

UNIVERSIDAD DE LEÓN



DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS

**HISTEROCISTOPLASTIAS
ESTUDIO EXPERIMENTAL**

TESIS DIRIGIDA POR

Dr. José Antonio Rodríguez Montes
Dr. Jesús Manuel Culebras Fernández

TESIS DOCTORAL

Lidia Dapena Sevilla

2009

A mis padres y a mi hermana.

AGRADECIMIENTOS

A los Profesores Dres. D. J. A. Rodríguez Montes y D. J. Culebras, directores de esta Tesis, por su afecto y por el tiempo e interés que me han dedicado. Sus consejos y experiencia han sido esenciales para la elaboración de este trabajo.

Al Prof. Dr. M. A. Dapena, que ha dedicado mucho tiempo, consejos y cariño hasta lograr que el trabajo alcanzara su forma final.

Al Dr. W. Steinhauer, le agradezco su optimismo, su energía y su capacidad para hacerme creer que todo es posible.

A la Dra. M. J. Gaspar, por su ayuda, consejos y amabilidad para diseñar y realizar los estudios analíticos.

A la Profesora Dra. P. González Peramato, por su ayuda y buen criterio con el estudio microscópico de las muestras. Por su colaboración y disponibilidad. Siempre me ha dedicado su tiempo, comprendiendo mis limitaciones y dificultades, a pesar de sus múltiples ocupaciones.

Al Prof. Dr. J. Regadera por su amabilidad, generosidad e inculcable ayuda en la realización del estudio anatomopatológico. Por su paciencia y buen humor y por compartir conmigo su lugar y material de trabajo.

Al Prof. Dr. A. Silva por su encomiable paciencia e inestimable ayuda en los aspectos estadísticos de este trabajo.

A D. Carlos Albert por su ayuda en el difícil mundo de la informática y por estar siempre a mi lado cuando le necesito.

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. ABSTRACT	3
3. ACRÓNIMOS	5
4. INTRODUCCIÓN	6
4.1 VEJIGA	6
4.2 ÚTERO.....	11
4.3 GENERALIDADES SOBRE TRASPLANTES, INJERTOS Y COLGAJOS CUTÁNEOS.....	14
4.4 TÉCNICAS QUIRÚRGICAS DE AMPLIACIÓN VESICAL.....	17
4.5 CIRUGÍA MINITRAUMÁTICA.....	24
4.6 EL ANIMAL DE LABORATORIO	25
5. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	28
5.1 JUSTIFICACIÓN.....	28
5.2 HIPÓTESIS	28
5.3 OBJETIVOS.....	28
6. MATERIAL Y MÉTODO	29
6.1 MATERIAL	29
6.2 MÉTODO	34
7. RESULTADOS	61
7.1 ANÁLISIS BIOQUÍMICO	63
7.2 ANÁLISIS HEMATOLÓGICO.....	79
7.3 URINANÁLISIS	108
7.4 EVALUACIÓN POST MORTEM.....	115
7.5 EVALUACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA	117
8. DISCUSIÓN	146
8.1 DISCUSIÓN DEL MÉTODO.....	147
8.2 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	150
9. CONCLUSIONES	159
10. ANEXO	160
10.1 ALGUNAS DEFINICIONES TÉCNICAS.....	160
10.2 PARÁMETROS BIOLÓGICOS NORMALES DE LA RATA	161
10.3 FICHA DE SUPERVISIÓN DE CADA ANIMAL	163
11. BIBLIOGRAFÍA	165

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1</i>	Aparato genito urinario de la rata.	7
<i>Figura 2</i>	Técnicas de Cirugía Minitraumática.	24
<i>Figura 3</i>	Quirófano.	30
<i>Figura 4</i>	Mesa de operaciones.	30
<i>Figura 5</i>	Instrumental.	31
<i>Figura 6</i>	Vejiga.	39
<i>Figura 7</i>	Útero.	39
<i>Figuras 8 y 9</i>	Operación simulada de histerocistorrafia simple. Se suturan el útero y la vejiga.	40
<i>Figuras 10</i>	Operación simulada de histerocistorrafia simple. Tinción de hematoxilina - eosina.	41
<i>Figura 11</i>	Se realiza una incisión en la vejiga.	42
<i>Figura 12</i>	Vejiga seccionada.	42
<i>Figuras 13 y 14</i>	Técnica de cistotomía con aumento vesical mediante histerocistorrafia.	43
<i>Figura 15</i>	Técnica de cistotomía con aumento vesical mediante histerocistorrafia. Tinción de hematoxilina-eosina.	44
<i>Figura 16</i>	Técnica de cistotomía con aumento vesical mediante histerocistorrafia. Tinción de tricrómico de Masson.	44
<i>Figuras 17 y 18</i>	Sección del segmento uterino.	45
<i>Figuras 19 y 20</i>	Destubularización del segmento uterino.	46
<i>Figura 21</i>	Segmento uterino seccionado por su borde avascular.	46
<i>Figura 22</i>	Colgajo uterino laminar.	46
<i>Figuras 23 y 24</i>	Cistotomía y aumento vesical mediante histerocistorrafia con colgajo uterino destubularizado.	47
<i>Figuras 25 y 26</i>	Cistotomía y aumento vesical mediante histerocistorrafia con colgajo uterino destubularizado en animales viejos. Tinción de hematoxilina - eosina.	48
<i>Figuras 27 y 28</i>	Detrusectomía parcial de la vejiga.	49

<i>Figuras 29 y 30</i>	Autoaumento vesical y reforzamiento mediante hysterocistorrafia con colgajo uterino destubularizado.	50
<i>Figura 31</i>	Autoaumento vesical y reforzamiento mediante hysterocistorrafia con Colgajo uterino destubularizado. Tinción de tricómico de Masson.	51
<i>Figuras 32 y 33</i>	Imagen ecográfica de la vejiga.	53
<i>Figura 34</i>	Técnica quirúrgica de operación simulada: hysterocistorrafia simple.	131
<i>Figura 35</i>	Técnica quirúrgica de operación simulada: hysterocistorrafia simple.	133
<i>Figura 36</i>	Técnica quirúrgica de cistotomía y aumento vesical mediante hysterocistorrafia.	135
<i>Figura 37</i>	Técnica quirúrgica de cistotomía y aumento vesical mediante hysterocistorrafia.	137
<i>Figura 38</i>	Técnica quirúrgica de cistotomía y aumento vesical mediante hysterocistorrafia.	139
<i>Figura 39</i>	Técnica quirúrgica de cistotomía y aumento vesical mediante hysterocistorrafia con colgajo uterino destubularizado.	141
<i>Figura 40</i>	Técnica quirúrgica de cistotomía y aumento vesical mediante hysterocistorrafia con colgajo uterino destubularizado en animales viejos.	143
<i>Figura 41</i>	Técnica quirúrgica de autoaumento vesical y reforzamiento mediante hysterocistorrafia con colgajo uterino destubularizado.	145

ÍNDICE DE GRÁFICOS

<i>Gráfico 1</i>	Dispersión de la glucosa.	63
<i>Gráfico 2</i>	Media de la glucosa en cada técnica quirúrgica.	63
<i>Gráfico 3</i>	Media de la glucosa en cada subgrupo.	64
<i>Gráfico 4</i>	Dispersión de la urea.	65
<i>Gráfico 5</i>	Media de la urea en cada técnica quirúrgica.	65
<i>Gráfico 6</i>	Media de la urea en cada subgrupo.	66
<i>Gráfico 7</i>	Dispersión de la creatinina.	67
<i>Gráfico 8</i>	Media de la creatinina en cada técnica quirúrgica.	67
<i>Gráfico 9</i>	Media de la creatinina en cada subgrupo.	68
<i>Gráfico 10</i>	Dispersión de la ALT.	69
<i>Gráfico 11</i>	Media de la ALT en cada técnica quirúrgica.	69
<i>Gráfico 12</i>	Media de la ALT en cada subgrupo.	70
<i>Gráfico 13</i>	Dispersión de la AST.	71
<i>Gráfico 14</i>	Media de la AST en cada técnica quirúrgica.	71
<i>Gráfico 15</i>	Media de la AST en cada subgrupo.	72
<i>Gráfico 16</i>	Dispersión de las proteínas plasmáticas totales.	73
<i>Gráfico 17</i>	Media de las proteínas plasmáticas totales en cada técnica quirúrgica.	73
<i>Gráfico 18</i>	Media de las proteínas plasmáticas totales en cada subgrupo.	74
<i>Gráfico 19</i>	Dispersión del sodio.	75
<i>Gráfico 20</i>	Media del sodio en cada técnica quirúrgica.	75
<i>Gráfico 21</i>	Media del sodio en cada subgrupo.	76
<i>Gráfico 22</i>	Dispersión del potasio.	77
<i>Gráfico 23</i>	Media del potasio en cada técnica quirúrgica.	77
<i>Gráfico 24</i>	Media del potasio en cada subgrupo.	78
<i>Gráfico 25</i>	Dispersión del hematocrito.	79
<i>Gráfico 26</i>	Media del hematocrito en cada técnica quirúrgica.	79
<i>Gráfico 27</i>	Media del hematocrito en cada subgrupo.	80
<i>Gráfico 28</i>	Dispersión de la hemoglobina.	81
<i>Gráfico 29</i>	Media de la hemoglobina en cada técnica quirúrgica.	81

<i>Gráfico 30</i>	Media de la hemoglobina en cada subgrupo.	82
<i>Gráfico 31</i>	Dispersión de la CHCM.	83
<i>Gráfico 32</i>	Media de la CHCM en cada técnica quirúrgica.	83
<i>Gráfico 33</i>	Media de la CHCM en cada subgrupo.	84
<i>Gráfico 34</i>	Dispersión de los leucocitos.	85
<i>Gráfico 35</i>	Media de los leucocitos en cada técnica quirúrgica.	85
<i>Gráfico 36</i>	Media de los leucocitos en cada subgrupo.	86
<i>Gráfico 37</i>	Dispersión de los granulocitos.	87
<i>Gráfico 38</i>	Media de los granulocitos en cada técnica quirúrgica.	87
<i>Gráfico 39</i>	Media de los granulocitos en cada subgrupo.	88
<i>Gráfico 40</i>	Dispersión de los granulocitos %.	89
<i>Gráfico 41</i>	Media de los granulocitos % en cada técnica quirúrgica.	89
<i>Gráfico 42</i>	Media de los granulocitos % en cada subgrupo.	90
<i>Gráfico 43</i>	Dispersión de los neutrófilos.	91
<i>Gráfico 44</i>	Media de los neutrófilos en cada técnica quirúrgica.	91
<i>Gráfico 45</i>	Media de los neutrófilos en cada subgrupo.	92
<i>Gráfico 46</i>	Dispersión de los neutrófilos %.	93
<i>Gráfico 47</i>	Media de los neutrófilos % en cada técnica quirúrgica.	94
<i>Gráfico 48</i>	Media de los neutrófilos % en cada subgrupo.	95
<i>Gráfico 49</i>	Dispersión de los eosinófilos.	95
<i>Gráfico 50</i>	Media de los eosinófilos en cada técnica quirúrgica.	95
<i>Gráfico 51</i>	Media de los eosinófilos en cada subgrupo.	96
<i>Gráfico 52</i>	Dispersión de los eosinófilos %.	97
<i>Gráfico 53</i>	Media de los eosinófilos % en cada técnica quirúrgica.	97
<i>Gráfico 54</i>	Media de los eosinófilos % en cada subgrupo.	98
<i>Gráfico 55</i>	Dispersión de los linfocitos/ monocitos.	99
<i>Gráfico 56</i>	Media de los linfocitos/ monocitos en cada técnica quirúrgica.	99
<i>Gráfico 57</i>	Media de los linfocitos/ monocitos en cada subgrupo.	100
<i>Gráfico 58</i>	Dispersión de los linfocitos/ monocitos %.	101
<i>Gráfico 59</i>	Media de los linfocitos/ monocitos % en cada técnica quirúrgica.	101
<i>Gráfico 60</i>	Media de los linfocitos/ monocitos % en cada subgrupo.	102
<i>Gráfico 61</i>	Dispersión de las plaquetas.	103
<i>Gráfico 62</i>	Media de las plaquetas en cada técnica quirúrgica.	103

<i>Gráfico 63</i>	Media de las plaquetas en cada subgrupo.	104
<i>Gráfico 64</i>	Dispersión de los reticulocitos.	105
<i>Gráfico 65</i>	Media de los reticulocitos en cada técnica quirúrgica.	105
<i>Gráfico 66</i>	Media de los reticulocitos en cada subgrupo.	106
<i>Gráfico 67</i>	Dispersión del pH.	108
<i>Gráfico 68</i>	Media del pH en cada técnica quirúrgica.	108
<i>Gráfico 69</i>	Media del pH en cada subgrupo.	109
<i>Gráfico 70</i>	Dispersión de la Densidad Específica.	110
<i>Gráfico 71</i>	Media de la Densidad Específica en cada técnica quirúrgica.	110
<i>Gráfico 72</i>	Media de la Densidad Específica en cada subgrupo.	111
<i>Gráfico 73</i>	Número total de casos de leucocituria, proteinuria y hematuria en función de la técnica quirúrgica realizada.	112
<i>Gráfico 74</i>	Casos de adherencias para cada técnica quirúrgica.	115
<i>Gráfico 75</i>	Número de casos y tipo de hallazgos anatomopatológicos para cada técnica quirúrgica.	119
<i>Gráfico 76</i>	Número de casos y tipo de hallazgos anatomopatológicos del útero para cada técnica quirúrgica.	122
<i>Gráfico 77</i>	Número de casos de recubrimiento urotelial en la técnica CHCR para cada subgrupo.	123
<i>Gráfico 78</i>	Número de casos de metaplasia urotelial en las técnicas CHCRC y CHCRCV.	124
<i>Gráfico 79</i>	Número de casos de metaplasia urotelial en la técnica CHCRC para cada subgrupo	125
<i>Gráfico 80</i>	Número de casos de metaplasia urotelial en la técnica CHCRCV para cada subgrupo.	126
<i>Gráfico 81</i>	Número de casos y tipo de hallazgos anatomopatológicos de la vejiga para cada técnica.	129

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1</i>	Media, mediana y distribución estándar de la glucosa en cada técnica.	63
<i>Tabla 2</i>	Media, mediana y distribución estándar de la glucosa en cada subgrupo.	64
<i>Tabla 3</i>	Media, mediana y distribución estándar de la urea en cada técnica.	65
<i>Tabla 4</i>	Media, mediana y distribución estándar de la urea en cada subgrupo.	66
<i>Tabla 5</i>	Media, mediana y distribución estándar de la creatinina en cada técnica.	67
<i>Tabla 6</i>	Media, mediana y distribución estándar de la creatinina en cada subgrupo.	68
<i>Tabla 7</i>	Media, mediana y distribución estándar de la ALT en cada técnica.	69
<i>Tabla 8</i>	Media, mediana y distribución estándar de la ALT en cada subgrupo.	70
<i>Tabla 9</i>	Media, mediana y distribución estándar de la AST en cada técnica.	71
<i>Tabla 10</i>	Media, mediana y distribución estándar de la AST en cada subgrupo.	72
<i>Tabla 11</i>	Media, mediana y distribución estándar de las proteínas plasmáticas totales en cada técnica quirúrgica.	73
<i>Tabla 12</i>	Media, mediana y distribución estándar de las proteínas plasmáticas totales en cada subgrupo.	74
<i>Tabla 13</i>	Media, mediana y distribución estándar del sodio en cada técnica.	75
<i>Tabla 14</i>	Media, mediana y distribución estándar del sodio en cada subgrupo.	76
<i>Tabla 15</i>	Media, mediana y distribución estándar del potasio en cada técnica.	77
<i>Tabla 16</i>	Media, mediana y distribución estándar del potasio en cada subgrupo.	78
<i>Tabla 17</i>	Media, mediana y distribución estándar del hematocrito en cada técnica.	79
<i>Tabla 18</i>	Media, mediana y distribución estándar del hematocrito en cada subgrupo.	80
<i>Tabla 19</i>	Media, mediana y distribución estándar de la hemoglobina en cada técnica.	81
<i>Tabla 20</i>	Media, mediana y distribución estándar de la hemoglobina en cada subgrupo.	82

<i>Tabla 21</i>	Media, mediana y distribución estándar de la CHCM en cada técnica.	83
<i>Tabla 22</i>	Media, mediana y distribución estándar de la CHCM en cada subgrupo.	84
<i>Tabla 23</i>	Media, mediana y distribución estándar de los leucocitos en cada técnica.	85
<i>Tabla 24</i>	Media, mediana y distribución estándar de los leucocitos en cada subgrupo.	86
<i>Tabla 25</i>	Media, mediana y distribución estándar de los granulocitos en cada técnica.	87
<i>Tabla 26</i>	Media, mediana y distribución estándar de los granulocitos en cada subgrupo.	88
<i>Tabla 27</i>	Media, mediana y distribución estándar de los granulocitos % en cada técnica.	89
<i>Tabla 28</i>	Media, mediana y distribución estándar de los granulocitos % en cada subgrupo.	90
<i>Tabla 29</i>	Media, mediana y distribución estándar de los neutrófilos en cada técnica.	91
<i>Tabla 30</i>	Media, mediana y distribución estándar de los neutrófilos en cada subgrupo.	92
<i>Tabla 31</i>	Media, mediana y distribución estándar de los neutrófilos % en cada técnica.	93
<i>Tabla 32</i>	Media, mediana y distribución estándar de los neutrófilos % en cada subgrupo.	94
<i>Tabla 33</i>	Media, mediana y distribución estándar de los eosinófilos en cada técnica.	95
<i>Tabla 34</i>	Media, mediana y distribución estándar de los eosinófilos en cada subgrupo.	96
<i>Tabla 35</i>	Media, mediana y distribución estándar de los eosinófilos % en cada técnica.	97
<i>Tabla 36</i>	Media, mediana y distribución estándar de los eosinófilos % en cada subgrupo.	98
<i>Tabla 37</i>	Media, mediana y distribución estándar de los linfocitos/ monocitos en cada técnica.	99

<i>Tabla 38</i>	Media, mediana y distribución estándar de los linfocitos/ monocitos en cada subgrupo.	100
<i>Tabla 39</i>	Media, mediana y distribución estándar de los linfocitos/ monocitos % en cada técnica.	101
<i>Tabla 40</i>	Media, mediana y distribución estándar de los linfocitos/ monocitos % en cada subgrupo.	102
<i>Tabla 41</i>	Media, mediana y distribución estándar de las plaquetas en cada técnica.	103
<i>Tabla 42</i>	Media, mediana y distribución estándar de las plaquetas en cada subgrupo.	104
<i>Tabla 43</i>	Media, mediana y distribución estándar de los reticulocitos en cada técnica.	105
<i>Tabla 44</i>	Media, mediana y distribución estándar de los reticulocitos en cada subgrupo.	106
<i>Tabla 45</i>	Media, mediana y distribución estándar del pH en cada técnica	108
<i>Tabla 46</i>	Media, mediana y distribución estándar del pH en cada subgrupo.	109
<i>Tabla 47</i>	Media, mediana y distribución estándar de la Densidad Específica en cada técnica quirúrgica.	110
<i>Tabla 48</i>	Media, mediana y distribución estándar de la Densidad Específica en cada subgrupo.	111
<i>Tabla 49</i>	Casos de leucocituria, proteinuria y hematuria en cada subgrupo.	112
<i>Tabla 50</i>	Hallazgos macroscópicos post mortem en cada subgrupo.	115
<i>Tabla 51</i>	Hallazgos anatomopatológicos en cada subgrupo.	117
<i>Tabla 52</i>	Hallazgos anatomopatológicos del útero en cada subgrupo.	120
<i>Tabla 53</i>	Hallazgos anatomopatológicos de la vejiga en cada subgrupo.	127

1. RESUMEN

En la mayoría de las técnicas utilizadas para el aumento vesical se realiza una sustitución parcial de la pared vesical con tejidos del tracto gastrointestinal. Otras técnicas utilizan injertos de diferente naturaleza, que permitirán la reepitelización urotelial. Estos procedimientos no están exentos de complicaciones, ya sea por la aparición de desequilibrios de fluidos y electrolitos, como por hipersecreción de moco, hemorragias, ulceración, perforación, cálculos urinarios o transformación neoplásica de tejidos trasplantados, así como por la retracción que puede llegar a sufrir el injerto, reflejada en unos pobres resultados funcionales a largo plazo.

Muchos de estos problemas se han intentado solventar mediante la realización de autoaumentos, que consisten en conseguir una protrusión diverticular de la mucosa de la vejiga mediante detrusorectomía parcial. Esta técnica también presenta complicaciones, como perforación, adherencias entre la mucosa de la vejiga y estructuras adyacentes y sobre todo fibrosis de la mucosa vesical herniada, que produce retracción y reducción del volumen vesical.

El útero por su cercanía y su capacidad de movilización, podría ser utilizado para técnicas de ampliación de la vejiga. Se ha encontrado una única referencia bibliográfica sobre el aumento vesical utilizando un colgajo uterino desepitelizado sembrado con células uroteliales.

Se valoró la viabilidad de diferentes técnicas quirúrgicas para el aumento vesical, empleando útero en ratas.

Las técnicas realizadas fueron:

- Operación simulada: histerocistorrafia simple (**OS-HCRS**).
- Cistotomía con histerocistorrafia (**CHCR**).
- Cistotomía e histerocistorrafia con aposición de un colgajo uterino destubularizado (**CHCRC**).
- Cistotomía e histerocistorrafia con aposición de un colgajo uterino destubularizado en ratas viejas de 24 meses (**CHCRCV**).
- Autoaumento vesical con histerocistorrafia (**AAC**).

Se compararon los efectos histológicos y anatomopatológicos sobre la vejiga y el útero, así como su repercusión sobre los parámetros analíticos de las diferentes técnicas realizadas.

En los estudios histopatológicos se apreciaron imágenes de recubrimiento con neourotelio de la serosa uterina con la técnica CHCR, y metaplasia urotelial del epitelio de revestimiento pseudoestratificado del endometrio con las técnicas CHCRC y CHCRCV.

2. ABSTRACT

Most surgical techniques for bladder augmentation involve a partial substitution of the bladder wall with gastroenteric tissue. Other techniques use flaps of different nature to allow urotelial re-epithelitation. All these procedures are not absent of complications and do not achieve the expected results in the long run due to electrolyte and fluid disturbances, mucus secretion, urinary stones, ulcers, perforation and tumors of the transplanted tissues, together with contraction of the flap among other complications.

Some of these problems were partially solved by the development of autoaugmentation, where, through partial detrusotomy, the herniated bladder mucosa protrudes through the window created on the muscle wall. This technique can also present complications, such as perforation, adhesions and fibrosis, producing contraction and decreased bladder volume.

Due to its proximity and mobility capabilities, the uterus could be used in bladder augmentation. Only one reference was found of bladder augmentation using a de-epithelized uterus flap seeded with urothelial cells.

The viability of different surgical techniques for bladder augmentation using the uterus of rats was evaluated.

The surgical techniques employed were:

- Sham operation: hysterocystorraphy (**OS-HCRS**).
- Cistotomy with hysterocystorraphy (**CHCR**).
- Cistotomy with hysterocystorraphy using detubularized uterine flap (**CHCRC**).
- Cistotomy with hysterocystorraphy using detubularized uterine flap in 24 month old animals (**CHCRCV**).
- Autoaugmentation with uterocystorraphy (**AAC**).

The effects of the different surgical techniques on the analytical parameters as well as the hystopathological effects on the bladder and uterus were examined.

Hystopathological images revealed urothelial re-epithelitation of the uterus when the technique CHCR was applied and urothelial metaplasia of the endometrial epithelium when CHCRC and CHCRCV techniques were used.

3. ACRÓNIMOS

OS-HCRS: Operación Simulada con HisteroCistoRrafia Simple.

CHCR: Cistotomía con HisteroCistoRrafia.

CHCRC: Cistotomía e HisteroCistoRrafia con aposición de un Colgajo uterino destubularizado.

CHCRCV: Cistotomía e HisteroCistoRrafia con aposición de un Colgajo uterino destubularizado en animales Viejos de 24 meses.

AAC: AutoAumento vesical con histerocistorrafia con aposición de un Colgajo uterino destubularizado.

m*: mes

IRC: Insuficiencia renal crónica

ALT: Alanina aminotransferasa.

AST: Aspartato aminotransferasa.

CHCM: Concentración de hemoglobina corpuscular media.

L/M: Linfocitos/ Monocitos

L/M %: Linfocitos/ Monocitos %

4. INTRODUCCIÓN

4.1 VEJIGA

4.1.1. ANATOMÍA

La vejiga es un reservorio muscular hueco intermediario entre la **uretra** y los **uréteres** donde se va acumulando la orina que éstos vierten regular y rítmicamente, hasta el momento en que, haciéndose sentir el deseo de orinar, la vejiga se contrae y evacua la orina por el conducto de la uretra, lo que constituye la micción. En general, la vejiga mantiene, cualquiera que sea la cantidad de su contenido, una forma esférica, que estará más o menos dilatada según sea el estado de repleción vesical^{1,2}. Se designa capacidad fisiológica a la cantidad de orina que puede contener la vejiga hasta que se experimenta el deseo de orinar. En un perro de 12 kg puede albergar hasta 120 ml de orina en su distensión franca³.

La vejiga urinaria cuando está llena tiene una forma esférica y cuando está vacía se asemeja a un tetraedro con:

- Vértice craneoventral en el que se fija el uraco.
- Vértice caudoventral que corresponde al orificio uretral.
- Vértices craneoexternos en los que desembocan los uréteres.

Para facilitar la descripción de la esfera vesical se admite la existencia de una **cúpula vesical**, en cuya cima se encuentra el **vértice**, que se continúa con el uraco. Una **base** que descansa sobre el suelo pélvico y de la que arranca la uretra a partir de una porción inicial llamada **cuello vesical**. Entre el vértice y la base se encuentra el **cuerpo** de la vejiga^{1,2}.

Los meatos ureterales y el cuello vesical delimitan el **trígono vesical**, que es una porción fija y no distensible del órgano.

La vejiga urinaria está situada en la pelvis. Ventralmente se fija al pubis, dorsalmente limita con el recto, y la vagina en la hembra. Está separada de la cavidad abdominal por el peritoneo parietal, y caudalmente limita con la musculatura perineal^{1,2}.

En la rata, la uretra se abre por el perineo al exterior y el orificio uretral se localiza en la base del clítoris, sin penetrar en la vagina o vestíbulo, como ocurre en otros mamíferos domésticos⁴.

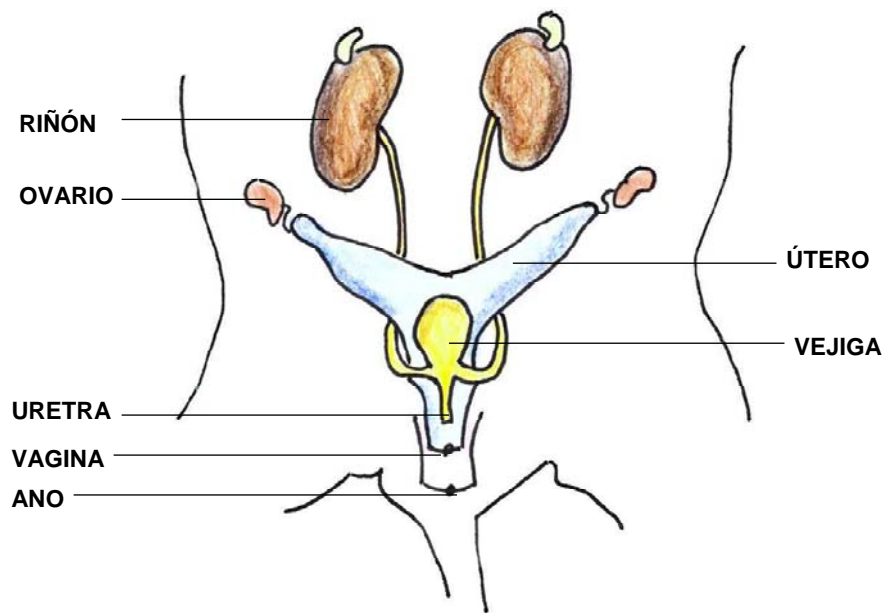


Figura 1 - Aparato genito urinario de la rata

Vascularización e inervación^{1,2,5}

Arterias

La vejiga recibe sus arterias a partir de la arteria ilíaca interna.

- **Arterias superiores**, originadas de la parte que ha quedado permeable de la arteria umbilical, en número de dos a tres.
- **Arterias inferiores**, originadas de la vesical inferior, rama de la hipogástrica.

- **Arterias posteriores**, provenientes de la arteria rectal media y sobre todo de la vesical inferior (genitovesical), rama vesicoprostática.
- **Arterias anteriores**, provenientes de la **pudenda interna**, irrigan el tercio inferior de la cara anterior

Estas arterias no constituyen pedículos definidos. Se anastomosan en la pared vesical.

Venas

Las venas se originan de una red venosa submucosa, luego intramuscular. Las venas vesicales no siguen a las arterias:

- **Ventralmente**, van al plexo venoso prostático o de Santorini.
- **Caudalmente**, al plexo periprostático o vaginal. Son dos ramas, una superior preuretral, la otra inferior retrouretral, alcanzan la vena ilíaca interna.

Sistema linfático

Los colectores linfáticos drenan en troncos que son:

- **Anteriores**, nodos linfáticos prevesicales, luego ilíacos externos.
- **Laterales**, tributarios de los nodos ilíacos externos.
- **Posteriores e inferiores**, algunos se dirigen hacia arriba y atrás hacia los nodos del promontorio, a través de la logia rectal.

Inervación^{1, 2, 5}

La vejiga es contráctil y sensible. Recibe su inervación a partir del sistema nervioso somático y autónomo:

- **Elementos simpáticos**, se originan en los segmentos torácicos inferiores y lumbares superiores, principalmente T11-T12 y L1-L2. Estas fibras descienden por el tronco simpático y luego por los nervios hipogástricos.
- **Elementos parasimpáticos**, comienzan en los segmentos sacros S2-S4, los cuales forman el plexo parasimpático pélvico.
- **Inervación sensitiva**, discurre por dos vías: una, la de los nervios pélvicos (S2-S4) por donde van los impulsos aferentes que nacen en la pared vesical y otra, la de los nervios pudendos (somáticos), que vehicula los estímulos propioceptivos originados en la musculatura estriada de la uretra.

Anatomía funcional vesico-uretral, dinámica de la vejiga⁶

Mientras que la vejiga está llena de orina el músculo está relajado. Durante la micción, el músculo detrusor se contrae para expulsar la orina de la vejiga.

La orina se acumula en la vejiga por las descargas ureterales intermitentes, mientras que la contracción tónica de los esfínteres de la uretra se opone a su evacuación.

La **micción** es la emisión de orina al exterior a través de la uretra. En esta función actúan dos fuerzas antagonistas: las contracciones expulsivas del músculo vesical y las retentivas de los esfínteres que actúan en sentido inverso. La micción es provocada por la **necesidad de orinar**. Se desencadena por las contracciones del músculo detrusor, actuando sobre el contenido.

4.1.2 HISTOLOGÍA

La pared de la vejiga está formada por tres capas^{1,2,7}:

- **Capa serosa**

El peritoneo parietal recubre la vejiga por su cara superior y partes posterior y lateral.

- **Capa muscular**

La **musculatura vesical** propiamente dicha está organizada en haces musculares gruesos, ampliamente separados que se entrecruzan y no poseen una orientación definida. Forman una estructura reticular de tres capas, que se visualiza como una capa muscular única constituyendo el **músculo detrusor**, que cuando se contrae expulsa la orina.

Únicamente, alrededor del **cuello vesical**, es posible individualizar tres capas musculares bien definidas: una externa longitudinal, una media circular y una interna, nuevamente longitudinal.

El fascículo longitudinal externo, al llegar a la base de la vejiga, se transforma en un haz de fibras muy finas que se funde con las fibras circulares de la capa media; el conjunto de estas fibras rodea como un anillo al orificio uretral interno, formando el **músculo esfínter** de la vejiga, cuya contracción impide la evacuación de la orina.

- **Mucosa**^{7,8}

Esta formada por **epitelio de transición urinario**, el **urotelio**, que es un epitelio estratificado de hasta ocho capas de células, impermeable, en contacto con la orina, y por la **lámina propia** que es de tejido conjuntivo.

La mucosa tapiza la cavidad vesical y se prolonga con las mucosas ureterales cranealmente y uretral caudalmente. Es muy elástica y está adaptada a la función de reservorio vesical. Es aglandular.

4.2 ÚTERO

4.2.1 ANATOMÍA^{9, 10}

El útero es un órgano muscular, hueco, de paredes gruesas y contráctiles, situado en la pelvis. En muchas especies animales consta de cuello o cérvix, cuerpo y cuernos uterinos.

El **cuerpo** es de longitud variable en función de la especie. En carnívoros presenta un velo del útero, tabique membranoso que indica la separación de los cuernos uterinos y cuerpo del útero que es muy corto (2 cm en la perra).

Los dos **cuernos uterinos** son rectos en carnívoros y entre ellos hay un ligamento intercornual. Son largos y finos; divergen desde el nivel de la sexta o séptima vértebra lumbar hasta cerca del riñón.

El **cérvix** es corto y el canal cervical no presenta eminencia alguna, por lo que es completamente recto, aunque está orientado de forma oblicua, con el orificio externo de situación ventral y el interno más dorsal.

En la rata, aunque los cuernos uterinos parecen fusionados distalmente, hay dos aperturas uterinas independientes a la vagina y cada una con su canal cervical, formando así un útero doble⁴.

El útero se mantiene en su posición mediante 6 ligamentos^{11, 12, 13}:

- **Ligamentos anchos:** las dos hojas peritoneales que revisten la cara anterior y posterior del útero, al llegar a los bordes laterales de este órgano, se adosan entre sí para dirigirse hacia las paredes laterales de la pelvis.
- **Ligamentos redondos:** se extienden desde las partes craneolaterales del útero hasta la región prepubiana.
- **Ligamentos uterosacros:** se extienden desde la parte caudoventral del útero a la pared dorsal de la pelvis.

Vascularización e inervación^{11, 12, 13}

Arterias

Las redes vasculares del útero reciben la sangre por tres arterias:

- **Arteria uterina:** rama de la hipogástrica, desciende hasta la base del ligamento ancho y se dirige transversalmente hacia las partes laterales del cérvix.
- **Arteria ovárica:** dos arterias accesorias. Después de suministrar ramas al ovario, se anastomosa con la arteria uterina, siendo así una vía de alimentación principal para las redes vasculares del útero.
- **Arteria del ligamento redondo:** rama de la epigástrica, no consiste mas que en una pequeña rama destinada a irrigar los elementos histológicos del ligamento redondo.

Venas

Las venas del útero, desprovistas de válvulas, tienen su origen en las redes capilares de la pared uterina. Los senos uterinos son especiales del cuerpo, y se dirigen hacia los bordes laterales del útero, donde forman los plexos venosos uterinos y dan origen a tres vías diferentes:

- **Venas uterinas:** se dirigen hacia la porción caudal, habitualmente en número de dos por cada arteria, siguiendo el mismo trayecto que la arteria homónima, terminan en la vena hipogástrica.
- **Plexo pampiniforme:** se dirige hacia la región craneal, se une a las ramas que parten del ovario y del ligamento ancho, desembocando, a la derecha en la vena cava inferior y a la izquierda en la vena renal.
- **Venas del ligamento redondo:** desembocan en parte en la vena epigástrica y en parte en la vena femoral.

Drenaje linfático^{11, 12, 13}

- Procede de las tres capas de la pared uterina, son las **redes de origen**.
- **Red colectora periuterina:** se dirige hacia la superficie exterior del útero formando una red alrededor del órgano.

- **Troncos eferentes:** la red linfática periuterina da origen a numerosísimos colectores que terminan en sus ganglios. El drenaje linfático se dirige principalmente a los ganglios linfáticos ilíacos internos y externos, hacia los paraórticos.

Inervación

El útero recibe los nervios de origen simpático pertenecientes a las ramas uterina y ovárica: **plexo uterino**, procedente del plexo hipogástrico y el **plexo útero-ovárico**, que emana del plexo lumboaórtico. Sólo algunos nervios penetran directamente en la pared uterina, formando el plexo principal del útero.

4.2.2 HISTOLOGÍA

A la sección presenta tres capas que son, de fuera a dentro ^{7, 14}:

- La capa más externa, la **serosa o perimetrio**, es una parte del peritoneo que recubre incompletamente el útero. El cérvix no está recubierto. Lateralmente, forma dos anchos pliegues que constituyen los ligamentos anchos uterinos. Anteriormente cubre la vejiga urinaria y forma un fondo de saco vesicular. Posteriormente cubre el recto y forma un fondo de saco rectouterino o saco de Douglas.
- La capa intermedia es el **miometrio** que constituye el grueso de la pared uterina, formado por haces de fibras musculares lisas separadas entre sí por tejido conectivo. Está formada por tres capas mal definidas de fibras musculares que se extienden en todas direcciones. Las capas externa e interna son delgadas y formadas por fibras longitudinales y oblicuas. La capa media es más gruesa y las fibras se disponen de forma circular. El miometrio es más grueso hacia el fondo del útero y más delgado en el cérvix.
- El **endometrio** reviste la cara interna del cuerpo y el fondo del útero y está formada por un epitelio cilíndrico y una lámina propia o submucosa, con abundantes glándulas tubulares simples, cuyos conductos, atravesando la superficie epitelial, se abren en la luz del útero.

4.3 GENERALIDADES SOBRE TRASPLANTES, INJERTOS Y COLGAJOS CUTÁNEOS

Trasplante^{15, 16}

El trasplante permite que órganos, tejidos o células de un ser vivo puedan reemplazar órganos, tejidos o células enfermos de otro individuo.

Al igual que en otras especialidades, el trasplante posee su propia terminología.

Los tipos de trasplante se pueden clasificar según diversos criterios:

1. Por la relación genética entre donante y receptor de un trasplante

Autotrasplante, autoinjerto o trasplante autólogo

Cuando el donante y receptor son el mismo individuo. El autoinjerto se utiliza con el fin de trasplantar el tejido de una parte sana del cuerpo a otra parte dañada de la misma persona. Se utiliza fundamentalmente en caso de tejidos como piel, hueso, vasos o médula ósea.

Isotrasplante, isoinjerto o singénico

El isoinjerto se utiliza entre individuos genéticamente idénticos (gemelos univitelinos) por lo que el órgano trasplantado no sufre rechazo y no es necesaria terapia inmunosupresora.

Alotrasplante, homotrasplante, aloinjerto u homoinjerto

Cuando donante y receptor son individuos de una misma especie pero genéticamente diferentes. Este es el tipo de trasplante terapéutico más común de células, tejidos y órganos entre humanos.

Xenotrasplante, heterotrasplante, trasplante heterólogo, xenoinjertos o heteroinjertos

Cuando donante y receptor son de especies distintas.

2. Por la localización física del trasplante en el cuerpo

Trasplante ortotópico

Es el tipo de trasplante en el que el órgano nuevo ocupa el mismo lugar que ocupaba el dañado. Se coloca en la posición habitual que tenía el órgano en el cuerpo del receptor.

Trasplante heterotópico

Es el trasplante en el que el órgano nuevo ocupa un lugar distinto al que ocupaba el dañado en el cuerpo.

Los trasplantes de riñón son habitualmente heterotópicos. El riñón enfermo del paciente no se extrae y el riñón del donante se injerta en la parte inferior del abdomen del receptor.

Injerto cutáneo

Un injerto cutáneo es una lámina de piel que incluye epidermis y un grosor variable de la dermis, desprovista por completo de su riego natural y que se trasplanta a un lugar receptor. Se emplea para corregir trastornos cicatriciales y defectos de la cubierta cutánea, postquirúrgicos o postraumáticos (heridas, quemaduras).

Colgajo

Es una porción de tejido que se traslada de un sitio anatómico a otro. La vascularización del tejido transferido se conserva por los vasos nutrientes de su pedículo, que puede permanecer unido a su lugar de origen o seccionarse durante la transferencia y reanastomosarse a los vasos receptores mediante técnicas microquirúrgicas.

Cada colgajo tiene unas características determinadas en cuanto a localización, tamaño, composición tisular, patrón circulatorio, vascularización, inervación y función. Algunas de estas propiedades pueden modificarse mediante expansión, microcirugía, composición de colgajos, prefabricación de los mismos y otras técnicas.

Ventajas de la utilización de un colgajo pediculado bien vascularizado¹⁷

- Posibilita resecciones quirúrgicas radicales incluso en casos avanzados.
- Aporte de un tejido altamente vascularizado, con índices bajos de necrosis siempre que se respete en la intervención quirúrgica el pedículo de nutrición del colgajo.
- Aporte de tejido vital para proteger vasos u otras estructuras.

Desventajas de la utilización de un colgajo pediculado bien vascularizado

- Restricción en el posicionamiento del colgajo por el arco de rotación del pedículo, que es limitado, y a veces incluso se compromete la funcionalidad.
- Morbilidad adicional en zonas donantes.
- Aumento de las complicaciones por infección o dehiscencia de la herida, así como descolgamiento de los colgajos debido a un pedículo corto.

4.4 TÉCNICAS QUIRÚRGICAS DE AMPLIACIÓN VESICAL

Podemos agrupar las técnicas quirúrgicas que afectan al volumen de la vejiga de la orina en técnicas de **ampliación o aumento vesical** y técnicas de **reemplazo vesical**.

Las técnicas de **ampliación vesical** buscan lograr una vejiga de baja presión y capacidad aumentada, que unas veces por sí misma y otras, asociada a procedimientos sobre la presión de escape vesical (cirugía del cuello vesical, esfínter artificial, cateterismo intermitente, etc.), permiten mantener la continencia urinaria y preservar la función renal ¹⁸.

Las técnicas quirúrgicas de **reemplazo vesical** han tenido una importante evolución en las últimas décadas utilizando prácticamente todos los segmentos del tracto gastrointestinal para crear una neovejiga.

4.4.1 AUMENTOS VESICALES Y DERIVACIONES URINARIAS DIGESTIVAS

Las diferentes **derivaciones urinarias** que han utilizado **segmentos gastrointestinales** se pueden clasificar en ¹⁹:

- Procedimientos que usan el esfínter anal para conseguir la continencia urinaria: ureteroproctostomía, anastomosis ureterointestinal, vejigas rectales y rectosigmoideas con colostomía abdominal o perineal, reimplantación ureteral en un segmento intestinal parcialmente excluido y vejiga rectal con aumento de capacidad.
- Derivaciones que precisan de un colector externo cutáneo: conducto gástrico, yeyunal, cólico transversal, ileocecal, sigmoideo y conducto ileal de Bricker.
- Derivaciones urinarias continentales: reservorio gástrico, ileal e ileocecal.

- Sustituciones vesicales ortotópicas: neovejiga gástrica, ileal, ileocecal, neovejiga con colon derecho o sigmoide.

Probablemente, la primera derivación urinaria al intestino fue efectuada por Simon en 1852²⁰.

