. g/dl PRE	Proteínas g/dl POST	GLUCOSA mg/dl PRE	GLUCOSA mg/dl POST
GRUPO 1	RATA HIPERTENSA 1 RADIADA	0.64	0.74	45.2	53	3.3	3.2	6.3	6.6	203	216
	RATA HIPERTENSA 2 RADIADA	0.69	0.72	38.2	64	3.0	3.5	7.0	5.3	215	191
	RATA HIPERTENSA 3 RADIADA	0.58	0.65	45.2	57	3.2	3.1	6.6	6.07	206	166
GRUPO 2	RATA HIPERTENSA 4 NO RADIADA	0.65	0.74	36.5	52	3.0	3.0	6.6	6.2	184	228
	RATA HIPERTENSA 5 NO RADIADA	0.49	0.6	54.8	61	3.3	3.4	6.5	6.2	223	161
GRUPO 3	RATA NORMOTENSA 1 RADIADA	0.58	0.68	60.1	69	3.5	3.4	6.6	6.6	365	187
	RATA NORMOTENSA 2 RADIADA	0.65	0.71	49.9	56	3.0	3.2	5.6	6.3	306	170
	RATA NORMOTENSA 3 RADIADA	0.55	0.68	47.5	44	3.3	2.9	6.6	6.3	406	163
GRUPO 4	RATA NORMOTENSA 4 NO RADIADA	0.56	0.82	53	55	3.2	3.3	6.2	6.2	410	276
	RATA NORMOTENSA 5 NO RADIADA	0.585	0.7225	52.625	56	3.25	3.2	6.25	6.35	371.75	130.69

Resultados pre y post aplicación de laser correspondientes a variables estudiadas en Sangre.

Tabla 9

		(POTASIO) PRE	(POTASIO) POST	(SODIO) PRE	(SODIO) POST	CLORO ⁻ PRE	CLORO ⁻ POST	Fracción excretora de Potasio PRE	Fracción excretora de Potasio POST	Fracción excretora de sodio PRE	Fracción excretora de sodio POST
GRUPO 1	RATA HIPERTENSA 1 RADIADA	16.78	36.6	21.5	11.8	16.7	40.5	5.78	8.20	0.29	0.10
	RATA HIPERTENSA 2 RADIADA	24.52	39.38	29.5	49.8	308.5	153.3	1.97	8.00	0.09	0.35
	RATA HIPERTENSA 3 RADIADA	33.25	42.2	10.3	33.4	39.4	103.6	4.70	2.63	0.05	0.07
GRUPO 2	RATA HIPERTENSA 4 NO RADIADA	36.58	44.38	68.3	39.6	291.8	122.5	1.76	5.50	0.12	0.18
	RATA HIPERTENSA 5 NO RADIADA	27.78	40.64	32.40	33.65	164.10	104.98	3.55	6.08	0.14	0.17
GRUPO 3	RATA NORMOTENSA 1 RADIADA	31.64	39.77	9.7	22.4	28.1	41.8	5.44	12.98	0.07	0.26
	RATA NORMOTENSA 2 RADIADA	29.16	39.92	13.7	12	37.5	43.5	7.65	12.03	0.15	0.12
	RATA NORMOTENSA 3 RADIADA	27.59	46.93	10.4	43.6	19.7	114.8	4.78	7.49	0.09	0.24
GRUPO 4	RATA NORMOTENSA 4 NO RADIADA	33.87	33.08	59.1	16.4	428.1	31.4	1.18	14.83	0.09	0.26
	RATA NORMOTENSA 5 NO RADIADA	30.565	39.925	23.225	23.6	128.35	57.875	4.76	11.84	0.10	0.22

Resultados pre y post aplicación de laser correspondientes a variables que determinan el equilibrio electrolítico en Orina de 24 horas.

Tabla 10

		SODIO PRE	SODIO POST	Potasio PRE	Potasio POST	Cloro PRE	Cloro POST
GRUPO 1	RATA HIPERTENSA 1 RADIADA	140.5	144.3	5.46	5.2	105.9	112.8
	RATA HIPERTENSA 2 RADIADA	139.8	143.1	5.33	4.96	104.9	111.3
	RATA HIPERTENSA 3 RADIADA	140.5	153.5	5.16	5.22	105.5	122.3
GRUPO 2	RATA HIPERTENSA 4 NO RADIADA	138.3	147.6	4.91	5.43	103.6	116
	RATA HIPERTENSA 5 NO RADIADA	143.1	145.6	5.2	5.37	104.4	115.7
GRUPO 3	RATA NORMOTENSA 1 RADIADA	141.8	141.3	6.19	4.96	105.7	112.8
	RATA NORMOTENSA 2 RADIADA	143.2	150.3	6.12	5.12	108.6	118.7
	RATA NORMOTENSA 3 RADIADA	136.8	145	7.13	5.01	104.6	115.4
GRUPO 4	RATA NORMOTENSA 4 NO RADIADA	139	141.9	6.19	5.08	104.6	113.7
	RATA NORMOTENSA 5 NO RADIADA	140.2	144.625	6.4075	5.0425	105.875	115.15

Resultados pre y post aplicación de laser correspondientes a variables que determinan el equilibrio electrolítico en estudio de sangre.

Análisis estadístico

Los datos se analizaron mediante el software SPSS v.22 para Windows. Todas las pruebas estadísticas se realizaron considerando un intervalo de confianza del 95% (p-valor <0,05). La estructuración de estos análisis se llevó a cabo en función de los objetivos establecidos en nuestro estudio. Se analizó la función renal mediante variables bioquímicas en orina y en sangre. Se desarrolló un análisis descriptivo de los datos para nuestras variables dependientes. Se realizaron análisis mediante la prueba ANOVA de un factor, para determinar la homogeneidad se utilizó la prueba de Levene cuando no se siguió la homogeneidad se realizó el estadístico de Welch, para buscar diferencias entre los cuatro grupos de ratas (3 ratas hipertensas radiadas, 2 ratas hipertensas no radiada, 3 ratas normotensa radiada y 2 ratas normotensa no radiada), se generaron nuevas variables diferencia que fueron el resultado de restar las mediciones pre de las post posteriormente se realizaron análisis mediante comparaciones múltiples post hoc con la prueba de Scheffe para aquellas variables que siguieron la homogeneidad de las variables y la de Games-Howell para las que no la siguieron. Posteriormente para comprobar las interacciones grupo por tiempo (3 ratas hipertensa radiada, 2 rata hipertensas no radiadas, 3 rata normotensa radiada y 2 rata normotensa no radiada) (pre

y post) se realizó un análisis mediante un modelo lineal mixto comparando los efectos principales mediante el ajuste del intervalo de confianza por Bonferroni (4 grupos por 2 mediciones).