La primera descripción de una cistectomía radical data ya de finales de 1800, cuando para tratar un caso de extrofia vesical se emplea una técnica de ureterosigmoidostomía. Esta intervención adquirió mayor difusión con los trabajos de Coffey, en 1911²¹, quien realiza un procedimiento de implante ureterointestinal con una mortalidad cercana al 13%, derivada principalmente de complicaciones sépticas. Esta elevada mortalidad llevó al desarrollo de otros tipos de derivaciones.

En 1949, Marshall y Whitmore²² describen los principios quirúrgicos básicos de reparación tras una cistoprostatectomía radical, en la que se aísla un segmento de intestino delgado de unos 15-20 cm, al que se anastomosan los uréteres en un extremo y el otro se cierra como estoma (urostomía) en la pared abdominal. Funciona como conducto tubular por el que la orina fluye desde los riñones. Se trata de una desviación urinaria **incontinente**.

Una actualización de la técnica anterior es la ureteroileoanastomosis de Bricker, ampliamente utilizada desde 1950²³. Se aíslan aproximadamente 12-15 cm de íleon y el extremo proximal se cierra con grapadora o sutura. Los uréteres distales se suturan terminolateral al segmento ileal. Las anastomosis ureterales fluyen libremente. El conducto drena a un estoma cutáneo y requiere el uso de una bolsa.

Un mejor conocimiento de la fisiología del tubo digestivo propició el desarrollo del concepto de **reservorio continente autosondable**^{24,25}.

En 1987, Rowland introduce la bolsa de Indiana, que es la técnica más común de esta categoría. Se aíslan aproximadamente 30-40 cm de ciego y colon ascendente y unos 10 cm de íleon terminal. El colon se destubulariza. El íleon terminal se pliega y la válvula ileocecal se utiliza como mecanismo de continencia. El ciego se dobla y se sutura para

formar la bolsa. Las anastomosis ureterointestinales se implantan en la pared cólica posterior. La bolsa se drena mediante un tubo de cecostomía. El índice de continencia es del 93% durante el día y del 76% por la noche ²⁶.

Las **derivaciones ortotópicas** ^{27, 28} son aquellas que se construyen en la posición anatómica original y se anastomosan a la uretra. Se pueden hacer a partir del íleon, tejido ileocólico, o colon sigmoideo. Las complicaciones incluyen incontinencia, hipercontinencia que necesita cateterización, estenosis de la anastomosis ureterointestinal, formación de fistulas y síndrome de intestino corto.

La bolsa de Studer ^{29, 30} se introdujo en 1989 y por su versatilidad se utiliza muy a menudo. Es especialmente útil en el caso de uréteres cortos. Se realiza a partir de un segmento ileal de unos 50-60 cm, que se aísla unos 15-20 cm proximal a la válvula ileocecal. Los 40-45 cm distales se destubularizan, doblan y forman una bolsa. Las anastomosis ureteroileales se colocan en un segmento isoperistáltico sin destubularizar. Un pequeño agujero se coloca en una porción dependiente de la bolsa y se anastomosa al muñon uretral.

Otras neovejigas son las de Camey ³¹, donde un segmento de 60 cm de íleon se moldea en forma de U; la de Hautmann, con forma de W para aumentar la capacidad; la de Mainz, LeBag y UCLA, todas utilizan segmentos ileocecales.

También se ha descrito el uso de estómago en ampliaciones vesicales ³² especialmente en el manejo de pacientes pediátricos.

El aumento vesical se puede utilizar como tratamiento quirúrgico para diversas afecciones ^{19, 33, 34, 35}: vejiga retraída por tuberculosis, cistitis post-radiación, esquistosomiasis, vejiga neurogénica ³⁶ por mielodisplasia, daño a la médula espinal, esclerosis múltiple, cistitis intersticial, vejiga hiperactiva o fistulas vesicovaginales complicadas ³⁷.

En Cirugía Veterinaria, sin embargo, los procedimientos sobre la vejiga se orientan principalmente a la escisión quirúrgica de tumores. El carcinoma de células transicionales es el tipo neoplásico maligno más común en la vejiga urinaria canina y felina. También se describen otros tumores malignos, tumores vesicales benignos y pólipos inflamatorios, necesitando la mayoría de éstos un tratamiento mediante extirpación y reconstrucción vesical^{3,38}.

López³⁹, en 2002, realizó un estudio retrospectivo de los últimos 10 años donde se describen las diferentes derivaciones urinarias utilizadas, sus indicaciones y las principales complicaciones. Encontró que las **enfermedades** más frecuentes eran el cáncer vesical, cistitis intersticial, estenosis uretral, cáncer de próstata, vejiga neurogénica, tuberculosis urinaria y fistula vesical actínica. Los **tipos de derivaciones** más empleados fueron: reservorio ileocólico de Indiana, enterocistoplastia sigmoidea, gastrocistoplastia, reservorio ileal a uretra, enterocistoplastia ileal y reservorio Studer.

Las principales **complicaciones precoces** fueron: fistula urinaria, necrosis u obstrucción intestinal y sepsis. Las principales **complicaciones tardías** fueron estenosis del implante ureteral, IRC obstructiva y hernia incisional. Las principales **causas de muerte fueron** dehiscencia de la anastomosis y obstrucción intestinal.

Ventajas y desventajas de utilizar diferentes segmentos digestivos para realizar la desviación urinaria ^{40, 41, 42, 43, 44}.

Segmento	Ventajas	Desventajas
Estómago	Puede utilizarse en individuos con insuficiencia renal, hepática, acidosis e irradiación de la pelvis. No hay producción de moco.	Alcalosis metabólica hipopotasémica. Alcalosis metabólica hipoclorémica. Síndrome de hematuria-disuria debido a la irritación ácida del urotelio.
Yeyuno		Acidosis metabólica hiperpotasémica. Acidosis metabólica hipoclorémica. Hiponatremia. Osteomalacia.
Íleon	Técnica más familiar para los urólogos.	Acidosis metabólica hipopotasémica. Acidosis metabólica hiperclorémica. Deficiencia de vitamina B-12. Malabsorción de las grasas. Diarrea. Osteomalacia.
Colon	El colon transverso puede utilizarse en pacientes tras radiación pélvica.	Acidosis metabólica hipopotasémica. Acidosis metabólica hiperclorémica. Osteomalacia. El segmento intestinal que mayor producción mucosa tiene.

Otras complicaciones de las desviaciones urinarias pueden ser ^{40, 41, 42, 43, 44}.

- Hipomagnesemia.
- Osteoporosis.
- Aumento de la producción de mucus.
- Inflamación estomal, periestomal, hernia paraestomal, estenosis del estoma, escape de orina por la anastomosis ureterointestinal.
- Infecciones urinarias.
- Formación de cálculos urinarios ⁴⁵ por acidosis de la orina, aumento de la calciuria, infecciones urinarias o reacciones de cuerpo extraño.

- Perforación vesical.
- Estenosis e hidronefrosis ureterointestinal.
- Aparición de tumores.

4.4.2 OTROS TIPOS DE AUMENTO VESICAL

Las enterocistoplastias convencionales se asocian a una serie de complicaciones cuando el tejido gastrointestinal entra en contacto con la orina. En un intento por reducir las, los investigadores han buscado métodos alternativos de aumento vesical usando diferentes tipos de biomateriales^{46, 47}, como tejido ureteral⁴⁸, injertos avasculares de duramadre⁴⁹, submucosa vesical⁵⁰, membranas placentarias, tejido pericárdico⁵¹, membrana de submucosa de intestino delgado de porcino^{52, 53}, etc. También segmentos vascularizados seromusculares gastrointestinales^{54, 55} destubularizados y exentos de su capa mucosa bien mediante raspado, disección o incluso métodos fotoquímicos^{56, 57}. Estos segmentos seromusculares son rápidamente recubiertos por el crecimiento de un neourotelio⁵⁸, pero su principal problema radica en la retracción que puede llegar a sufrir el injerto, reflejada en unos pobres resultados funcionales a largo plazo^{56, 58}.

Diversos autores afirman que el urotelio reepitelizaría el aumento vesical realizado con casi cualquier material con el que estuviera en contacto. Hay referencias del uso de papel, silicona, goma, etc⁵⁹. Todos estos materiales se podrían usar para ampliación total o parcial, temporal, retirados tras la regeneración vesical⁵¹.

En los últimos años se han utilizado técnicas de ingeniería tisular, estimulando con factores de crecimiento específicos, el desarrollo urotelial y de células musculares lisas *in vitro*, sobre materiales biodegradables empleados como soporte, antes de trasplantar el nuevo tejido al receptor^{60, 61}. También se ha propuesto sembrar matrices con células autólogas uroteliales y de músculo liso^{53, 62, 63, 64}. Fraser propone utilizar un soporte de útero desepitelizado autólogo suturado a mallas de poliglactina sembradas *in vitro* con células uroteliales en un modelo porcino⁶⁵. Un problema de estas técnicas es el riesgo de reintroducir la condición patológica. De ahí que Shukla proponga realizar el sembrado de la matriz con células madre autólogas derivadas de la médula ósea⁶⁶, Drewa a partir de vibrisas de rata⁶⁷ y Jack de células madre de grasa⁶⁸.

4.4.3 AUTOAUMENTO

En los años 50, Couvelaire ⁶⁹, propuso una idea posteriormente popularizada en 1989 por Cartwright y Snow ^{70, 71}. Describieron el **autoaumento** como una alternativa a las técnicas tradicionales de enterocistoplastia. Este procedimiento requiere una detrussectomía parcial que provoca la aparición de un “divertículo” urotelial, que produce incremento del volumen y capacidad vesical.

El autoaumento se diseñó para intentar prevenir las complicaciones metabólicas, y se ha realizado con éxito mediante laparoscopia en perros y humanos, pero el seguimiento a largo plazo ha demostrado la frecuente disminución de la capacidad vesical.

Para mejorar estos resultados, la técnica del autoaumento se ha combinado con diferentes procedimientos de refuerzo del “divertículo herniado” creado a través de la ventana realizada en el músculo detrusor, como peritoneo ⁷², músculo ⁷³, colgajos gástricos con ⁷⁴ o sin mucosa ^{75, 76}, parches biodegradables de diferente naturaleza sembrados con células musculares autólogas ⁷⁷, etc. Una alternativa, sobre la que ya existe alguna referencia clínica en humanos, aunque con un número de casos todavía reducido ⁷⁸, sería la colocación de un injerto desepitelizado y destubularizado de intestino sobre el “divertículo” ^{79, 80}. Sin embargo, los estudios experimentales en animales utilizando injertos de intestino carentes de mucosa han mostrado resultados contradictorios en cuanto a la retracción del injerto, por lo que la efectividad de esta técnica todavía está en discusión ^{74, 75, 76, 79}.

4.5 CIRUGÍA MINITRAUMÁTICA ⁸¹

La Asociación no lucrativa D'ACCORT, ha desarrollado diversas técnicas quirúrgicas menos “agresivas” que las tradicionales, aplicables a toda cirugía abierta, que denominan “Cirugía Minitraumática”. Tienen resultados ya sobre más de 3000 intervenciones.

La Cirugía Minitraumática tiene en cuenta los más íntimos fenómenos psicobiológicos, estimula los recursos propios del organismo, intenta producir un traumatismo mínimo por los actos quirúrgicos realizados y obtiene una recuperación más rápida. El respeto a los tejidos es fundamental para su pronta recuperación estructural y funcional. Los autores promueven el concepto hipocrático: *Primum non nocere*, lo primero es no hacer daño.

Se basa en mínimas incisiones, manejo exquisito de los tejidos, dislaceración y separación de las fibras sin sección por lo que no se rompen los vasos y no sangra. Las fibras vuelven a su posición inicial por su propia elasticidad. El material de sutura empleado es escaso y poco reactivo.

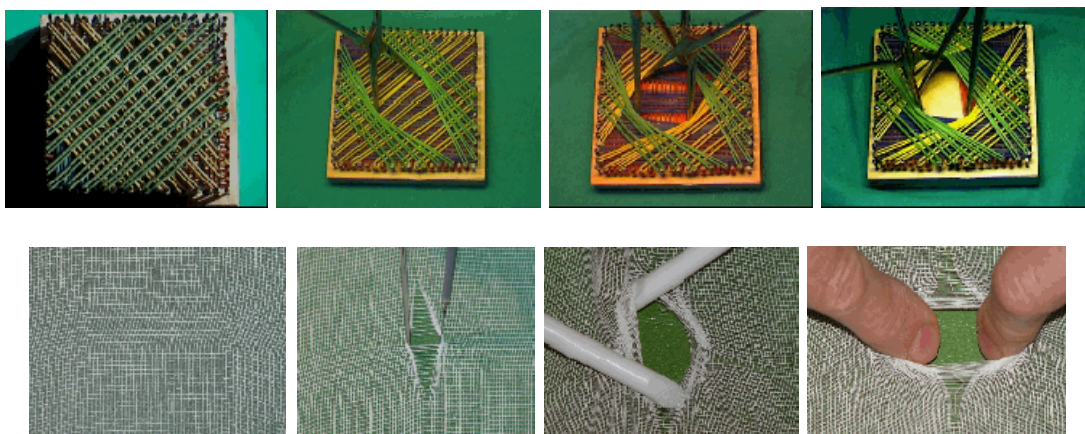


Figura 2 – Modelos explicativos de técnicas de Cirugía Minitraumática
<http://www.c-m-m.info>

4.6 EL ANIMAL DE LABORATORIO

El notable incremento en la demanda de animales con altos estándares de calidad junto con la visión crítica en el uso de éstos, llevó a crear en 1950 la Ciencia de los Animales de Laboratorio, que puede ser definida como una actividad multidisciplinaria, que contribuye tanto al desarrollo de animales de experimentación de alta calidad, como a la búsqueda de su bienestar. Esto supuso desarrollar una biología de los animales de laboratorio que conlleva no sólo crear las condiciones ambientales adecuadas, sino también desarrollar la genética, la estandarización microbiológica, la prevención y tratamiento de enfermedades, los requerimientos medioambientales necesarios, la adecuación de técnicas de experimentación, anestesia, analgesia, eutanasia, alternativas a la experimentación en animales y ética.

Uno de los principales objetivos de los científicos que trabajan con animales de laboratorio es asegurar que los animales de la investigación no se expongan a cualquier dolor o estrés innecesario ^{82, 83}.

Ya en 1959, Russell y Burch, definieron en sus trabajos, el concepto de las **Tres Erres**: Reemplazo, Reducción y Refinamiento ⁸⁴.

Reemplazo: sustitución de animales vivos por un material insensible.

Reducción: disminución en el número de animales usados para obtener la información de una manera determinada y con precisión. Al determinar las formas de reducir el número de animales empleados, la definición de qué es un animal y el principio de mover hacia abajo la escala filogenética deben estar en mente.

Refinamiento: cualquier disminución en la incidencia o agresividad de procedimientos aplicados a los animales de experimentación.

En el séptimo Simposium “Animal Research and Welfare” organizado por FELASA (*Federation of European Laboratory Animal Science Associations*) e ICLAS (*Internacional Council for Laboratory Animals*) en 1999, se describieron algunos signos claves e indicadores del estado de dolor o sufrimiento de los animales de experimentación. Son conductas indicadoras de signos de dolor, estrés, distrés, ansiedad y miedo⁸⁵. Pueden ser de tipo **oculares, respiratorios, aspecto, defecación y micción, conducta, actividad anormal, postura, locomoción, vocalización, signos generales** (hipotermia, palidez indica pérdida de sangre o anemia) **y signos claves** (lucha, lamerse, protegerse, pérdida de peso, piloerección, lordosis).

Los animales no hablan, por lo que la estimación del bienestar animal es indirecta y se deduce, tal y como hemos descrito anteriormente, de la ausencia de indicadores de malestar, sufrimiento o precursores de enfermedad, así como del conocimiento de las necesidades fisiológicas y etológicas de los animales.

La similitud entre los seres humanos y el resto de vertebrados ha permitido que algunos autores utilicen el denominado "**principio de analogía**" para decidir que procedimientos son susceptibles de causar dolor en los animales. De acuerdo con este principio, los procedimientos que causarían dolor en un ser humano son considerados dolorosos para los animales de experimentación⁸⁶.

Esta clasificación es de gran utilidad para establecer los denominados **Índices de Agresividad** de los procedimientos experimentales. Se pueden clasificar según⁸⁷:

- 1. Escala Holandesa:** clasifica los procedimientos en función de su agresividad en **baja, intermedia y alta**.
- 2. Escala de LASA (*Laboratory Animal Science Association*):** donde cada procedimiento experimental recibe un **índice de agresividad (IS)**, que se obtiene considerando **11 elementos de agresividad** durante el procedimiento y **3 elementos de agresividad** después del procedimiento.

3. Clasificación de actividades experimentales de acuerdo al grado de invasión, molestia o daño producido sobre los animales de laboratorio⁸⁸: se clasifican en cinco categorías, de la A a la E.

En 1986 se hace pública una Directiva del Consejo de las Comunidades Europeas relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros respecto a la protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos (86/609/CEE)⁸⁹. En ésta se establece:

- No deberá realizarse un experimento si se dispone de otro método científicamente satisfactorio, razonable y factible para obtener el resultado perseguido y que no implique la utilización de un animal.
- Al elegir entre diversos experimentos, se seleccionarán aquellos que utilicen el menor número de animales, con el grado más bajo de sensibilidad neurofisiológica, que causen el menor dolor, sufrimiento, angustia o daño duradero y que puedan proporcionar los resultados más satisfactorios.
- Todos los experimentos deberán realizarse de forma que eviten la angustia y el dolor o el sufrimiento innecesario en los animales de experimentación.
- Considerando en particular que debe evitarse toda duplicación innecesaria de experimentos.

5. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

5.1 JUSTIFICACIÓN

Las técnicas quirúrgicas que se han utilizado para realizar aumentos vesicales, no siempre conllevan los resultados deseados. Se han utilizado diversos órganos como colon, estómago, intestino delgado, músculo, placenta, duramadre etc., pero se ha encontrado una única referencia bibliográfica sobre la ampliación vesical utilizando el útero, con resultados prometedores.

5.2 HIPÓTESIS

El útero por su cercanía y su capacidad de movilización, podría ser utilizado mediante diferentes técnicas quirúrgicas para reconstruir la vejiga.

5.3 OBJETIVOS

Principales

Valorar la viabilidad de diferentes técnicas quirúrgicas para el aumento vesical, empleando útero.

Comparar los efectos histológicos y anatomopatológicos en vejiga y útero de las diferentes técnicas quirúrgicas desarrolladas.

Determinar los efectos macroscópicos de las técnicas quirúrgicas realizadas sobre los órganos vecinos abdominopélvicos.

Secundarios

Determinar los efectos sobre los parámetros analíticos de las diferentes técnicas realizadas.

6. MATERIAL Y MÉTODO

6.1 MATERIAL

6.1.1. ANIMAL DE EXPERIMENTACIÓN

- Para nuestro estudio se utilizaron 84 ratas Wistar hembras, de las cuales 72 tenían entre 12 y 14 semanas de edad y 12 eran animales viejos de 24 meses.

6.1.2 MEDICAMENTOS

- Se preparó un cóctel anestésico compuesto por la mezcla de hidrocloreto de medetomidina (Domitor[®], Laboratorios Pfizer, 1 mg/ml), clorhidrato de ketamina, (Imalgene[®] 1000, Laboratorios Merial, 100 mg/ml) e hidrocloreto de midazolam (Laboratorios Genfarma 5 mg/ml).
- Carboxipolimetileno (Siccafluid Gel Oftálmico[®], Laboratorios Thea), para evitar la sequedad ocular durante la anestesia y procedimiento quirúrgico, ya que mantienen los ojos abiertos.
- Hidrocloreto de atipamezol, 1 mg/kg (Antisedan[®], Laboratorios Pfizer, 5mg/ml), para revertir los efectos del hidrocloreto de medetomidina.
- Tiopental sódico, (Dolethal[®], Laboratorios Vetoquinol, 200 mg/ml), como agente eutanásico.

6.1.3. MATERIAL EMPLEADO PARA LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

1. Quirófano



Figura 3

2. Mesa de operaciones



Figura 4

3. Ropa quirúrgica y guantes estériles de látex

4. Instrumental

Se ha seleccionado el más idóneo entre el utilizado en microcirugía, cirugía vascular y oftalmológica. También se utilizaron gafas-lupa.



Figura 5

5. Material de sutura

- Monosyn[®] Braun USP 6/0: sutura absorbible monofilamento de gliconato.
- Dafilon[®] Braun USP 4/0: sutura no absorbible monofilamento de poliamida.

6.1.4. MATERIAL EMPLEADO PARA LA REALIZACIÓN DE LOS ANÁLISIS

- Las pruebas bioquímicas se realizaron en un analizador Cobas Integra 400 plus (Roche Diagnostics), utilizando “kits” comerciales específicos.
- Analizador CGA Ec18/Vet Contaglobuli para la realización de la hematología sanguínea.
- Microscopio Olympus BH2 para visualizar la fórmula sanguínea.
- Tintes de May Grunwald-Giemsa.

- Tiras reactivas de orina: Multistix 10SG (Bayer)
- Refractómetro Reichert Vet 360
- Centrífuga Selecta Cencom Angular 6
- Agujas de diverso calibre.
- Jeringas.
- Tubos con EDTA tripotásico para recolección de sangre.
- Tubos con heparina-litio para recolección de sangre.
- Tubos de centrífuga para orina.
- Portaobjetos.

6.1.5. MATERIAL EMPLEADO PARA EL CONTROL ECOGRÁFICO

- Ecógrafo Esaote pie medical Ixos Vet con sonda convexa y frecuencia de 10 mHz.

6.1.6. MATERIAL EMPLEADO PARA EL ESTUDIO ANATOMO-PATOLÓGICO

- Formol neutro tamponado al 4%, para la fijación de las piezas. Se compone de:
 - Fosfato monosódico monohidrato: 4 g
 - Fosfato disódico anhidro: 6,5 g
 - Agua destilada: 900 ml
 - Formol (CH₂O 40%): 100 ml
- Alcohol de concentraciones crecientes (70%, 96% y alcohol absoluto).
- Parafina para la inclusión de las piezas.
- Procesador de tejidos marca Autotechnicon Duo.
- Microtomo marca Ernst Leitz GMBH (Typ 1212) Wetzlar, Germany, para seccionar los bloques de parafina.
- Xilol para desparafinar las secciones
- Tintes de Hematoxilina-Eosina y Tricrómico de Masson.
- Agua destilada para aclarar las preparaciones teñidas.

- Resina sintética DePex (Probus, Badalona) como método de montaje para todas las técnicas histológicas.
- Microscopio óptico para examinar las secciones: Leitz Laborlux S.
- Escáner de preparaciones: Kodak Professional RFS 3570.
- Cámara Leica DC200 para capturar las imágenes microscópicas.
- Papel fotográfico de alta resolución Epson S042159 para la impresión.

6.1.7. MATERIAL INFORMÁTICO

- Servicio de base de datos de artículos biomédicos **pubmed** (www.pubmed.gov) del U.S. National Library of Medicine and the National Institutes of Health.
- Sistema operativo Windows Vista.
- Paquete de ofimática Office Professional Edition 2003.
- Paquetes de estadística Stata/SE 10.1 y Statistix 7.0.
- Programa Adobe Photoshop 7.0.
- Programa Quark X Press 4.0.

6.2 MÉTODO

6.2.1. ANIMAL DE EXPERIMENTACIÓN, ESTABULACIÓN Y CONDICIONES DE VIDA

Hemos desarrollado un modelo experimental en ratas que nos puede permitir la evaluación de las repercusiones funcionales e histológicas de diversas técnicas quirúrgicas de reparación vesical utilizando el útero.

Para ello se utilizaron 72 ratas Wistar hembras con un peso comprendido entre 230 y 280 g (de 12 a 14 semanas de edad), distribuidos en 5 grupos y un grupo más de 12 animales viejos, de 24 meses y 530 a 620 g de peso. Todos los animales estaban sanos y no recibieron ningún tratamiento previo.

Este estudio ha sido realizado dentro del programa de Doctorado de Biomedicina de la Universidad de León y con la colaboración del Departamento de Anatomía, Histología y Neurociencia de la Universidad Autónoma de Madrid, del Departamento de Cirugía de la Universidad Autónoma de Madrid y del Departamento de Cirugía de la Universidad de Alcalá.

Durante la realización del estudio se tuvieron en cuenta las normas de la Comunidad Europea, sobre alojamiento y cuidados de los animales de experimentación ⁸⁹.

Las condiciones ambientales de los animales fueron las siguientes:

Se mantuvieron en jaulas de plástico en grupos de 6 animales, siempre un mismo subgrupo por jaula.

Las ratas tuvieron libre acceso al agua y alimento, y se mantuvieron en condiciones estándar de habitabilidad. Tras la realización del procedimiento quirúrgico, se mantuvieron de nuevo las condiciones ambientales arriba descritas.

6.2.2. DISTRIBUCIÓN EN GRUPOS Y SUBGRUPOS

Los animales fueron distribuidos de forma aleatoria en los siguientes grupos:

(**m***: meses)

Grupo 0: Control (n=12): sirven como grupo control para los parámetros analíticos, ecográficos y control de pesos.

Subgrupo 0.1: Control / 2m* (n=6): toma de muestras a las 8 semanas post-intervención.

Subgrupo 0.2: Control / 6m* (n=6): toma de muestras a las 24 semanas post-intervención.

Grupo 1: Operación simulada: OS-HCRS (n = 12): a los que se les practicó una histerocistorrafía simple.

Subgrupo 1.1: OS-HCRS / 2m* (n=6): toma de muestras a las 8 semanas post-intervención.

Subgrupo 1.2: OS-HCRS / 6m* (n=6): toma de muestras a las 24 semanas post-intervención.

Grupo 2: CHCR (n = 18): a los que se les practicó aumento vesical mediante cistotomía con histerocistorrafía.

Subgrupo 2.1: CHCR / 2m* (n=6): toma de muestras a las 8 semanas post-intervención.

Subgrupo 2.2: CHCR / 4m* (n=6): toma de muestras a las 16 semanas post-intervención.

Subgrupo 2.3: CHCR / 6m* (n=6): toma de muestras a las 24 semanas post-intervención.

Grupo 3: CHCRC (n = 18): a los que se les practicó aumento vesical mediante cistotomía e histerocistorrafia con aposición de un colgajo uterino destubularizado.

Subgrupo 3.1: CHCRC / 2m* (n=6): toma de muestras a las 8 semanas post-intervención.

Subgrupo 3.2: CHCRC / 4m* (n=6): toma de muestras a las 16 semanas post-intervención.

Subgrupo 3.3: CHCRC / 6m* (n=6): toma de muestras a las 24 semanas post-intervención.

Grupo 4: CHCRCV (n = 12): animales viejos de 24 meses, a los que se les practicó aumento vesical mediante cistotomía e histerocistorrafia con aposición de un colgajo uterino destubularizado.

Subgrupo 4.1: CHCRCV / 2m* (n=6): toma de muestras a las 8 semanas post-intervención.

Subgrupo 4.2: CHCRCV / 6m* (n=6): toma de muestras a las 24 semanas post-intervención.

Grupo 5: AAC (n = 12): a los que se les practicó un autoaumento vesical con histerocistorrafia con colgajo uterino destubularizado.

Subgrupo 5.1: AAC / 2m* (n=6): toma de muestras a las 8 semanas post-intervención.

Subgrupo 5.2: AAC / 6m* (n=6): toma de muestras a las 24 semanas post-intervención.

6.2.3. ANESTESIA

Previamente a la cirugía, todos los animales se pesaron en una balanza con el fin de calcular la dosis exacta de anestésico.

Se utilizó una mezcla anestésica a base de hidrocloreto de medetomidina, 0,5 mg/kg (Domitor[®], Laboratorios Pfizer 1 mg/ml), clorhidrato de ketamina, 75 mg/kg (Imalgene[®] 1000, Laboratorios Merial, 100 mg/ml) e hidrocloreto de midazolam 2 mg/kg (Laboratorios Genfarma 5mg/ml), que fue administrada por vía intramuscular en el muslo del animal^{90,91}.

Se esperaron por término medio unos 15 minutos hasta que el animal no mostraba signos de movilidad activa aunque sí movimientos respiratorios y cardíacos, y se comprobaba que había perdido el reflejo parpebral y el tono mandibular, previamente a la realización de la técnica quirúrgica. Si la profundidad anestésica conseguida no era suficiente, se administraron dosis sucesivas del cóctel anestésico hasta alcanzar la profundidad adecuada.

Al finalizar cada intervención se inyectó hidrocloreto de atipamezol, 1 mg/kg (Antisedan[®], Laboratorios Pfizer, 5 mg/ml), para revertir los efectos del hidrocloreto de medetomidina.

6.2.4. PREPARACIÓN DEL CAMPO OPERATORIO

Los animales se colocaron en decúbito dorsal, con las extremidades extendidas y se rasuró una amplia superficie de la región abdominal. Se pinceló la zona operatoria con povidona yodada (Betadine[®]).

Se aplicó carboximetileno (Siccafluid Gel Oftálmico[®], Laboratorios Thea) para evitar la sequedad ocular durante la anestesia y procedimiento quirúrgico, ya que mantienen los ojos abiertos.

Se preparó el campo quirúrgico con un paño estéril de ojo.

6.2.5 CIRUGÍA

Se realizó con técnicas de asepsia e intentando respetar los principios preconizados por la denominada “Cirugía Minitraumática”, manteniendo un respeto y cuidado exquisito durante el manejo de los tejidos.

Se procedió a la realización de una laparotomía de aproximadamente 1 cm en la zona infraumbilical. Se identificó primero la vejiga. El epiplón e intestinos se desplazaron hacia la región craneal para localizar el cuerno derecho del útero.

Toma de muestras de tejido uterino

En todos los animales se tomó una pequeña biopsia del cuerno contrario (izquierdo) al utilizado para realizar la histerocistorrafia, para su posterior análisis histológico como material de referencia.

Toma de muestras de tejido vesical

En todos los animales se tomó una pequeña biopsia de tejido vesical, para su posterior análisis histológico como material de referencia.

En cada animal se practicó la técnica quirúrgica programada según el grupo.

Técnica 1.- OPERACIÓN SIMULADA: HISTEROCISTORRAFIA SIMPLE

Se suturó el cuerno uterino derecho, en su zona media y por su borde avascular, a la región dorsocraneal de la vejiga mediante una sutura continua con Monosyn® Braun 6/0.

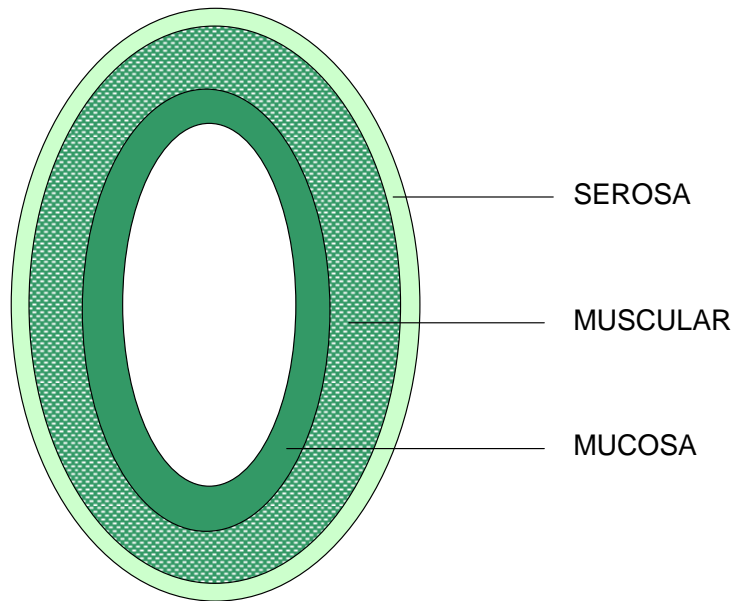


Figura 6 – Vejiga.

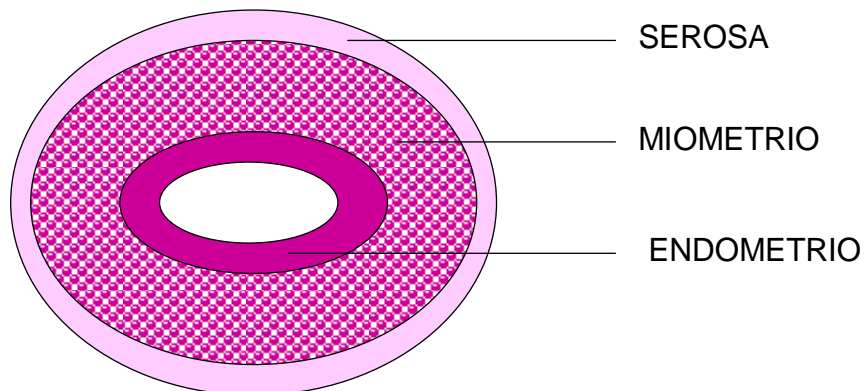
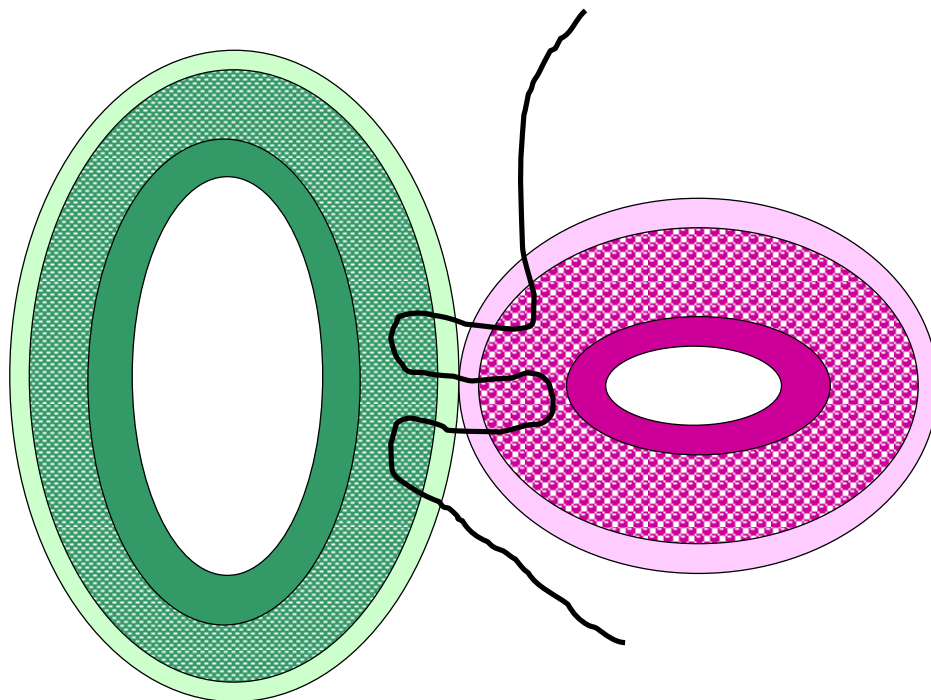
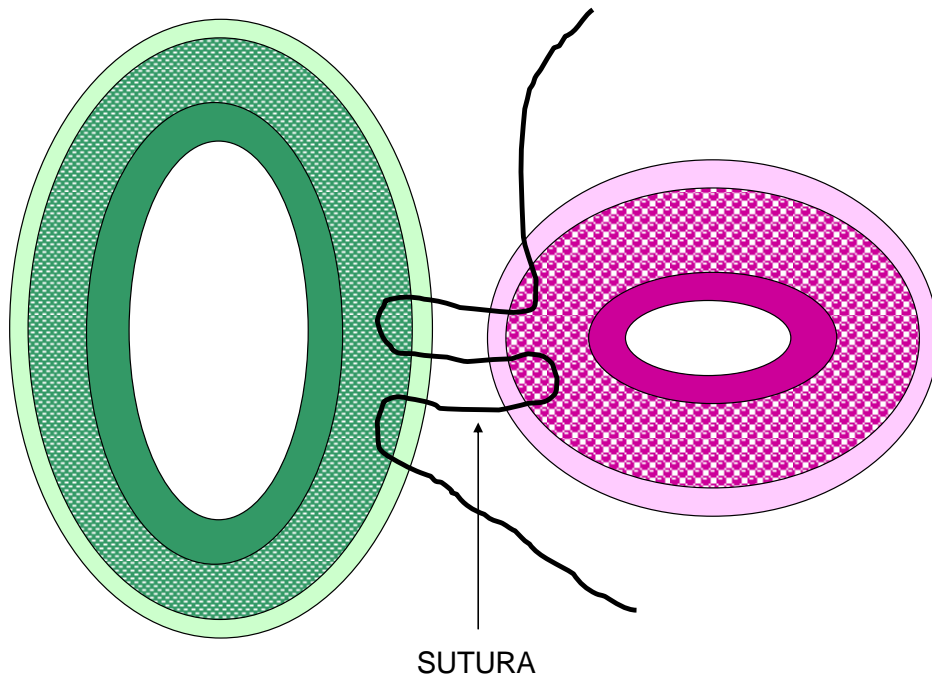
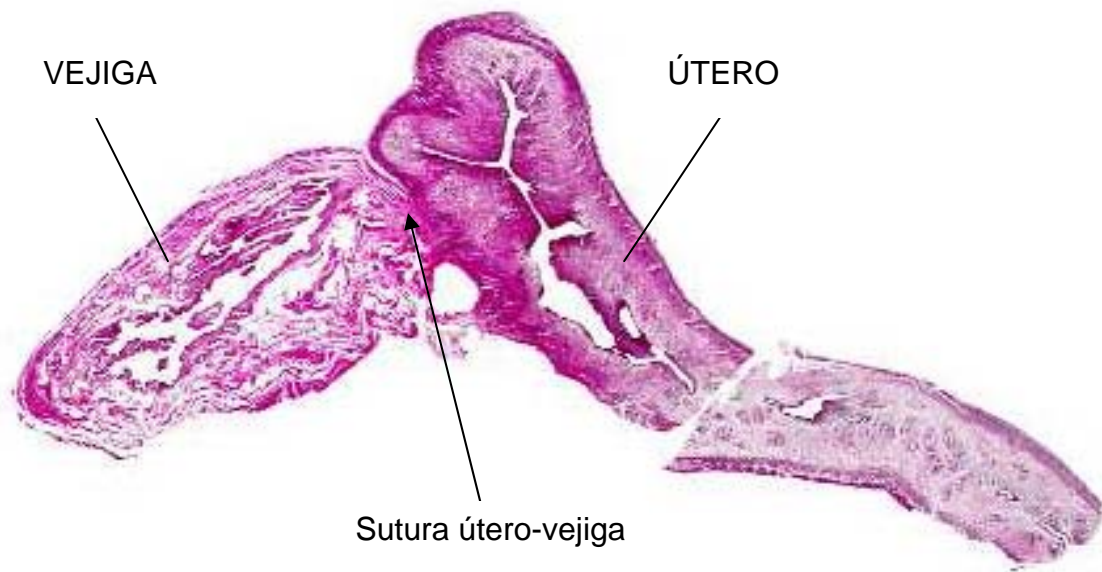


Figura 7 – Útero.



Figuras 8 y 9 – Operación simulada de histerocistorrafia simple.

Se suturaron el útero y la vejiga



*Figuras 10 – Operación simulada de hysterocistorrafia simple.
Tinción de hematoxilina-eosina.*

Técnica 2.- CISTOTOMÍA Y AUMENTO VESICAL MEDIANTE HISTEROCISTORRAFIA

Se realizó una incisión longitudinal en la región dorsocraneal de la vejiga sin afectar a la vascularización de ésta, de aproximadamente 0,5 cm. Se desplazó el cuerno uterino derecho y se suturó en su zona media y por su borde avascular a los márgenes de la incisión vesical, con una sutura continua con Monosyn® Braun 6/0. De forma que la serosa uterina quedaba suturada a los bordes de la serosa vesical, sin perforar la mucosa de ambos órganos. La serosa uterina quedaba en contacto con la orina. Se comprobó la estanqueidad de la anastomosis mediante inyección de suero salino en la vejiga.