Para completar el análisis se calculó el tamaño del efecto para la interacción grupo por tiempo mediante el estadístico Eta al cuadrado parcial.

Resultados estadísticos

Se evaluaron 10 ratas wistar macho, 5 de ellas con factor genético que hace desarrollar hipertensión espontánea alrededor de su 10 semana de vida, los pesos y valores de la presión arterial fueron descritos con anterioridad. Se presentan solo aquellas variables que mostraron un mayor cambio en sus concentraciones.

Función renal. Albumina en orina

Se observaron diferencias significativas en la Albumina en orina entre los grupos de ratas hipertensas radiadas con las ratas normotensas radiadas (<0.05) y con las ratas normotensas no radiadas (<0.05) (Tabla 11). El análisis del modelo lineal mixto reveló interacciones significativas entre el grupo y el tiempo ($F= 18.572$, $P<0.05$) y el tamaño del efecto fue grande ($\eta^2_p 0.903$). (Tabla 12).

Función renal. Proteínas en orina

Se observaron diferencias significativas en las Proteínas en orina entre los grupos de ratas hipertensas radiadas con las ratas normotensas no radiadas (<0.05) (Tabla 11). El análisis del modelo lineal mixto reveló interacciones significativas entre el grupo y el tiempo ($F= 6.212$, $p<0.05$) y el tamaño del efecto fue grande ($\eta^2_p 0.756$). (Tabla 12).

Función renal. Glucosa, Creatinina, Urea y Depuración de Creatinina en orina

No se observaron diferencias significativas en las variables proteínas Glucosa, Creatinina, Urea y Depuración de Creatinina en orina entre los distintos grupos de ratas ($p<0.05$) (Tabla 11). El análisis del modelo lineal mixto no reveló interacciones significativas entre el grupo y el tiempo de las variables Glucosa ($F= 1.291$, $p>0.05$) sin

embargo los tamaños del efecto fueron grandes (n^2_p 0.392), Creatinina ($F= 1.771$, $p>0.05$) (n^2_p 0.470), Urea ($F=1.769$, $p>0.05$) (n^2_p 0.469) y Depuración de Creatinina ($F= 3.846$, $p>0.05$) (n^2_p 0.658) (Tabla 12) .

Función renal en sangre

No se observaron diferencias significativas en las variables Albumina, Proteínas, Glucosa, Creatinina y Urea y en sangre entre los distintos grupos de ratas ($p<0.05$) (Tabla 11).

El análisis del modelo lineal mixto reveló interacciones significativas entre el grupo y el tiempo en la variable Glucosa en sangre ($F= 0.854$, $p<0.05$) y el tamaño del efecto fue grande (n^2_p 0.800) (Tabla 12).

No reveló interacciones significativas entre el grupo y el tiempo el análisis del modelo lineal mixto de las variables en sangre: Albumina ($F= 0.293$, $p>0.05$) con un tamaño del efecto medio (n^2_p 0.128), Proteínas ($F=0.854$, $p>0.05$) con un tamaño del efecto grande (n^2_p 0.299), Creatinina ($F=3.498$, $p>0.05$) con un tamaño del efecto grande (n^2_p 0.469) y Urea ($F= 1.794$, $p>0.05$) y un tamaño del efecto grande (n^2_p 0.473) (Tabla 12).

Tabla 11 Diferencia entre grupos variables analizadas en orina

Variable	Tipo de rata		Diferencia de medias	P
Albumina Orina mg/L	Hiperadiada	Hipernoradiada	1,06 (-38.85,40.97)	0.952
		Normoradiada	6,85 (3.76,9.94)	0.009
		Normonoradiada	6,31(3.53,9.09)	0.005
Proteinas Orina mg/L	Hiperadiada	Hipernoradiada	-69,79 (- 1637.98,1498.40)	0.999
		Normoradiada	-811,00 (- 2213.63,591.63)	0.287

		Normonoradiada	-1620,16 (-3188.36,-51.96)	0.044
Glucosa Sangre mg/dl	Hiperadiada	Hipernoradiada	-69,79 (-1637.98,1498.40)	0.999
		Normoradiada	-811,00 (-2213.63,591.63)	0.287
		Normonoradiada	-1620,16 (-3188.36,-51.96)	0.044

Tabla 12 Diferencias por la interacción entre el grupo y el tiempo

Variables= Orina*	Rata hiper.rad. (n=4)	Rata hiper. No rad.(n=2)	Rata normo. Rad. (n=4)	Rata normo. No rad. (n=2)
Albumina mg/L	-0.10 (-0.96,0.76)	-0.05 (-0.68,0.58)	0.30 (-0.64,0.84)	-0.02 (-0.97,0.92)
Efectos intra sujetos**	F= 18.572, P<0.05 ; n²_p 0.903			
Proteínas mg/L	-900,66 (-2032.71,231.38)	-830.87 (-1362.94,-298.80)	-89.66 (-1129.52,950.18)	719.50 (-5449.36,6888.36)
Efectos intra sujetos**	F= 6.212, p<0.05; n²_p 0.756			
Glucosa mg/dl	-0.93 (-21.51,19.54)	7.15 (-54.47,68.77)	-0.66 (-5.83,4.50)	7.25 (-53.10,67.80)
Efectos intra sujetos**	F= 1.291, p>0.05; n²_p 0.392			
Creatinina mg/dl	-20.18 (-281.77,241.43)	95.87 (-788.79,980.54)	-11.16 (-78.11,55.78)	136.12 (-986.78,1259.03)
Efectos intra sujetos**	F= 1.771, p>0.05; n²_p 0.470			
Urea mg/dl	950.00 (-6908.47,8808.47)	3262.50 (-14367,35,20892.35)	-153.33 (-2183.99,1877.32)	5151.87 (-35293.56,45597.31)
Efectos intra sujetos**	F=1.769, p>0.05; n²_p 0.469			
Dep.creatinina mL/min	-4.76 (-9.94,0.42)	10.50 (-105.82,126.83)	4.37 (2.22,6.52)	9.81 (-31.65,51.28)

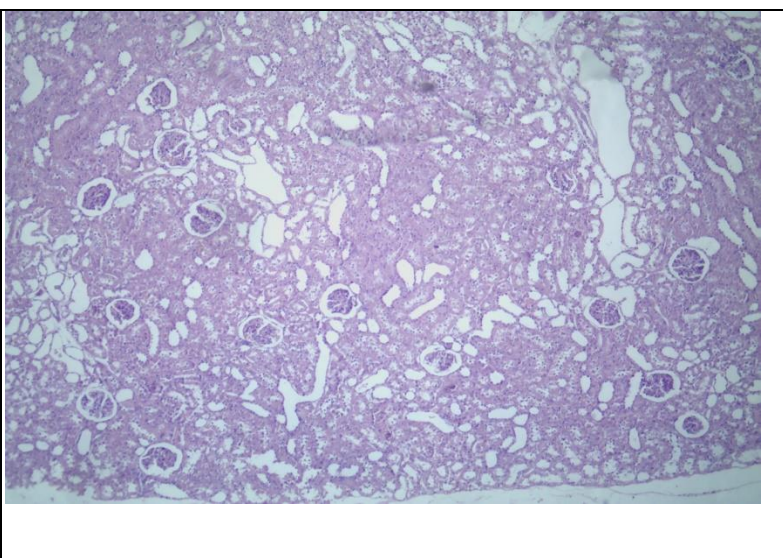
Efectos intra sujetos**	F= 3.846, p>0.05; n ² _p 0.658			
Variables=sangre				
Albumina mg/L	-0.10 (-0.96,0.76)	-0.05 (-0.68,0.58)	0.10 (-0.64,0.84)	-0.02 (-0.97,0.92)
Efectos intra sujetos**	F= 0.293, p>0.05; n ² _p 0.128			
Proteínas mg/L	0.64 (-1.85,3.13)	0.35 (-0.28,0.98)	-0.13 (-1.40,1.14)	-0.05 (-0.68,0.58)
Efectos intra sujetos**	F=0.854, p>0.05; n ² _p 0.299			
Glucosa mg/dl	17.00 (-50.53,84.53)	9.00 (-664.42,682.42)	185.66 (51.74,319.58)	187.53 (-492.63,867.69)
Efectos intra sujetos**	F= 0.854, p<0.05; n ² _p 0.800			
Creatinina mg/dl	-0.06 (-0.15,0.02)	-0.10 (-0.22,0.02)	-0.09 (-0.18,-0.00)	-0.19 (-0.97,0.57)
Efectos intra sujetos**	F=3.498, p>0.05; n ² _p 0.469			
Urea mg/dl	-15.13 (-38.61,8.34)	-10.85 (-69.93,48.23)	-3.83 (-19.98,12.32)	-2.68 (-11.42,6.04)
Efectos intra sujetos**	F= 1.794, p>0.05; n ² _p 0.473			
*Diferencia de medias y límites inferior y superior				
** Estadístico F Snedecor, significación estadística y tamaño del efecto (n ² _p)				

RESULTADOS PATOLÓGICOS

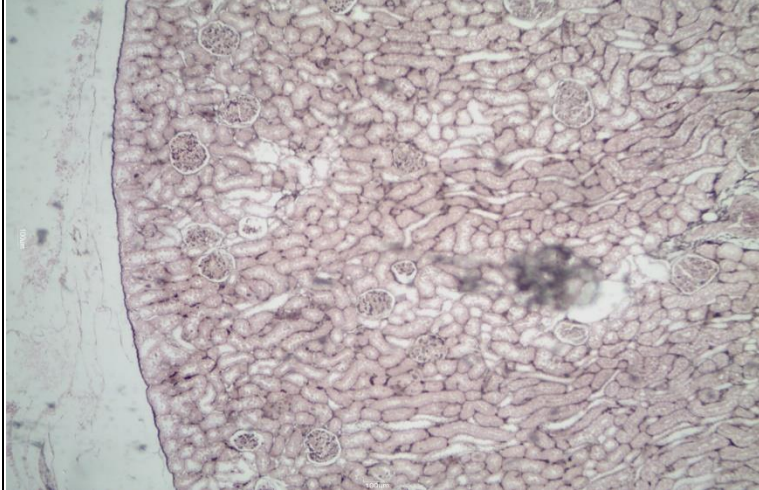
El análisis fue realizado por el *Laboratorio CyTA Farma S.C con clave de artículo analizado 582003*, y el *Departamento de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autonoma de Puebla*.

Se observa en la columna izquierda los hallazgos obtenidos en dos tipos de tinciones: tinción con Hematoxilina-Eosina (HE) y tinción de Gomori o llamada también de Reticulo ambas con un acercamiento de 4X. Cabe mencionar que se seleccionaron las fotos correspondientes a una rata por grupo para mostrar los hallazgos, esto es debido a que no se encontraron diferencias histopatológicas entre los mismos. (Todas las fotografías en vínculo de ANEXO B)

Tabla 13

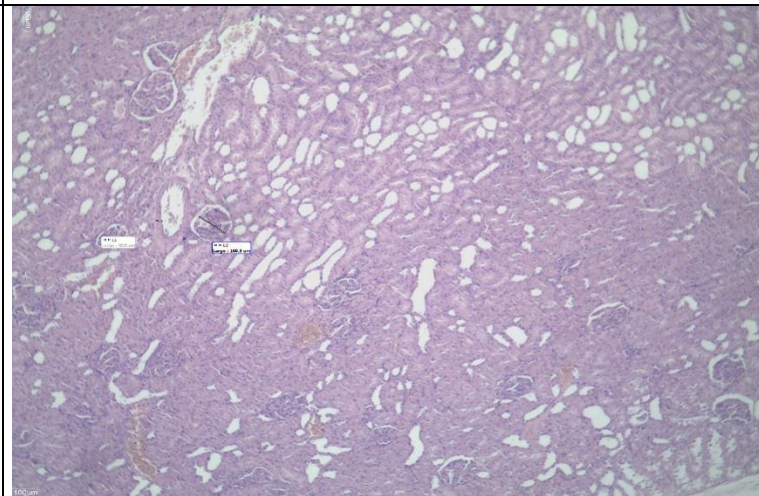
Rata Hipertensa Radiada No. 2 TINCIÓN HE 4X. Se observan glomérulos con tamaño y forma regular, son congestivos con el espacio urinario conservado (capsula de Bowman). No es posible observar glomérulos escleróticos. Túbulos renales revestidos por epitelio cilíndrico alto y bajo sin alteraciones.	
---	---