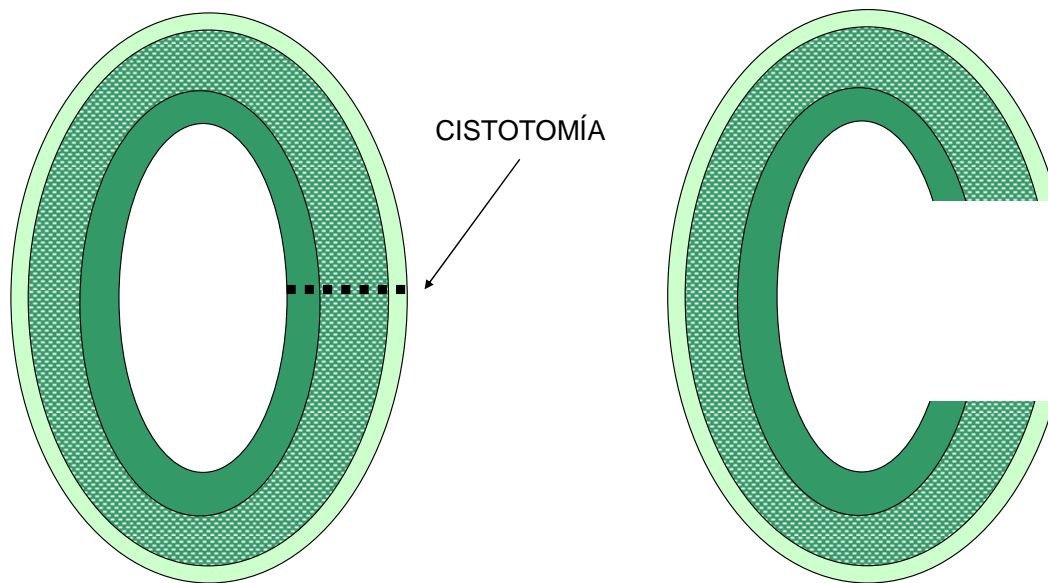
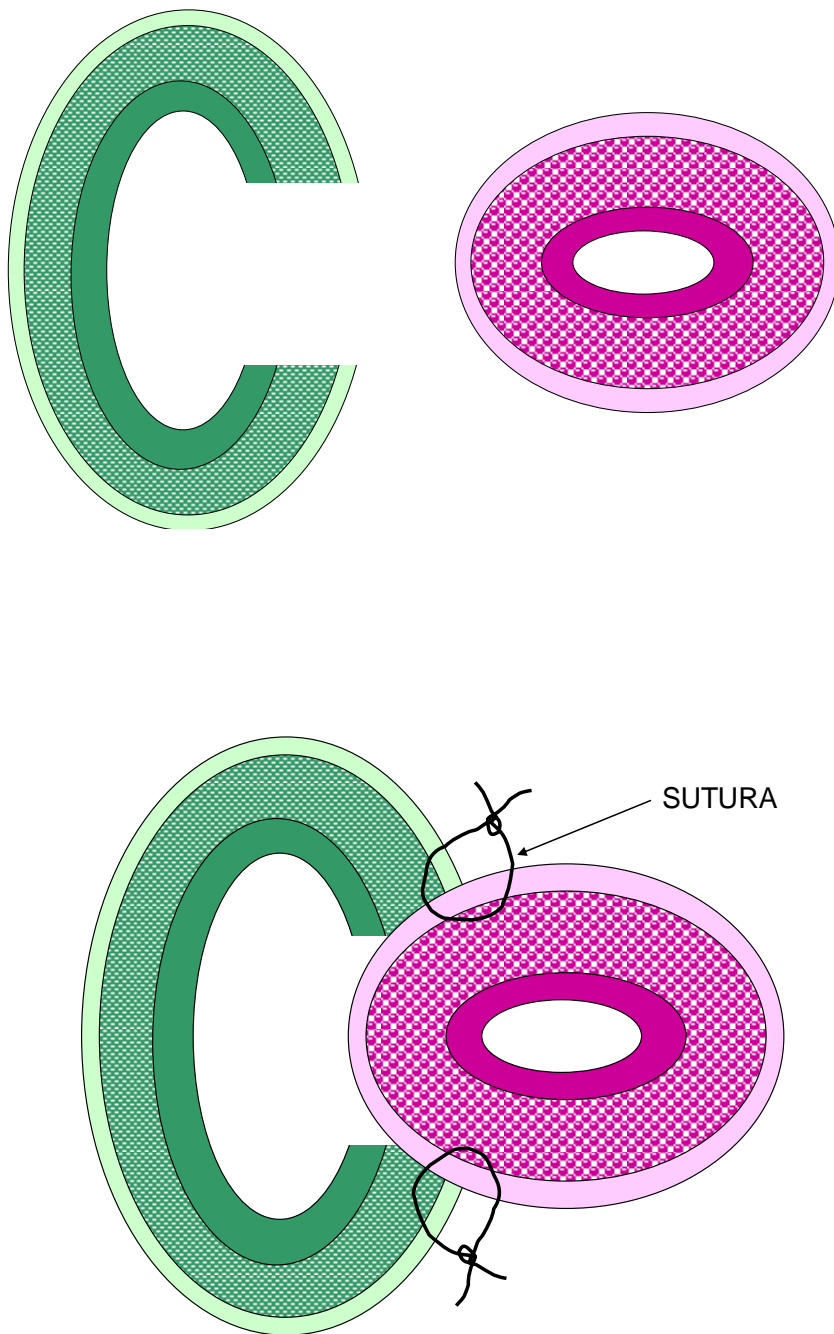
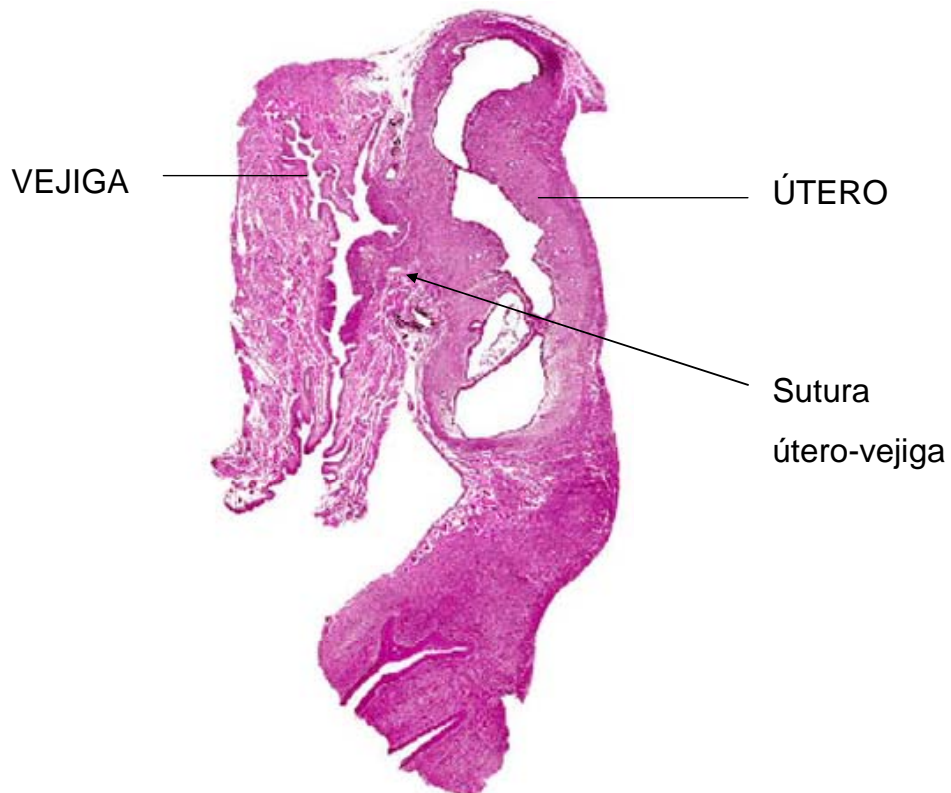


Figura 11 – Se realizó una incisión en la vejiga.

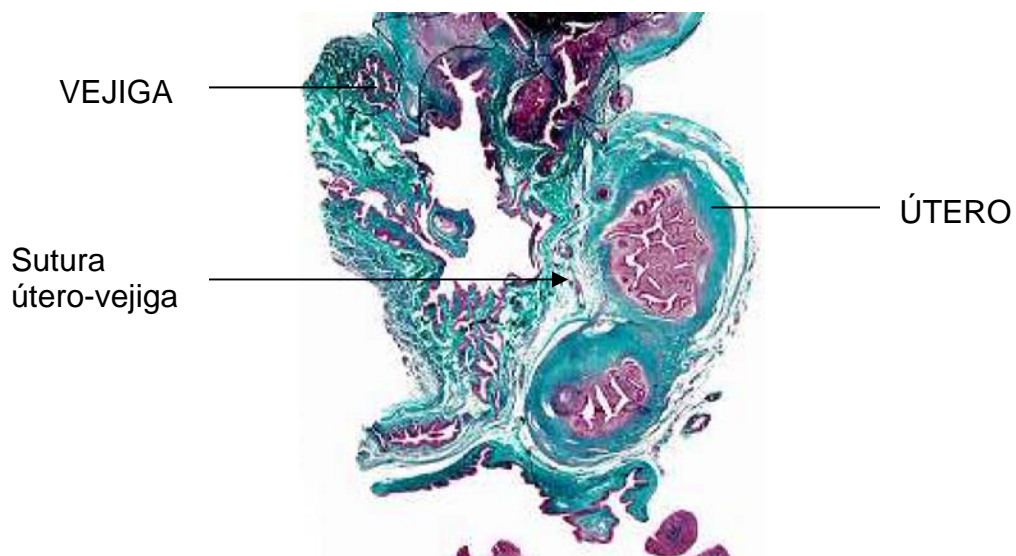
Figura 12 – Vejiga seccionada.



Figuras 13 y 14 – Técnica de cistotomía con aumento vesical mediante hysterocistorrafia.



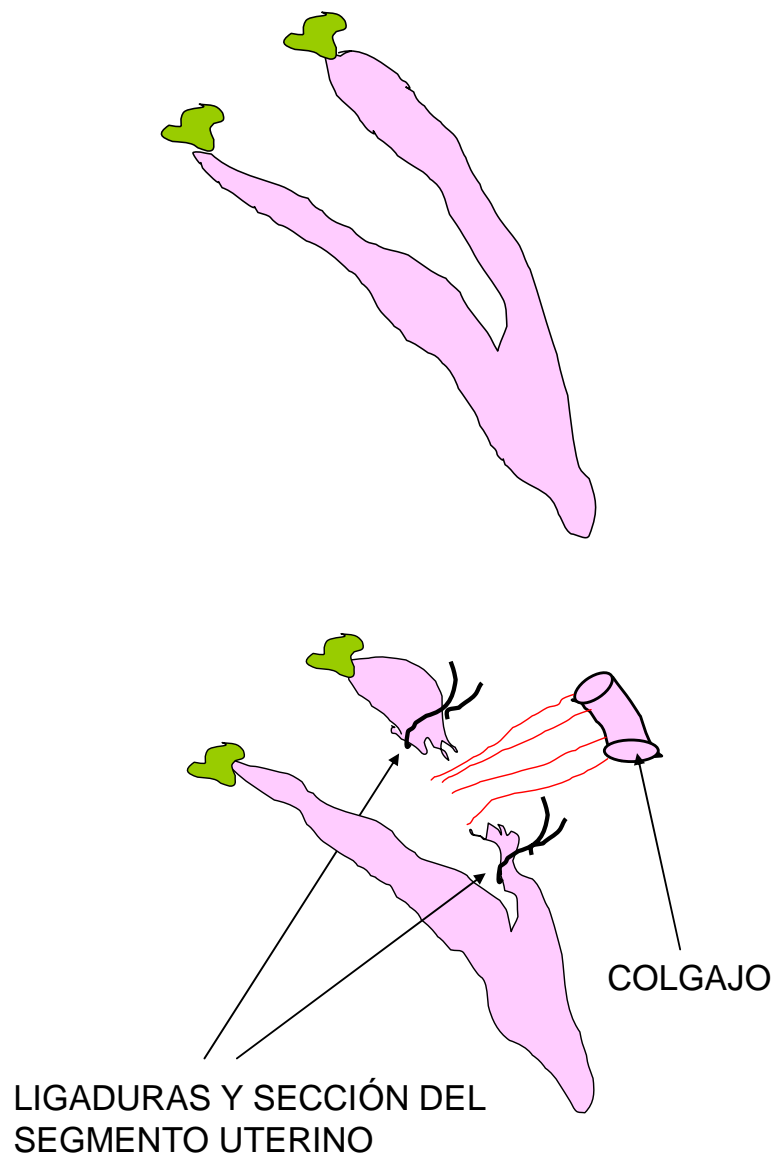
*Figura 15 - Técnica de cistotomía con aumento vesical mediante hysterocistorrafia.
Tinción de hematoxilina-eosina.*



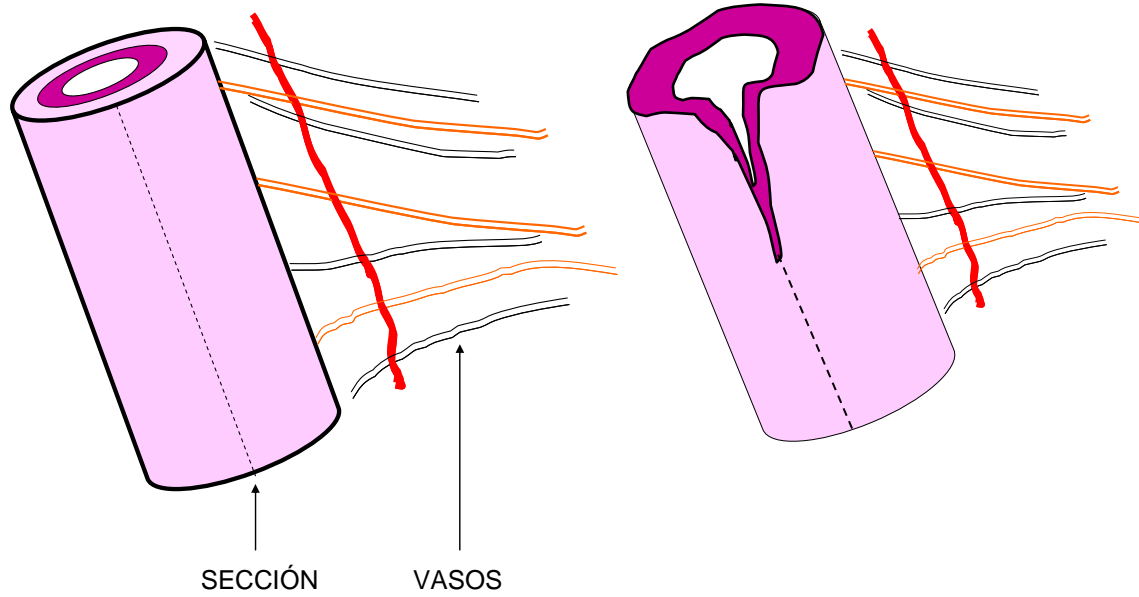
*Figura 16 - Técnica de cistotomía con aumento vesical mediante hysterocistorrafia.
Tinción de tricrómico de Masson.*

Preparación de un colgajo uterino vascularizado

Se seccionó un fragmento del cuerno uterino derecho de aproximadamente 0,5 cm, por su zona media, pero sin dañar los vasos sanguíneos de su borde vascular. Se procedió a la destubularización del fragmento uterino mediante incisión longitudinal por su borde avascular. Se obtuvo así un colgajo laminar de dimensiones aproximadas de 0,5 x 0,5 cm.



Figuras 17 y 18 – Sección del segmento uterino.



Figuras 19 y 20 – Destubularización del segmento uterino.

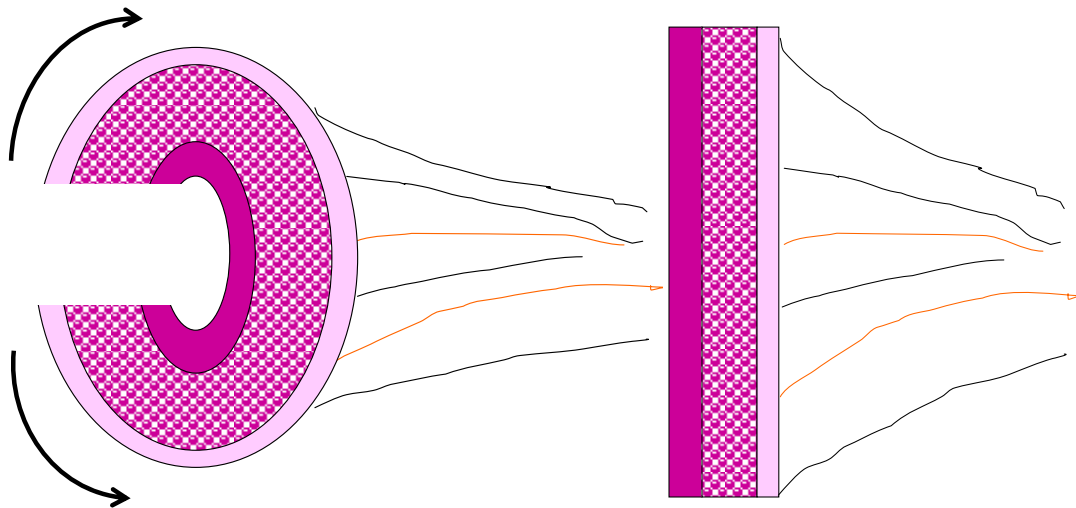
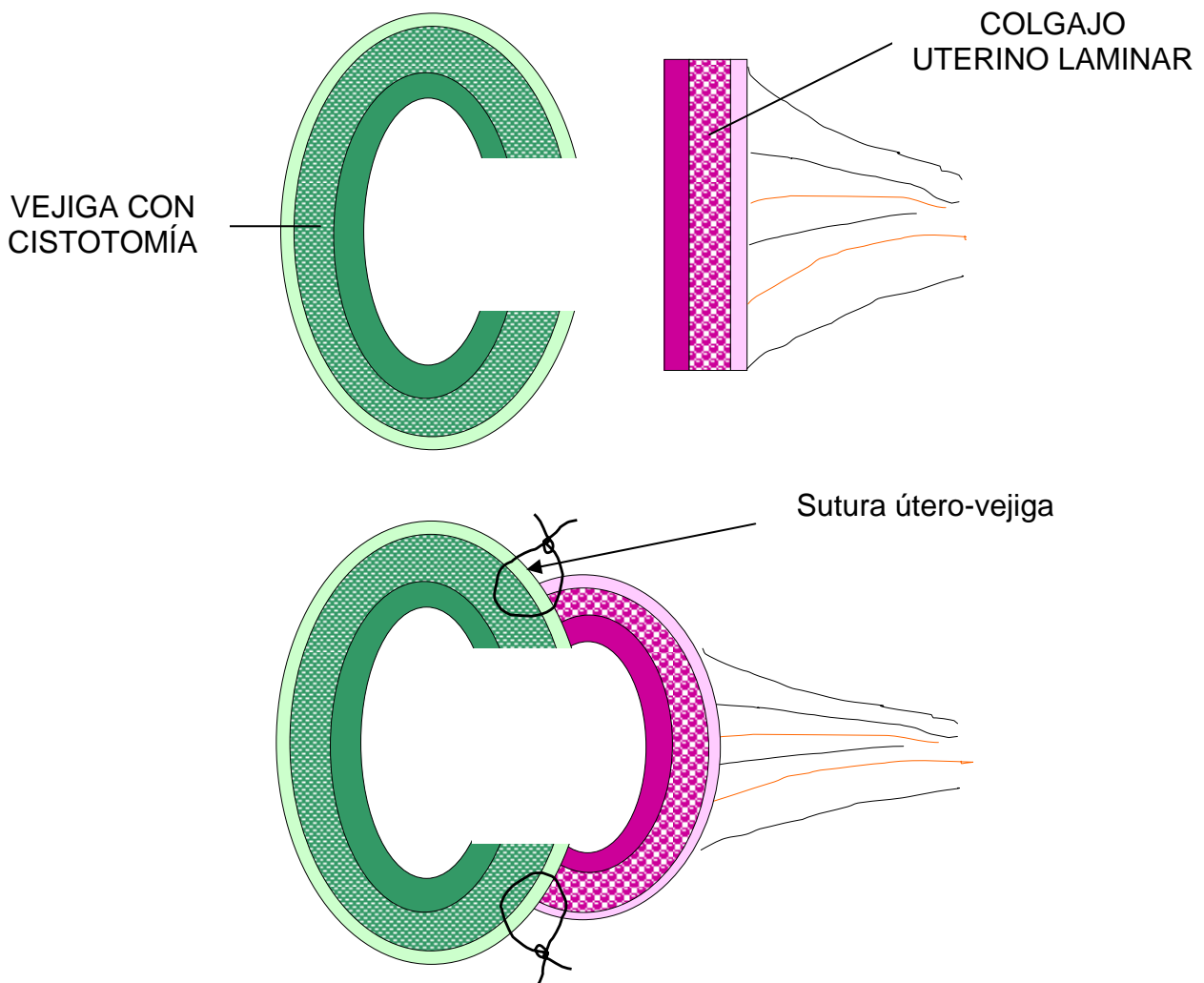


Figura 21 – Segmento uterino seccionado por su borde avascular.

Figura 22 – Colgajo uterino laminar.

Técnica 3.- CISTOTOMÍA Y AUMENTO VESICAL MEDIANTE HISTEROCISTORRAFIA CON COLGAJO UTERINO DESTUBULARIZADO

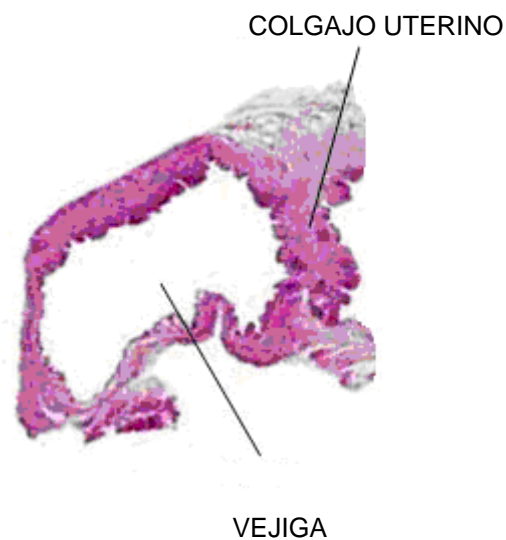
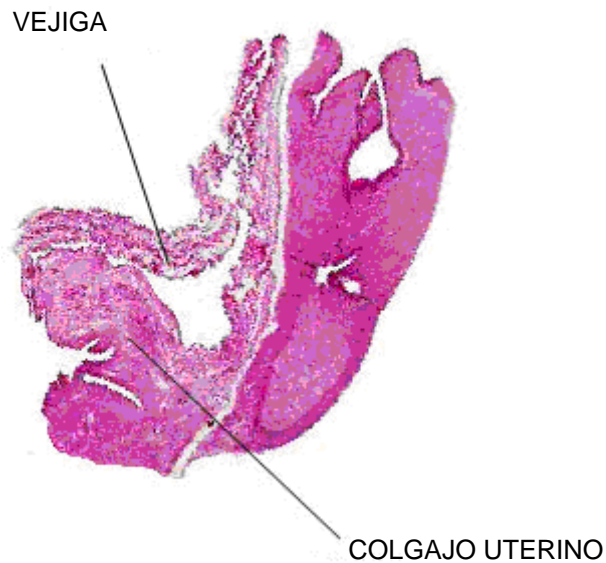
Después de la cistotomía se reparó el defecto vesical realizado con el colgajo uterino. Se suturó el colgajo a los bordes de la incisión en la vejiga, con una sutura continua con Monosyn® Braun 6/0, de forma que la serosa uterina quedó suturada a la serosa vesical, con cuidado de no perforar la mucosa. El endometrio quedó en contacto con la orina. Se comprobó la impermeabilidad de la anastomosis.



Figuras 23 y 24 – Cistotomía y aumento vesical mediante histerocistorrafia con colgajo uterino destubularizado.

Técnica 4.- CISTOTOMÍA Y AUMENTO VESICAL MEDIANTE HISTEROCISTORRAFIA CON COLGAJO UTERINO DESTUBULARIZADO EN ANIMALES VIEJOS

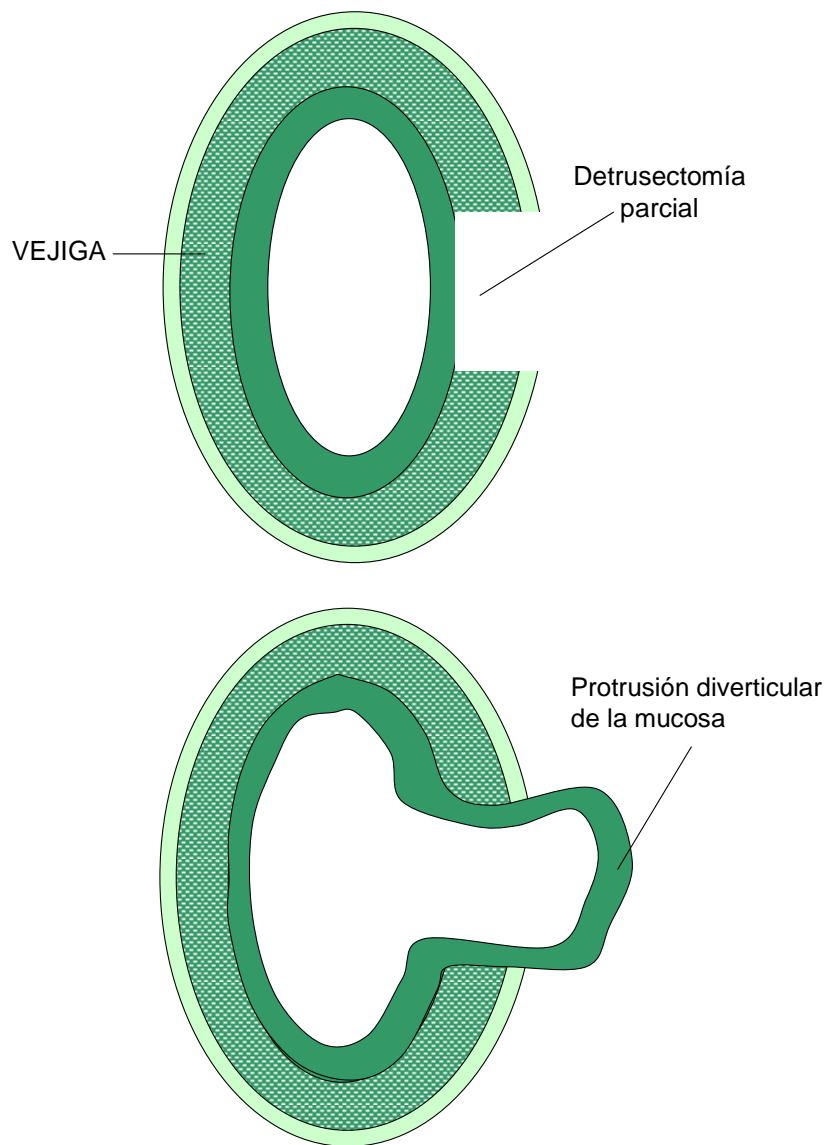
Se realizó el procedimiento anteriormente descrito para la Técnica 3, utilizando hembras de 24 meses.



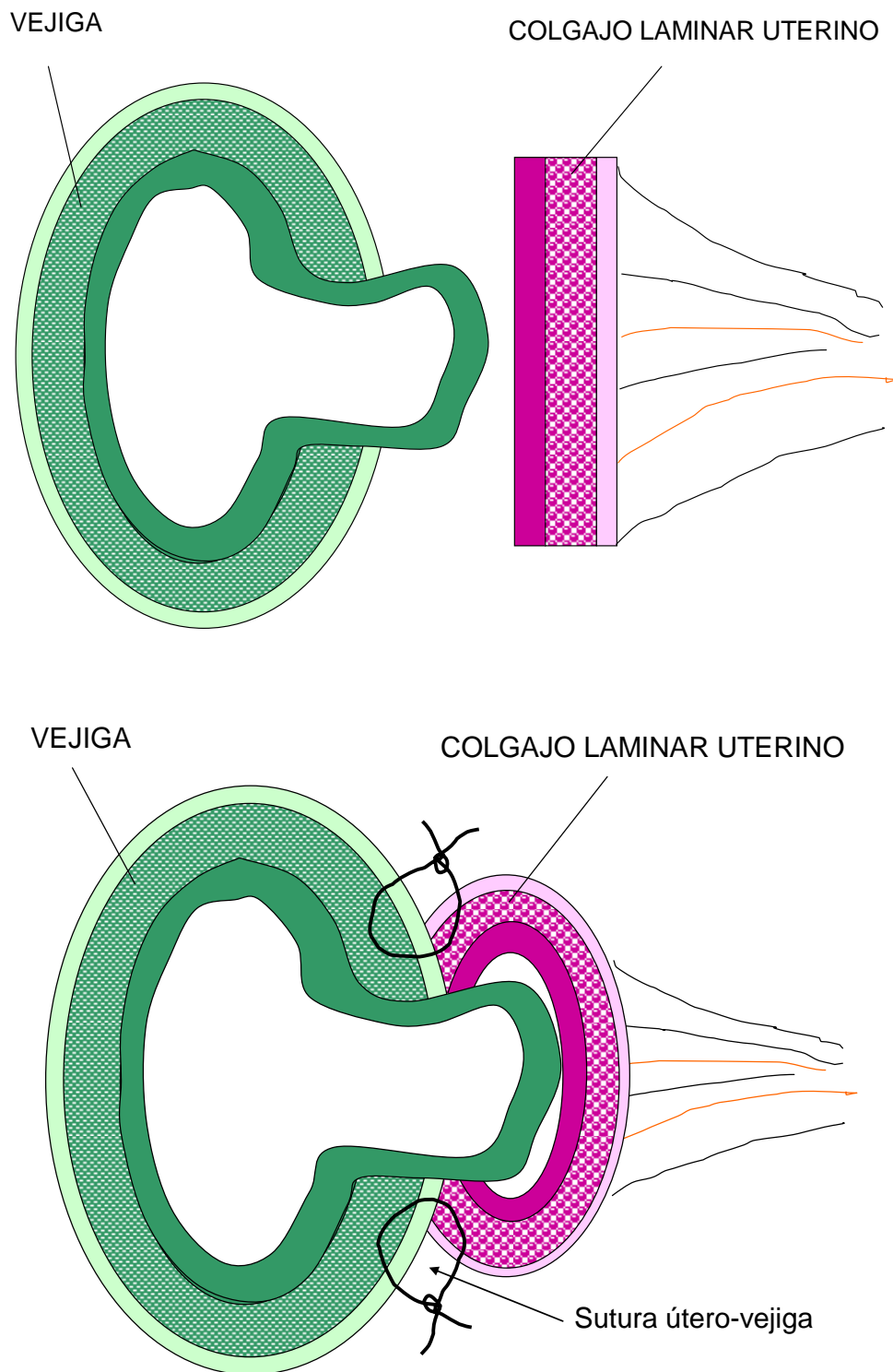
Figuras 25 y 26 – Cistotomía y aumento vesical mediante histerocistorrafia con colgajo uterino destubularizado en animales viejos. Tinción de hematoxilina-eosina.

Técnica 5.- AUTOAUMENTO VESICAL Y REFORZAMIENTO MEDIANTE HISTEROCISTORRAFIA CON COLGAJO UTERINO DESTUBULARIZADO

Con la vejiga inyectada de suero salino y mediante cuidadosa disección se realizó una detrussectomía parcial anteroposterior conservando intacta la mucosa vesical que deberá protruir a través de la ventana abierta en el detrusor, a modo de un pseudodivertículo. Se superpone sobre dicho pseudodivertículo el colgajo uterino, mediante sutura continua con Monosyn® Braun 6/0, de forma que el endometrio del colgajo queda en contacto con la parte más externa de la mucosa del pseudodivertículo.



Figuras 27 y 28 – Detrussectomía parcial de la vejiga.



Figuras 29 y 30 – Autoaumento vesical y reforzamiento mediante hysterocistorrafia con colgajo uterino destubularizado.

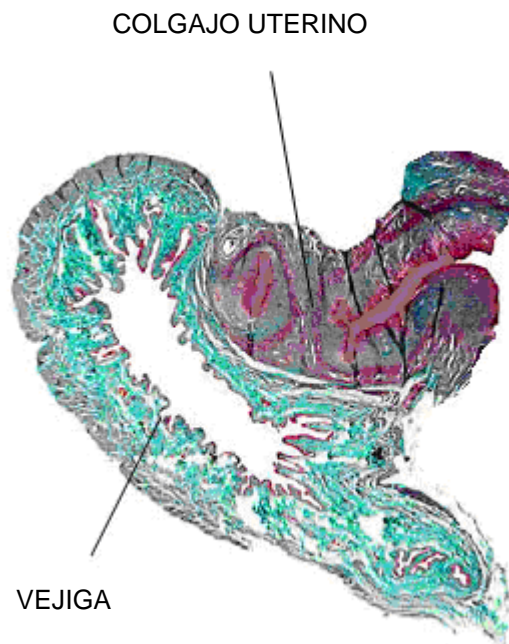


Figura 31 – Autoaumento vesical y reforzamiento mediante histerocistorrafia con colgajo uterino destubularizado. Tinción de tricrómico de Masson.

Se procede al cierre de las laparotomías por planos con sutura continua para las capas muscular y subcutánea y puntos simples para la piel con Dafilon[®] Braun USP 4/0.

6.2.6 CONTROL DEL DESPERTAR

Se introdujo cada animal en jaulas de recuperación individuales, a una temperatura y humedad estándar. Se estimó el tiempo que tardaba cada uno hasta la completa recuperación anestésica, desde la inyección de Atipamezol[®], considerando como tal la aparición de movimientos activos sin estimulación externa.

Control de ingesta de alimento, agua, defecación y micción

Se realizó mediante observación directa.

Otros controles

- Existencia o ausencia de hemorragia postoperatoria durante las primeras 24 horas.
- Hematuria.

Una vez transcurridas 24 horas se reintrodujeron en las jaulas correspondientes con los demás animales del mismo subgrupo, y se mantuvieron en las condiciones ambientales y alimentación estándar.

6.2.7. CONTROL POSTQUIRÚRGICO

Durante los **7 días posteriores a la intervención** se controlaron los siguientes parámetros:

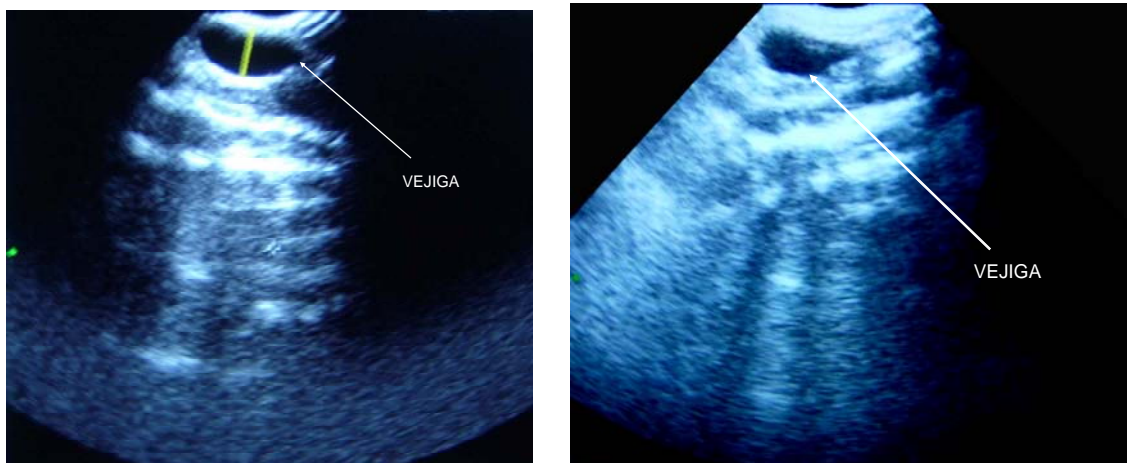
- Control del estado general, actitud, estado de vigilia y actividad de cada animal.
- Aspecto de la herida quirúrgica: signos de infección, celulitis, supuración o seromas.
- Presencia de hematuria e infección urinaria, utilizando una tira de urianálisis.

Control ecográfico

A las 2 semanas post-intervención se pesaron los animales y se sedaron en función de su peso utilizando la mitad de la dosis del cóctel anestésico empleada para la cirugía.

Se hizo una evaluación ecográfica de la vejiga y del útero. Se buscó especialmente la presencia de líquido libre en el abdomen, así como el engrosamiento del útero y vejiga, dilatación de vías urinarias altas y presencia de cálculos urinarios.

Se aprovechó la sedación para retirar los puntos de la sutura cutánea.



Figuras 32 y 33 – Imagen ecográfica de la vejiga.

Control de los animales hasta la toma de muestras

Diariamente se observaron los animales de forma individual prestando especial atención a su aspecto físico y conducta.

6.2.8. EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS

Transcurridos 8, 16 ó 24 semanas, las ratas se pesaron nuevamente y se sometieron a anestesia general con el cóctel anestésico, a las mismas dosis que las utilizadas para la realización del procedimiento quirúrgico.

Técnicas analíticas

Se realizó una extracción de **sangre** de la vena de la cola y se depositó en un tubo con EDTA tripotásico como anticoagulante para la determinación de la fórmula y recuento sanguíneos y en tubo con heparina-litio para la obtención de plasma para realizar las determinaciones bioquímicas. Los valores obtenidos se compararon con los valores normales aportados por la literatura.

Para la realización de la fórmula sanguínea (porcentaje de neutrófilos) se realizó una tinción panóptica de May Grunwald-Giemsa. La fórmula se visualizó en un microscopio Olympus BH2.

Las pruebas bioquímicas se realizaron utilizando un analizador Cobas Integra 400 plus (Roche Diagnostics) y mediante “kits” comerciales específicos:

- Glucosa, por un método enzimático de referencia con hexoquinasa ⁹² y con un coeficiente de variación inferior al 2% y linealidad de la prueba de 2-720 mg/dl.
- Urea, por un test cinético con ureasa y glutamato deshidrogenasa ⁹³ y con un coeficiente de variación inferior al 5% y linealidad de la prueba de 3-240 mg/dl.
- Creatinina, por una reacción cinética, según el método Jaffé amortiguada sin desproteinización ⁹⁴ y con un coeficiente de variación inferior al 3,5% y linealidad de la prueba de 0,4-15,0 mg/dl.
- Alanina aminotransferasa (ALT), según las recomendaciones de la IFCC sin activación con piridoxal fosfato ⁹⁵ y con un coeficiente de variación inferior a 2,6% y con una linealidad de 7 a 700 U/l.

- Aspartato aminotransferasa (AST), según las normas recomendadas por la *International Federation of Clinical Chemistry* (IFCC) sin activación con piridoxal fosfato ⁹⁶. Con un coeficiente de variación inferior a 2,5% y linealidad de la prueba de 5-700 U/l.
- Proteínas plasmáticas totales, por un test calorimétrico ⁹⁷. En solución alcalina el cobre bivalente reacciona con el enlace peptídico de las proteínas formando el complejo biuret purpúreo. Con un coeficiente de variación inferior al 2,5% y linealidad de la prueba de 0,2-12 g/dl.
- Sodio, Potasio y Cloro se determinan con electrodos selectivos de iones ⁹⁸ que emplean muestras diluidas automáticamente. Con un coeficiente de variación inferior a 1%, 0,83% y 1,2% para sodio, potasio y cloro respectivamente y siendo la linealidad de 20-250 mmol/l, 0,2-30 mmol/l y de 20-250 mmol/l.

Se tomaron muestras de **orina** mediante punción y aspiración de vejiga para su posterior análisis.

Se midieron la glucosa, leucocitos y presencia de sangre en la orina con tiras reactivas para orina.

La densidad específica se midió con el refractómetro.

Se centrifugó la orina y se valoró el sedimento mediante observación directa con el microscopio óptico

Los valores obtenidos se compararon con los valores normales aportados por la literatura.

Se compararon estadísticamente los valores obtenidos del urianálisis y analíticas sanguíneas entre los diferentes grupos y subgrupos.

Se utilizó tiopental sódico como eutanásico.

Evaluación de la necropsia

Para la toma de muestras, inspección y valoración del abdomen post-mortem se seccionó la pared abdominal con una incisión subcostal en V invertida, que permitía visualizar toda la cavidad peritoneal, y se hizo una evaluación macroscópica de los órganos.

Se tomaron muestras en bloque de la vejiga, uréteres, riñones, útero y ovarios.

Evaluación anatomopatológica

Métodos de estudio histológico general

Fijación de las piezas

Una vez extirpadas, las piezas se fijaron por inmersión en formol neutro tamponado al 4%, durante 72 horas.

Secciones

Se disecaron las vejigas y úteros suturados separándolos del resto de la pieza, y se cortaron secciones de 3 mm de espesor siguiendo el eje mayor e intentando incluir las zonas de anastomosis.

Técnicas histológicas

- 1º Se realizó lavado y deshidratación de las secciones fijadas realizando pases consecutivos en alcohol de concentraciones crecientes (70%, 96% y alcohol absoluto).
- 2º Inclusión en parafina, mediante un procesador de tejidos marca Autotechnicon Duo[®]. Una vez realizados los bloques de parafina, se obtuvieron secciones de 6 µm de espesor, con un microtomo marca Ernnt Leitz GMBH Typ 1212 (Wetzlar Germany[®]).

- 3° Las secciones se desparafinaron en xilol, se hidrataron en alcoholes de concentraciones decrecientes y se teñeron con hematoxilina-eosina y tricrómico de Masson, siguiendo los métodos histológicos habituales. Las preparaciones de hematoxilina-eosina recién teñidas se aclararon en agua destilada. Como método de montaje para todas las técnicas histológicas se utilizó la resina sintética DePex[®] (Probus, Badalona).

Métodos morfométricos

Las secciones fueron examinadas usando un microscopio óptico y se identificaron las áreas vesical y uterina, así como la zona de anastomosis entre ambas.

Técnicas fotográficas

Las imágenes panorámicas macro-microscópicas se obtuvieron con un escáner de preparaciones Kodak Professional 3570. Se escaneó la preparación completa y sobre la foto digital se seleccionaron los cortes histológicos panorámicos que incluían la zona de anastomosis histerovesical. Se obtuvieron fotos panorámicas de todos los casos, tanto de los teñidos con tricrómico de Masson, así como los cortes más demostrativos teñidos con hematoxilina-eosina. La imagen digital original se obtuvo a 300 puntos por pulgada (ppp) con unas dimensiones variables, que oscilaban entre 50 y 90 cm de ancho. Sobre estas imágenes se obtuvo su duplicado, el cual se redimensionó al tamaño de impresión.

Las imágenes microscópicas fueron capturadas con una cámara Leica DC200, almacenadas en formato TIFF y tratadas con el programa Adobe Photoshop 7.0. La composición de las planchas iconográficas se realizó con el programa Quark X Press 4.0.

La impresión se realizó en papel fotográfico de alta resolución Epson S042159.

6.2.9. MÉTODO PARA EL ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Hace referencia a los métodos de análisis de los datos obtenidos.

La valoración estadística de las **variables cuantitativas** (analíticas sanguíneas y valores cuantitativos del urianálisis: gravedad específica y pH) se realizó mediante el contraste no paramétrico de Kruskal-Wallis (para distribuciones que no siguen la ley normal y con menos de 30 elementos en la distribución). Se contrastaron entre sí la distribución de los datos de los 6 grupos (intervenciones y controles) (5 grados de libertad) de cada técnica diferente y de los 14 subgrupos de tiempo (13 grados de libertad).

El valor p se comparó con un error $\alpha = 0,05$. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

También se calculó la mediana, la media y su desviación estándar.

El análisis estadístico se realizó con el programa Statistix versión 7.0.

La valoración estadística de las **variables cualitativas** (post-mortem, anatomía patológica y valores cualitativos del urianálisis: presencia de leucocituria, proteinuria y hematuria) se realizó mediante el test exacto de Fisher (4 grados de libertad), que permite analizar si dos variables dicotómicas están asociadas cuando la muestra no cumple las condiciones necesarias para que la aplicación del test χ^2 sea adecuada.

El valor p se comparó con un error $\alpha = 0,05$. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Se utilizó el programa Stata/SE 10.1 para realizar esta parte del análisis estadístico.

Los datos obtenidos se representaron mediante tablas, gráficos.

6.2.10.MÉTODO INFORMÁTICO

Se han utilizado procedimientos informáticos a lo largo de todo el proceso de investigación, en particular en las siguientes tareas:

- Búsqueda y almacenamiento de información relevante.
- Edición y formateado de textos.
- Retoque fotográfico.
- Elaboración de gráficas y tablas.
- Análisis estadístico.

6.2.11.MÉTODO BIBLIOGRÁFICO

Se ordenó y numeró con signos arábigos según su orden de aparición en el texto.

La forma de la cita es la del Index Medicus.

- Para las **revistas** se citan: a) autor(es) con su(s) apellido(s) e inicial(es) de nombre(s) sin separarlos por puntos ni comas. Si hay más de un autor, entre ellos se pone una coma, pero no la conjunción y. Si hay más de seis autores, se ponen los 6 primeros y se añade et al. Tras el último autor se pone un punto. b) Título del artículo en su lengua original y con su grafía y acentos propios. Tras el título se pone un punto. c) Nombre indexado de la revista. Tras cada abreviatura del nombre de la revista no se pone punto, ni entre la última abreviatura y el apartado d, para facilitar la denominación del título abreviado de cada revista citada d) año; e) número de volumen. La separación entre este apartado y el f se hace con dos puntos: f) páginas primera y última, separadas por un guión.
- Para artículos de revistas **publicados electrónicamente** antes que en versión impresa: igual que para el apartado anterior hasta c, seguido de un punto. d) año y fecha; e) [Epub ahead of print]. Posteriormente, cuando se publica en formato impreso, la referencia se modifica apareciendo los datos de la edición impresa, seguida de la electrónica.

Se planteó una revisión de aquellos artículos más relevantes que aparecieron en la base de datos de MEDLINE en el período comprendido entre 1990 y 2009 relacionados con el tema.