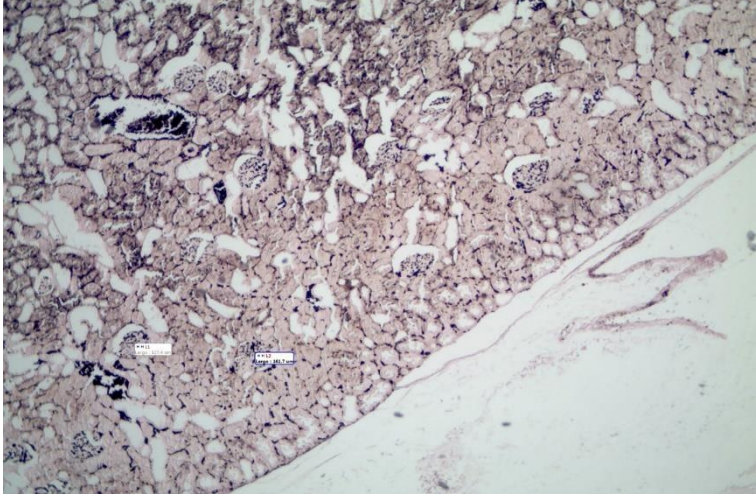
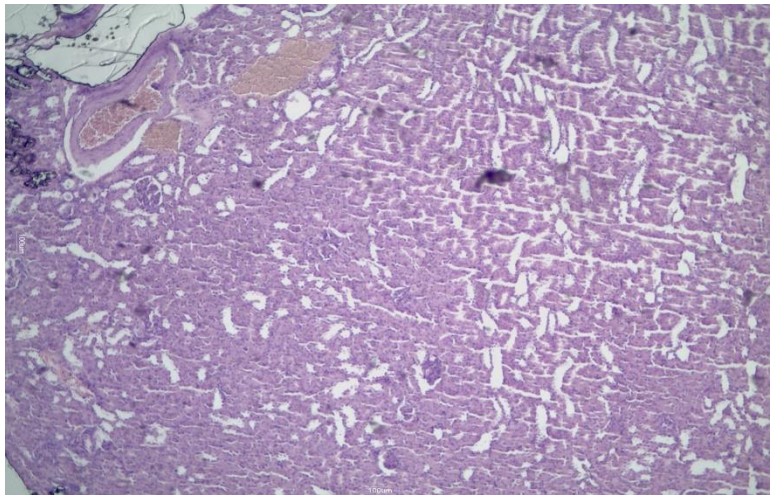
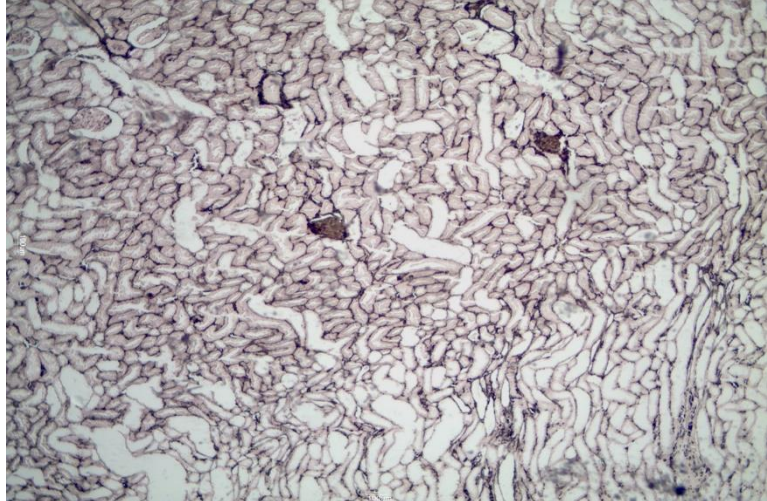
TINCIÓN RETÍCULO 4X. Los vasos arteriales no muestran ateromas o engrosamiento irregular de su pared. Se observan fibras de reticulina alrededor de los vasos y en la cápsula renal.



Rata Normotensa radiada No. 2

TINCIÓN HE 4X. Se observan glomérulos con tamaño y forma regular, son congestivos con el espacio urinario conservado (capsula de Bowman). Túbulos renales revestidos por epitelio cilíndrico alto y bajo sin alteraciones. La pelvis renal revestida por un epitelio de células transicionales sin alteraciones. Escasa grasa perirrenal.

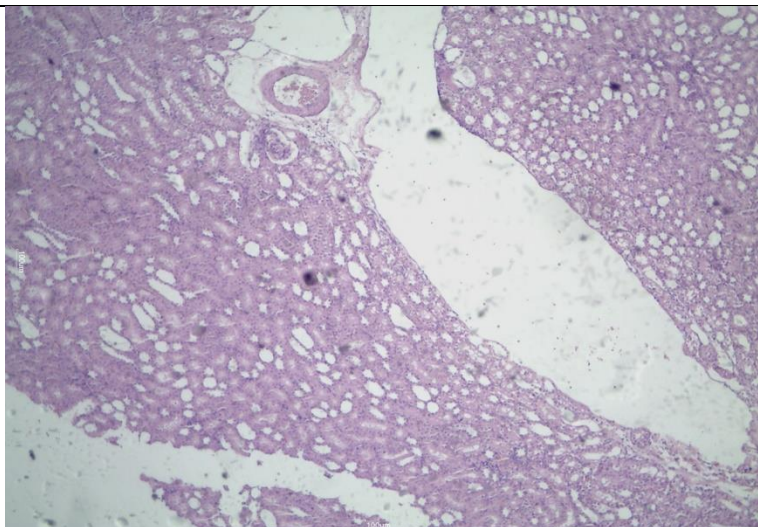


TINCIÓN RETÍCULO 4X. Los vasos arteriales no muestran engrosamiento irregular de su pared. Cápsula y estructuras renales muestran alrededor de ellas una delgada capa de reticulina.	
<i>Rata Hipertensa no radiada No. 4</i> TINCIÓN HE 4X. Se observan glomérulos con tamaño y forma regular, son congestivos con el espacio urinario conservado (capsula de Bowman). No es posible observar glomérulos escleróticos. Túbulos renales revestidos por epitelio cilíndrico alto y bajo sin alteraciones.	
TINCIÓN RETÍCULO 4X. Los vasos arteriales no muestran ateromas o engrosamiento irregular de su pared. Se observan fibras de reticulina alrededor de los vasos y en la cápsula renal.	