- Para **libros**: a) autor del libro, seguido de un punto. b) título del libro, seguido de un punto. c) edición, si hay más de una; d) ciudad de la editorial: Editorial; e) año; f) tomo, si hay varios, y página, si se refiere a una cita concreta y no a todo el libro.
- Para **capítulos** de libro: a) autor del capítulo; b) título del capítulo; c) En: Autor del libro; d) título del libro; e) ciudad de la editorial: Editorial; f) año; g) tomo, si hay más de uno, y páginas inclusives.
- Para **tesis doctorales**: a) autor; b) título; c) ciudad: universidad o entidad; d) año; e) número total de páginas; f) Thesis Doctoralis o Dissertatio.
- Para **información alojada en Internet**: a) título de la página web. b) [citado, seguido de la fecha]. c) Disponible en: dirección web. d) Consultado el, seguido de la fecha.

7. RESULTADOS

Pesos

- Pesos medios de los animales en el momento de la cirugía: 253,57 (\pm 18,19)g.

- Pesos medios de los animales en el momento de la toma de muestras:

Para las muestras tomadas a los 2 meses: 385,92 (\pm 32,74) g.

Para las muestras tomadas a los 4 meses: 453,95 (\pm 28,67) g.

Para las muestras tomadas a los 6 meses: 535,24 (\pm 46,53) g.

Hay un incremento en el peso medio de todos los animales de cada técnica quirúrgica diferente desde la realización de la intervención hasta la toma de muestras.

- Pesos medios de las ratas viejas en el momento de la cirugía: 578,75 (\pm 37,29)g.
- Pesos medios de las ratas viejas en el momento de la toma de muestras: 583,94 (\pm 52,24) g.

Los pesos medios de todas las ratas viejas se han mantenido constantes desde la operación hasta la toma de muestras.

Duración de la Cirugía

- Duración media de cada intervención:

OS-HCRS: 15 (\pm 3) min.

CHCR: 21 (\pm 2) min.

CHCRC: 28 (\pm 3) min.

CHCRCV: 26 (\pm 3) min.

AAC: 30 (\pm 4) min.

Valoración del postoperatorio inmediato

- Mortalidad: 2 animales. Uno por sobredosificación anestésica y otro por hemorragia durante la manipulación de la vejiga.
- Tiempo medio hasta el despertar: 17 (\pm 5) min.
- Tiempo medio hasta la ingestión de agua: 133 (\pm 47) min.
- Tiempo medio hasta la ingestión de alimento: 194 (\pm 69) min.
- Tiempo medio hasta la primera micción: 9 (\pm 6) min.
- Tiempo medio hasta la primera defecación: 199 (\pm 85) min.

Valoración post quirúrgica durante los 7 primeros días

El aspecto, conducta y nivel de actividad de los animales fue normal.

No hubo manifestaciones patológicas apreciables en la herida quirúrgica.

Exploración ecográfica a las 2 semanas

No se observó la presencia de ascitis, ni engrosamiento o acúmulo de líquido en el útero o la vejiga.

No se apreció la presencia de cálculos a ningún nivel del aparato urinario.

Seguimiento diario hasta la toma de muestras

El aspecto, conducta y nivel de actividad de los animales fue normal.

7.1 ANÁLISIS BIOQUÍMICO

7.1.1. GLUCOSA

Valores de referencia: 50-135 mg/dl ^{4, 99, 100, 101}

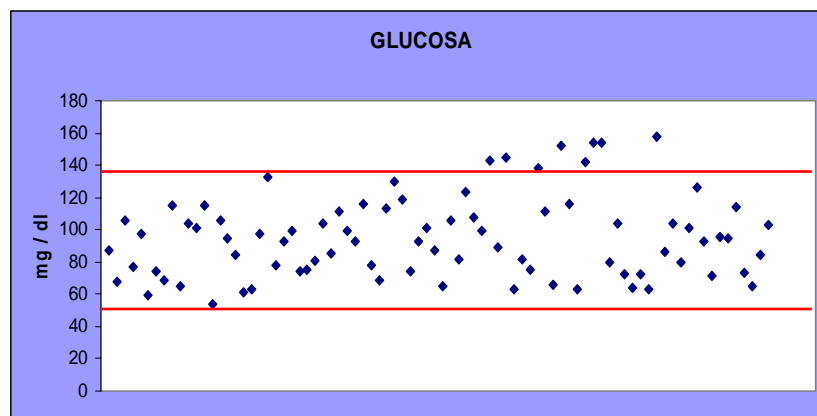


Gráfico 1 - Dispersión de la glucosa.

Técnica o grupo	Mediana	Media	Desviación estándar
Control	82,00	85,17	18,86
OS-HCRS	94,00	89,83	23,24
CHCR	93,00	94,56	18,10
CHCRC	102,50	101,44	30,20
CHCRCV	95,00	104,42	37,64
AAC	94,00	91,75	18,11
Total	93,00	95,02	25,40

Tabla 1 - Media, mediana y distribución estándar de la glucosa en cada técnica.

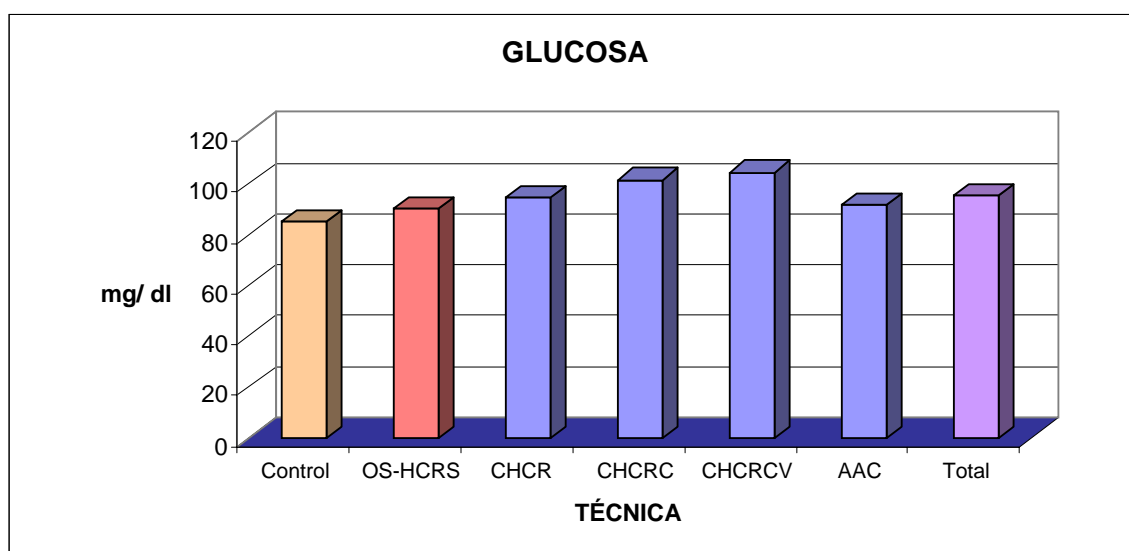


Gráfico 2 - Media de la glucosa en cada técnica quirúrgica.

Subgrupo	Mediana	Media	Desviación estándar
Control/ 2m*	82,00	82,33	17,75
Control / 6m*	87,50	88,00	21,17
OS-HCRS / 2m*	89,50	85,83	24,39
OS-HCRS / 6m*	95,00	93,83	23,55
CHCR / 2m*	83,00	88,33	15,54
CHCR / 4m*	96,00	94,67	18,70
CHCR / 6m*	97,00	100,67	20,75
CHCRC / 2m*	102,50	97,17	20,64
CHCRC / 4m*	85,50	99,50	35,53
CHCRC / 6m*	113,50	107,67	36,60
CHCRCV / 2m*	123,00	117,67	37,21
CHCRCV / 6m*	79,00	91,17	36,21
AAC / 2m*	94,50	94,50	18,98
AAC / 6m*	89,50	89,00	18,51
Total	93,00	95,02	25,40

Tabla 2 - Media, mediana y distribución estándar de la glucosa en cada subgrupo. (m*: mes).

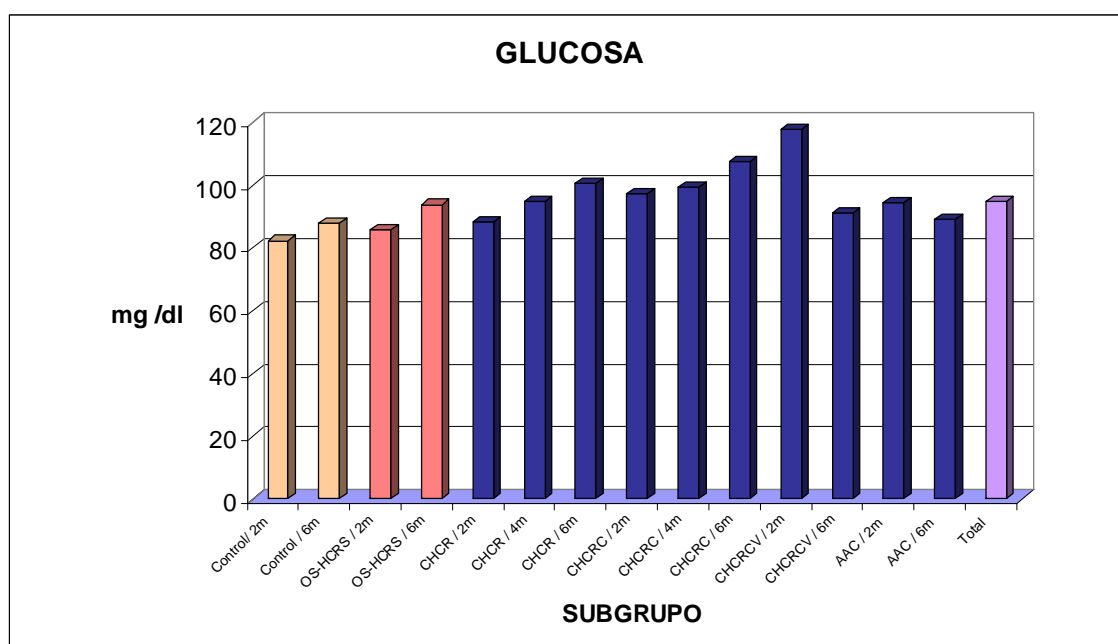


Gráfico 3 - Media de la glucosa en cada subgrupo.

Valor de p mediante el test de Kruskal-Wallis en función de la técnica: $0,6957 > 0,05$ y del subgrupo: $0,8889 > 0,05$.

La distribución de la glucosa no difiere significativamente para todas las técnicas y subgrupos.

7.1.2. UREA

Valores de referencia: 15-29,3 mg/dl ^{4, 99, 100, 101}

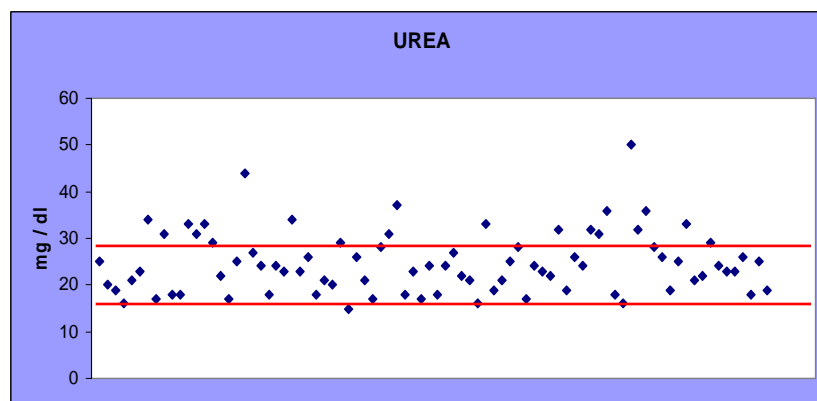


Gráfico 4 - Dispersión de la urea.

Técnica o grupo	Mediana	Media	Desviación estándar
Control	20,50	22,92	6,42
OS-HCRS	24,50	26,42	7,29
CHCR	23,00	23,78	6,20
CHCRC	22,50	23,17	4,78
CHCRCV	29,50	29,00	9,47
AAC	23,50	24,00	4,13
Total	24,00	24,68	6,60

Tabla 3 - Media, mediana y distribución estándar de la urea en cada técnica.

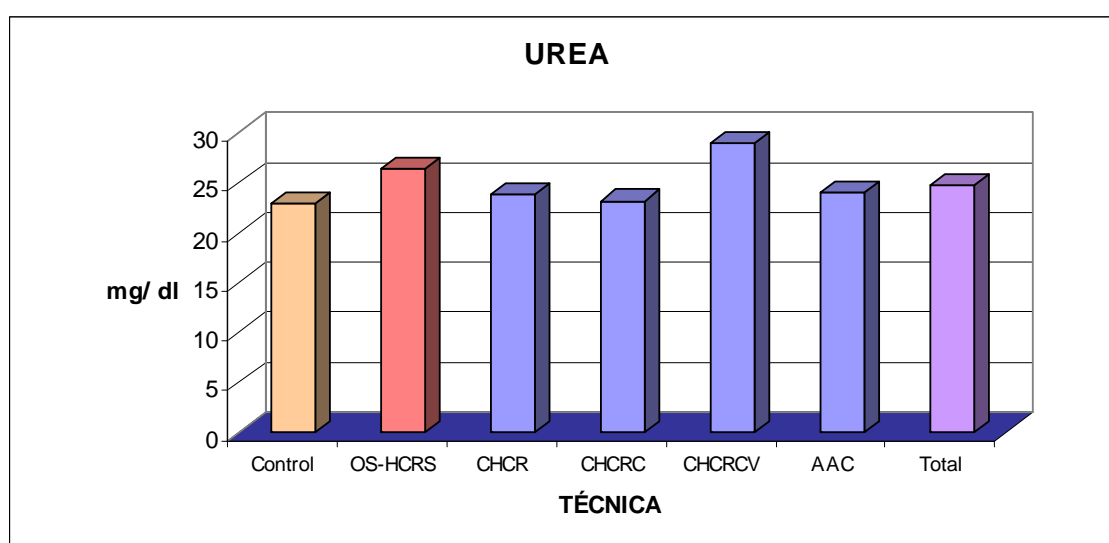


Gráfico 5 - Media de la urea en cada técnica quirúrgica.

Subgrupo	Mediana	Media	Desviación estándar
Control / 2m*	20,50	20,67	3,14
Control / 4m*	24,50	25,16	8,28
OS-HCRS / 2m*	27,00	26,17	6,01
OS-HCRS / 6m*	24,00	26,67	8,98
CHCR / 2m*	22,00	23,67	5,75
CHCR / 4m*	23,50	22,67	5,89
CHCR / 6m*	23,50	25,00	7,72
CHCRC / 2m*	21,50	21,33	3,98
CHCRC / 4m*	23,00	23,83	6,01
CHCRC / 6m*	23,50	24,33	4,41
CHCRCV / 2m*	27,50	26,17	8,11
CHCRCV / 6m*	30,00	31,83	10,59
AAC / 2m*	24,50	25,67	4,55
AAC / 6m*	23,00	22,33	3,20
Total	24,00	24,68	6,60

Tabla 4 - Media, mediana y distribución estándar de la urea en cada subgrupo. (m*: mes).

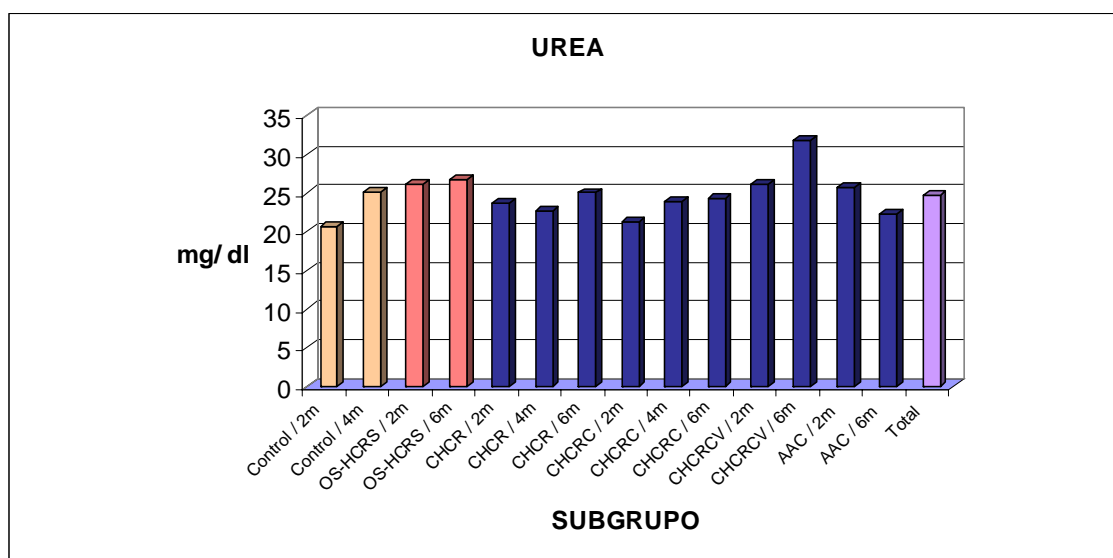


Gráfico 6 - Media de la urea en cada subgrupo.

Valor de p mediante el test de Kruskal-Wallis en función de la técnica: $0,3261 > 0,05$ y del subgrupo: $0,6636 > 0,05$.

La distribución de la urea no difiere significativamente para todas las técnicas y subgrupos.

7.1.3. CREATININA

Valores de referencia: 0,2-0,8 mg/dl ^{4, 99, 100, 101}

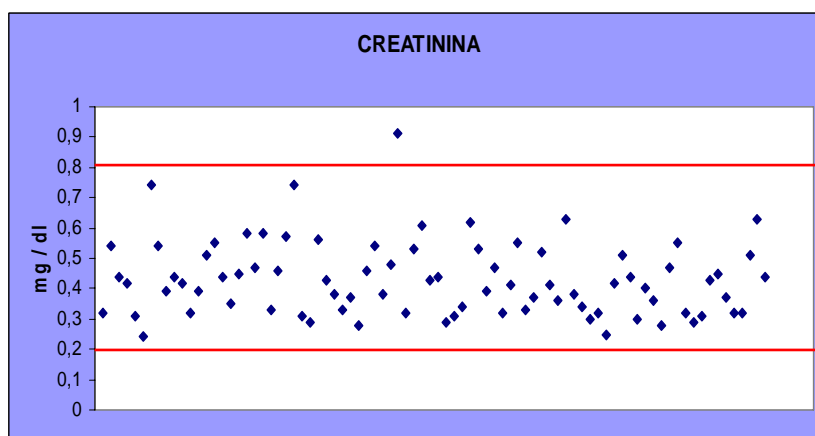


Gráfico 7 - Dispersión de la creatinina.

Técnica o grupo	Mediana	Media	Desviación estándar
Control	0,42	0,43	0,13
OS-HCRS	0,46	0,47	0,09
CHCR	0,43	0,46	0,17
CHCRC	0,40	0,43	0,11
CHCRCV	0,35	0,37	0,08
AAC	0,40	0,41	0,11
Total	0,42	0,43	0,12

Tabla 5 - Media, mediana y distribución estándar de la creatinina en cada técnica.

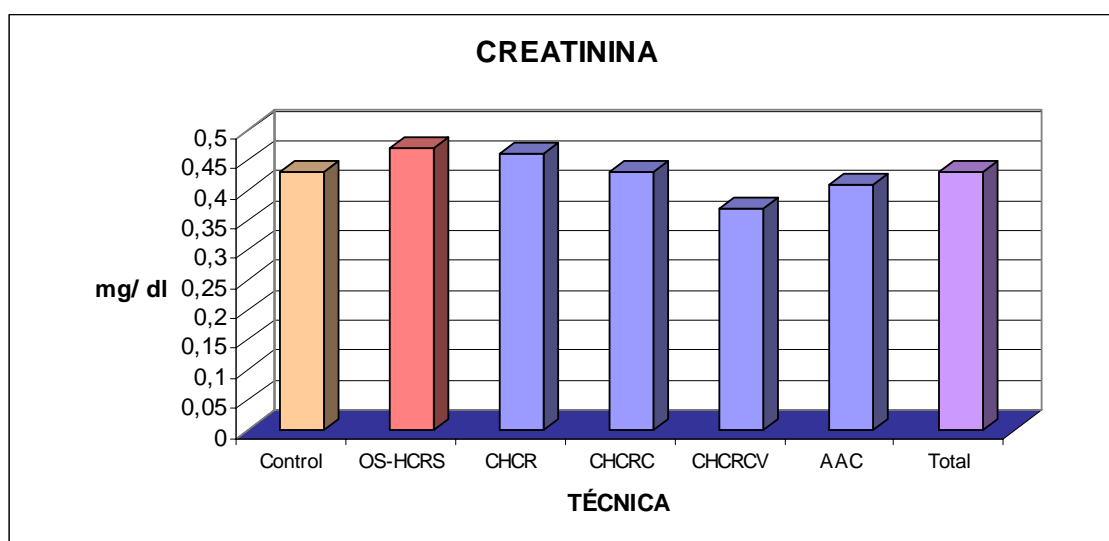


Gráfico 8 - Media de la creatinina en cada técnica quirúrgica.

Subgrupo	Mediana	Media	Desviación estándar
Control / 2m*	0,37	0,38	0,11
Control / 4m*	0,43	0,47	0,15
OS-HCRS / 2*m	0,44	0,45	0,07
OS-HCRS / 6m*	0,52	0,50	0,10
CHCR / 2m*	0,40	0,45	0,17
CHCR / 4m*	0,37	0,39	0,09
CHCR / 6m*	0,50	0,55	0,20
CHCRC / 2m*	0,39	0,42	0,13
CHCRC / 4m*	0,40	0,41	0,09
CHCRC / 6m*	0,39	0,45	0,11
CHCRCV / 2m*	0,33	0,36	0,09
CHCRCV / 6m*	0,38	0,38	0,08
AAC / 2m*	0,37	0,39	0,10
AAC / 6m*	0,40	0,43	0,12
Total	0,42	0,43	0,12

Tabla 6 - Media, mediana y distribución estándar de la creatinina en cada subgrupo.(m*: mes).

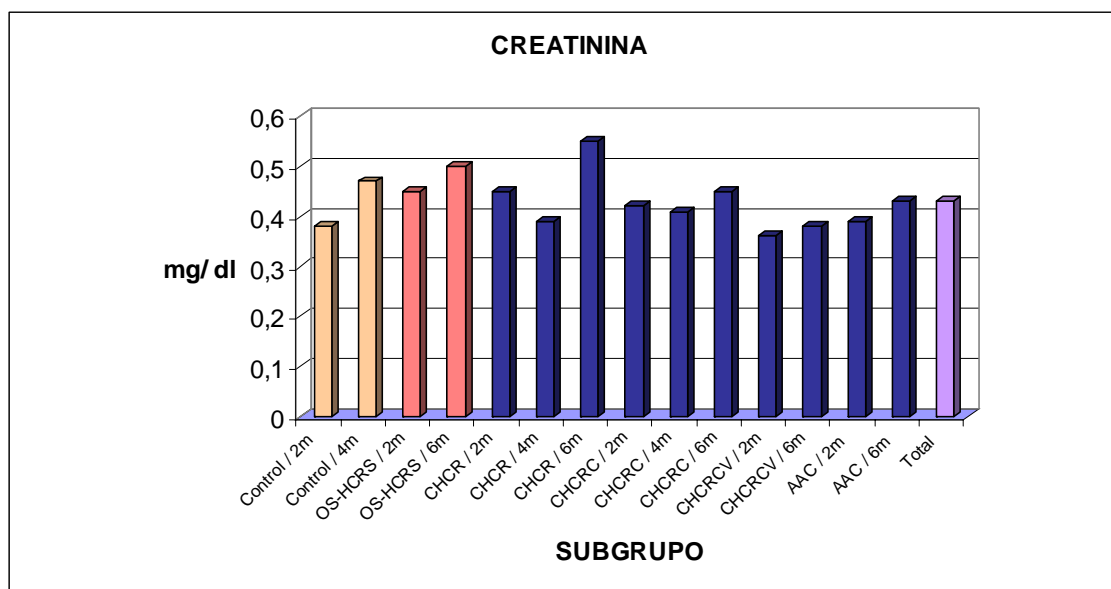


Gráfico 9 - Media de la creatinina en cada subgrupo.

Valor de p mediante el test de Kruskal-Wallis en función de la técnica: $0,1619 > 0,05$ y del subgrupo: $0,4035 > 0,05$.

La distribución de la creatinina no difiere significativamente para todas las técnicas y subgrupos.

7.1.4. ALT

Valores de referencia: 52-144 U.I./l^{4, 99, 100, 101}

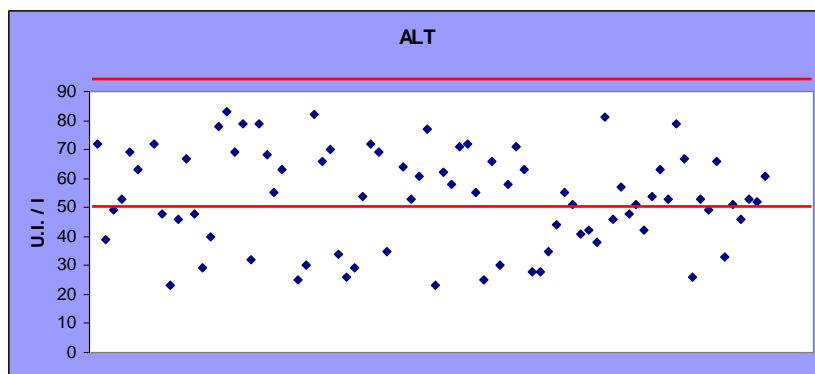


Gráfico 10 - Dispersión de la ALT.

Técnica o grupo	Mediana	Media	Desviación estándar
Control	58,00	76,75	78,03
OS-HCRS	65,50	60,25	19,17
CHCR	62,50	84,83	94,95
CHCRC	55,00	49,72	17,31
CHCRCV	49,50	51,33	11,90
AAC	52,50	53,00	14,47
Total	54,00	63,31	54,90

Tabla 7 - Media, mediana y distribución estándar de la ALT en cada técnica.

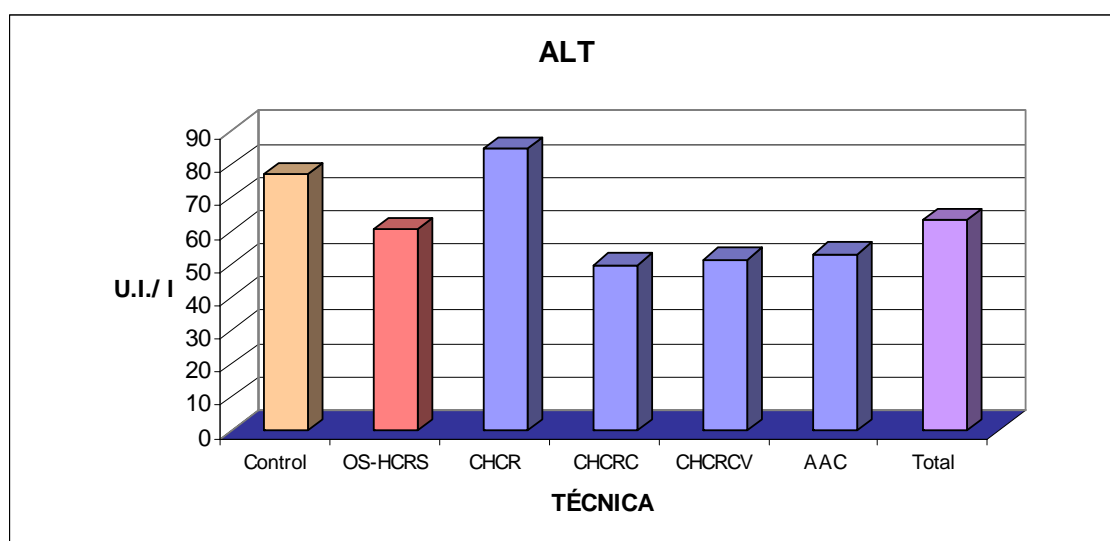


Gráfico 11 - Media de la ALT en cada técnica quirúrgica.

Subgrupo	Mediana	Media	Desviación estándar
Control / 2m*	58,00	57,50	12,71
Control / 4m*	57,50	96,00	111,11
OS-HCRS / 2m*	58,50	57,83	21,96
OS-HCRS / 6m*	65,50	62,67	17,67
CHCR / 2m*	68,00	98,83	110,72
CHCR / 4m*	44,00	47,33	20,45
CHCR / 6m*	62,50	108,33	124,07
CHCRC / 2m*	60,00	56,83	17,93
CHCRC / 4m*	60,50	52,17	19,63
CHCRC / 6m*	39,50	40,17	11,62
CHCRCV / 2m*	44,00	50,83	16,19
CHCRCV / 6m*	52,00	51,83	6,97
AAC / 2m*	59,50	56,67	18,47
AAC / 6m*	51,50	49,33	9,35
Total	54,00	63,31	54,90

Tabla 8 - Media, mediana y distribución estándar de la ALT en cada subgrupo. (m*: mes).

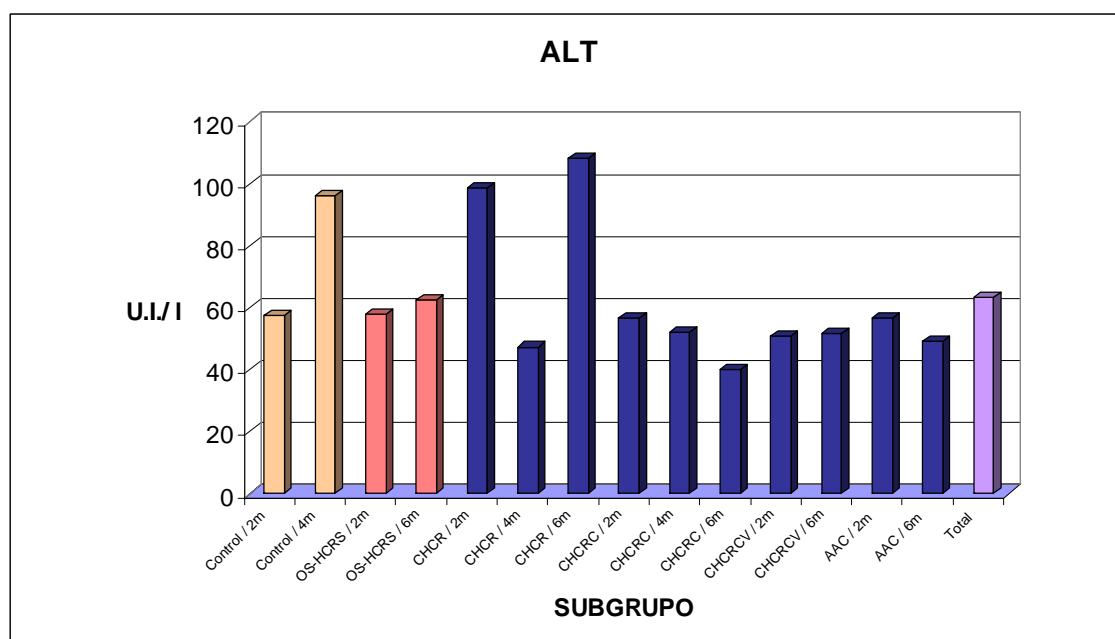


Gráfico 12 - Media de la ALT en cada subgrupo.

Valor de p mediante el test de Kruskal-Wallis en función de la técnica: $0,5576 > 0,05$ y del subgrupo: $0,6442 > 0,05$.

La distribución de la ALT no difiere significativamente para todas las técnicas y subgrupos.

7.1.5. AST

Valores de referencia: 54-192 U.I./l^{4, 99, 100, 101}

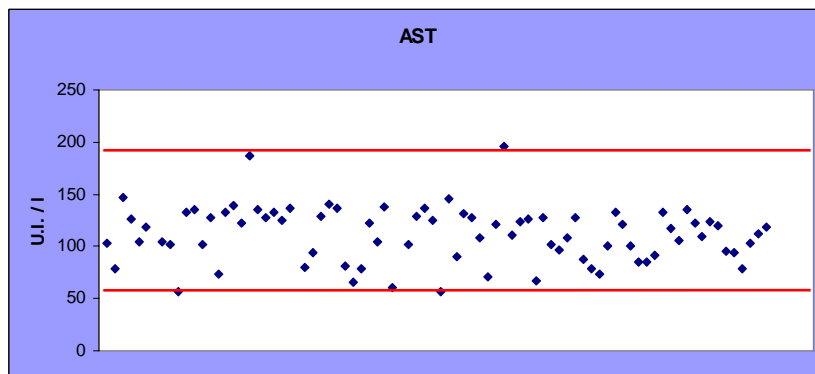


Gráfico 13 - Dispersión de la AST.

Técnica o grupo	Mediana	Media	Desviación estándar
Control	111,50	133,83	86,53
OS-HCRS	130,50	128,50	25,97
CHCR	124,00	142,00	103,82
CHCRC	116,00	113,22	31,89
CHCRCV	95,50	100,42	20,82
AAC	111,00	109,92	15,54
Total	119,00	122,21	61,69

Tabla 9 - Media, mediana y distribución estándar de la AST en cada técnica.

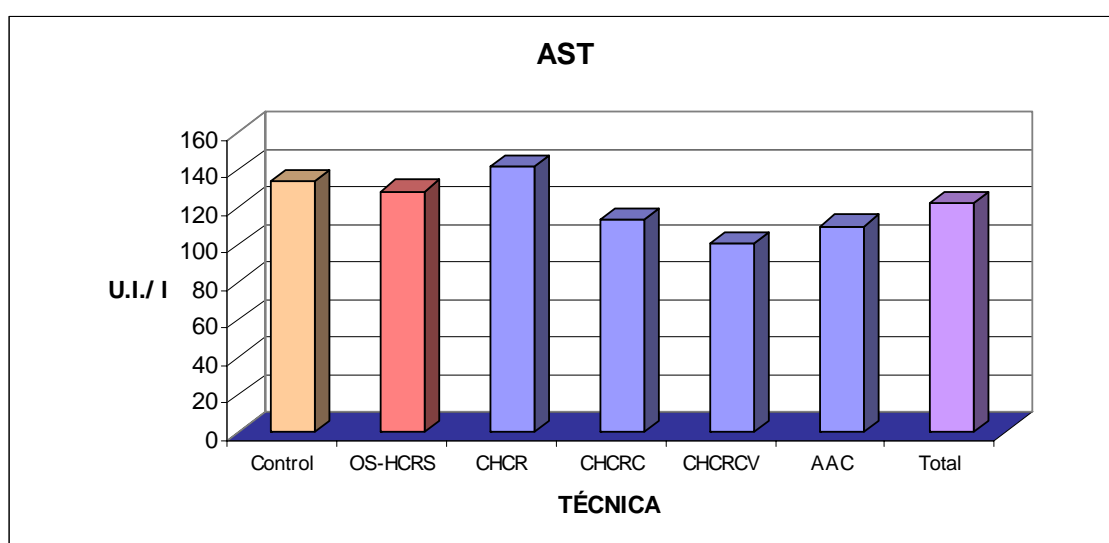


Gráfico 14 - Media de la AST en cada técnica quirúrgica.

Subgrupo	Mediana	Media	Desviación estándar
Control / 2m*	111,50	113,00	23,23
Control / 4m*	118,50	154,66	122,03
OS-HCRS / 2m*	125,00	116,33	24,32
OS-HCRS / 6m*	134,00	140,67	23,17
CHCR / 2m*	132,50	162,67	117,32
CHCR / 4m*	92,50	98,33	28,19
CHCR / 6m*	127,00	165,00	136,57
CHCRC / 2m*	117,50	110,00	32,50
CHCRC / 4m*	122,50	124,83	40,42
CHCRC / 6m*	105,00	104,83	22,53
CHCRCV / 2m*	100,00	99,00	23,89
CHCRCV / 6m*	95,50	101,83	19,44
AAC / 2m*	121,00	119,50	10,39
AAC / 6m*	99,00	100,33	14,25
Total	119,00	122,21	61,69

Tabla 10 - Media, mediana y distribución estándar de la AST en cada subgrupo. (m*: mes).

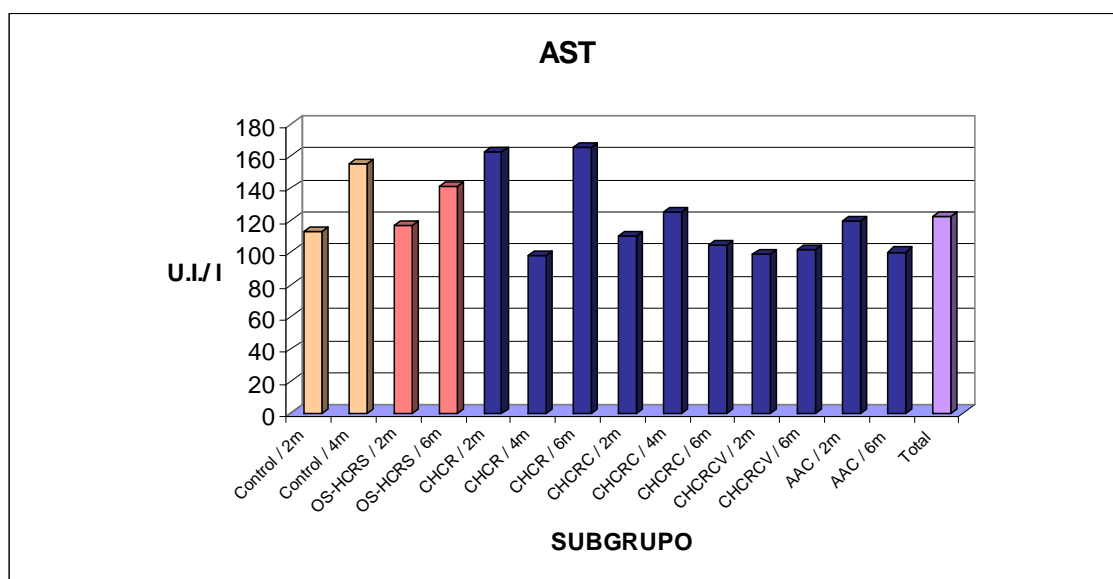


Gráfico 15 - Media de la AST en cada subgrupo.

Valor de p mediante el test de Kruskal-Wallis en función de la técnica: $0,1284 > 0,05$ y del subgrupo: $0,2278 > 0,05$.

La distribución de la AST no difiere significativamente para todas las técnicas y subgrupos.

7.1.6. PROTEÍNAS PLASMÁTICAS TOTALES

Valores de referencia: 5.6-7.6 g/dl ^{4, 99, 100, 101}

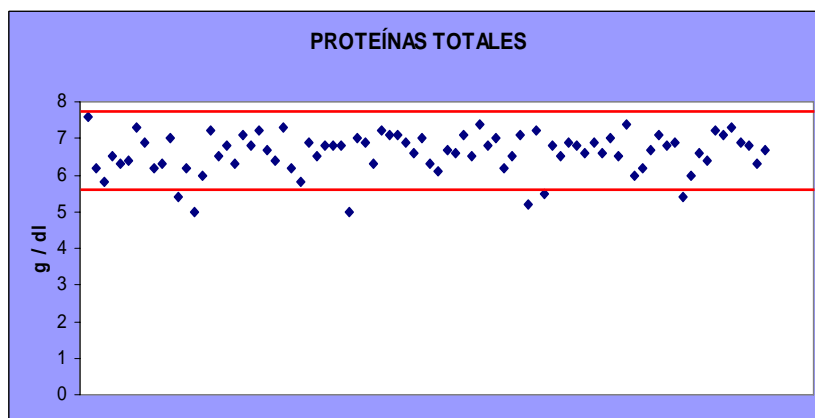


Gráfico 16 - Dispersión de las proteínas plasmáticas totales.

Técnicas o grupos	Mediana	Media	Desviación estándar
Control	6,35	6,49	0,62
OS-HCRS	6,60	6,52	0,62
CHCR	6,85	6,68	0,56
CHCRC	6,65	6,58	0,57
CHCRCV	6,75	6,72	0,38
AAC	6,75	6,63	0,54
Total	6,70	6,61	0,55

Tabla 11 - Media, mediana y distribución estándar de las proteínas plasmáticas totales en cada técnica quirúrgica.

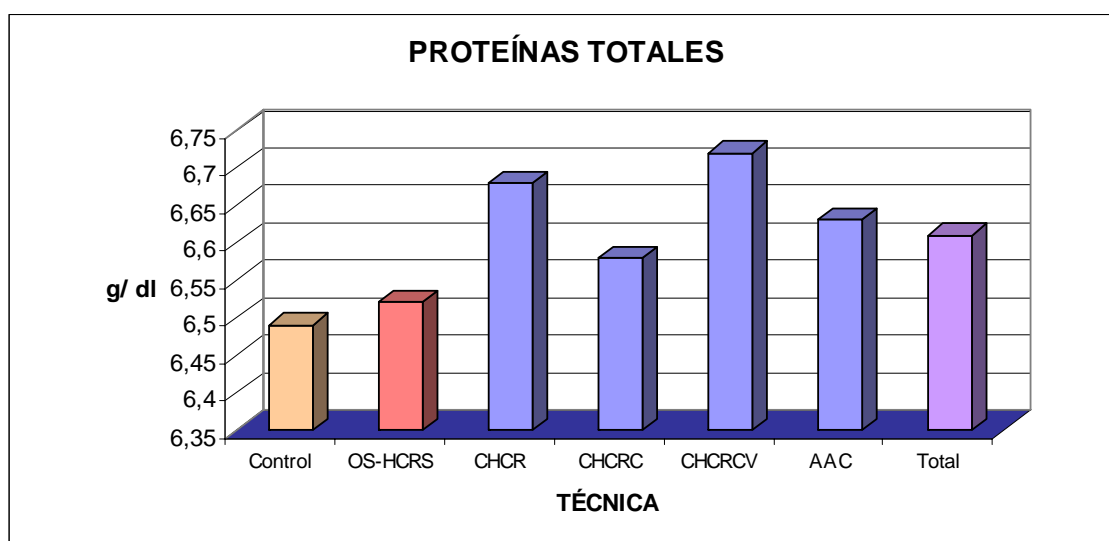


Gráfico 17 - Media de las proteínas plasmáticas totales en cada técnica quirúrgica.

Técnicas o grupos	Mediana	Media	Desviación estándar
Control / 2m*	6,35	6,47	0,61
Control / 4m*	6,60	6,51	0,69
OS-HCRS / 2m*	6,35	6,28	0,76
OS-HCRS / 6m*	6,75	6,75	0,36
CHCR / 2m*	6,65	6,58	0,53
CHCR / 4m*	6,80	6,47	0,76
CHCR / 6m*	7,05	6,98	0,21
CHCRC / 2m*	6,55	6,55	0,34
CHCRC / 4m*	6,90	6,83	0,43
CHCRC / 6m*	6,65	6,35	0,81
CHCRCV / 2m*	6,70	6,73	0,20
CHCRCV / 6m*	6,75	6,70	0,53
AAC / 2m*	6,50	6,42	0,65
AAC / 6m*	6,85	6,85	0,34
Total	6,70	6,61	0,55

Tabla 12 - Media, mediana y distribución estándar de las proteínas plasmáticas totales en cada subgrupo. (m*: mes).