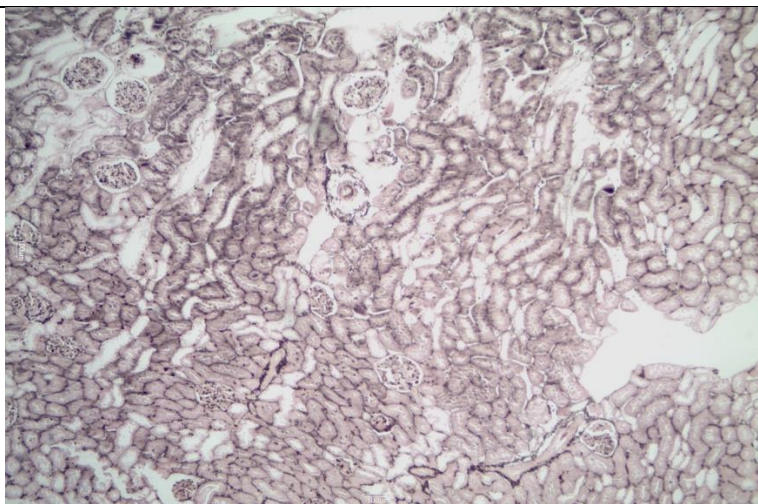
Rata normotensa no radiada No.

4

TINCIÓN HE 4X. Se observan glomérulos con tamaño y forma regular, son congestivos con el espacio urinario conservado (capsula de Bowman). Túbulos renales revestidos por epitelio cilíndrico alto y bajo sin alteraciones. La pelvis renal revestida por un epitelio de células transicionales sin alteraciones. Escasa grasa perirrenal.



TINCIÓN RETÍCULO 4X. Los vasos arteriales no muestran engrosamiento irregular de su pared. Cápsula y estructuras renales muestran alrededor de ellas una delgada capa de reticulina.



Capítulo 5 Discusión

Es importante comentar que la presente investigación representa un estudio de aproximación en el cual se estudia los efectos del laser en daño renal por hipertensión, se utilizó un modelo animal ya que los modelos animales son ampliamente utilizados en biología y los hallazgos de la investigación con animales tradicionalmente se proyectan a los humanos. Sin embargo, las publicaciones recientes se plantean inquietudes con respecto a en qué medida los animales y los humanos responden de manera similar a los estímulos fisiológicos (60). Por ello, en lo referente a la búsqueda de información de los valores de referencia de las variables bioquímicas tanto en orina como en sangre, nos encontramos con discrepancias en la bibliografía acerca de este tema, de los datos que logramos obtener, en algunos casos presentan variabilidad de acuerdo a los autores, principalmente en las unidades de medida de las variables, en otros casos la variabilidad esta determinada por el tipo de cepa animal utilizada en cada investigación y como en este caso se uso para la investigación una cepa de rata no común, fue difícil acercarnos a datos aun mas específicos, así mismo es importante comentar que los resultados obtenidos en esta investigación solo nos dan un acercamiento de la función renal de acuerdo al comportamiento de las variables entre los grupos de ratas estudiadas.

Como se ha visto en los resultados obtenidos de la función renal mediante el análisis bioquímico en sangre y orina, es difícil determinar que exista una diferencia significativa entre los cuatro grupos, ya que en primer lugar debemos resaltar como se ha mencionado anteriormente que los valores de referencia e indicadores determinados para estas variables no son concordantes entre autores y literatura revisada, refiriéndose a los animales experimentados, podemos resaltar el caso de la variable albumina en orina, ya se ha comentado con anterioridad sobre la importancia clínica que tiene esta para determinar la función renal, se ha explicado que si la albumina en orina están por arriba del valor de referencia “microalbuminuria” esto indicaría los inicios de una daño renal,

aunque en el gran porcentaje de estos casos las manifestaciones clínicas sean silentes incluso durante varios años.

La microalbuminuria fue descrita hace casi 50 años, cuando Harry Keen en Londres, hizo referencia que esta misma podría tener significación en la historia natural de la nefropatía diabética temprana, pero 20 años después se documentó a la microalbuminuria como elemento predictivo de la evolución de la nefropatía diabética y se evidenció la importancia de su control, mediante el tratamiento intensivo de la diabetes (61) (62). Poco tiempo después se demostró similar importancia de la variación de la microalbuminuria en la valoración de la eficacia del tratamiento antihipertensivo y en el retardo de la evolución de la enfermedad renal en la diabetes (63). Muchos de estos conceptos se hicieron extensivos, con el tiempo, a las nefropatías no diabéticas, y de esta manera se consideró a la microalbuminuria un importante y precoz marcador evolutivo de la enfermedad renal. En este estudio los valores iniciales de albumina en orina de la rata hipertensa radiada como no radiada son altos comparados con los de ratas normotensas, al concluir la aplicación de laser podemos observar que estos valores disminuyeron significativamente en ambos grupos por lo cual no podemos aseverar que el laser influyo en el comportamiento de esta variable.