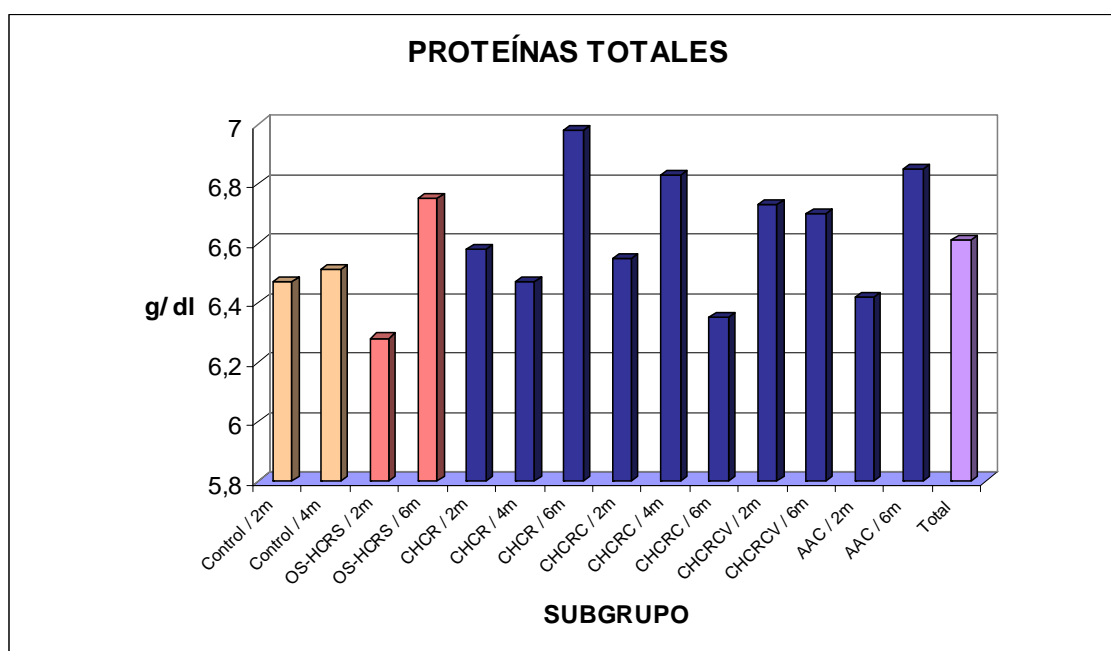


Gráfico 18 - Media de las proteínas plasmáticas totales en cada subgrupo.

Valor de p mediante el test de Kruskal-Wallis en función de la técnica: $0,8170 > 0,05$ y del subgrupo: $0,6270 > 0,05$.

La distribución de las proteínas plasmáticas totales no difiere significativamente para todas las técnicas y subgrupos.

7.1.7. SODIO

Valores de referencia: 132,7-156 mEq/l ^{4, 99, 100, 101}

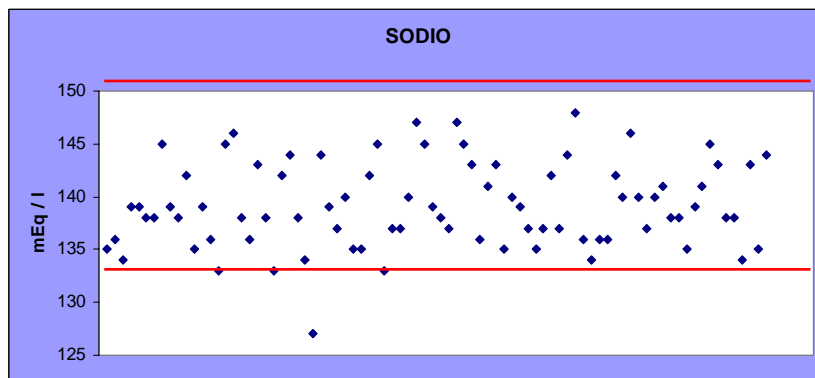


Gráfico 19- Dispersión del sodio.

Técnica o Grupo	Mediana	Media	Desviación estándar
Control	138,00	138,17	3,10
OS-HCRS	138,50	139,42	4,52
CHCR	138,50	138,56	4,96
CHCRC	139,50	140,22	4,08
CHCRCV	139,00	138,83	3,33
AAC	138,50	139,42	3,75
Total	138,50	139,14	4,03

Tabla 13 - Media, mediana y distribución estándar del sodio en cada técnica.

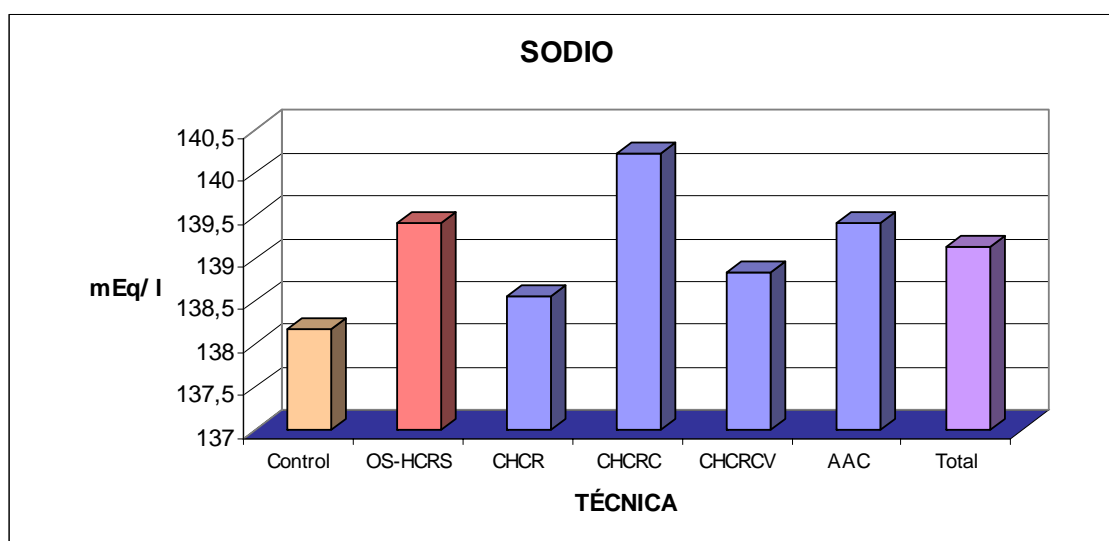


Gráfico 20 - Media del sodio en cada técnica quirúrgica.

Subgrupo	Mediana	Media	Desviación estándar
Control / 2m*	137,00	136,83	2,14
Control / 4m*	138,50	139,50	3,51
OS-HCRS / 2m*	138,50	139,50	5,09
OS-HCRS / 6m*	140,00	139,33	4,37
CHCR / 2m*	137,50	136,50	5,68
CHCR / 4m*	137,50	138,33	4,72
CHCR / 6m*	139,50	140,83	4,22
CHCRC / 2m*	140,50	141,00	4,60
CHCRC / 4m*	139,50	139,17	2,86
CHCRC / 6m*	139,50	140,50	5,01
CHCRCV / 2m*	136,00	137,33	3,01
CHCRCV / 6m*	140,00	140,33	3,14
AAC / 2m*	140,00	140,17	3,60
AAC / 6m*	138,00	138,67	4,08
Total	138,50	139,14	4,03

Tabla 14 - Media, mediana y distribución estándar del sodio en cada subgrupo. (m*: mes).

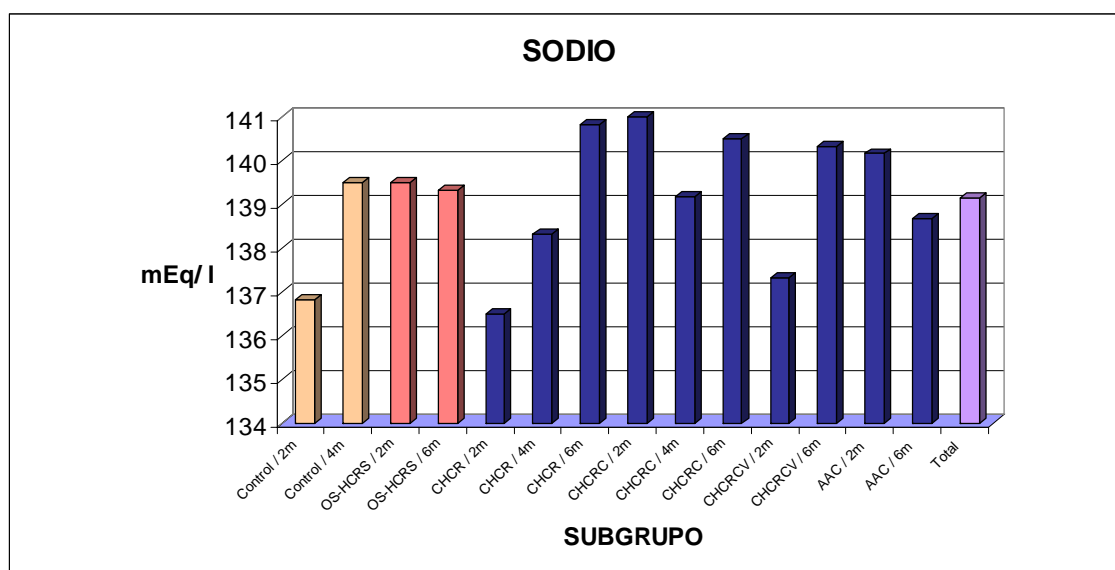


Gráfico 21 - Media del sodio en cada subgrupo.

Valor de p mediante el test de Kruskal-Wallis en función de la técnica: $0,8734 > 0,05$ y del subgrupo: $0,7818 > 0,05$.

La distribución del sodio no difiere significativamente para todas las técnicas y subgrupos.

7.1.8. POTASIO

Valores de referencia: 3,3-6,3 mEq/l ^{4, 99, 100, 101}

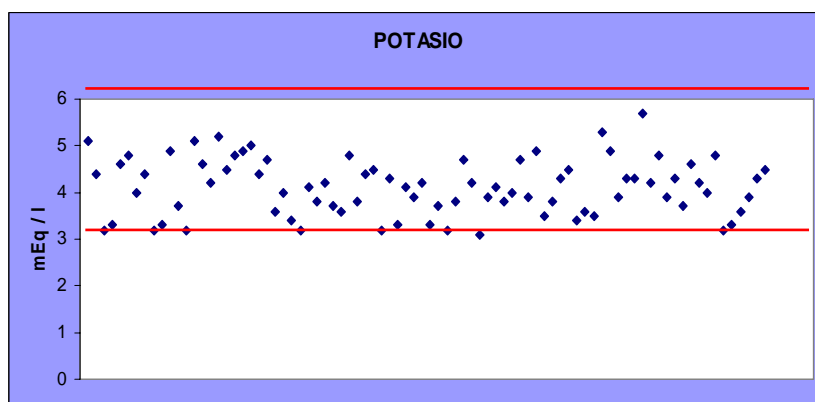


Gráfico 22 - Dispersión del potasio.

Técnicas o grupos	Mediana	Media	Desviación estándar
Control	4,20	4,08	0,71
OS-HCRS	4,65	4,52	0,60
CHCR	3,95	3,92	0,46
CHCRC	3,90	3,97	0,52
CHCRCV	4,25	4,32	0,73
AAC	4,10	4,12	0,44
Total	4,10	4,11	0,60

Tabla 15 - Media, mediana y distribución estándar del potasio en cada técnica.

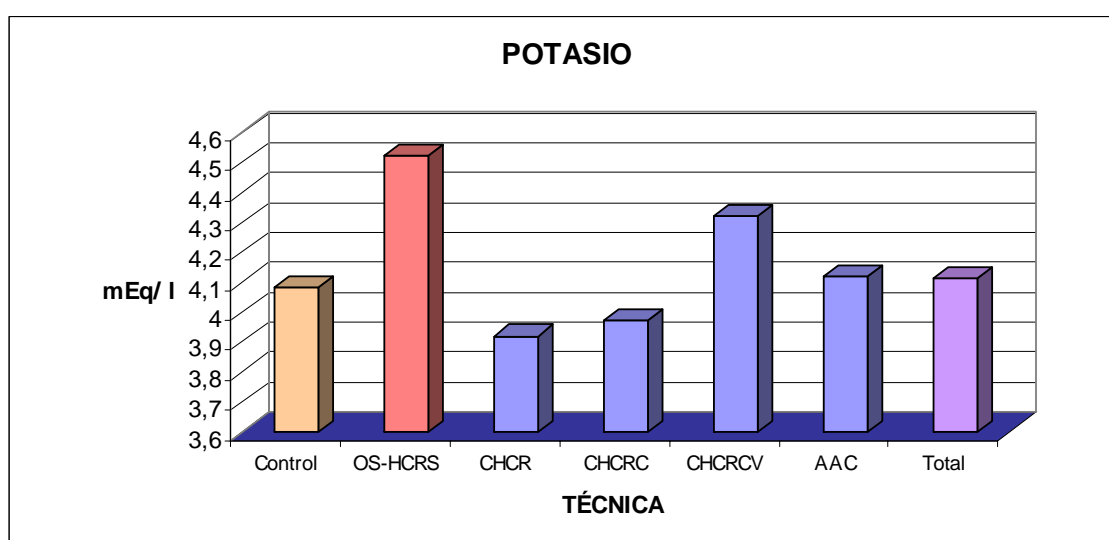


Gráfico 23 - Media del potasio en cada técnica quirúrgica.

Técnicas o grupos	Mediana	Media	Desviación estándar
Control / 2m*	4,50	4,23	0,80
Control / 4m*	3,85	3,91	0,66
OS-HCRS / 2m*	4,55	4,47	0,73
OS-HCRS / 6m*	4,75	4,57	0,52
CHCR / 2m*	3,90	3,78	0,40
CHCR / 4m*	4,10	4,13	0,50
CHCR / 6m*	4,00	3,83	0,47
CHCRC / 2m*	3,75	3,82	0,56
CHCRC / 4m*	3,95	3,93	0,52
CHCRC / 6m*	4,10	4,15	0,51
CHCRCV / 2m*	3,75	4,10	0,80
CHCRCV / 6m*	4,30	4,53	0,64
AAC / 2m*	4,00	4,27	0,40
AAC / 6m*	3,75	3,97	0,45
Total	4,10	4,11	0,60

Tabla 16 - Media, mediana y distribución estándar del potasio en cada subgrupo. (m*: mes).

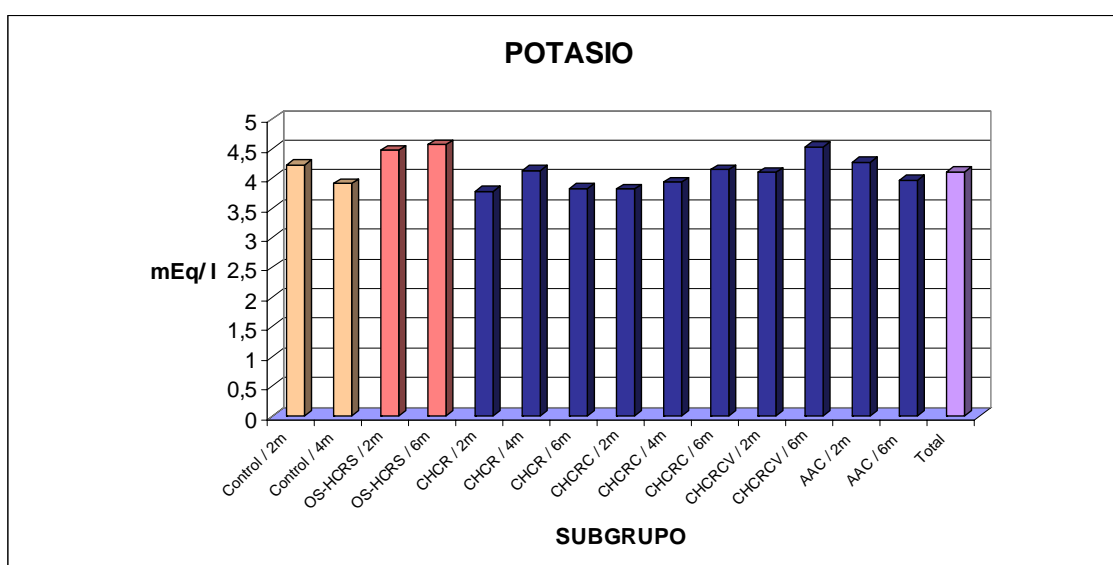


Gráfico 24 - Media del potasio en cada subgrupo.

Valor de p mediante el test de Kruskal-Wallis en función de la técnica: $0,0914 > 0,05$ y del subgrupo: $0,2490 > 0,05$.

La distribución del potasio no difiere significativamente para todas las técnicas y subgrupos.

En la evaluación de los análisis bioquímicos se observa que la mayoría de los valores tanto para la media como para la mediana de cada parámetro bioquímico en función de la técnica quirúrgica y del subgrupo, así como la dispersión (Tablas 1-16 y Gráficos 1-24), se hallan dentro de los valores normales encontrados en la literatura^{4, 99, 100, 101}. Tampoco se ha encontrado significación estadística para ninguno de ellos.

7.2 ANÁLISIS HEMATOLÓGICO

7.2.1 HEMATOCRITO

Valores de referencia: 37.6-50.6% ^{4, 99, 100, 101}

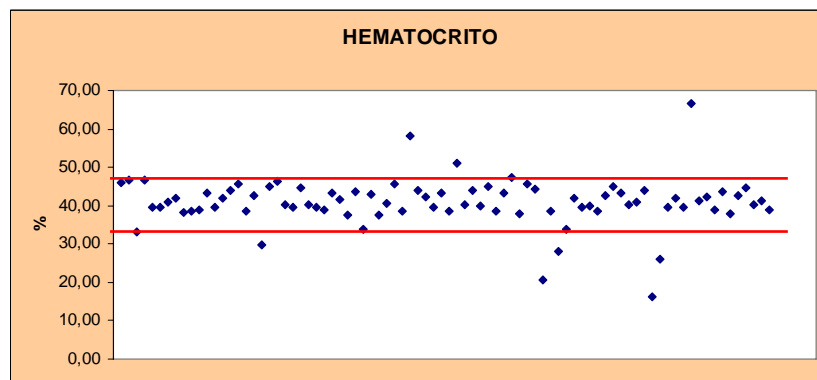


Gráfico 25 - Dispersión del hematocrito.

Técnica o grupo	Mediana	Media	Desviación estándar
Control	40,20	41,12	4,03
OS-HCRS	42,30	41,49	4,57
CHCR	41,10	41,75	5,05
CHCRC	40,10	39,89	7,07
CHCRCV	40,50	38,18	8,40
AAC	41,25	43,13	7,68
Total	40,85	40,91	6,31

Tabla 17 - Media, mediana y distribución estándar del hematocrito en cada técnica.

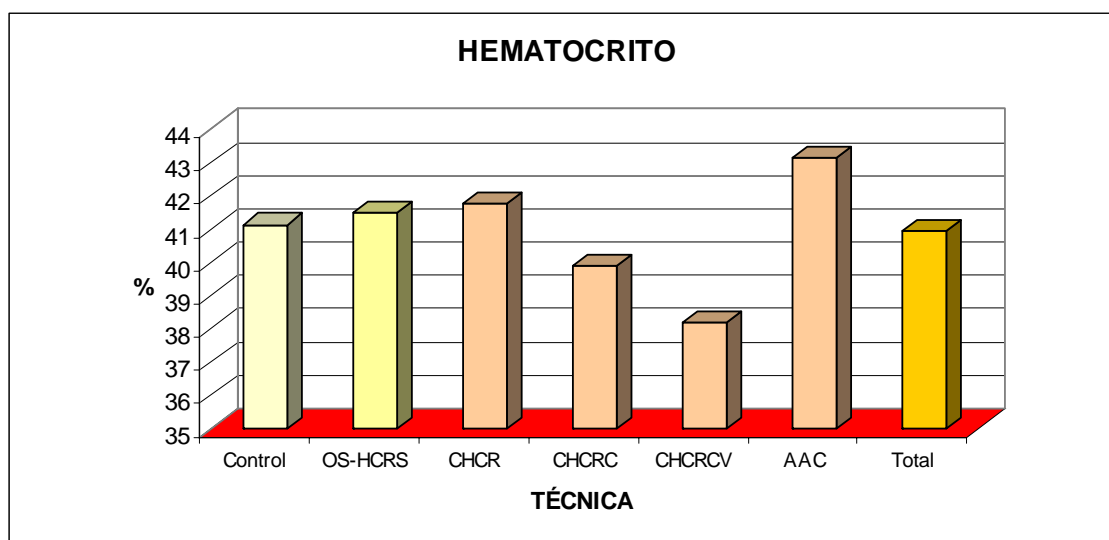


Gráfico 26 - Media del hematocrito en cada técnica quirúrgica.

Subgrupo	Mediana	Media	Desviación estándar
Control/ 2m*	42,80	41,95	5,45
Control / 6m*	39,80	40,28	2,08
OS-HCRS / 2m*	42,30	42,05	2,58
OS-HCRS / 6m*	42,45	40,93	6,21
CHCR / 2m*	40,00	40,20	2,04
CHCR / 4m*	41,70	40,68	4,42
CHCR / 6m*	42,85	44,37	7,11
CHCRC / 2m*	42,05	43,13	4,57
CHCRC / 4m*	43,70	42,78	3,86
CHCRC / 6m*	36,20	33,75	8,13
CHCRCV / 2m*	41,35	41,53	2,46
CHCRCV / 6m*	40,30	34,83	11,06
AAC / 2m*	41,70	45,32	10,57
AAC / 6m*	40,75	40,93	2,57
Total	40,85	40,91	6,31

Tabla 18 - Media, mediana y distribución estándar del hematocrito en cada subgrupo. (m*: mes).

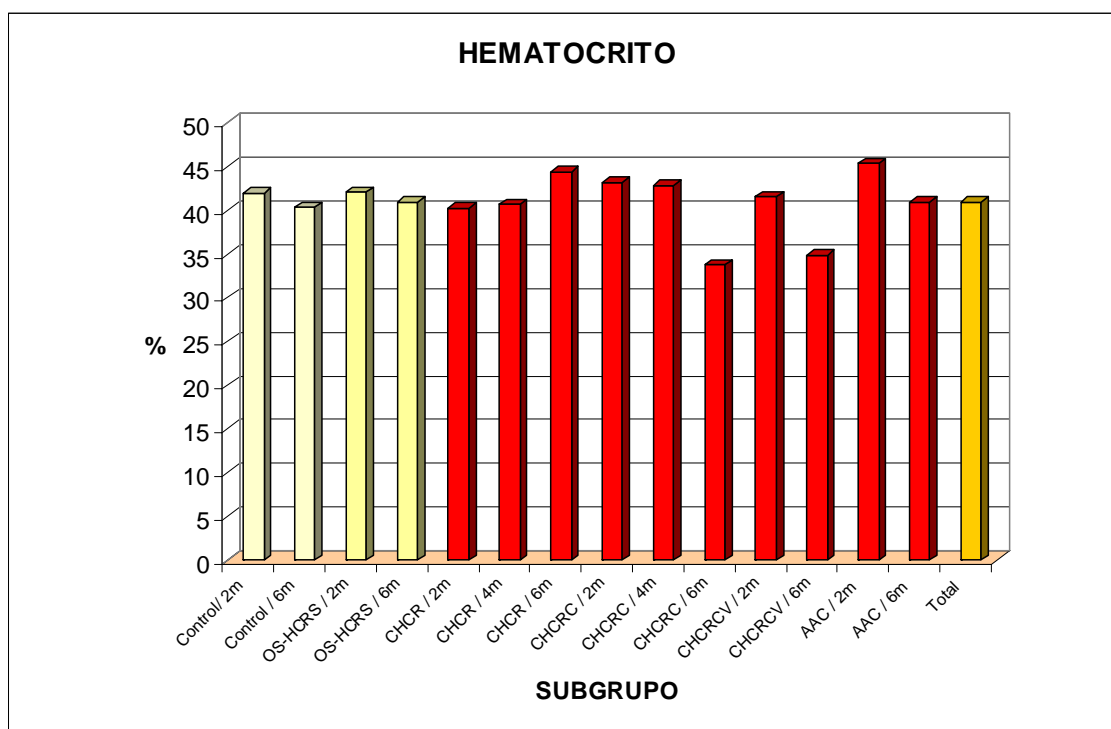


Gráfico 27 - Media del hematocrito en cada subgrupo.

Valor de p mediante el test de Kruskal-Wallis en función de la técnica: $0,9474 > 0,05$ y del subgrupo: $0,4905 > 0,05$.

La distribución del **hematocrito** no difiere significativamente para todas las técnicas y subgrupos.

7.2.2 HEMOGLOBINA

Valores de referencia: 11.5-16.1 g/dl ^{4, 99, 100, 101}

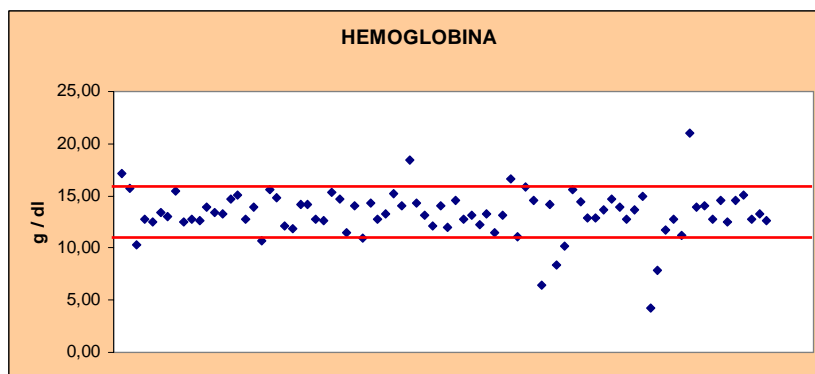


Gráfico 28- Dispersión de la hemoglobina.

Técnica o grupo	Mediana	Media	Desviación estándar
Control	12,90	13,50	1,82
OS-HCRS	13,65	13,53	1,48
CHCR	14,10	13,77	1,68
CHCRC	13,15	12,78	2,59
CHCRCV	12,90	12,16	3,10
AAC	13,60	14,02	2,46
Total	13,30	13,29	2,27

Tabla 19 - Media, mediana y distribución estándar de la hemoglobina en cada técnica.

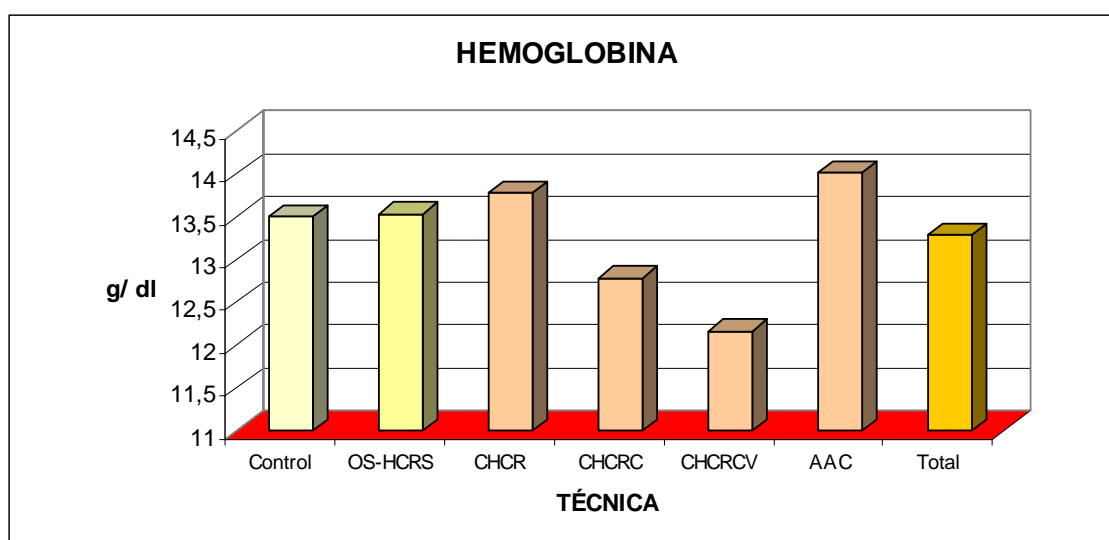


Gráfico 29- Media de la hemoglobina en cada técnica quirúrgica.

Subgrupo	Mediana	Media	Desviación estándar
Control / 2m*	13,05	13,62	2,43
Control / 6m*	12,90	13,38	1,15
OS-HCRS / 2m*	13,65	13,87	0,88
OS-HCRS / 6m*	13,15	13,20	1,94
CHCR / 2m*	13,50	13,52	1,45
CHCR / 4m*	13,70	13,43	1,49
CHCR / 6m*	14,10	14,35	2,15
CHCRC / 2m*	12,90	12,98	0,94
CHCRC / 4m*	13,90	13,80	2,25
CHCRC / 6m*	12,20	11,55	3,71
CHCRCV / 2m*	13,25	13,47	0,75
CHCRCV / 6m*	12,25	10,85	4,06
AAC / 2m*	14,00	14,58	3,36
AAC / 6m*	13,00	13,45	1,10
Total	13,30	13,29	2,27

Tabla 20 - Media, mediana y distribución estándar de la hemoglobina en cada subgrupo. (m*: mes).

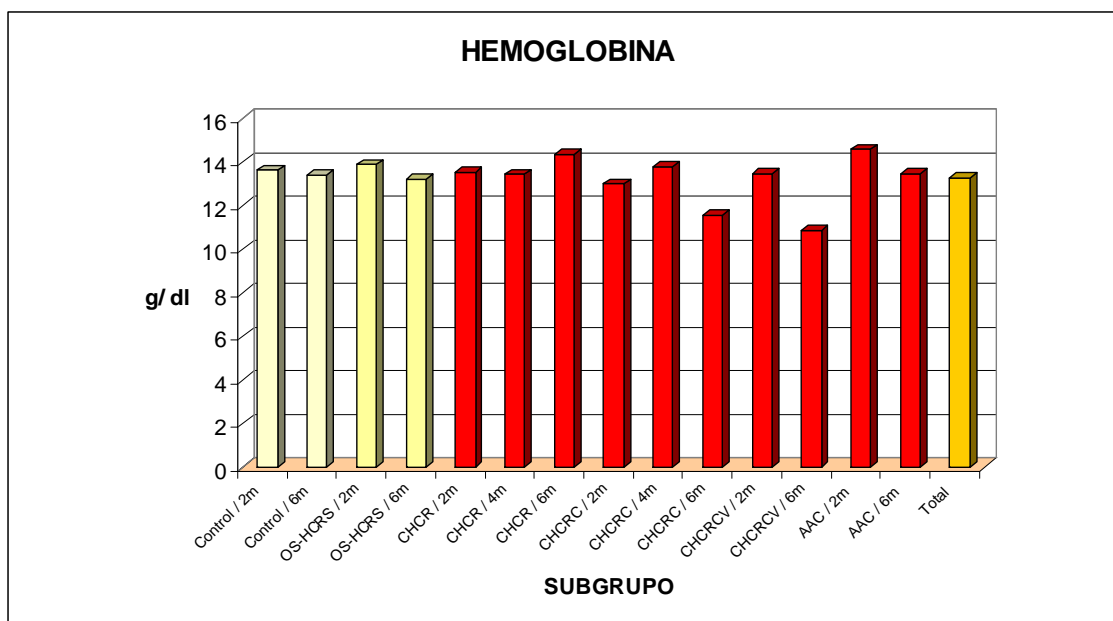


Gráfico 30- Media de la hemoglobina en cada subgrupo.

Valor de p mediante el test de Kruskal-Wallis en función de la técnica: $0,8216 > 0,05$ y del subgrupo: $0,9431 > 0,05$.

La distribución de la **hemoglobina** no difiere significativamente para todas las técnicas y subgrupos.

7.2.3 CHCM: Concentración de hemoglobina corpuscular media

Valores de referencia: 29-32 pg^{4, 99, 100, 101}

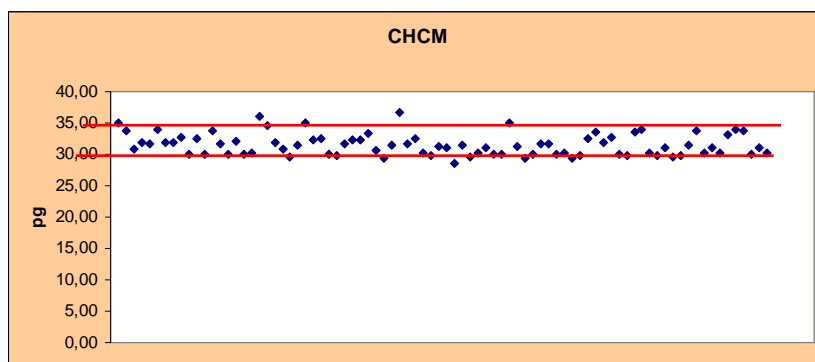


Gráfico 31 - Dispersión de la CHCM.

Técnica o grupo	Mediana	Media	Desviación estándar
Control	31,85	32,18	1,52
OS-HCRS	31,60	31,85	2,04
CHCR	31,65	31,82	1,86
CHCRC	30,15	30,57	1,41
CHCRCV	31,50	31,55	1,65
AAC	31,10	31,55	1,63
Total	31,40	31,53	1,73

Tabla 21 - Media, mediana y distribución estándar de la CHCM en cada técnica.

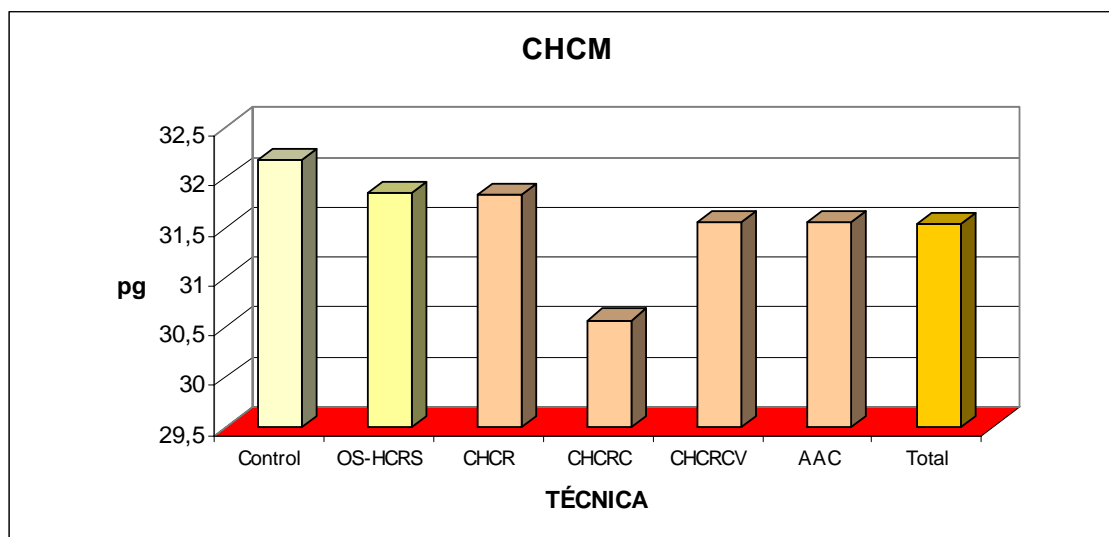


Gráfico 32 - Media de la CHCM en cada técnica quirúrgica.

Subgrupo	Mediana	Media	Desviación estándar
Control / 2m*	32,75	32,83	1,62
Control / 6m*	31,85	31,52	1,20
OS-HCRS / 2m*	31,00	31,30	1,53
OS-HCRS / 6m*	31,70	32,40	2,47
CHCR / 2m*	32,00	31,92	1,92
CHCR / 4m*	31,90	31,57	1,41
CHCR / 6m*	31,45	31,98	2,45
CHCRC / 2m*	30,60	30,32	1,11
CHCRC / 4m*	30,00	30,92	2,09
CHCRC / 6m*	30,15	30,47	0,96
CHCRCV / 2m*	32,15	31,73	1,48
CHCRCV / 6m*	30,65	31,37	1,92
AAC / 2m*	30,70	31,08	1,44
AAC / 6m*	32,10	32,02	1,80
Total	31,40	31,53	1,73

Tabla 22 - Media, mediana y distribución estándar de la CHCM en cada subgrupo. (m*: mes).

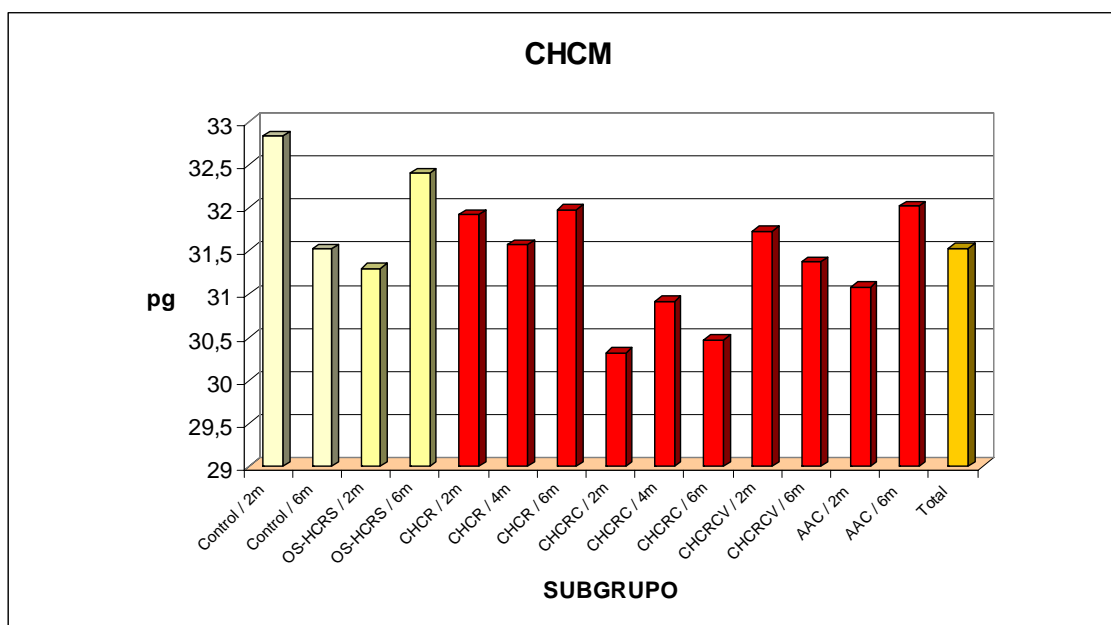


Gráfico 33- Media de la CHCM en cada subgrupo.

Valor de p mediante el test de Kruskal-Wallis en función de la técnica: $0,0664 > 0,05$ y del subgrupo: $0,4245 > 0,05$.

La distribución de la **CHCM** no difiere significativamente para todas las técnicas y subgrupos.

7.2.4 LEUCOCITOS

Valores de referencia: $6.6-12.6 \times 10^3 / \text{mm}^3$ ^{4, 99, 100, 101}

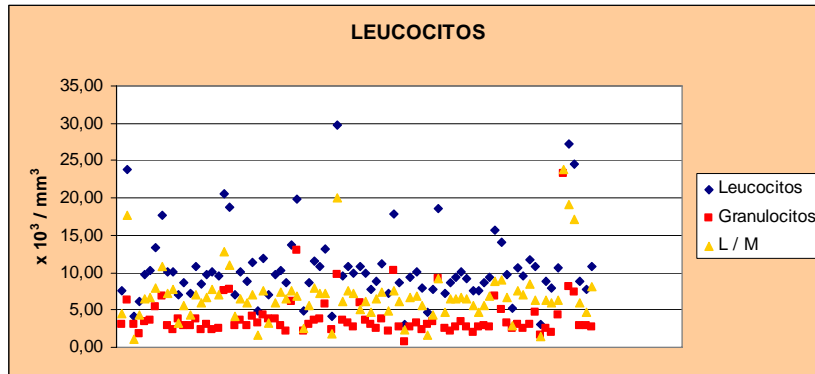


Gráfico 34 - Dispersión de los leucocitos.

Técnica o grupo	Mediana	Media	Desviación estándar
Control	9,95	10,74	5,42
OS-HCRS	9,95	11,05	4,24
CHCR	10,10	11,07	5,93
CHCRC	8,80	9,38	3,75
CHCRCV	9,45	9,77	2,80
AAC	10,70	14,93	12,24
Total	9,75	11,02	6,35

Tabla 23 - Media, mediana y distribución estándar de los leucocitos en cada técnica.

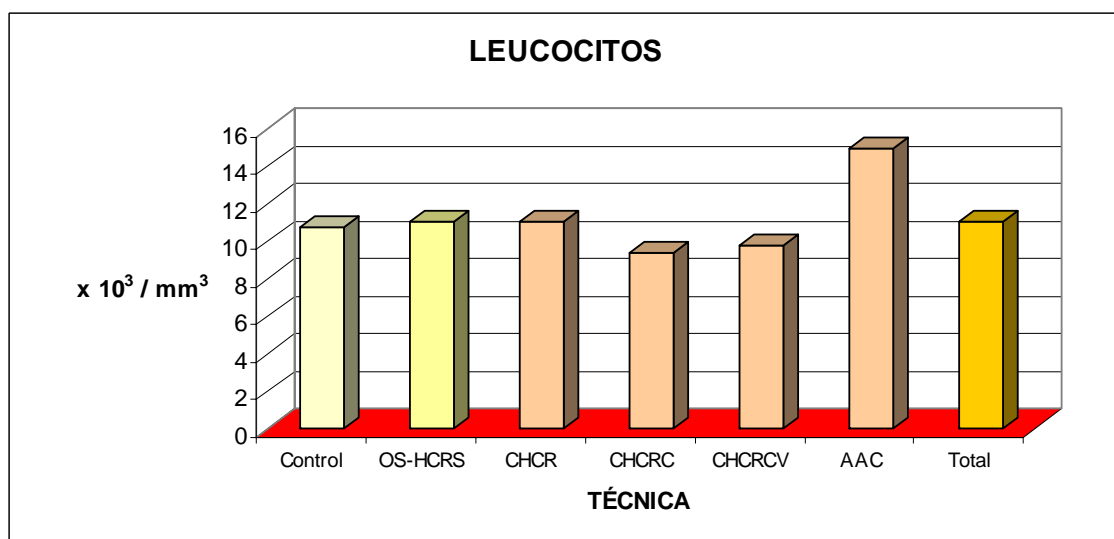


Gráfico 35 - Media de los leucocitos en cada técnica quirúrgica.

Subgrupo	Mediana	Media	Desviación estándar
Control / 2m*	8,70	10,32	7,03
Control / 6m*	10,10	11,17	3,82
OS-HCRS / 2m*	9,65	9,32	1,32
OS-HCRS / 6m*	10,70	12,78	5,52
CHCR / 2m*	9,15	8,73	2,51
CHCR / 4m*	11,20	11,57	5,04
CHCR / 6m*	10,35	12,90	8,78
CHCRC / 2m*	9,40	9,28	1,63
CHCRC / 4m*	9,00	9,48	4,76
CHCRC / 6m*	8,25	9,37	4,75
CHCRCV / 2m*	8,90	8,72	1,06
CHCRCV / 6m*	10,20	10,82	3,67
AAC / 2m*	9,75	8,85	3,14
AAC / 6m*	17,65	21,02	15,19
Total	9,75	11,02	6,35

Tabla 24 - Media, mediana y distribución estándar de los leucocitos en cada subgrupo. (m*: mes).