Correspondiente a las demás variables, la mayoría se pueden observar dentro de los valores de referencia normales, clínicamente se puede interpretar que las ratas hipertensas como las normotensas no tenían cambios en la función renal en el pre-tratamiento pero tampoco sufrieron cambios en el post-tratamiento, siendo esta una referencia importante para el uso seguro de la radiación laser para tratar tejidos adyacentes al renal, ya que los resultados obtenidos muestran con seguridad que la terapia laser no causa modificaciones importantes en las variables bioquímicas estudiadas. Se ha discutido mucho acerca de la fiabilidad y confianza de los estudios bioquímicos tanto en la sangre como en la orina para determinar la función renal ya que existe evidencia de que a pesar de encontrar variables alteradas o fuera del rango normal que indiquen un posible daño renal o inicios del mismo, esto debe tomarse con cautela

ya que el riñon cuenta con diversos factores compensatorios que ayudan a mantener la homeostasis en su funcionamiento. En este contexto podemos ejemplificar el equilibrio hidroelectrolítico, los niveles de iones como el sodio, potasio o cloro son de vital importancia para este equilibrio, sin embargo la alteración de alguno de ellos puede ser compensada por la disminución o elevación de otro. (3)

Por otra parte encontramos el análisis patológico de la estructura renal, que si bien podemos encontrar datos bioquímicos que nos reflejen como esta funcionando el riñon, el observar el estado de la estructura renal, su componente glomerular, los tubulos colectores y la integridad de los vasos sanguíneos, son determinantes esenciales para poder establecer un diagnóstico preciso de si existe o no un daño renal. El desarrollo de la nefrosclerosis hipertensiva intervienen tres tipos de factores: la respuesta anómala de los vasos glomerulares a la hipertensión, la susceptibilidad genética y racial y los factores ambientales. En la mayoría de las nefronas, la hipertensión incrementa el flujo sanguíneo en la arteriola aferente. (5) A corto plazo se da una respuesta contráctil miogénica (amplificada por la activación del balance glomérulo-tubular desde la mácula densa) y, a largo plazo, una hiperplasia miointimal que reducen excesivamente el calibre de la luz arteriolar, lo que genera una situación de isquemia glomerular. La tinción de reticulina utilizada fueron seleccionada con la finalidad de observar la cantidad de reticulina en el tejido, ya que si se encuentra en grandes cantidades podría indicarnos procesos inflamatorios con la formación de colágeno por daño al tejido, por otro lado la tinción de H-E (hematoxilina-eosina) nos permitio observar la estructura glomerular y de los vasos sanguíneos, en ambas tinciones no se encontraron los cambios significativos para poder determinar si existe algún beneficio en el tejido por la aplicación de radiación laser debido a que tampoco se encontró daño en las ratas no radiadas, pero lo que si podemos decir es que el laser no causa efectos nosivos en el tejido renal.

En lo correspondiente a los resultados estadísticos, debemos resaltar que a pesar de no haber cambios significativos entre los grupos estudiados, si encontró Tamaño del Efecto grandes en las variables de orina como la albumina y proteínas, mientras que en las

variables de sangre en su mayoría fueron efectos grandes. Los tamaños del efecto son medidas que desde su conceptualización están orientados a dar información sobre la magnitud de un determinado fenómeno o análisis en psicología; es decir, dan información y permiten el análisis de la significancia práctica de un resultado (64). Esto nos dice que no existen cambios significativos “estadísticos” entre los grupos estudiados, sin embargo, si existen cambios significativos “prácticos” en el aumento o disminución en la concentración de las variables bioquímicas estudiadas con estimulación del laser a nivel renal.

Capítulo 6 Conclusiones y Trabajos Futuros

CONCLUSIONES

Es importante recalcar que la presente investigación ha sido elaborada como un estudio de aproximación, es un estudio piloto en donde se busca principalmente dar a conocer los efectos de la aplicación laser a nivel de la función y estructura renal en ratas y así poder identificar si existe algún beneficio o viceversa de este tipo de intervención. Por lo cual se puede concluir lo siguiente:

Se encontró un efecto positivo en el decremento de las concentraciones de albumina y proteínas en orina de 24 horas en el grupo de ratas hipertensas que fueron radiadas con respecto a las normotensas que también fueron radiadas, esto se demostró con el análisis estadístico encontrando diferencias significativas ($p < 0.05$), de igual forma se encontraron valores de Tamaño Efecto grandes lo que muestra significancia práctica.

Con respecto al resto de variables analizadas tanto en orina como en sangre, no se encontró varianzas significativas entre los 4 grupos estudiados por lo que podemos concluir que no hay efectos benéficos en los dos grupos hipertensos tanto radiado como no radiado con laser, pero que tampoco existen efectos adversos los grupos normotensos ya que las concentraciones de dichas variables se mantuvieron dentro de los márgenes del pre y post tratamiento.

En lo correspondiente a los resultados patológicos, la conclusión es que no existía evidencia de un daño estructural del tejido renal en los dos grupos hipertensos tanto radiado como no radiado, el análisis mediante las dos tinciones descritas en la metodología no reflejó cambios significativos entre ambos. Por parte de los grupos normotensos no se observó ningún efecto negativo en el tejido al grupo radiado y este tampoco tuvo cambios con respecto al grupo normotenso no radiado.

TRABAJOS FUTUROS

Como continuación de este trabajo de tesis y proyecto de investigación, existen diversas líneas de investigación que han quedado abiertas y en las que es posible continuar trabajando; algunas de ellas, están directamente relacionadas con los cuestionamientos hacia los resultados obtenidos ya que la intención de continuar futuros proyectos es para mejorar los aspectos que han quedado sombríos en los análisis realizados, así como, en la metodología empleada para la realización de esta investigación. Si bien es cierto que se puede llevar acabo un estudio con una muestra mas alta de animales estudiados, prefiero mantenerme bajo la norma establecida, permitiendo así, el menor uso de especies animales y buscar otros diseños metodológicos que permitan complementar lo que se ha realizado hasta este momento.

Es por ello que me he propuesto continuar con la misma linea temática la búsqueda de alternativas de tratamiento en enfermedades crónicas como la hipertensión, daño renal y diabetes, ahora mediante estrategias y herramientas tecnológicas, simulaciones computacionales, tecnicas biológicas como cultivos celulares y de obtener resultados que puedan reforzar los obtenidos con esta investigación, proponer la implementacion en modelo animal e incluso humano sobre la aplicación de la terapia laser con medio cuadyubante en el tratamiento y mejora de manifestaciones clínicas de las patologías mencionadas anteriormente. Es por ello que me he propuesto dos proyectos a realizar que sin duda fortalecerán.