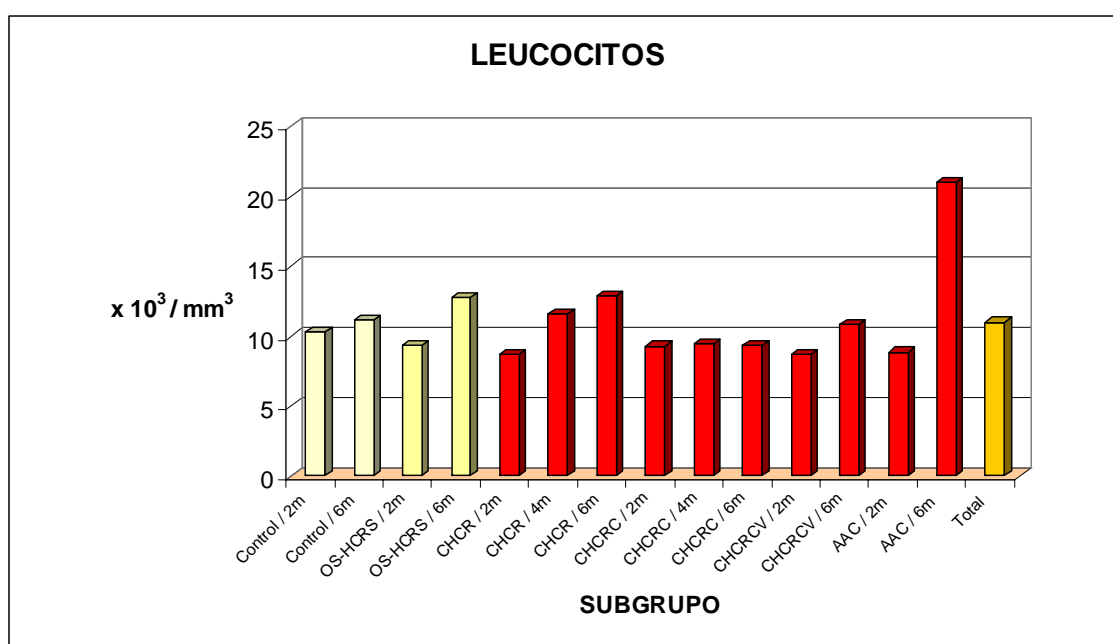


Gráfico 36 - Media de los leucocitos en cada subgrupo.

Valor de p mediante el test de Kruskal-Wallis en función de la técnica: $0,6347 > 0,05$ y del subgrupo: $0,6115 > 0,05$.

La distribución de los **leucocitos** no difiere significativamente para todas las técnicas y subgrupos.

7.2.5 GRANULOCITOS

Valores de referencia: $1,80-3,50 \times 10^3 / \text{mm}^3$ ^{4, 99, 100, 101}

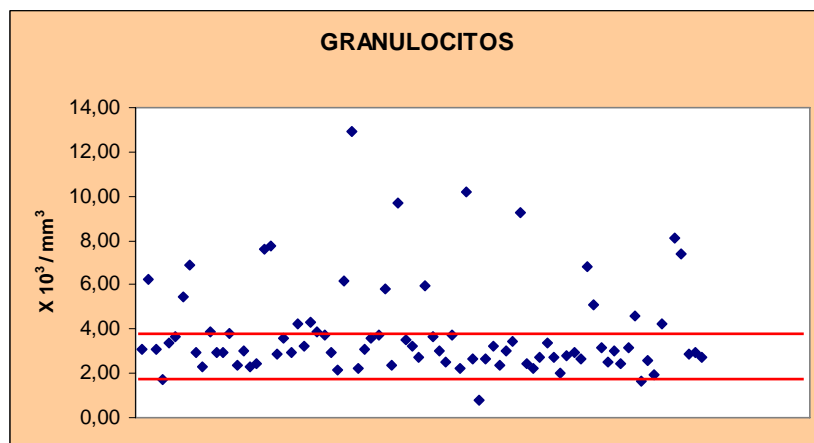


Gráfico 37 - Dispersión de los granulocitos.

Técnica o grupo	Mediana	Media	Desviación estándar
Control	3,23	4,06	1,58
OS-HCRS	3,00	3,83	1,90
CHCR	3,58	4,41	2,78
CHCRC	2,89	3,67	2,43
CHCRCV	2,86	3,29	1,35
AAC	3,04	5,45	5,95
Total	3,09	4,07	3,00

Tabla 25 - Media, mediana y distribución estándar de los granulocitos en cada técnica.

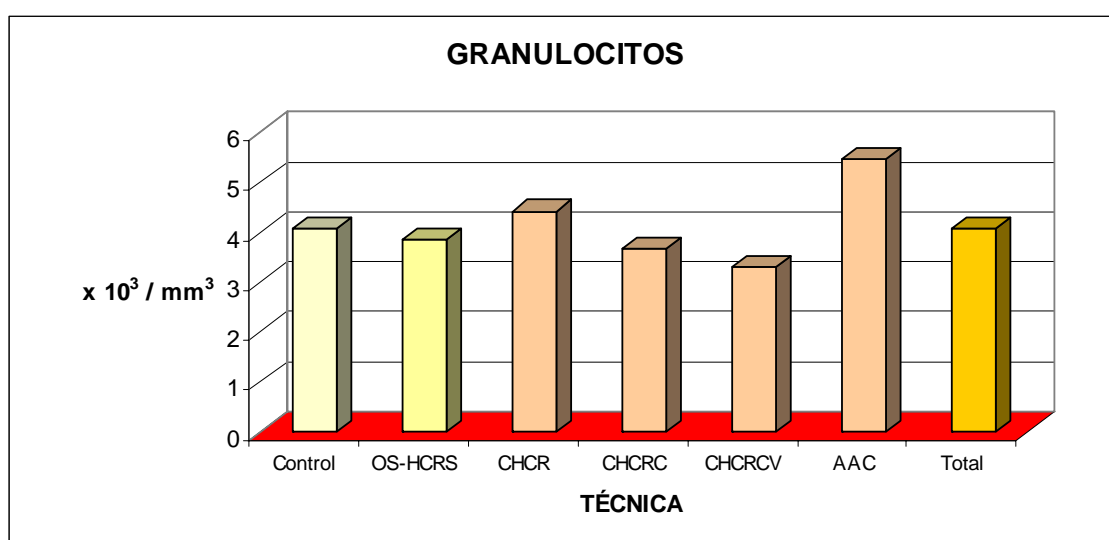


Gráfico 38 - Media de los granulocitos en cada técnica quirúrgica.

Subgrupo	Mediana	Media	Desviación estándar
Control / 2m*	3,23	3,53	1,48
Control / 6m*	3,40	4,07	1,78
OS-HCRS / 2m*	2,68	2,82	0,58
OS-HCRS / 6m*	3,91	4,84	2,26
CHCR / 2m*	3,50	3,37	0,75
CHCR / 4m*	3,68	5,30	3,96
CHCR / 6m*	3,38	4,57	2,78
CHCRC / 2m*	3,34	3,52	1,33
CHCRC / 4m*	2,65	3,64	3,32
CHCRC / 6m*	2,88	3,86	2,68
CHCRCV / 2m*	2,76	2,74	0,45
CHCRCV / 6m*	3,08	3,84	1,75
AAC / 2m*	2,86	3,03	1,21
AAC / 6m*	2,73	7,87	7,89
Total	3,09	4,07	3,00

Tabla 26 - Media, mediana y distribución estándar de los granulocitos en cada subgrupo. (m*: mes).

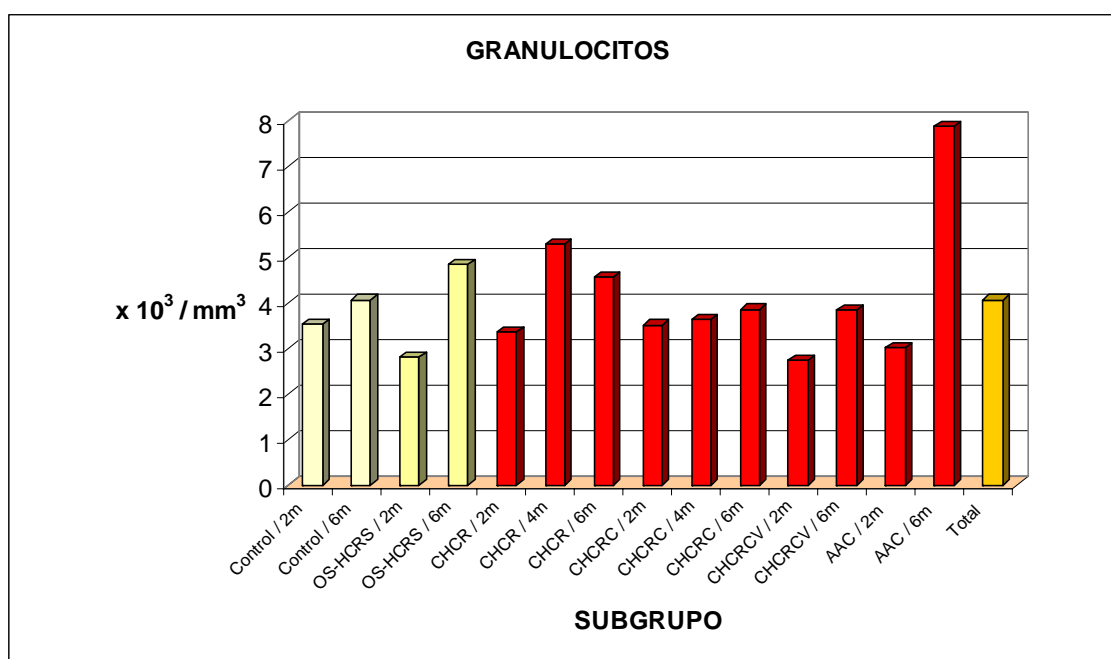


Gráfico 39 - Media de los granulocitos en cada subgrupo.

Valor de p mediante el test de Kruskal-Wallis en función de la técnica: $0,5900 > 0,05$ y del subgrupo: $0,5300 > 0,05$.

La distribución de los **granulocitos** no difiere significativamente para todas las técnicas y subgrupos.

7.2.6 GRANULOCITOS %

Valores de referencia: 20-47%^{4, 99, 100, 101}

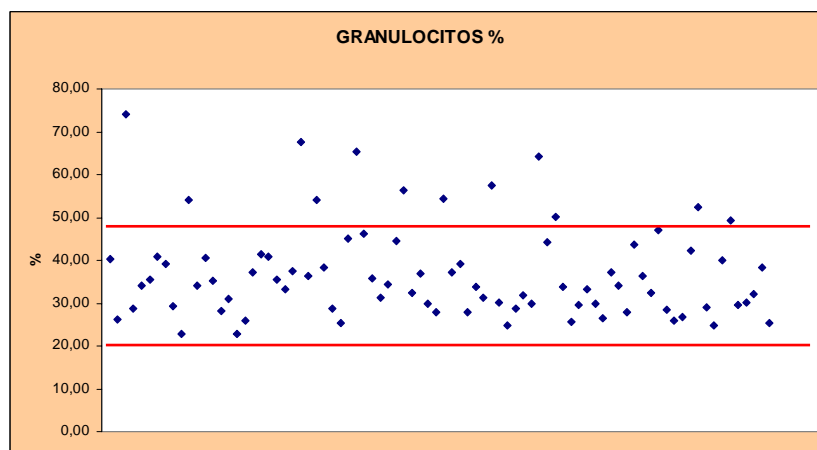


Gráfico 40 - Dispersión de los granulocitos %.

Técnica o grupo	Mediana	Media	Desviación estándar
Control	34,90	38,30	13,98
OS-HCRS	35,35	34,09	6,04
CHCR	36,60	40,91	12,67
CHCRC	32,75	37,45	11,73
CHCRCV	32,80	33,53	6,66
AAC	31,20	35,05	9,33
Total	34,15	36,93	10,79

Tabla 27 - Media, mediana y distribución estándar de los granulocitos% en cada técnica.

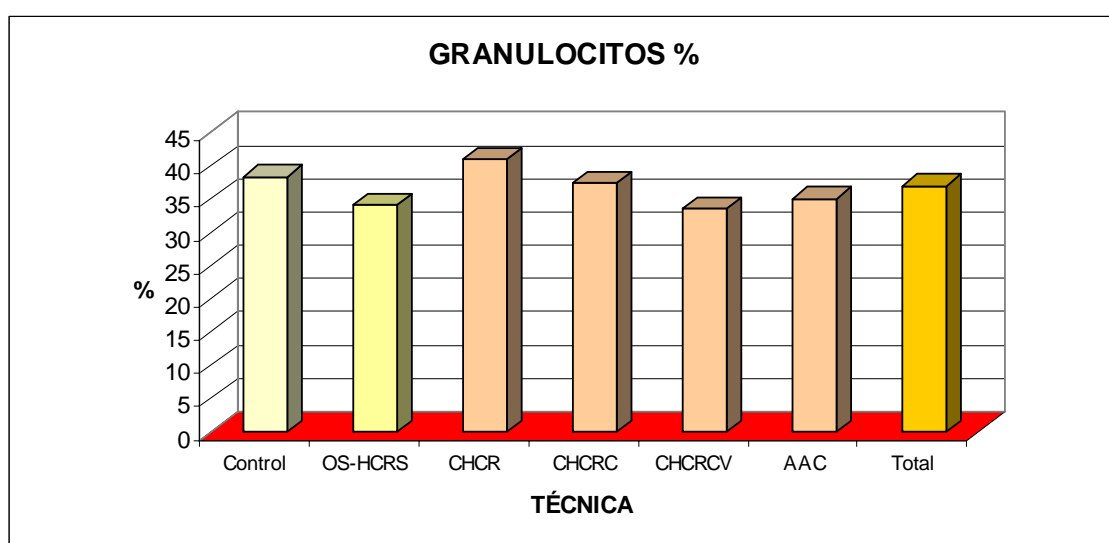


Gráfico 41 - Media de los granulocitos % en cada técnica quirúrgica.

Subgrupo	Mediana	Media	Desviación estándar
Control / 2m*	34,90	39,87	14,33
Control / 6m*	36,60	36,73	10,75
OS-HCRS / 2m*	29,65	30,60	6,43
OS-HCRS / 6m*	37,35	37,58	3,11
CHCR / 2m*	37,25	41,68	16,11
CHCR / 4m*	40,50	43,05	12,41
CHCR / 6m*	34,70	37,98	10,75
CHCRC / 2m*	35,50	37,27	9,31
CHCRC / 4m*	30,10	33,80	11,80
CHCRC / 6m*	39,00	41,28	14,44
CHCRCV / 2m*	31,55	31,47	4,08
CHCRCV / 6m*	34,25	35,58	8,41
AAC / 2m*	34,60	35,93	10,78
AAC / 6m*	32,20	34,17	8,56
Total	34,15	36,93	10,79

Tabla 28 - Media, mediana y distribución estándar de los granulocitos% en cada subgrupo. (m*: mes).

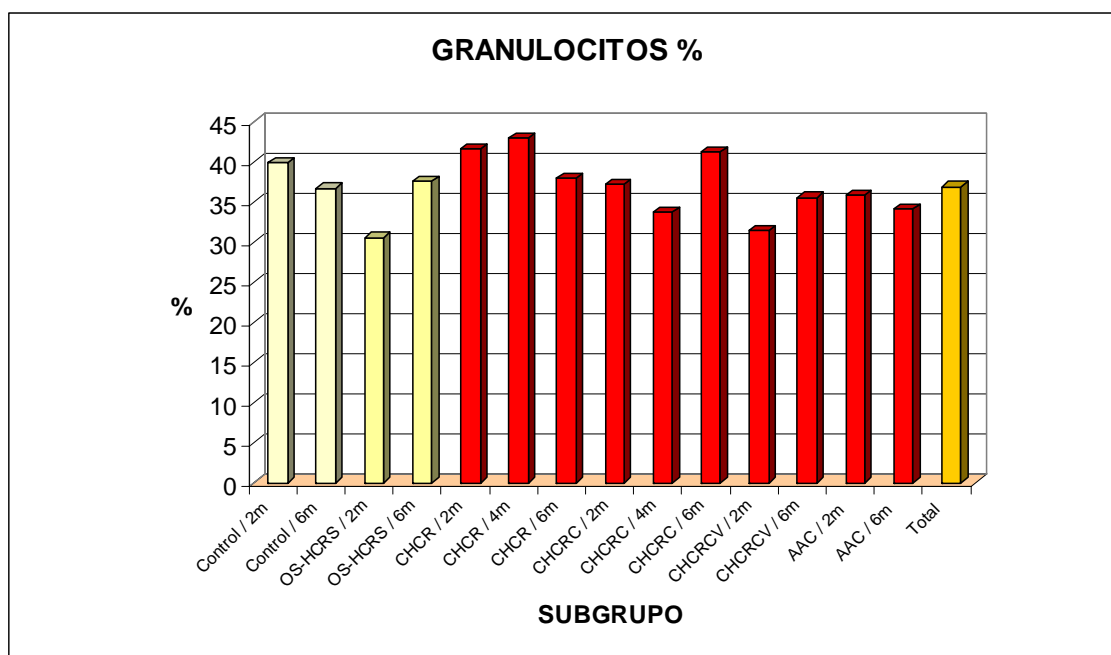


Gráfico 42 - Media de los granulocitos % en cada subgrupo.

Valor de p mediante el test de Kruskal-Wallis en función de la técnica: $0,6404 > 0,05$ y del subgrupo: $0,6968 > 0,05$.

La distribución de los **granulocitos %** no difiere significativamente para todas las técnicas y subgrupos.

7.2.7 NEUTRÓFILOS

Valores de referencia: $1.77-3.38 \times 10^3 / \text{mm}^3$ ^{4, 99, 100, 101}

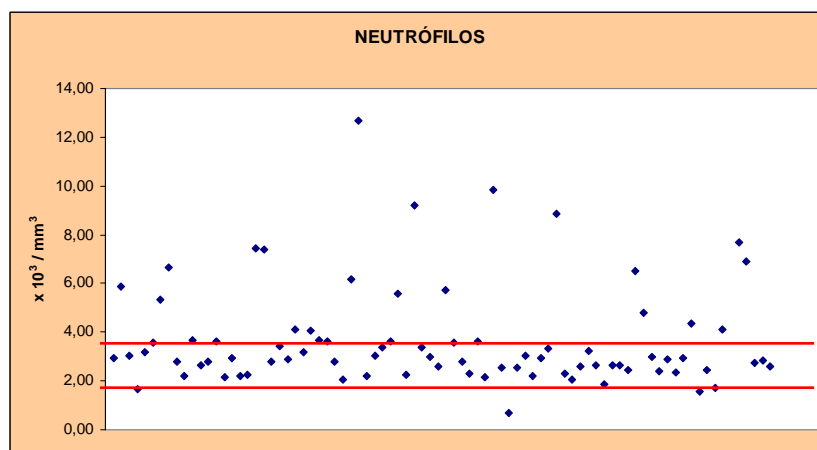


Gráfico 43 - Dispersión de los neutrófilos.

Técnica o grupo	Mediana	Media	Desviación estándar
Control	3,12	3,64	1,53
OS-HCRS	2,90	3,66	1,85
CHCR	3,37	4,24	2,72
CHCRC	2,69	3,51	2,35
CHCRCV	2,64	3,11	1,29
AAC	2,90	5,20	5,75
Total	2,95	3,89	2,90

Tabla 29 - Media, mediana y distribución estándar de los neutrófilos en cada técnica.

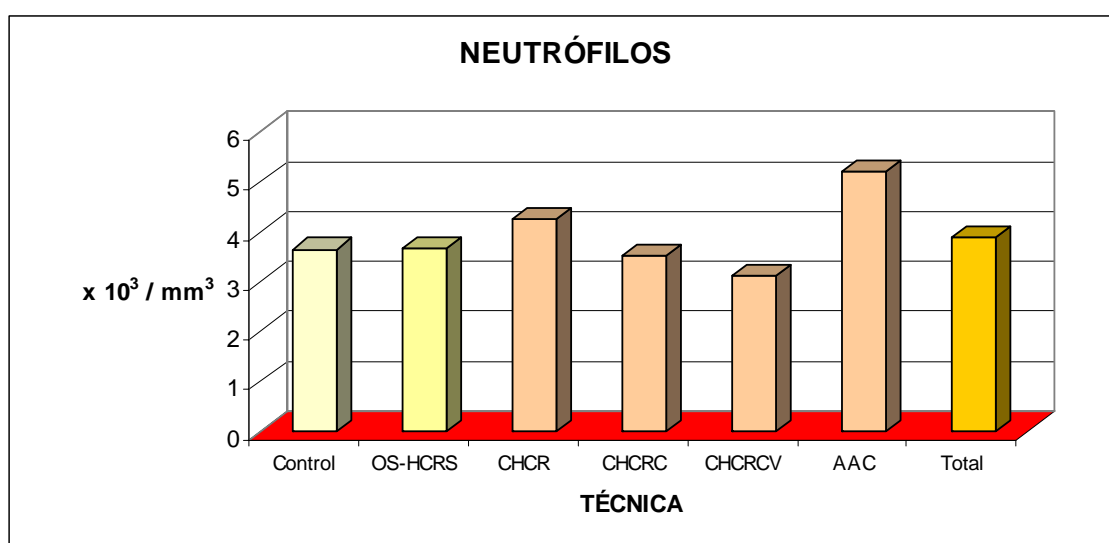


Gráfico 44 - Media de los neutrófilos en cada técnica quirúrgica.

Subgrupo	Mediana	Media	Desviación estándar
Control / 2m*	3,12	3,39	1,38
Control / 4m*	3,24	3,89	1,76
OS-HCRS / 2m*	2,50	2,65	0,58
OS-HCRS / 6m*	3,75	4,66	2,18
CHCR / 2m*	3,40	3,23	0,72
CHCR / 4m*	3,48	5,17	3,92
CHCR / 6m*	3,17	4,32	2,66
CHCRC / 2m*	3,16	3,35	1,32
CHCRC / 4m*	2,53	3,48	3,22
CHCRC / 6m*	2,78	3,69	2,58
CHCRCV / 2m*	2,62	2,57	0,43
CHCRCV / 6m*	2,93	3,65	1,66
AAC / 2m*	2,68	2,86	1,19
AAC / 6m*	4,87	7,54	7,63
Total	2,95	3,89	2,90

Tabla 30 - Media, mediana y distribución estándar de los neutrófilos en cada subgrupo. (m*: mes).

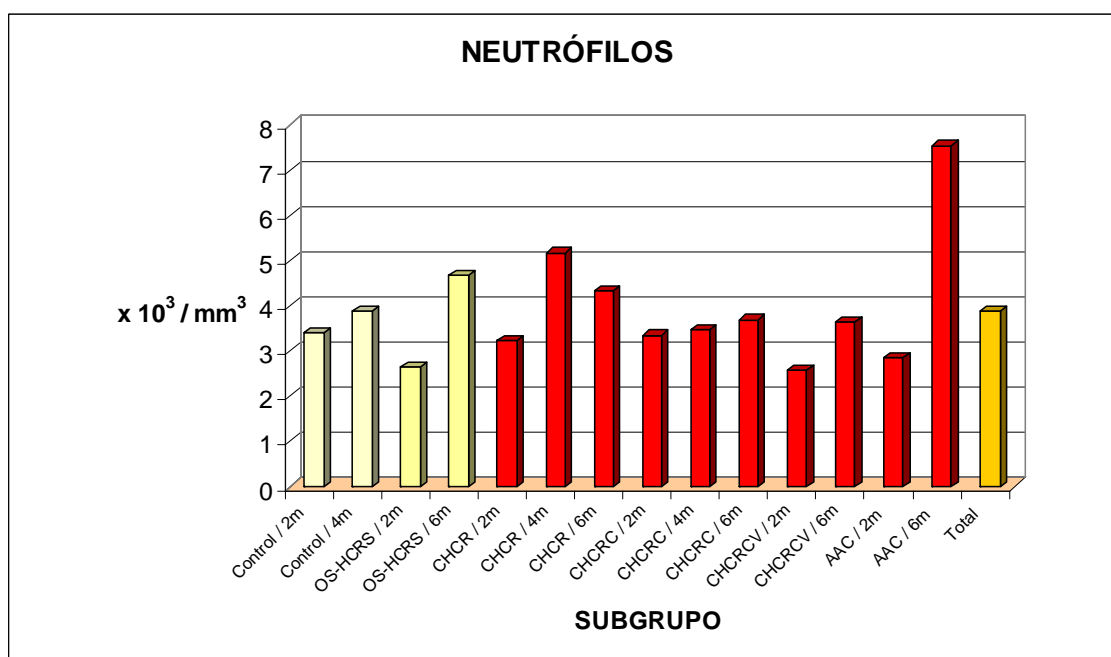


Gráfico 45 - Media de los neutrófilos en cada subgrupo.

Valor de p mediante el test de Kruskal-Wallis en función de la técnica: $0,5730 > 0,05$ y del subgrupo: $0,4603 > 0,05$.

La distribución de los **neutrófilos** no difiere significativamente para todas las técnicas y subgrupos.

7.2.8 NEUTRÓFILOS %

Valores de referencia: 18-36% ^{4, 99, 100, 101}

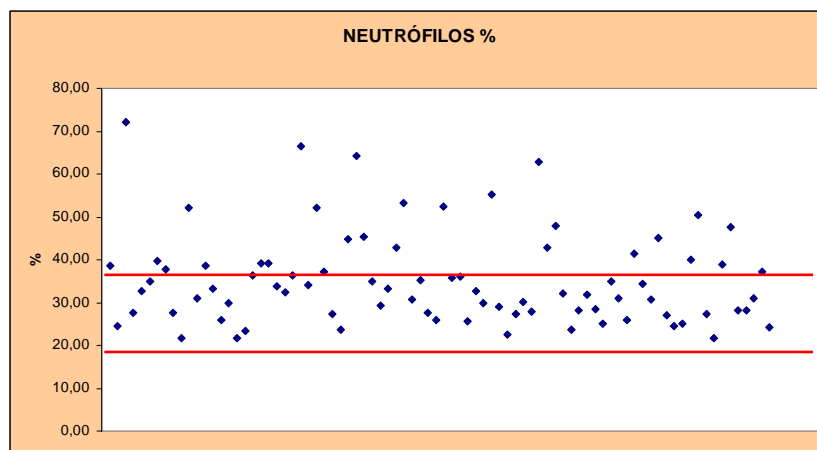


Gráfico 46 - Dispersión de los neutrófilos %.

Técnica o grupo	Mediana	Media	Desviación estándar
Control	33,80	36,68	13,80
OS-HCRS	33,50	32,48	6,10
CHCR	35,05	39,32	12,76
CHCRC	31,05	35,68	11,76
CHCRCV	30,75	31,68	6,39
AAC	29,60	33,30	9,38
Total	32,70	35,23	10,79

Tabla 31 - Media, mediana y distribución estándar de los neutrófilos % en cada técnica.

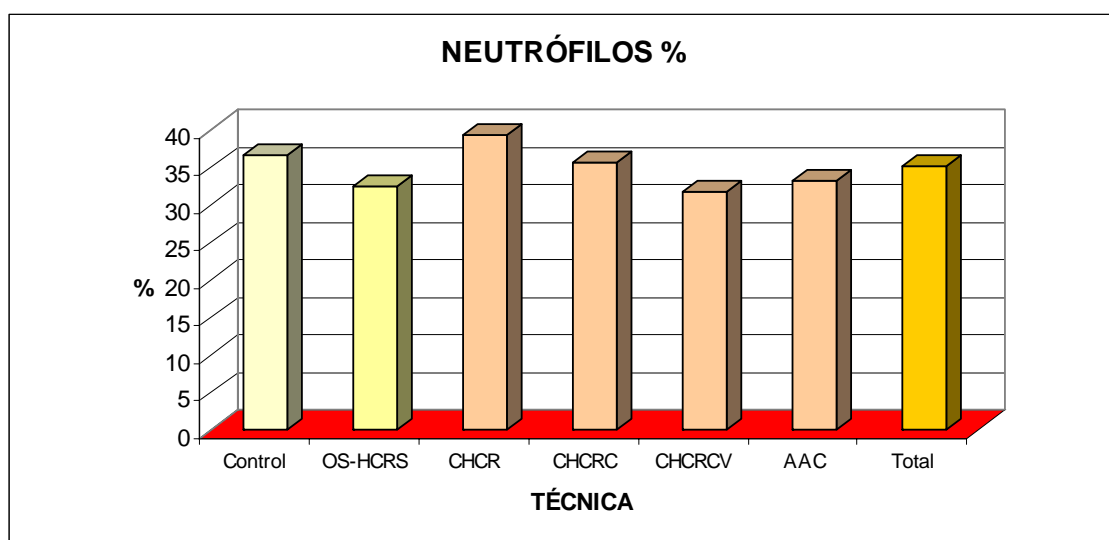


Gráfico 47 - Media de los neutrófilos % en cada técnica quirúrgica.

Subgrupo	Mediana	Media	Desviación estándar
Control / 2m*	33,80	38,40	17,26
Control / 6m*	34,30	34,95	10,67
OS-HCRS / 2m*	27,85	28,80	6,44
OS-HCRS / 6m*	36,35	36,17	2,79
CHCR / 2m*	35,65	40,12	16,19
CHCR / 4m*	39,85	41,92	12,67
CHCR / 6m*	33,05	35,92	10,40
CHCRC / 2m*	34,30	35,43	9,23
CHCRC / 4m*	28,50	32,02	11,71
CHCRC / 6m*	37,45	39,60	14,61
CHCRCV / 2m*	29,70	29,55	3,74
CHCRCV / 6m*	32,45	33,82	8,06
AAC / 2m*	33,10	33,90	10,97
AAC / 6m*	29,60	32,70	8,51
Total	32,70	35,23	10,79

Tabla 32 - Media, mediana y distribución estándar de los neutrófilos% en cada subgrupo. (m*: mes).

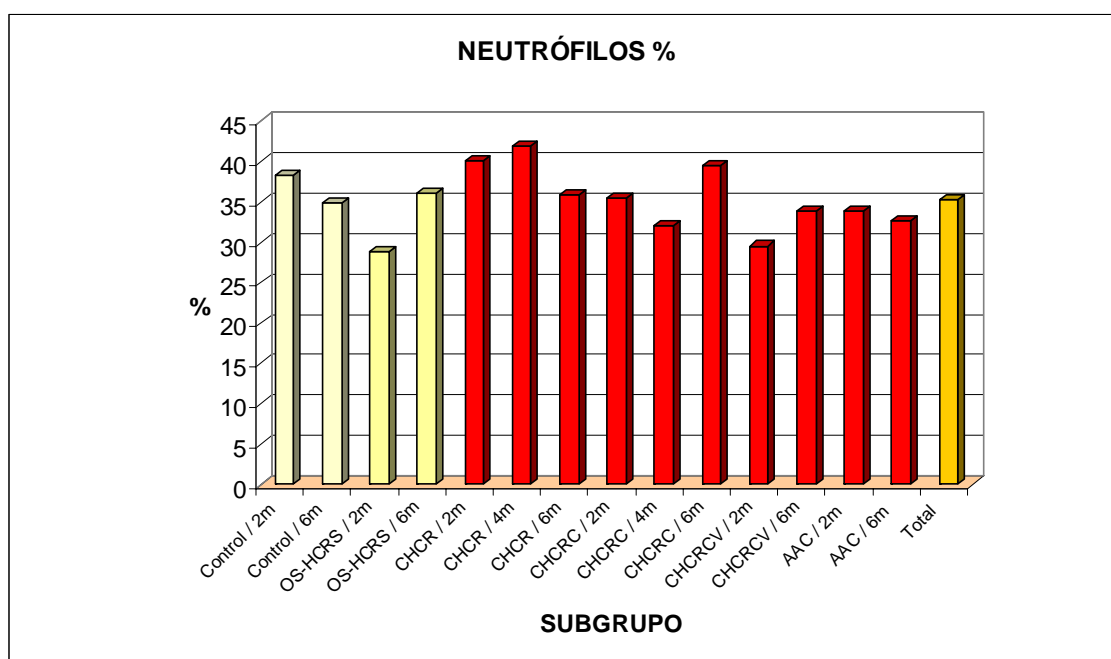


Gráfico 48 - Media de los neutrófilos % en cada subgrupo.

Valor de p mediante el test de Kruskal-Wallis en función de la técnica: $0,6550 > 0,05$ y del subgrupo: $0,6604 > 0,05$.

La distribución de los **neutrófilos %** no difiere significativamente para todas las técnicas y subgrupos.

7.2.9 EOSINÓFILOS

Valores de referencia: $0.03-0.08 \times 10^3 / \text{mm}^3$ 4, 99, 100, 101

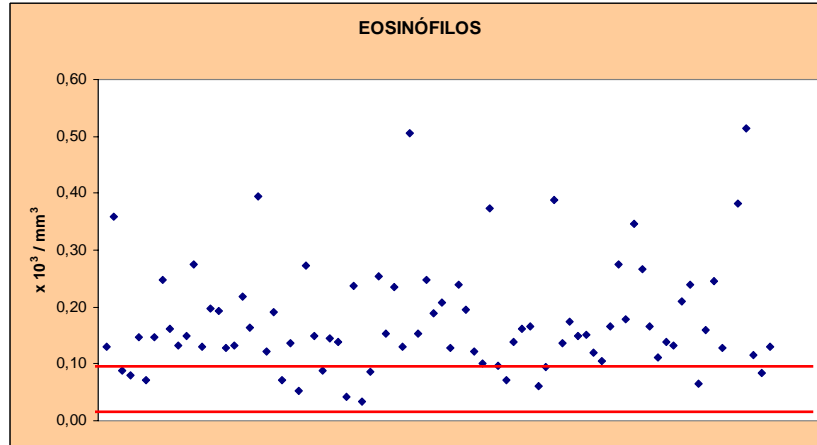


Gráfico 49 - Dispersión de los eosinófilos.

Técnica o grupo	Mediana	Media	Desviación estándar
Control	0,17	0,15	0,09
OS-HCRS	0,15	0,17	0,08
CHCR	0,15	0,17	0,11
CHCRC	0,14	0,17	0,09
CHCRCV	0,16	0,18	0,08
AAC	0,19	0,26	0,21
Total	0,15	0,18	0,12

Tabla 33 - Media, mediana y distribución estándar de los eosinófilos en cada técnica.

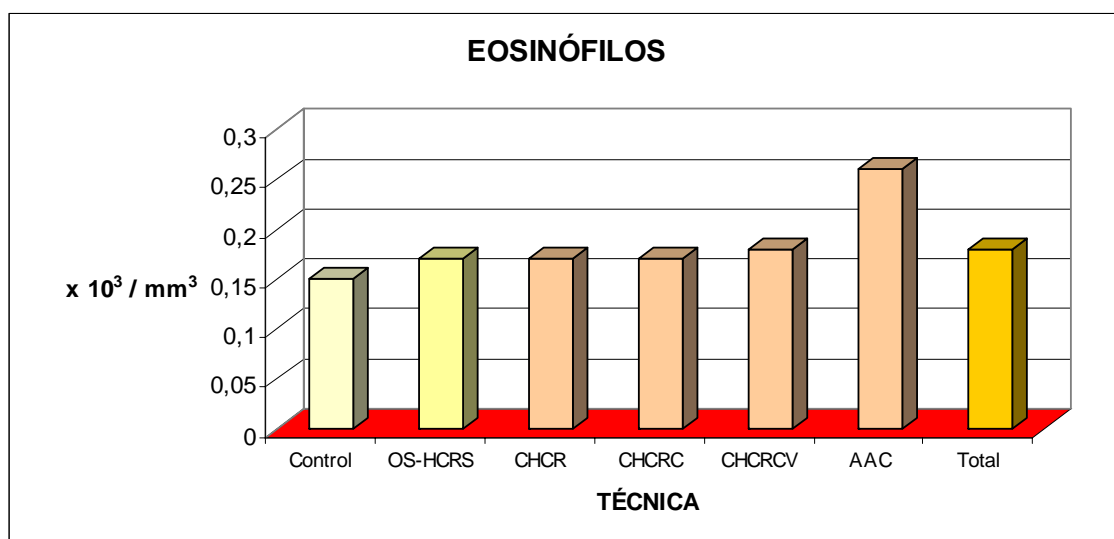


Gráfico 50 - Media de los eosinófilos en cada técnica quirúrgica.

Subgrupo	Mediana	Media	Desviación estándar
Control / 2m*	0,11	0,15	0,11
Control / 6m*	0,16	0,19	0,06
OS-HCRS / 2m*	0,16	0,17	0,04
OS-HCRS / 6m*	0,14	0,18	0,11
CHCR / 2m*	0,14	0,14	0,08
CHCR / 4m*	0,12	0,13	0,10
CHCR / 6m*	0,21	0,24	0,14
CHCRC / 2m*	0,16	0,17	0,06
CHCRC / 4m*	0,15	0,17	0,11
CHCRC / 6m*	0,14	0,17	0,12
CHCRCV / 2m*	0,15	0,17	0,06
CHCRCV / 6m*	0,15	0,19	0,09
AAC / 2m*	0,18	0,17	0,07
AAC / 6m*	0,12	0,34	0,28
Total	0,15	0,18	0,12

Tabla 34 - Media, mediana y distribución estándar de los eosinófilos en cada subgrupo. (m*: mes).

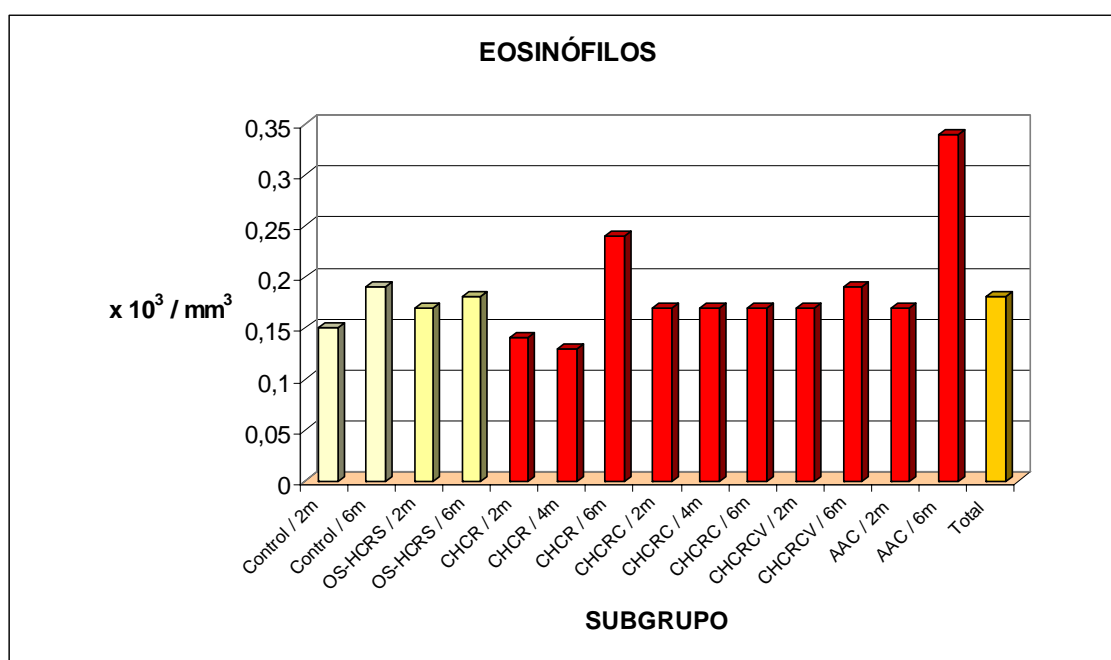


Gráfico 51 - Media de los eosinófilos en cada subgrupo.

Valor de p mediante el test de Kruskal-Wallis en función de la técnica: $0,9407 > 0,05$ y del subgrupo: $0,8453 > 0,05$.

La distribución de los **eosinófilos** no difiere significativamente para todas las técnicas y subgrupos.

7.2.10 EOSINÓFILOS %

Valores de referencia: 1-4%^{4, 99, 100, 101}

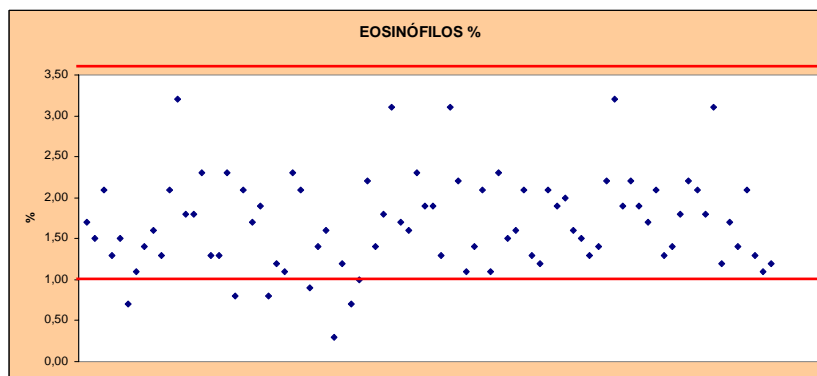


Gráfico 52- Dispersión de los eosinófilos %.

Técnica o grupo	Mediana	Media	Desviación estándar
Control	1,63	1,50	0,63
OS-HCRS	1,75	1,61	0,52
CHCR	1,60	1,59	0,68
CHCRC	1,75	1,77	0,52
CHCRCV	1,80	1,84	0,55
AAC	1,75	1,75	0,57
Total	1,65	1,69	0,58

Tabla 35 - Media, mediana y distribución estándar de los eosinófilos % en cada técnica.

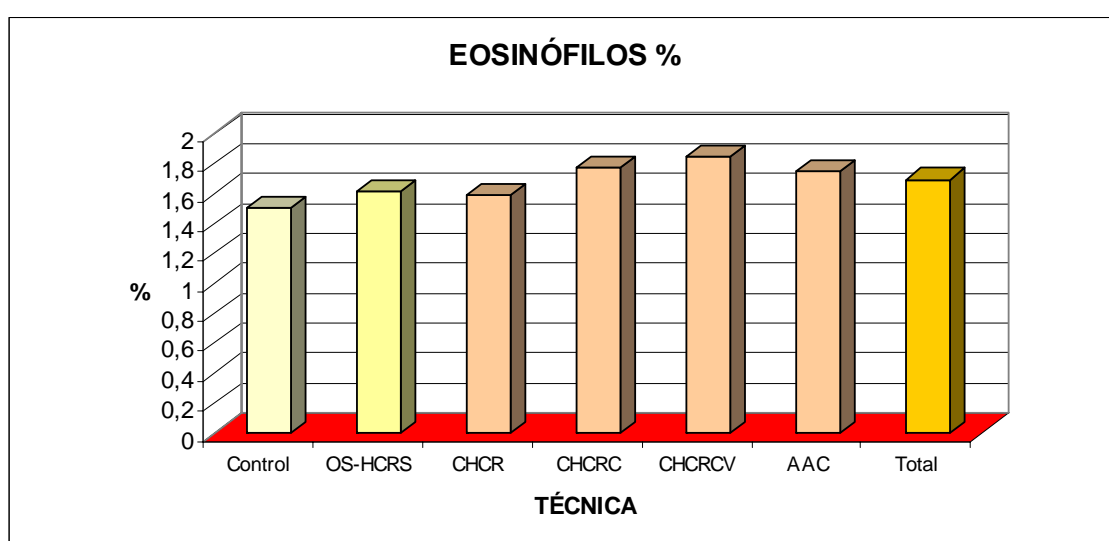


Gráfico 53 - Media de los eosinófilos % en cada técnica quirúrgica.

Subgrupo	Mediana	Media	Desviación estándar
Control / 2m*	1,50	1,47	0,46
Control / 6m*	1,50	1,78	0,77
OS-HCRS / 2m*	1,80	1,80	0,45
OS-HCRS / 6m*	1,45	1,42	0,56
CHCR / 2m*	1,50	1,57	0,55
CHCR / 4m*	1,10	1,13	0,65
CHCR / 6m*	1,85	2,07	0,56
CHCRC / 2m*	1,65	1,83	0,74
CHCRC / 4m*	1,85	1,78	0,46
CHCRC / 6m*	1,75	1,68	0,38
CHCRCV / 2m*	1,70	1,92	0,71
CHCRCV / 6m*	1,80	1,77	0,37
AAC / 2m*	1,95	2,03	0,63
AAC / 6m*	1,20	1,47	0,37
Total	1,65	1,69	0,58

Tabla 36 - Media, mediana y distribución estándar de los eosinófilos% en cada subgrupo. (m*: mes).

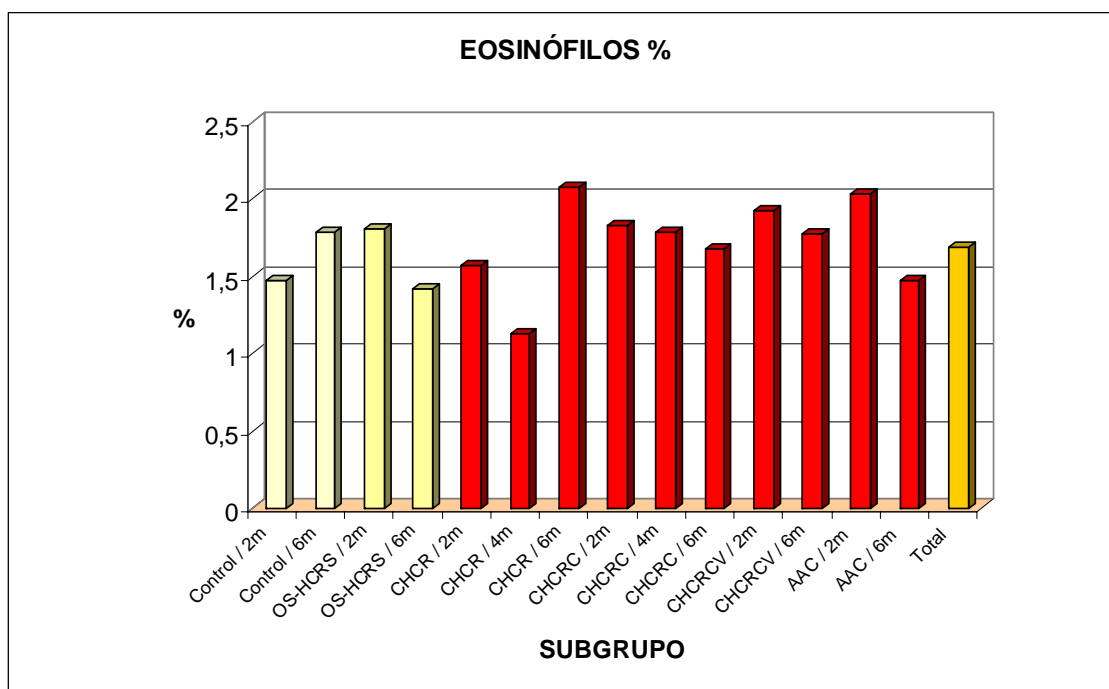


Gráfico 54 - Media de los eosinófilos % en cada subgrupo.

Valor de p mediante el test de Kruskal-Wallis en función de la técnica: $0,8524 > 0,05$ y del subgrupo: $0,3720 > 0,05$.

La distribución de los **eosinófilos %** no difiere significativamente para todas las técnicas y subgrupos.

7.2.11 LINFOCITOS/ MONOCITOS

Valores de referencia: $4.78-9.12 \times 10^3 / \text{mm}^3$ 4, 99, 100, 101

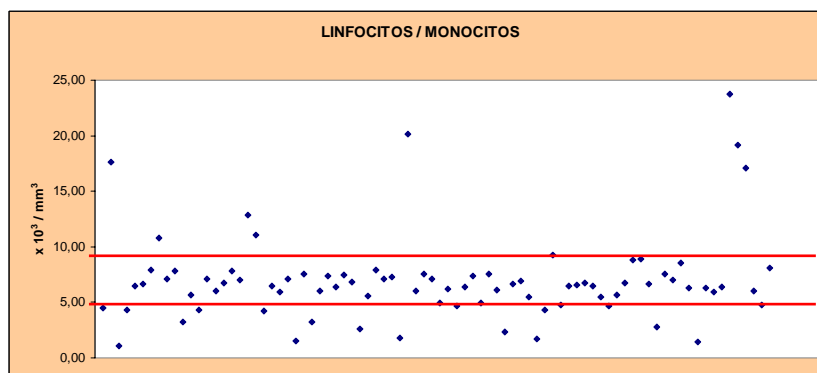


Gráfico 55 - Dispersión de los linfocitos/ monolitos.

Técnica o grupo	Mediana	Media	Desviación estándar
Control	6,54	6,94	4,20
OS-HCRS	6,90	7,22	2,49
CHCR	7,00	6,65	3,95
CHCRC	6,14	5,70	1,81
CHCRCV	6,69	6,48	1,70
AAC	6,33	9,48	6,74
Total	6,48	6,95	3,84

Tabla 37 - Media, mediana y distribución estándar de los linfocitos/ monocitos en cada técnica.

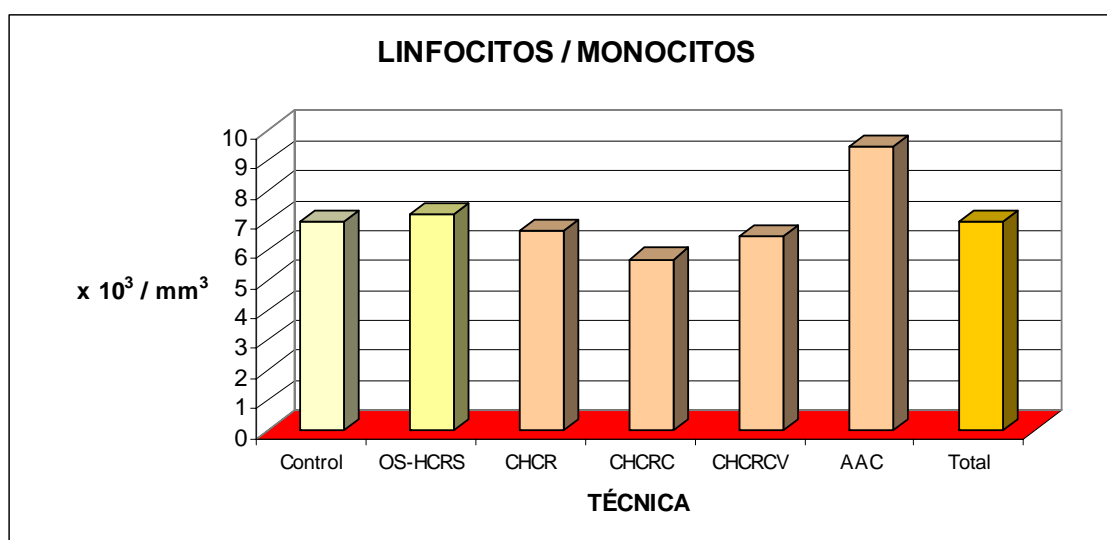


Gráfico 56 - Media de los linfocitos/ monocitos en cada técnica quirúrgica.

Subgrupo	Mediana	Media	Desviación estándar
Control / 2m*	5,49	6,78	5,69
Control / 6m*	7,46	7,09	2,51
OS-HCRS / 2m*	6,90	6,50	1,22
OS-HCRS / 6m*	6,78	7,94	3,31
CHCR / 2m*	6,44	5,36	2,42
CHCR / 4m*	7,00	6,26	1,96
CHCR / 6m*	7,20	8,33	6,15
CHCRC / 2m*	5,59	5,77	1,06
CHCRC / 4m*	6,34	5,84	1,86
CHCRC / 6m*	5,61	5,51	2,54
CHCRCV / 2m*	6,06	5,98	0,82
CHCRCV / 6m*	7,31	6,98	2,25
AAC / 2m*	6,29	5,82	2,33
AAC / 6m*	12,58	13,14	7,89
Total	6,48	6,95	3,84

Tabla 38 - Media, mediana y distribución estándar de los linfocitos/ monocitos en cada subgrupo. (m*: mes).

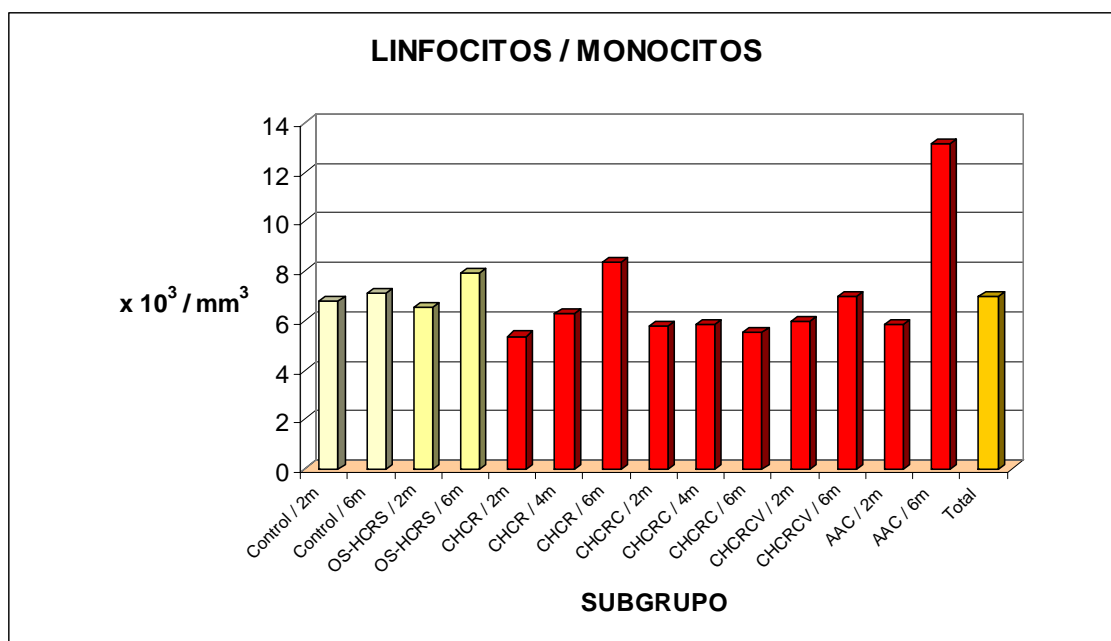


Gráfico 57 - Media de los linfocitos/ monocitos en cada subgrupo.

Valor de p mediante el test de Kruskal-Wallis en función de la técnica: $0,6586 > 0,05$ y del subgrupo: $0,5172 > 0,05$.

La distribución de los **linfocitos/ monocitos** no difiere significativamente para todas las técnicas y subgrupos.

7.2.12 LINFOCITOS/ MONOCITOS %

Valores de referencia: 62-75%^{4, 99, 100, 101}

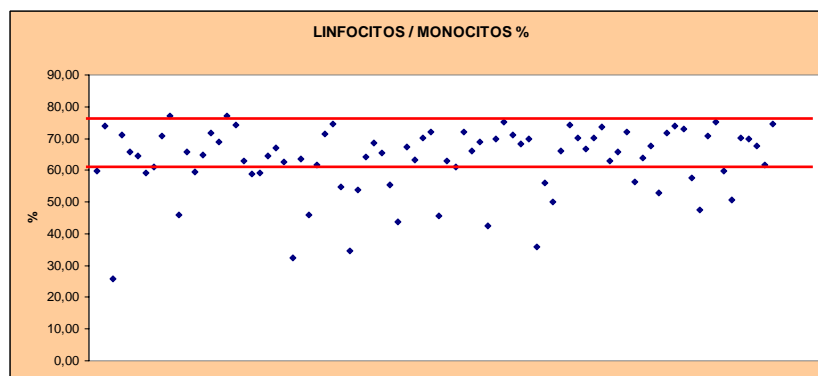


Gráfico 58 - Dispersión de los linfocitos/ monocitos %.

Técnica o grupo	Mediana	Media	Desviación estándar
Control	65,10	61,70	13,98
OS-HCRS	64,65	65,91	6,04
CHCR	63,40	59,09	12,67
CHCRC	67,25	62,55	11,73
CHCRCV	67,20	66,48	6,66
AAC	68,80	64,95	9,33
Total	65,85	63,07	10,79

Tabla 39 - Media, mediana y distribución estándar de los linfocitos/ monocitos % en cada técnica.

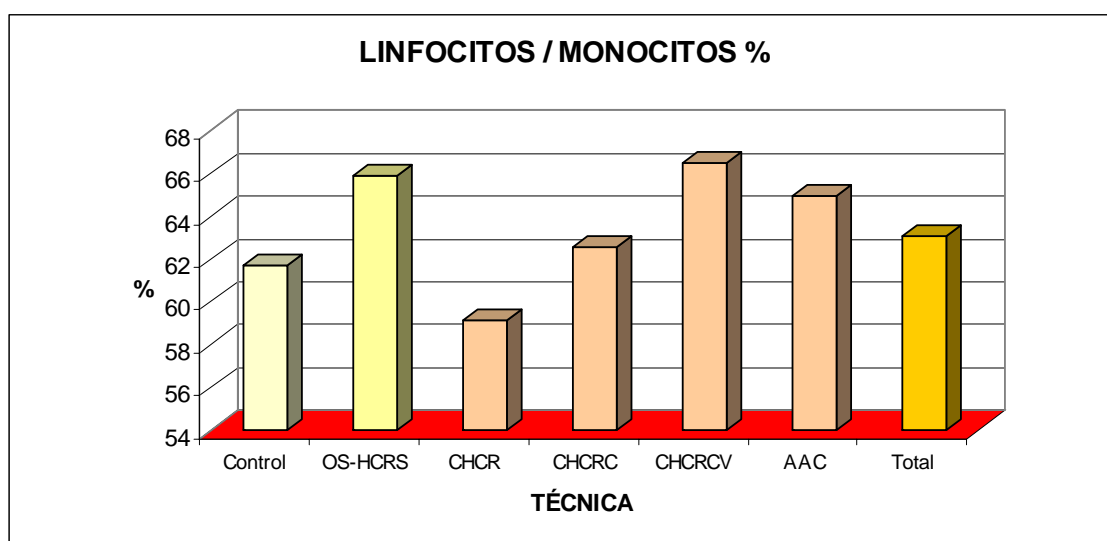


Gráfico 59 - Media de los linfocitos/ monocitos % en cada técnica quirúrgica.

Subgrupo	Mediana	Media	Desviación estándar
Control / 2m*	65,10	60,13	17,56
Control / 6m*	63,40	63,27	10,75
OS-HCRS / 2m*	70,35	69,40	6,43
OS-HCRS / 6m*	62,65	62,42	3,11
CHCR / 2m*	62,75	58,32	16,11
CHCR / 4m*	59,50	56,95	12,41
CHCR / 6m*	65,30	62,02	10,75
CHCRC / 2m*	64,50	62,73	9,31
CHCRC / 4m*	69,90	66,20	11,80
CHCRC / 6m*	61,00	58,72	14,44
CHCRCV / 2m*	68,45	68,53	4,08
CHCRCV / 6m*	65,75	64,42	8,41
AAC / 2m*	65,40	64,07	10,78
AAC / 6m*	68,80	65,83	8,56
Total	65,85	63,07	10,79

Tabla 40 - Media, mediana y distribución estándar de los linfocitos/ monocitos % en cada subgrupo. (m*: mes).

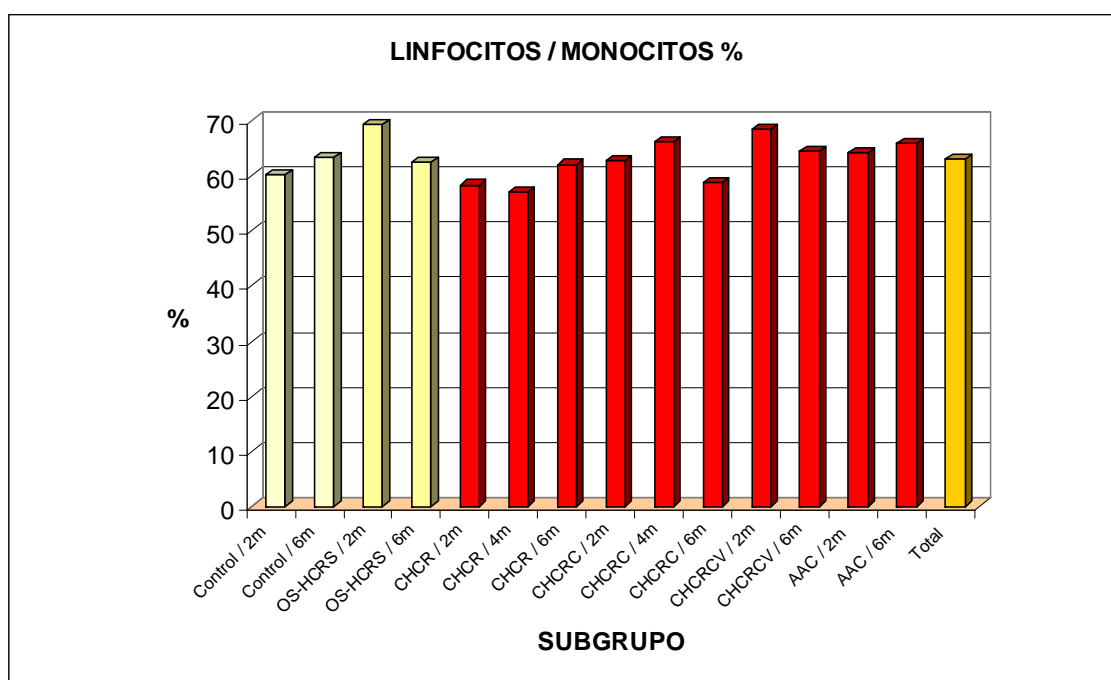


Gráfico 60 - Media de los linfocitos/ monocitos % en cada subgrupo.

Valor de p mediante el test de Kruskal-Wallis en función de la técnica: $0,6404 > 0,05$ y del subgrupo: $0,6968 > 0,05$.

La distribución de los **linfocitos/ monocitos %** no difiere significativamente para todas las técnicas y subgrupos.

7.2.13 PLAQUETAS

Valores de referencia: $150-460 \times 10^3 / \text{ml}$ ^{4, 99, 100, 101}

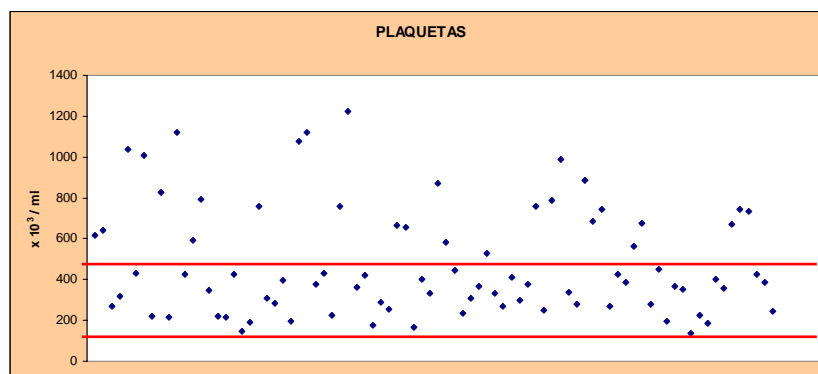


Gráfico 61 - Dispersión de las plaquetas.

Técnica o grupo	Mediana	Media	Desviación estándar
Control	523,00	594,67	333,85
OS-HCRS	330,00	390,17	216,83
CHCR	390,50	508,22	337,19
CHCRC	370,00	468,67	233,87
CHCRCV	436,50	493,50	214,99
AAC	372,00	406,17	207,89
Total	393,50	478,55	267,26

Tabla 41 - Media, mediana y distribución estándar de las plaquetas en cada técnica.

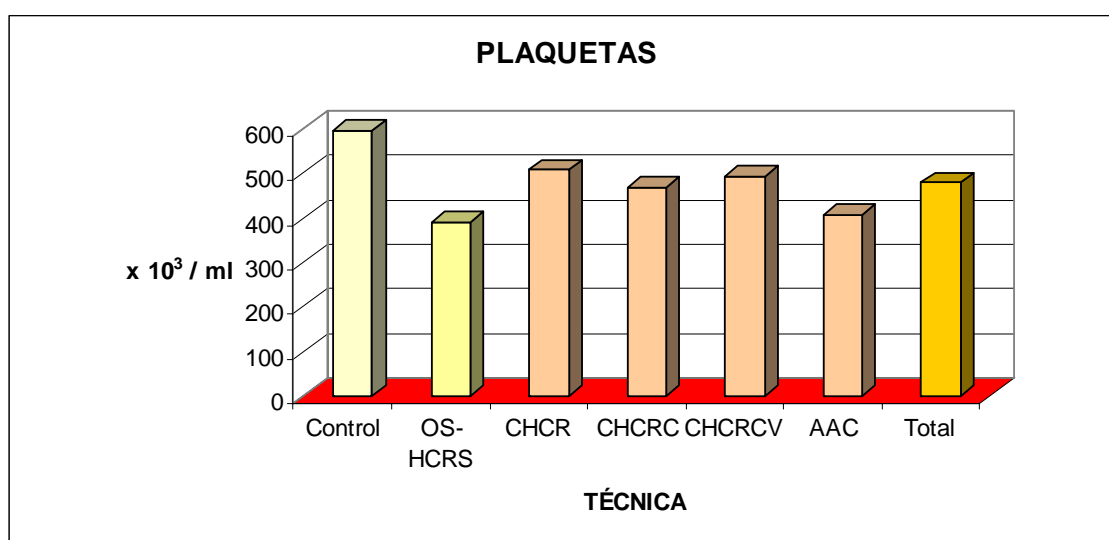


Gráfico 62 - Media de las plaquetas en cada técnica quirúrgica.

Subgrupo	Mediana	Media	Desviación estándar
Control / 2m*	523,00	552,83	282,37
Control / 6m*	625,50	636,50	401,59
OS-HCRS / 2m*	387,50	432,00	224,93
OS-HCRS / 6m*	298,00	348,33	220,55
CHCR / 2m*	405,00	571,17	418,84
CHCR / 4m*	393,00	539,33	389,28
CHCR / 6m*	369,00	414,17	207,55
CHCRC / 2m*	406,00	468,83	231,32
CHCRC / 4m*	355,00	369,67	93,42
CHCRC / 6m*	549,50	567,50	316,62
CHCRCV / 2m*	555,00	566,17	239,79
CHCRCV / 6m*	407,00	420,83	177,51
AAC / 2m*	290,00	277,17	107,13
AAC / 6m*	549,00	535,17	208,96
Total	393,50	478,55	267,26

Tabla 42 - Media, mediana y distribución estándar de las plaquetas en cada subgrupo. (m*: mes).

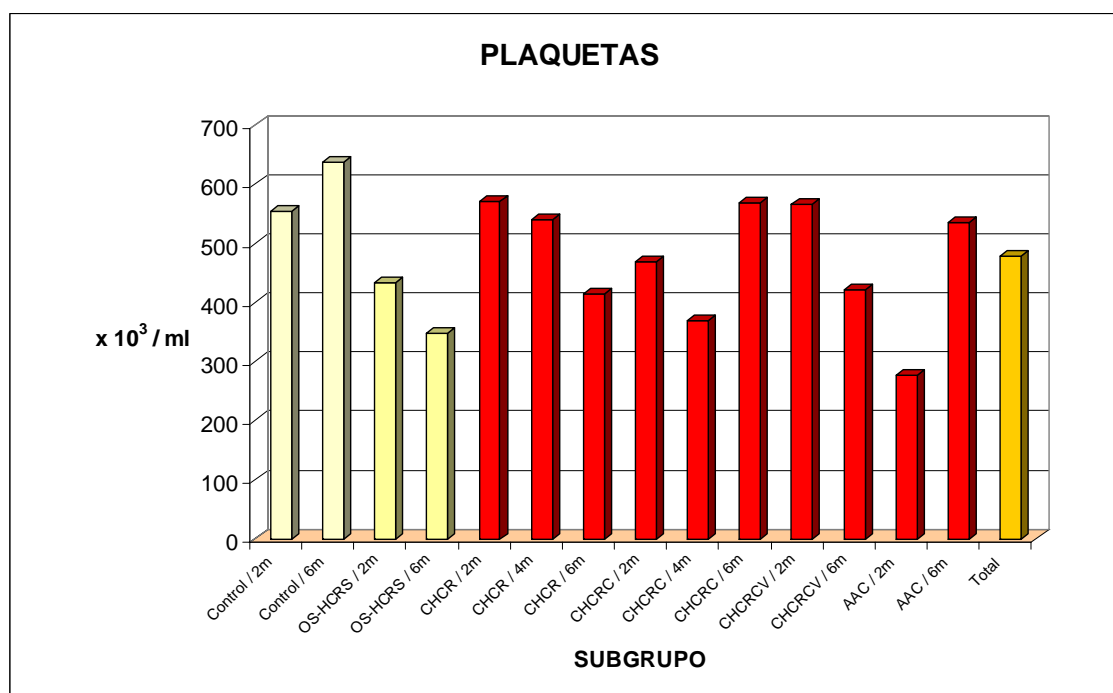


Gráfico 63 - Media de las plaquetas en cada subgrupo.

Valor de p mediante el test de Kruskal-Wallis en función de la técnica: $0,5546 > 0,05$ y del subgrupo: $0,6167 > 0,05$.

La distribución de las **plaquetas** no difiere significativamente para todas las técnicas y subgrupos.

7.2.14 RETICULOCITOS

Valores de referencia: 0,5-1,5% ^{4, 99, 100, 101}

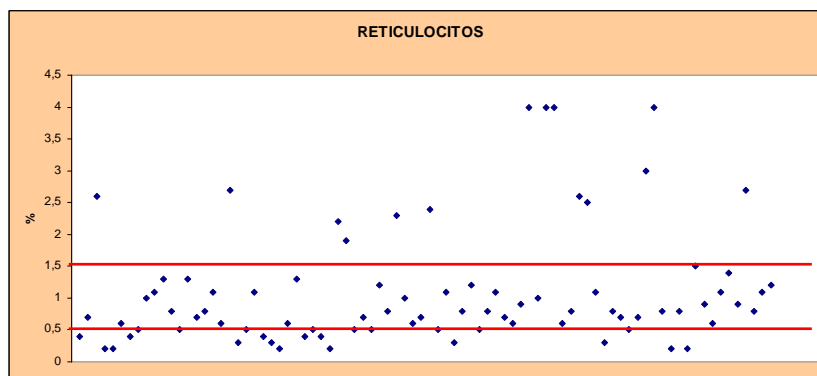


Gráfico 64- Dispersión de los reticulocitos.

Técnica o grupo	Mediana	Media	Desviación estándar
Control	0,65	0,82	0,66
OS-HCRS	0,65	0,86	0,67
CHCR	0,65	0,89	0,65
CHCRC	0,85	1,41	1,27
CHCRCV	0,80	1,43	1,25
AAC	1,00	1,10	0,61
Total	0,80	1,09	0,93

Tabla 43 - Media, mediana y distribución estándar de los reticulocitos en cada técnica.

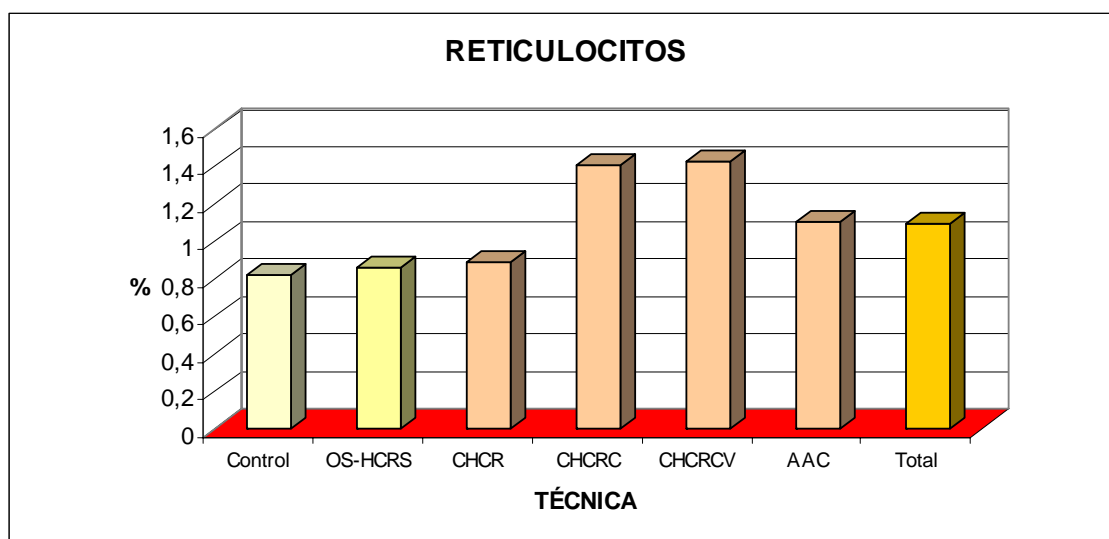


Gráfico 65 - Media de los reticulocitos en cada técnica quirúrgica.

Subgrupo	Mediana	Media	Desviación estándar
Control / 2m*	0,50	0,78	0,91
Control / 6m*	0,90	0,85	0,35
OS-HCRS / 2m*	0,75	0,83	0,31
OS-HCRS / 6m*	0,45	0,88	0,94
CHCR / 2m*	0,45	0,57	0,38
CHCR / 4m*	0,60	1,00	0,83
CHCR / 6m*	0,90	1,10	0,63
CHCRC / 2m*	0,95	1,05	0,74
CHCRC / 4m*	0,75	0,77	0,22
CHCRC / 6m*	2,55	2,40	1,76
CHCRCV / 2m*	0,95	1,33	0,98
CHCRCV / 6m*	0,75	1,53	1,57
AAC / 2m*	0,85	0,85	0,44
AAC / 6m*	1,15	1,35	0,69
Total	0,80	1,09	0,93

Tabla 44 - Media, mediana y distribución estándar de los reticulocitos en cada subgrupo. (m*: mes).

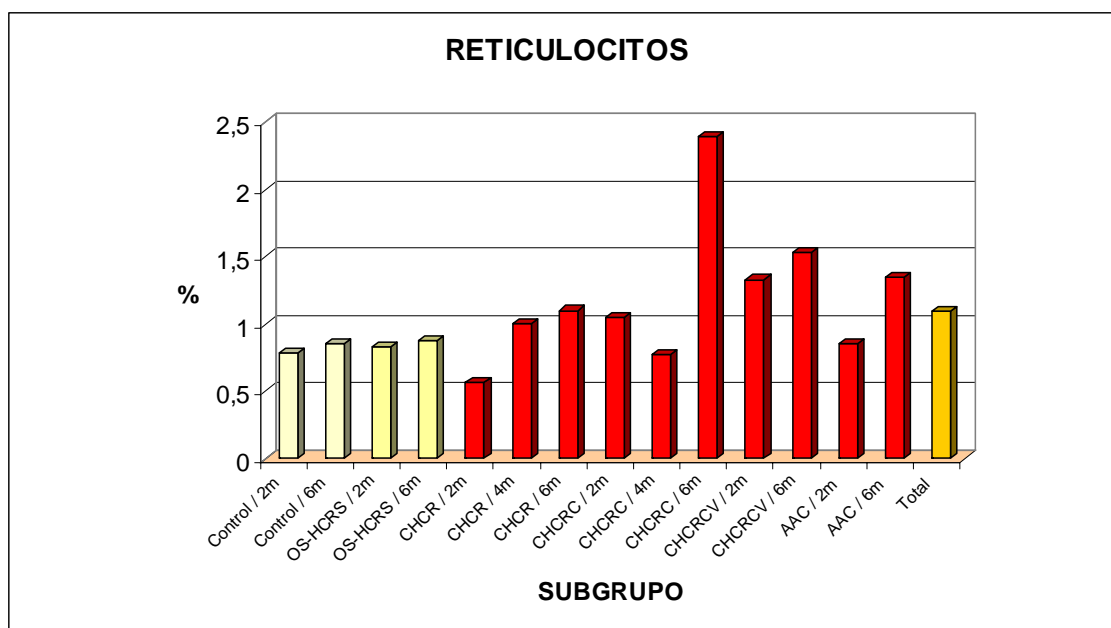


Gráfico 66 - Media de los reticulocitos en cada subgrupo.

Valor de p mediante el test de Kruskal-Wallis en función de la técnica: $0,2952 > 0,05$ y del subgrupo: $0,2503 > 0,05$.

La distribución de los **reticulocitos** no difiere significativamente para todas las técnicas y subgrupos.

En la evaluación estadística de la hematología sanguínea se observa que la mayoría de los valores tanto para la media como para la mediana de cada parámetro estudiado en función de la técnica quirúrgica y del subgrupo, así como la dispersión (Tablas 17-44 y Gráficos 25-66), se hallan dentro del rango de valores normales encontrados en la literatura^{4, 99, 100, 101}. Tampoco se ha encontrado significación estadística para ninguno de ellos.

7.3 URIANÁLISIS

7.3.1 PH

Valores de referencia: 5-7^{4, 99, 100, 101}

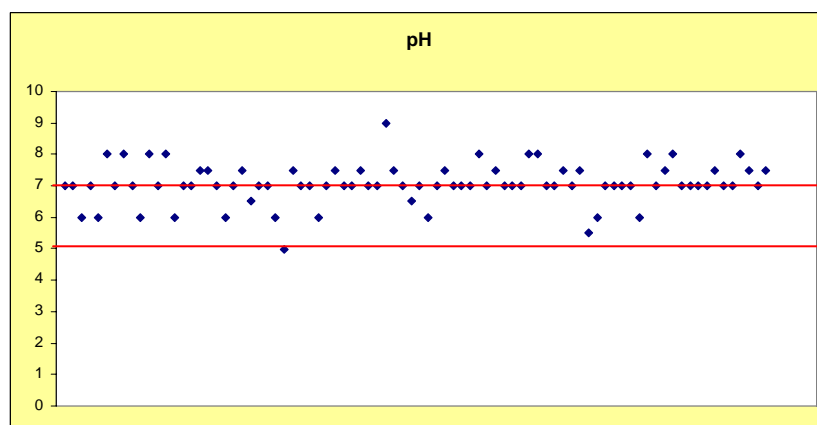


Gráfico 67- Dispersión del pH.

Técnica o grupo	Mediana	Media	Desviación estándar
Control	7,00	7,00	0,74
OS-HCRS	7,00	7,00	0,60
CHCR	7,00	6,97	0,81
CHCRC	7,00	7,19	0,49
CHCRCV	7,00	6,87	0,71
AAC	7,00	7,29	0,39
Total	7,00	7,06	0,64

Tabla 45 - Media, mediana y distribución estándar del pH en cada técnica.

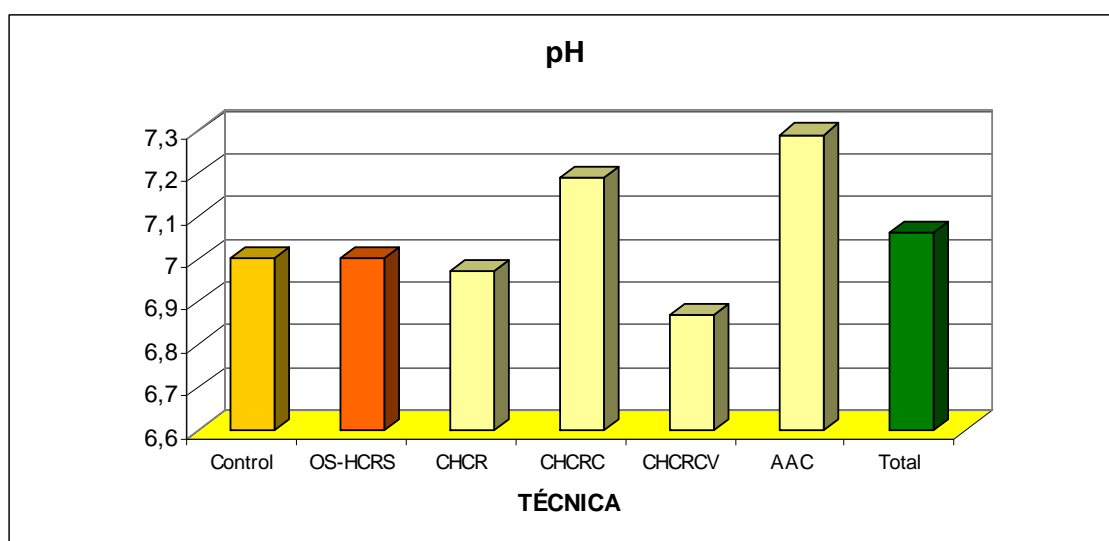


Gráfico 68- Media del pH en cada técnica quirúrgica.

Subgrupo	Mediana	Media	Desviación estándar
Control / 2m*	7,00	6,83	0,75
Control / 6m*	7,00	7,16	0,75
OS-HCRS / 2m*	7,25	7,16	0,68
OS-HCRS / 6m*	7,00	6,83	0,51
CHCR / 2m*	7,00	6,58	0,92
CHCR / 4m*	7,00	7,00	0,55
CHCR / 6m*	7,00	7,3	0,87
CHCRC / 2m*	7,00	6,92	0,49
CHCRC / 4m*	7,00	7,25	0,42
CHCRC / 6m*	7,25	7,41	0,49
CHCRCV / 2m*	7,00	6,66	0,75
CHCRCV / 6m*	7,00	7,08	0,66
AAC / 2m*	7,00	7,25	0,41
AAC / 6m*	7,25	7,33	0,40
Total	7,00	7,06	0,64

Tabla 46 - Media, mediana y distribución estándar del pH en cada subgrupo. (m*: mes).

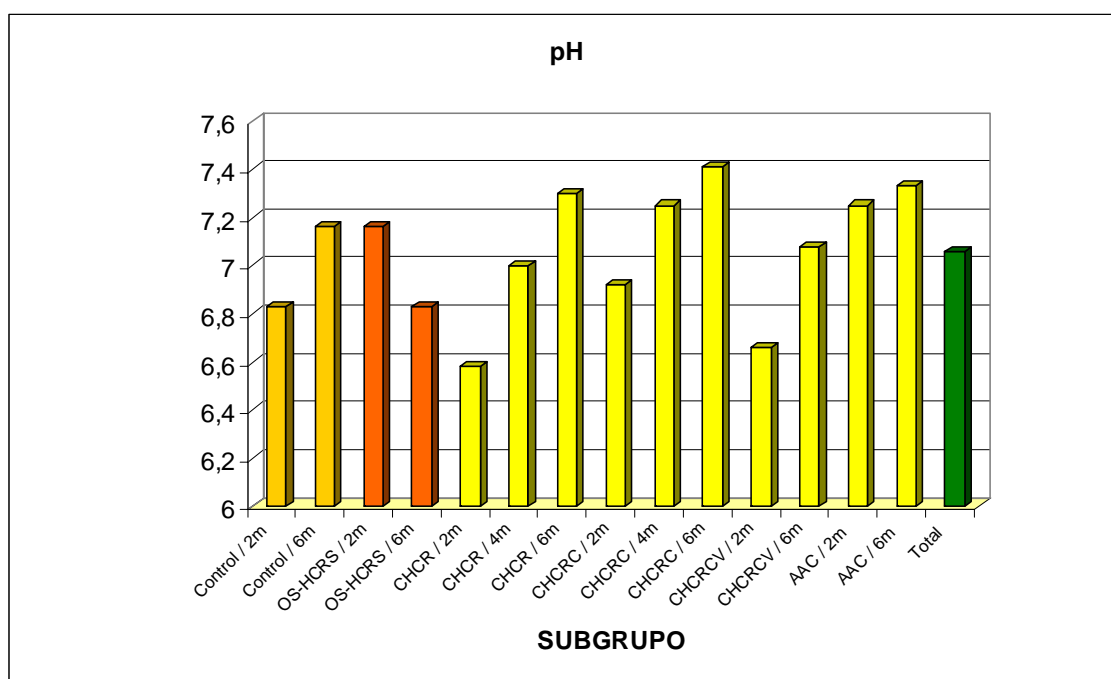


Gráfico 69 - Media del pH en cada subgrupo.

Valor de p mediante el test de Kruskal-Wallis en función de la técnica: $0,3712 > 0,05$ y del subgrupo: $0,4719 > 0,05$.

La distribución del **pH** urinario no difiere significativamente para todas las técnicas y subgrupos.

7.3.2 DENSIDAD ESPECÍFICA

Valores de referencia: 1.022-1.050^{4, 99, 100, 101}

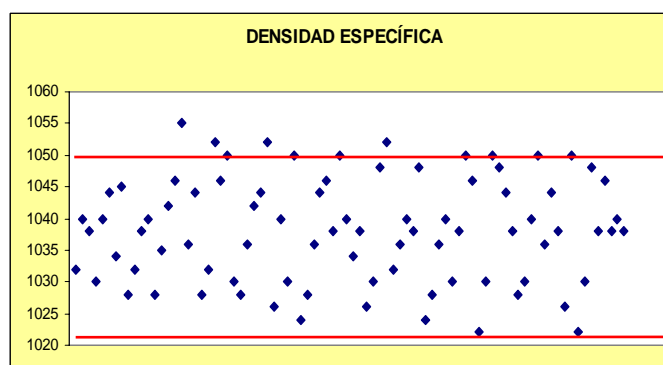


Gráfico 70 - Dispersión de la Densidad Específica.

Técnica o grupo	Mediana	Media	Desviación estándar
Control	1.038	1.038	8,58
OS-HCRS	1.038	1.036	5,47
CHCR	1.042	1.040	8,99
CHCRC	1.038	1.037	9,14
CHCRCV	1.037	1.036	7,59
AAC	1.039	1.038	9,42
Total	1.038	1.038	8,28

Tabla 47 - Media, mediana y distribución estándar de la Densidad Específica en cada técnica quirúrgica.