A continuación se presentan algunos trabajos futuros que pueden desarrollarse como resultado de esta investigación o que, por exceder el alcance de esta tesis, no han podido ser tratados con la suficiente profundidad. Además, se sugieren algunos desarrollos específicos para apoyar y mejorar el modelo y metodología propuestos. Entre los posibles trabajos futuros se destacan:

- Realizar un estudio de simulación computacional que involucre los parametros físicos de la laserterapia en relación a la estimulación energética molecular de componentes celulares vinculados con los tejidos pertenecientes a tejidos, estructuras y organos involucrados en la hipertensión, daño renal y diabetes.
- Realizar modelos matemáticos sobre los procesos fisiológicos y vinculados las reacciones correspondientes a la estimulación electromagnética.
- Implementar el modelo y metodología con propuesta al desarrollo de cultivos celulares que permitan observar, evaluar y analizar los efectos a nivel biológico de las celulas renales, vasculares y pancreaticas, así como de sustancias químicas relacionadas con dichos tejidos
- Integrar una nueva estrategia de organización, planeación, logística, utilización de materiales y herramientas, medición, creación, y demás procesos, para propiciar una completa metodología inteligente e innovadora.

Bibliografía

1. Méndez A. Tratamiento de la hipertensión arterial en presencia de enfermedad renal crónica. Artículo de Revisión. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM. 2013;; p. 12-20.
2. Rodríguez J, González R:AC. Comportamiento de la mortalidad por enfermedad renal crónica hipertensiva en la República Mexicana entre 1998-2009. Un problema creciente. Artículo Original. Gaceta Médica de México. 2013;; p. 152-160.
3. Guyton A, Hall J. Tratado de Fisiología Médica. Duodécima ed. España: Elsevier; 2011.
4. Mezquita C. Fisiología Médica: Del razonamiento fisiológico al razonamiento clínico: Editorial Médica Panamericana; 2011.
5. Luke R. Hypertensive nephrosclerosis: pathogenesis and prevalence. Nephrol Dial Transplant. 1999;(14).
6. Egigo J. Vasoactive hormones and renal sclerosis. Kidney Int. 1996;(49).
7. Treviño B. Insuficiencia renal crónica: enfermedad emergente, catastrófica y por ello prioritaria. Cir Ciruj. 2004;(72).
8. Kumar V, Aster JC, Abbas AK, MBBS. Robbins y Contran. Patología estructural y funcional. Student consult. 9th ed.: Elsevier; 2015.
9. Fernández-Cantón S. El IMSS en cifras: la mortalidad en la población derechohabiente. 2003. Rev Med IMSS. 2004;(42).
10. Secretaria de Salud. Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica Temprana, México. ; 2009.
11. Organización Mundial de la Salud. Causas de muerte en el mundo y Latinoamérica, año 2001. ; 2002.
12. Méndez-Durán Aea. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. Guía de Práctica Clínica, Prevención. Dial Traspl. 2010; 1(2010).

13. Peña J. Nefrología Clínica. Cuarta Edición. : Mendez Editores; 2009.
14. Heptinstall R. Heptinstall's Pathology of the Kidney. Volume 1. 2nd ed. Boston: Little Brown and Company; 1974.
15. Brenner B, Rector F. The Kidney Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1976.
16. Graves FT. Anatomy of the ultra-renal arterial and its application of the kidney: Br. J. Surg.; 1974.
17. Boyer CC. The vascular pattern of the renal glomerulus as revealed by plastic reconstruction from serial sections. Anat Rec. 1956.
18. Trueta J, Barclay AE, Daniel PM, J. FK, Prichard M. Studies of the renal circulation Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1948.
19. Siperstein MD, Coldwell AR, Meyr K. Small blood vessel involvement in diabetes mellitus. American Institute of Biological Sciences. 1964;(57).
20. Tresguerres J. Fisiología Humana. Tercera ed. España: McGraw Hill Interamericana; 2005.
21. Fox S. Fisiología Humana. Decimotercera ed.: McGraw Hill Interamericana; 2014.
22. Instituto Mexicano del Seguro Social. Hipertensión Arterial. México; 2015.
23. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Principales causas de mortalidad por residencia habitual, grupos de edad y sexo del fallecido. México; 2015.
24. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud 2012. Resultados Nacionales. México; 2012.
25. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas de Mortalidad. México; 2013.
26. Méndez A, Méndez J, Tapia T, Muñoz A, Aguilar L. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México.. Diálisis y Trasplante. Volumen 31.. 2010;; p. 7-11.
27. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. México; 2016.

28. Cain A, Khalil R. Pathophysiology of essential hypertension: role of the pump, the vessel, and the kidney. *Semin Nephrol.* 2002; 22.
29. Oparil S, Zaman M, Calhoun D. Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med.* 2003;(139).
30. Weinberger M. Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension.* 2003;(41).
31. Hall J. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension.* 2003;(41).
32. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Executive summary. *Am J Kidney Dis.* 2004;(43).
33. Fogo A, Breyer J, Smith M, Cleveland W, Agodoa L, Kirk K&c. Accuracy of the diagnosis of hypertensive nephrosclerosis in African Americans: a report from the African American Study of Kidney Diseases (AASK). *Kidney Int.* 1997;(51).
34. Harvey J, Howie A, Lee S, Newbold K, Adu D, Michael J&c. Renal biopsy findings in hypertensive patient with proteinuria. *Lancet.* 1992;(340).
35. Isaka Y, Akagi Y, Ando Y, Tsujie M, Imai E. Cytokines and glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;(14).
36. Luft F. Hypertensive nephrosclerosis-a cause of end stage renal disease? *Nephrol Dial Transplant.* 2000;(15).
37. Brown D, Provoost A, Daly M, Lander E, Jacob H. Renal disease susceptibility and hypertension are under independent genetic control in the fawn-hooded rat. *Nature Genet.* 1996;(12).
38. Bergman S, Key B, Kirk K, Warnock D, Rostand S. Kidney disease in the first-degree relatives of African-Americans with hypertensive end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1996;(27).
39. Zhang T, Chang X, Liu W, Li X, Wang F, Huang L, et al. Comparison of sodium, potassium, calcium, magnesium, zinc, copper and iron concentrations of elements in 24-h urine and spot urine in hypertensive patients with healthy renal function. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology.* 2017;(44).

40. Mill JG, da Silva ABT, Baldo MP, Molina MCB, Rodrigues SL. Correlation between sodium and potassium excretion in 24- and 12-h urine samples. *Braz J Med Biol Res.* 2012 Septiembre; 45(9).
41. Mizehoun-Adissoda C, Houehanou C, Chianea T, Dalmay F, Bigot A, Preux P, et al. Estimation of Daily Sodium and Potassium Excretion Using Spot Urine and 24-Hour Urine Samples in a Black Population (Benin). *The Journal of Clinical Hypertension.* 2016 Julio; 18(7).
42. Iwahori T, Ueshima H, Torii S, Saito Y, Fujiyoshi A, Ohkubo T, et al. Four to seven random casual urine specimens are sufficient to estimate 24-h urinary sodium/potassium ratio in individuals with high blood pressure. *Journal of Human Hypertension.* 2016;(30).
43. Castaño I, Slon M^aF, García N. Estudios de función renal: función glomerular y tubular. Análisis de la orina. *NefroPlus.* 2009;(2).
44. Jabary N, Martín D, Muñoz M, Santos M, Herruzo J, Gordillo R, et al. Creatinina sérica y aclaramiento de creatinina para la valoración de la función renal en hipertensos esenciales. *Nefrología.* 2006; 26(1).
45. Cockcroft D, Gault M. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;(16).
46. Levey A, Greene T, Beck G, Caggiula A, Kusek J, Hunsicker L, et al. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: What have all the results of the MDRD Study shown? *J Am Soc Nephrol.* 1999;(10).
47. Toto RD KKCJJCALWJCVOBAL. valuation of serum creatinine for estimating glomerular filtration rate in African Americans with hypertensive nephrosclerosis: results from the African-American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Pilot Study. *Am Soc Nephrol.* 1997;(8).
48. K/DOQI Chronic Disease Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease. Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;(39).
49. Lewis J, Agodoa L, Cheek D, Greene T, Middleton J, O'Connor D, et al. Comparison of cross-sectional renal function measurements in African Americans

- with hypertensive nephrosclerosis and of primary formulas to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis.* 2001;(38).
50. Fernández G, De Francisco A, Rodrigo E, Pinera C, Herráez I, Ruíz J, et al. Insuficiencia renal “oculta” por valoración de la función renal mediante la creatinina sérica. *Nefrología.* 2002;(22).
51. Strocchi E, Fiumi N, Mulé R, Malini P, Ambrosioni E. Plasma creatinine greatly underestimates the degree of renal function impairment in elderly inpatients. *J of Hipertens.* 2003;(21).
52. Martinez-Morillo M, Pastor-Vega J&SPF. *Manual de Medicina Física:* Ed Harcourt; 2000.
53. Rodriguez Martín J. *Electroterapia en Fisioterapia:* Ed Medica Panamericana; 2000.
54. Mohamed GSMKMLTS&AZ. Thediabeticfoot and leg: combined He-Ne and infraredlowintensitylasersimproveskinblood perfusión and preventpotentialcomplications. A prospective studyon 30 Egyptian patients. *Lasers Med Sci.* 2011; 26.
55. Guerra Pérez JM. *Física del Laser.* I ed.: Ed. ALQ; 2004.
56. Qian Peng Q, Juzeniene A, Chen J&SL. *Lasers in medicine.* Rep. Prog. Phys. 2008 Abril;(71).
57. Cammarata F&WM. *Medical lasers and laser–tissue interactions.* Phys. Educ. 1999 Mayo; 3(34).
58. Goldman L. *Lasers in medicine* Waynat RW, editor.: CRC PRESS; 2002.
59. Uceró A, Sabban† B, Benito-Martin A, Carrasco S, Joeken S&OA. *Laser Therapy in Metabolic Syndrome-Related Kidney Injury.* Photochemistry and Photobiology. 2013 Enero;(89).
60. Goutianos G, Tzioura A, Kyparos A, Pascialis V, Margaritelis N, Veskoukis A, et al. The rat adequately reflects human responses to exercise in blood biochemical profile: a comparative study. *Physiological Reports.* .

61. Cooper ME. Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. The Lancet. 1998;(352).
62. Salabarría J, Hernández J, Blanco B, Comas C. Microalbuminuria: significación clínica y utilidad diagnóstica. Salud UIS. 2000;(32).
63. Jensen J, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Clausen P, Appleyard M, Jensen G. Microalbuminuria and its relation to cardiovascular disease and risk factors. A population-based study of 1254 hypertensive individuals. J Hum Hypertens. 1997 Noviembre.
64. Ledesma R, Macbeth G, Cortada de Kohan N. Tamaño del efecto: Revisió teórica y aplicaciones con el sistema estadístico Vista. Revista latinoamericana de psicologia. 2008 ; 40(3).
65. Watson MG, Lopez JM, Paun M, Jones SA. A novel dynamic layer-by-layer assembled nano-scale biointerface: functionality tests with platelet adhesion and aggregate morphology influenced by adenosine diphosphate. Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2013 Nov; 36(4): p. 448-457.
66. Rodriguez B, Vaziri N, Herrera J, Johnson R. Oxidative stress, renal infiltration of immune cells, and saltsensitive hypertension: all for one and one for all. Am J Physiol Renal Physiol. 2004;(286).

Anexo A

[OFICIOS\Aprobacion de Vicerrectoria de Investigación BUAP para investigación.pdf](#)

[OFICIOS\oficio de Colaboración con Academia de Patologia FMBUAP 1.pdf](#)

[OFICIOS\oficio de Colaboración con Academia de Patologia FMBUAP 2.pdf](#)

[OFICIOS\ofio préstamo de equipo laser.pdf](#)

[OFICIOS\estudio patológico CyTA Lab..pdf](#)

Anexo B

[OFICIOS\RESULTADOS ORINA ORDENADOS.xlsx](#)

[OFICIOS\RESULTADOS SERICOS ORDENADOS.xlsx](#)

<https://1drv.ms/f/s!Am9P-HnwdmgTljpN9vi48SnR38Ks> (FOTOS BIOPSIAS RIÑON)

[OFICIOS\biopsia riñon.pdf](#)