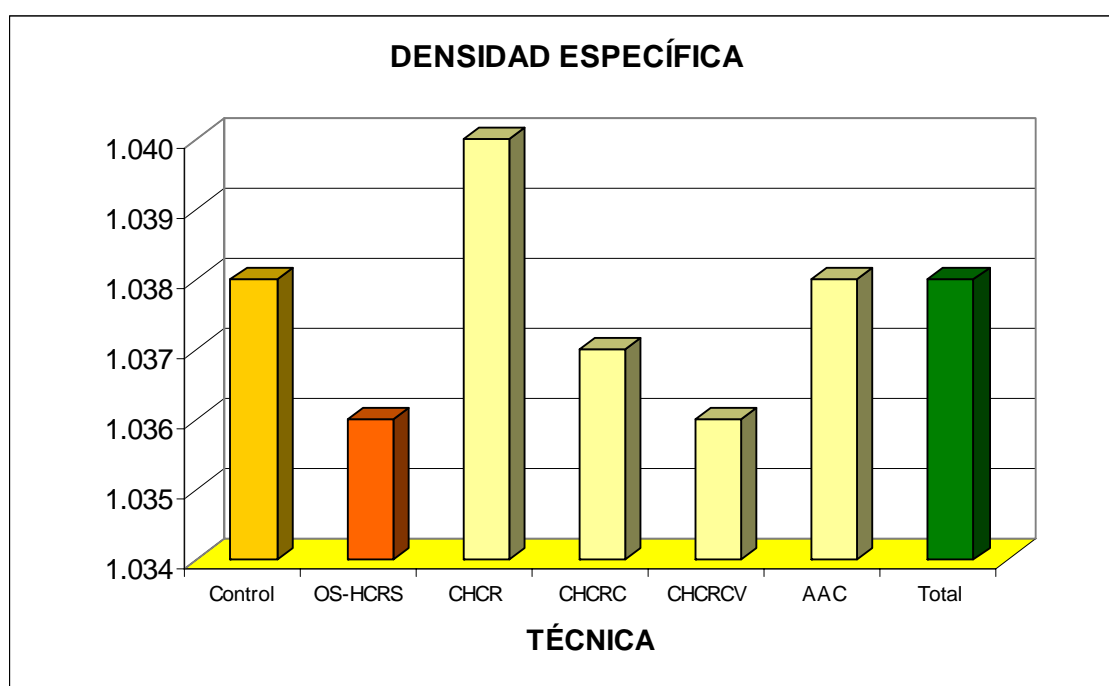


Gráfico 71 - Media de la Densidad Específica en cada técnica quirúrgica.

Subgrupo	Mediana	Media	Desviación estándar
Control / 2m*	1.034	1.035	10,86
Control / 6m*	1.039	1.041	4,50
OS-HCRS / 2m*	1.039	1.037	5,31
OS-HCRS / 6m*	1.036	1.036	6,08
CHCR / 2m*	1.039	1.040	9,47
CHCR / 4m*	1.045	1.042	9,79
CHCR / 6m*	1.039	1.038	9,09
CHCRC / 2m*	1.042	1.042	5,27
CHCRC / 4m*	1.029	1.033	10,01
CHCRC / 6m*	1.036	1.038	10,19
CHCRCV / 2m*	1.037	1.036	8,04
CHCRCV / 6m*	1.037	1.037	7,87
AAC / 2m*	1.045	1.040	11,31
AAC / 6m*	1.037	1.037	7,87
Total	1.038	1.038	8,28

Tabla 48 - Media, mediana y distribución estándar de la Densidad Específica en cada subgrupo. (m*: mes).

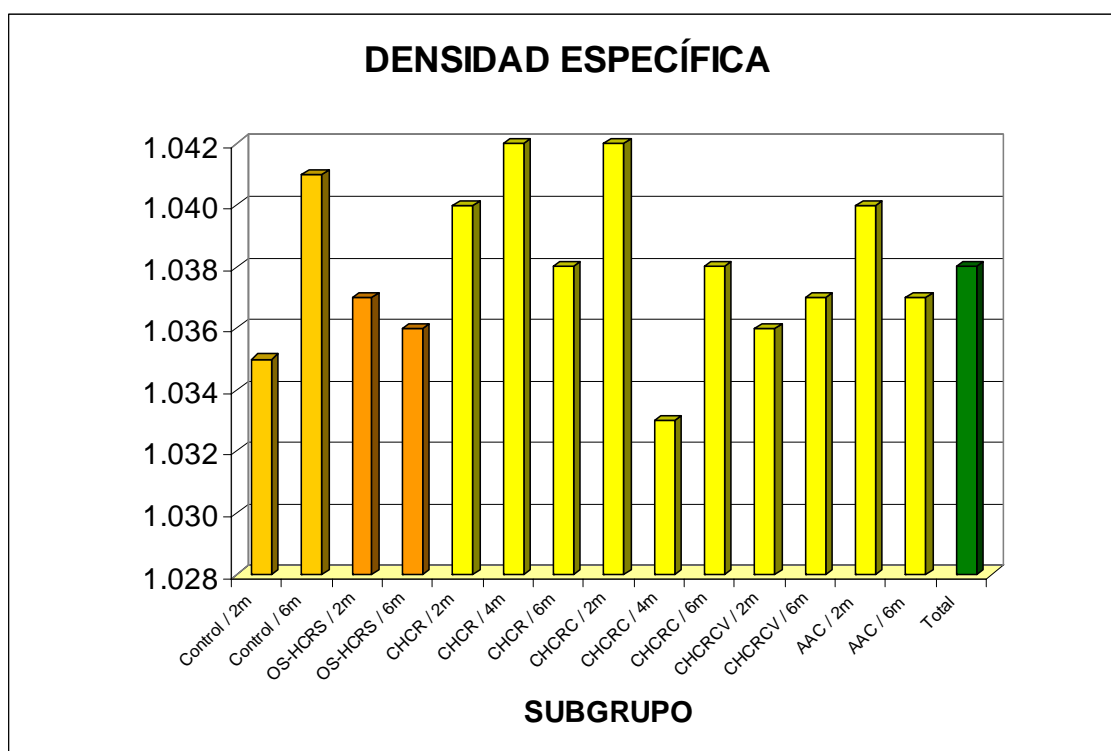


Gráfico 72 - Media de la Densidad Específica en cada subgrupo.

Valor de p mediante el test de Kruskal-Wallis en función de la técnica: $0,5465 > 0,05$ y del subgrupo: $0,8884 > 0,05$.

La distribución de la **densidad específica** de la orina no difiere significativamente para todas las técnicas y subgrupos.

7.3.3 LEUCOCITURIA, PROTEINURIA Y HEMATURIA

No hay: 0

Sí hay y se cuantifica la intensidad: (1-4)

Subgrupo	Leucocitos	Proteínas	Sangre
Control / 2m*	0	0	0
Control / 4m*	0	0	0
OS-HCRS / 2m*	1	1	0
OS-HCRS / 6m*	0	0	1
CHCR / 2m*	0	0	1
CHCR / 4m*	1	1	1
CHCR / 6m*	0	1	0
CHCRC / 2m*	1	2	0
CHCRC / 4m*	1	1	0
CHCRC / 6m*	1	1	1
CHCRCV / 2m*	2	1	1
CHCRCV / 6m*	3	3	1
AAC / 2m*	0	0	0
AAC / 6m*	0	1	0

Tabla 49 – Casos de leucocituria, proteinuria y hematuria en cada subgrupo. (m*: mes).

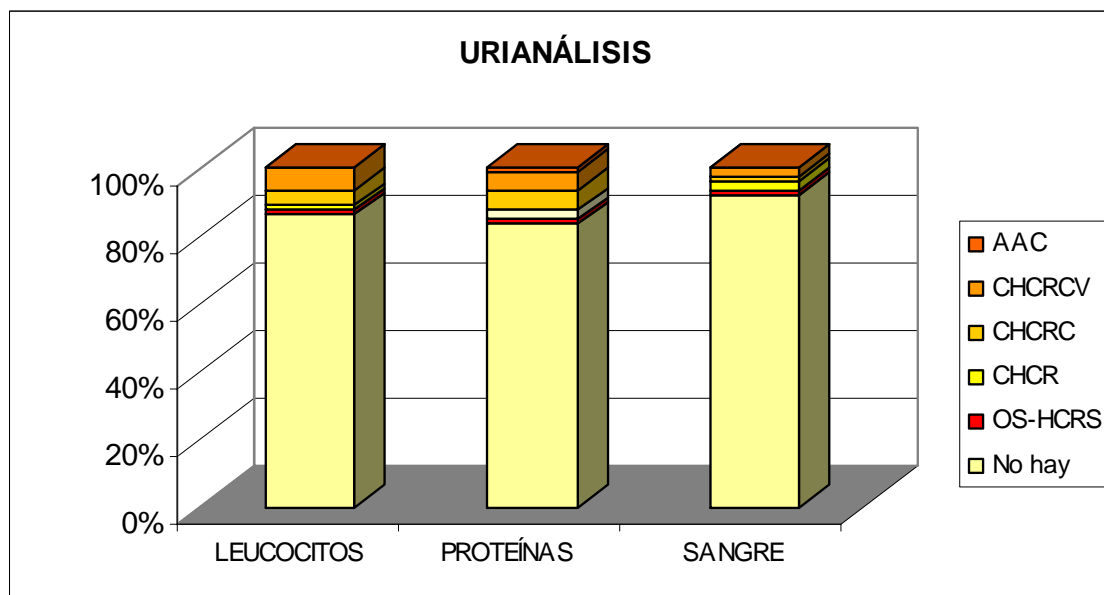


Gráfico 73 – Número total de casos de leucocituria, proteinuria y hematuria en función de la técnica quirúrgica realizada.

- **Leucocituria:** Se evidenció un caso en el subgrupo OS-HCRS / 2m*, un caso en CHCR / 4m* y cinco casos en la técnica CHCRCV (dos a los dos meses y tres a los seis meses). Los siete casos fueron de intensidad 2. Se observaron tres casos en la técnica CHCRC uno a los dos meses otro a los cuatro meses y otro a los seis meses de intensidad 1.

Valor de p mediante el test exacto de Fisher: $0,035 < 0,05$

Es significativa. Existe evidencia estadística de asociación entre los diferentes grupos con la aparición de leucocitos en la orina.

Hay mayor prevalencia de casos de leucocitos en la orina en el grupo CHCRCV.

- **Proteinuria:** Se observó un caso en el subgrupo OS-HCRS / 2m*. Dos casos en la técnica CHCR (uno a los cuatro meses y otro a los seis meses). Cuatro casos en la técnica CHCRC (dos a los dos meses, uno a los cuatro meses y uno a los seis meses) y cuatro casos en la técnica CHCRCV (uno a los dos meses y tres a los seis meses) y un último caso en el subgrupo AAC / 6m*. Todos fueron de intensidad 1 excepto un caso de CHCRC / 2m* y otro de CHCRCV / 6m* que fueron de intensidad 2.

Valor de p mediante el test exacto de Fisher: $0,459 > 0,05$

No existe evidencia estadística de asociación entre los diferentes grupos y subgrupos con la presencia de proteinuria.

- **Hematuria:** Se observó un caso en OS-HRCS / 6m*, dos casos en la técnica CHCR (uno a los dos meses y otro a los cuatro meses), uno en el subgrupo CHCRC / 6m* y dos en CHCRCV (uno a los dos meses y otro a los seis meses). Los seis casos fueron de intensidad 1.

Valor de p mediante el test exacto de Fisher: $0,538 > 0,05$

No existe evidencia estadística de asociación entre los diferentes grupos y subgrupos con la aparición de hematuria.

En la evaluación estadística del urianálisis se observa que la mayoría de los valores tanto para la media como para la mediana del pH y densidad específica de la orina, en función de la técnica quirúrgica y del subgrupo, así como la dispersión (Tablas 45-48 y Gráficos 67-72), se hallan dentro de los valores normales encontrados en la literatura^{4, 99, 100, 101}. No se ha encontrado significación estadística, la distribución no difiere significativamente para todas las técnicas y subgrupos.

Al valorar la presencia de proteínas y sangre en el análisis de orina (Tabla 49 y Gráfico 73), tampoco hay evidencia de asociación estadística entre las diferentes técnicas y subgrupos con la aparición de éstos. Diferente es el caso de la proteinuria, donde si hay significación estadística, siendo mayor la prevalencia en el grupo de ratas viejas.

7.4 EVALUACIÓN POST MORTEM

No hay: 0 Sí hay y se cuantifica la intensidad: (1-4)

Subgrupo	Dilatación			Adherencias (1-4)	Grado de separación (1-4)	Estructuras adheridas
	Útero	Vejiga	Otros órganos			
OS-HCRS / 2m*	0	0	0	0		
OS-HCRS / 6m*	0	0	0	1	1	Recto
CHCR / 2m*	0	0	0	2	2	Recto
CHCR / 4m*	0	0	0	1	3	Epiplón Epiplón, ID, IG, Hígado
CHCR / 6m*	0	0	0	0		
CHCRC / 2m*	0	0	0	2	1	Recto
CHCRC / 4m*	0	0	0	1	2	Epiplón Recto
CHCRC / 6m*	0	0	0	2	1	Recto
CHCRCV / 2m*	0	0	0	3	1	Epiplón
CHCRCV / 6m*	0	0	0	1	1	Epiplón
CHCRCV / 6m*	0	0	0	1	1	Recto
AAC / 2m*	0	0	0	1	1	Recto
AAC / 6m*	0	0	0	1	1	Epiplón

Tabla 50 – Hallazgos macroscópicos post mortem en cada subgrupo. (m*: mes).

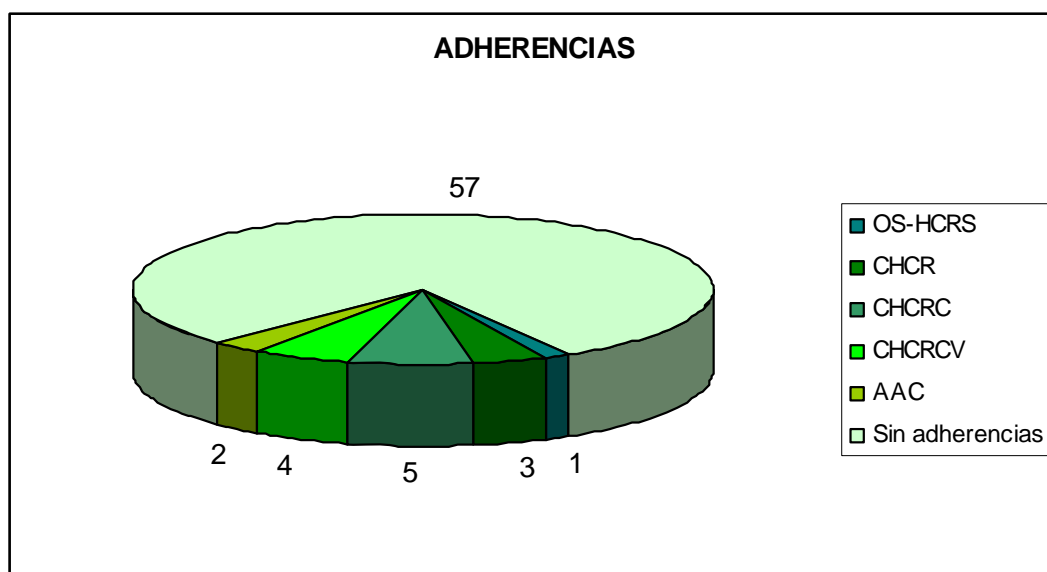


Gráfico 74 – Casos de adherencias para cada técnica quirúrgica.

No hubo ningún caso de **dilatación** de la vejiga, útero u órganos vecinos.

Hubo casos de **adherencias** en todas las técnicas, aunque casi siempre se separaban con facilidad. Las principales estructuras adheridas eran el recto y epiplón.

El valor de p mediante el test exacto de Fisher: $0,564 > 0,05$

No existe evidencia estadística de asociación entre los diferentes subgrupos con la aparición de adherencias.

7.5 EVALUACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA

7.5.1 EVALUACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA GENERAL

No hay: 0

Sí hay y se cuantifica la intensidad: (1-4):

0: ninguna de las células/tejido

1: <10% de las células/tejido

2: 10-50% de las células/tejido

3: >50% de las células/tejido

4: >75% de las células/tejido

Subgrupo	Retracción del colgajo	Fibrosis	Tejido granulación	Edema	Dilatación vascular	Neovascularización	Aparición fibras colágeno	Formaciones papilares	Abscesos	Microcalcificaciones	Pseudodivertículos	Granulomas	Dilatación	Quistes	Tumores
	OS-HCRS / 2m*	0	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	0	0
OS-HCRS / 6m*	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1
CHCR / 2m*	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
CHCR / 4m*	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	1	0	0
CHCR / 6m*	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
CHCRC / 2m*	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
CHCRC / 4m*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
CHCRC / 6m*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CHCRCV / 2m*	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CHCRCV / 6m*	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
AAC / 2m*	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AAC / 6m*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabla 51 – Hallazgos anatomopatológicos en cada subgrupo. (m*: mes).

No se evidenció ningún caso de **retracción del colgajo**, ni la aparición de **tejido de granulación, edema, dilatación vascular, aparición de fibras de colágeno, pseudodivertículos o quistes**.

Sí se observaron casos de:

- **Fibrosis:** Se encontraron dos casos en la técnica OS-HCRS, uno a los dos meses y otro a los seis meses. Se evidenciaron dos casos en CHCR uno a los dos meses y otro a los seis meses. Se observó un caso en CHCRCV / 2m* y otro en AAC / 2m*. Los seis casos fueron de intensidad 1.

Valor de p mediante el test exacto de Fisher: $0,479 > 0,05$.

- **Neovascularización:** Se observó un caso en la técnica OS-HCRS / 2m* de intensidad 1.

Valor de p mediante el test exacto de Fisher: $0,500 > 0,05$.

- **Formaciones papilares:** Se evidenciaron dos casos en la técnica OS-HCRS uno a los dos meses y otro a los seis meses. Se observaron dos casos en CHCR uno a los dos meses y otro a los cuatro meses. El último caso se evidenció en CHCRC / 2m*. Los cinco casos fueron de intensidad 1.

Valor de p mediante el test exacto de Fisher: $0,582 > 0,05$.

- **Abscesos:** Se encontró un caso en el subgrupo OS-HCRS / 2m* y otro en CHCRCV / 6m*. Los dos casos fueron de intensidad 2.

Valor de p mediante el test exacto de Fisher: $0,246 > 0,05$.

- **Microcalcificaciones:** Se observó un caso en el subgrupo OS-HCRS / 2m* de intensidad 1.

Valor de p mediante el test exacto de Fisher: $0,500 > 0,05$.

- **Granulomas:** Se evidenciaron cinco casos de granuloma peripunto. Uno en OS-HCRS, tres en CHCR y uno en CHCRC. Todos de intensidad 1.

Valor de p mediante el test exacto de Fisher: $0,504 > 0,05$.

- **Dilatación de la vejiga / útero:** De los tres casos, uno se evidenció en el subgrupo OS-HCRS / 6m*, otro en CHCR / 4m* y el último en CHCRC / 2m*. Todos fueron de intensidad 1.

Valor de p mediante el test exacto de Fisher: $1,000 > 0,05$.

- **Tumores:** Se observó la aparición de una reacción pseudotumoral en la técnica OS-HCRS, de intensidad 3 Se trataba de una reacción pseudosarcomatosa con gran cantidad de mitosis atípicas.

Valor de p mediante el test exacto de Fisher: $0,500 > 0,05$.

No existe evidencia estadística de asociación entre los diferentes grupos y subgrupos con la aparición de fibrosis, neovascularización, formaciones papilares, abscesos, microcalcificaciones, granulomas, dilatación vascular o tumores.

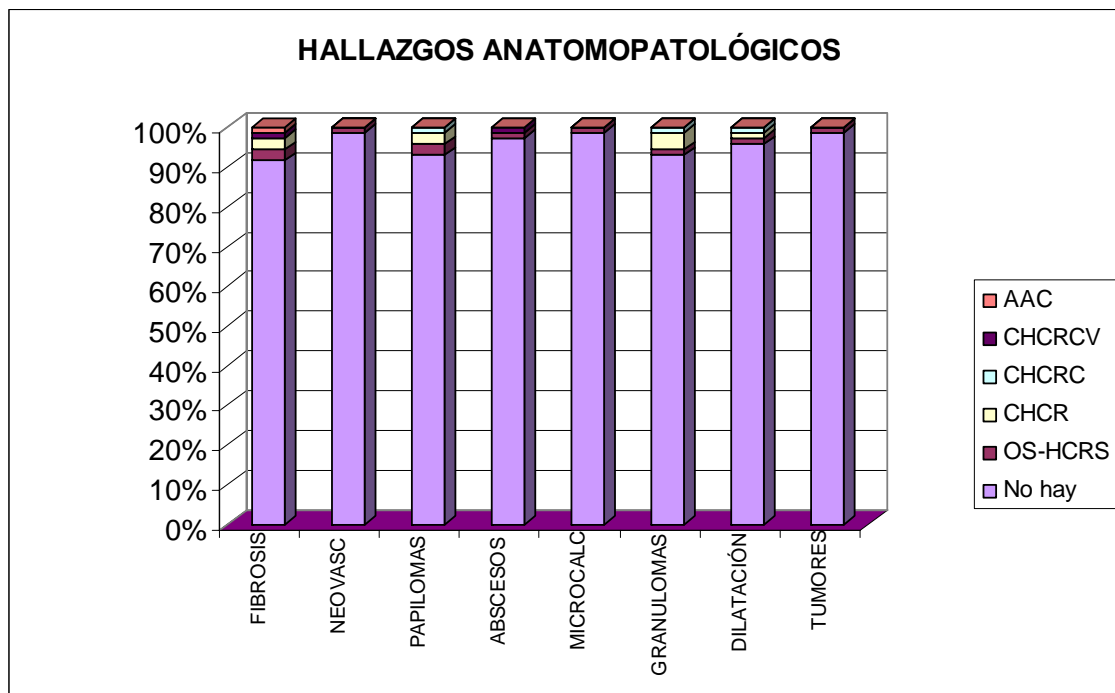


Gráfico 75 – Número de casos y tipo de hallazgos anatomopatológicos para cada técnica quirúrgica.

7.5.2 EVALUACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA DEL ÚTERO Y DEL COLGAJO UTERINO

No hay: 0

Sí hay y se cuantifica la intensidad: (1-4):

0: ninguna de las células/tejido

1: <10% de las células/tejido

2: 10-50% de las células/tejido

3: >50% de las células/tejido

4: >75% de las células/tejido

Subgrupo	Submucosa	Muscular	Serosa	Submucosa	Muscular	Serosa	Atrofia	Hiperplasia	Metaplasia escamosa	Displasia	Recubrimiento epitelial	Metaplasia urotelial
	INFLAMACIÓN			PROLIFERACIÓN			EPITELIO					
OS-HCRS / 2m*	2	1	0	0	0	0	1	1	0	0		
OS-HCRS / 6m*	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0		
CHCR / 2m*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	
CHCR / 4m*	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	4	
CHCR / 6m*	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	5	
CHCRC / 2m*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		2
CHCRC / 4m*	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0		3
CHCRC / 6m*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		3
CHCRCV / 2m*	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0		3
CHCRCV / 6m*	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0		2
AAC / 2m*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
AAC / 6m*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		

Tabla 52 – Hallazgos anatomopatológicos del útero en cada subgrupo. (m*: mes).

No se observan casos de **inflamación de la serosa, proliferación, ni displasia del epitelio.**

Sí se evidenciaron casos de:

- **Inflamación de la submucosa:** Se observaron dos casos en el subgrupo OS-HCRS / 2m* de intensidad 1. Se evidenció un caso en CHCRC / 4m* de intensidad 2 y dos casos en CHCRCV / 2m* de intensidad 2.
Valor de p mediante el test exacto de Fisher: $0,183 > 0,05$.
- **Inflamación de la capa muscular:** Se observaron dos casos en la técnica OS-HCRS, uno a los dos meses y otro a los seis meses. Se encontró otro caso en CHCR / 4m*. Los tres casos fueron de intensidad 1.
Valor de p mediante el test exacto de Fisher: $0,238 > 0,05$.
- **Hiperplasia del epitelio:** Se evidenció un caso en el subgrupo OS-HCRS / 2m* otro caso en CHCR / 4m* y el último en CHCRCV. Los tres casos de intensidad 1.
Valor de p mediante el test exacto de Fisher: $0,712 > 0,05$
- **Metaplasia escamosa del epitelio:** Se encontraron dos casos en la técnica CHCR, uno a los cuatro meses y otro a los seis meses. Ambos de intensidad 1.
Valor de p mediante el test exacto de Fisher: $0,366 > 0,05$

No existe evidencia estadística de asociación entre los diferentes grupos y subgrupos con la aparición de inflamación de la submucosa, inflamación de la capa muscular, hiperplasia del epitelio o metaplasia escamosa del epitelio.

- **Atrofia del epitelio:** Se observó un caso en el subgrupo OS-HCRS / 2m* otro en CHCR / 4m* y tres casos en la técnica CHCRCV / 2m*, uno a los dos meses y dos a los seis meses. Los cinco casos fueron de intensidad 1.

Valor de p mediante el test exacto de Fisher: $0,046 > 0,05$

Existen indicios de significación estadística de asociación entre los diferentes grupos y subgrupos con la aparición de atrofia del epitelio.

Hay mayor prevalencia de casos de atrofia del epitelio en el grupo CHCRCV.

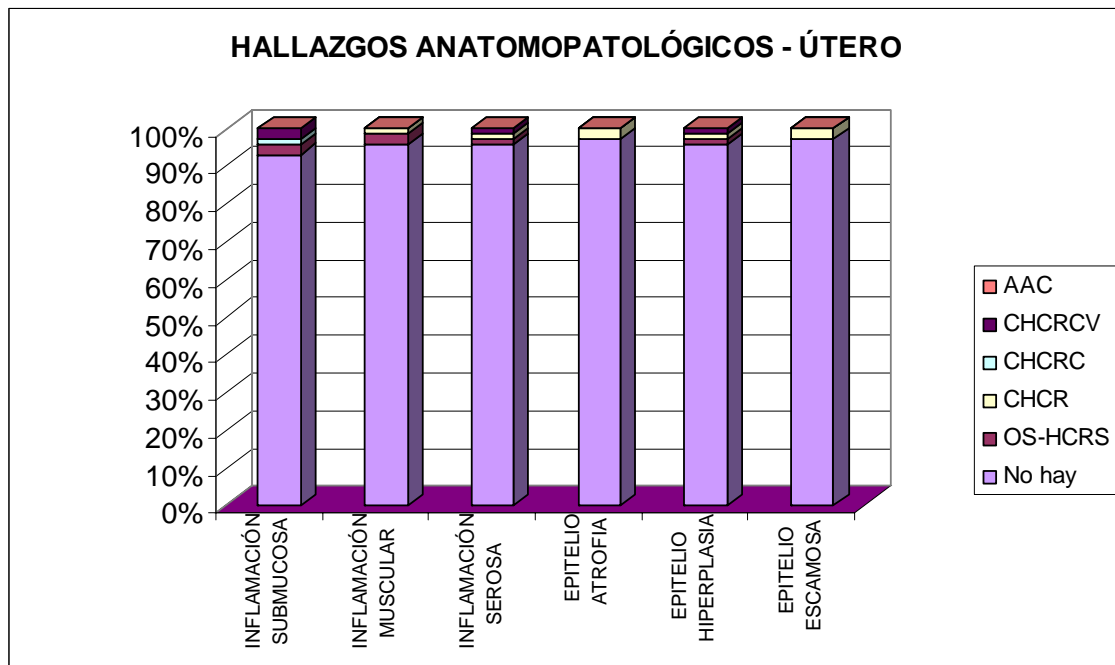


Gráfico 76 – Número de casos y tipo de hallazgos anatomopatológicos del útero para cada técnica quirúrgica.

Se observa recubrimiento neourotelial de la serosa uterina en la técnica CHCR:

Del total de las 18 ratas sometidas a este tipo de intervención, 13 animales (72,22 %) presentaron recubrimiento neourotelial. De estos 13 animales, 4 eran del subgrupo CHCR / 2m* dos casos de intensidad 1 y dos casos de intensidad 2, 4 de CHCR / 4m* dos casos de intensidad 1 y dos casos de intensidad 3 y 5 de CHCR / 6m* tres casos de intensidad 1 y dos casos de intensidad 3.

Valor de p mediante el test exacto de Fisher: $1,000 > 0,05$

No existe evidencia estadística de asociación entre los diferentes subgrupos con la aparición de recubrimiento urotelial de la serosa uterina en la técnica CHCR.

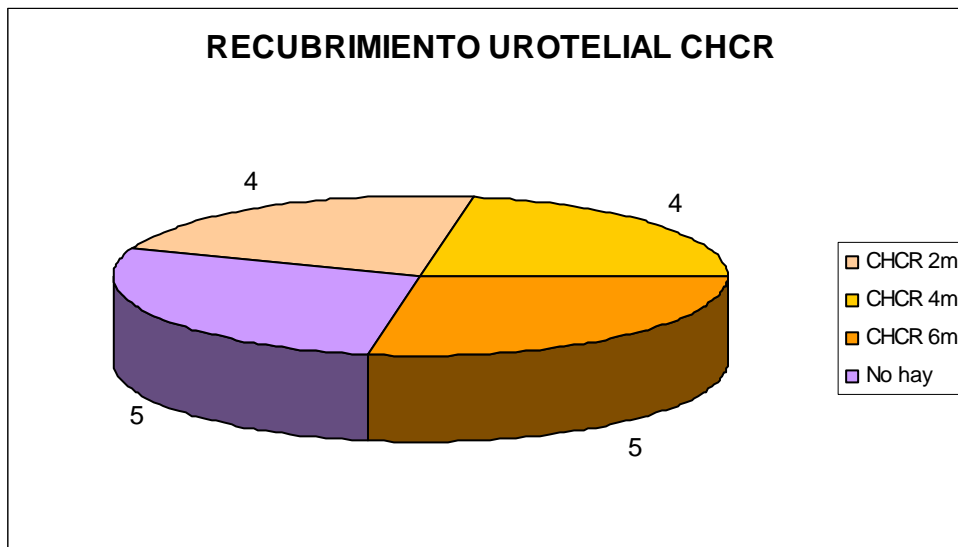


Gráfico 77 – Número de casos de recubrimiento urotelial en la técnica CHCR en cada subgrupo.

Se observa metaplasia urotelial del epitelio uterino en las técnicas CHCRC y CHCRCV

Del total de las 30 ratas sometidas a aumento vesical con colgajo uterino destubularizado (18 de la técnica CHCRC y 12 de la técnica CHCRCV) en 13 casos se observó metaplasia urotelial del epitelio endometrial (43,33%).

Valor de p mediante el Test exacto de Fisher: $0,722 > 0,05$

No existe evidencia estadística de asociación entre las técnicas CHCRC y CHCRCV con la aparición de metaplasia urotelial del epitelio uterino.

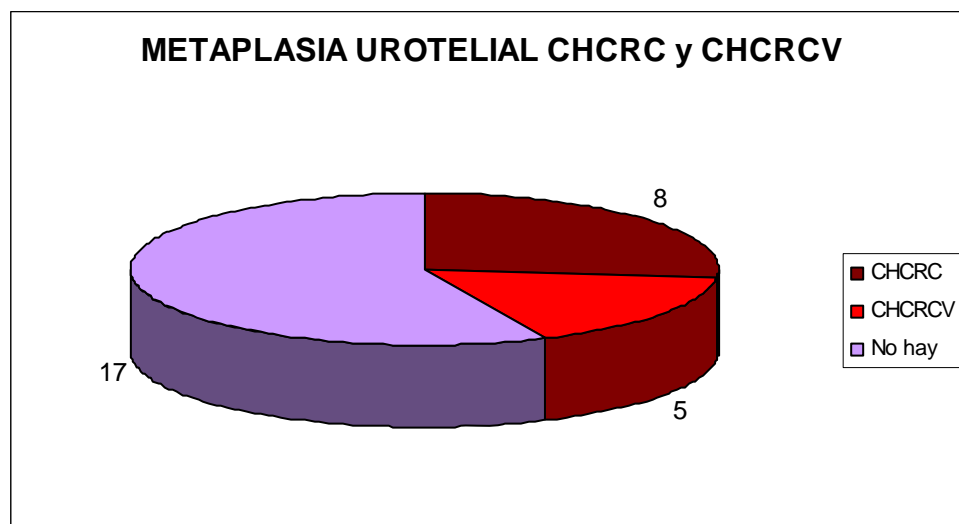


Gráfico 78 – Número de casos de metaplasia urotelial en las técnicas CHCRC y CHCRCV.

Del total de las 18 ratas sometidas a la intervención CHCRC, en 8 casos se observó metaplasia urotelial (44,44%). De estos 8 animales, 2 eran del subgrupo CHCRC / 2m* (con intensidad 3), 3 de CHCRC / 4m* (un caso de intensidad 2 y dos casos de intensidad 3) y 3 de CHCRC / 6m* (tres casos de intensidad 3).

Valor de p mediante el test exacto de Fisher: $1,000 > 0,05$

No existe evidencia estadística de asociación entre los diferentes subgrupos con la aparición de metaplasia urotelial del epitelio uterino en la técnica CHCRC.

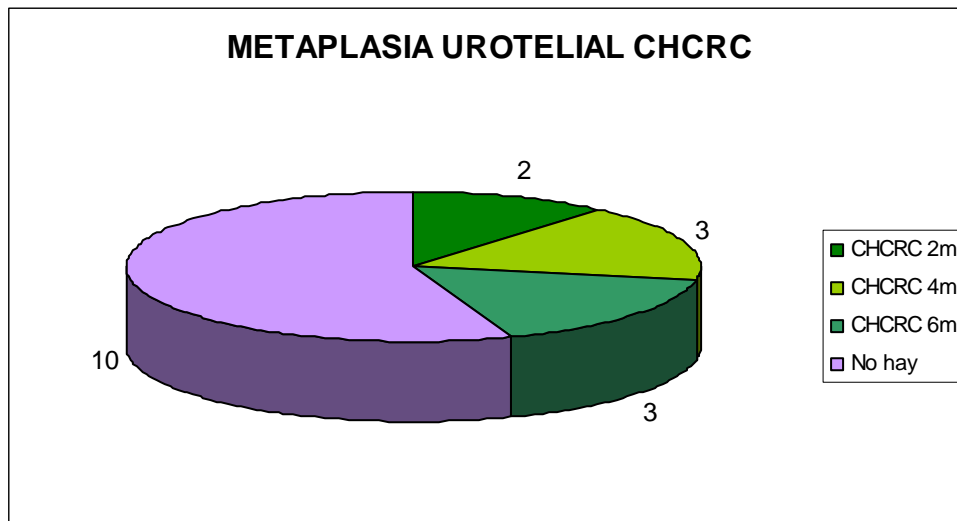


Gráfico 79 – Número de casos de metaplasia urotelial en la técnica CHCRC en cada subgrupo.

Del total de las 12 ratas sometidas a la intervención CHCRCV, en 5 casos se observó metaplasia urotelial (41,66%). De estos 5 animales, 3 eran del subgrupo CHCRCV / 2m* (un caso de intensidad 2 y dos casos de intensidad 3) y 2 de CHCRCV / 6m* (ambos de intensidad 3).

Valor de p mediante el test exacto de Fisher: $1,000 > 0,05$

No existe evidencia estadística de asociación entre los diferentes subgrupos con la aparición de metaplasia uroteliar del epitelio uterino en la técnica CHCRCV.

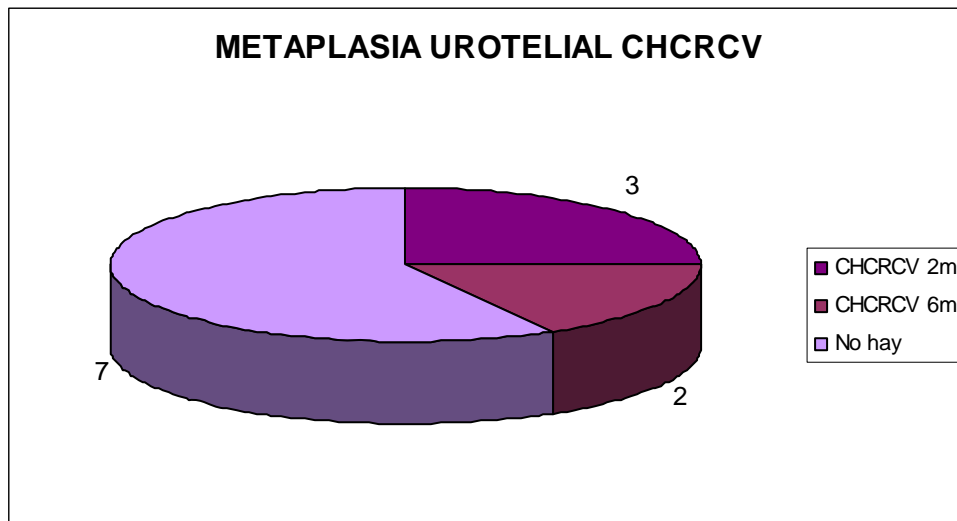


Gráfico 80 – Número de casos de metaplasia urotelial en la técnica CHCRCV en cada subgrupo.

7.5.3 EVALUACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA DE LA VEJIGA

No hay: 0

Sí hay y se cuantifica la intensidad: (1-4):

0: ninguna de las células/tejido

1: <10% de las células/tejido

2: 10-50% de las células/tejido

3: >50% de las células/tejido

4: >75% de las células/tejido

Subgrupo	Lámina propia	Muscular	Serosa	Lámina propia	Muscular	Serosa	Atrofia	Hiperplasia	Metaplasia escamosa	Displasia
	INFLAMACIÓN			PROLIFERACIÓN			EPITELIO			
OS-HCRS / 2m*	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
OS-HCRS / 6m*	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
CHCR / 2m*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CHCR / 4m*	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0
CHCR / 6m*	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
CHCRC / 2m*	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
CHCRC / 4m*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CHCRC / 6m*	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0
CHCRCV / 2m*	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
CHCRCV / 6m*	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0
AAC / 2m*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AAC / 6m*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabla 53 – Hallazgos anatomopatológicos de la vejiga en cada subgrupo. (m*: mes).

No se observó en ningún caso la aparición de **inflamación de la serosa, proliferación o displasia**.

Sí se observaron casos de:

- **Inflamación de la lámina propia:** Se observaron dos casos en la técnica OS-HCRS (uno a los dos meses y otro a los seis meses), uno en CHCR / 4m* y otro en CHCRCV / 2m*. Los cuatro casos fueron de intensidad 1.
Valor de p mediante el test exacto de Fisher: $0,369 > 0,05$.
- **Inflamación de la capa muscular:** Se encontró un caso en el subgrupo OS-HCRS / 6m* de intensidad 1.
Valor de p mediante el test exacto de Fisher: $0,500 > 0,05$.
- **Hiperplasia del epitelio:** Se observó un caso en el subgrupo OS-HCRS / 2m*, uno en CHCR / 4m* y uno en CHCRC / 2m*. Los 3 fueron de intensidad 1. Se evidenció un caso en CHCRCV / 6m* de intensidad 2.
Valor de p mediante el test exacto de Fisher: $0,864 > 0,05$.
- **Metaplasia escamosa del epitelio:** Se observaron dos casos en CHCR uno a los cuatro meses y otro a los seis meses, dos casos en CHCRC / 6m* y uno en CHCRCV / 6m*. Los cinco casos fueron de intensidad 1.
Valor de p mediante el test exacto de Fisher: $0,790 > 0,05$.

No existe evidencia estadística de asociación entre los diferentes grupos y subgrupos con la aparición de inflamación de la lámina propia, inflamación de la capa muscular, hiperplasia del epitelio o hiperplasia urotelial.

- **Atrofia del epitelio:** De los cuatro casos observados, el caso de CHCR / 4m* era de intensidad 1, el caso de CHCRCV / 2m* de intensidad 3 y de los dos casos en CHCRCV / 6m*, uno de intensidad 1 y otro 2.

Valor de p mediante el test exacto de Fisher: $0,046 > 0,05$

Existe evidencia estadística de asociación entre los diferentes grupos y subgrupos con la aparición de atrofia del epitelio.

Hay mayor prevalencia de casos de atrofia del epitelio en el grupo CHCRCV.

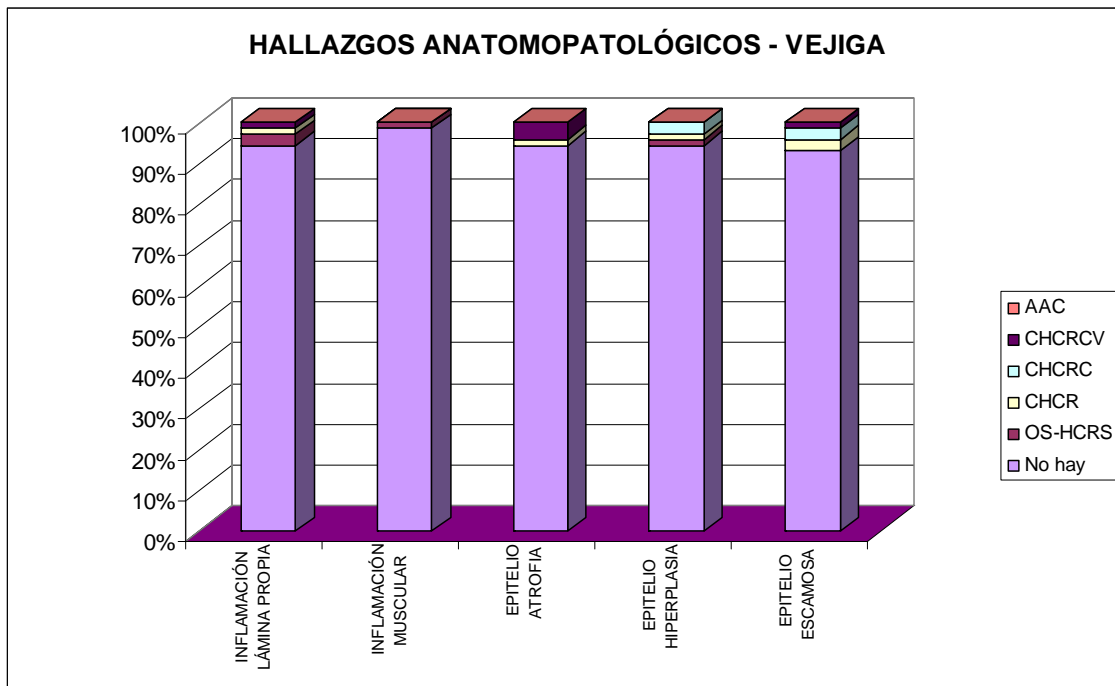


Gráfico 81 – Número de casos y tipo de hallazgos anatomopatológicos de la vejiga para cada técnica quirúrgica.

7.5.4 FOTOS HISTOLÓGICAS

Se presentan imágenes de algunas de las preparaciones histológicas más representativas de cada técnica quirúrgica realizada.

FIGURA 34: TÉCNICA QUIRÚRGICA DE OPERACIÓN SIMULADA: HISTEROCISTORRAFIA SIMPLE

a: Perfecta delimitación del plano de sutura (**flechas**) entre la pared uterina (***blanco**) y vesical (***negro**). Nótese la mínima fibrosis de la adventicia vesical en ausencia de infiltrados inflamatorios relevantes. Tinción de tricrómico de Masson.

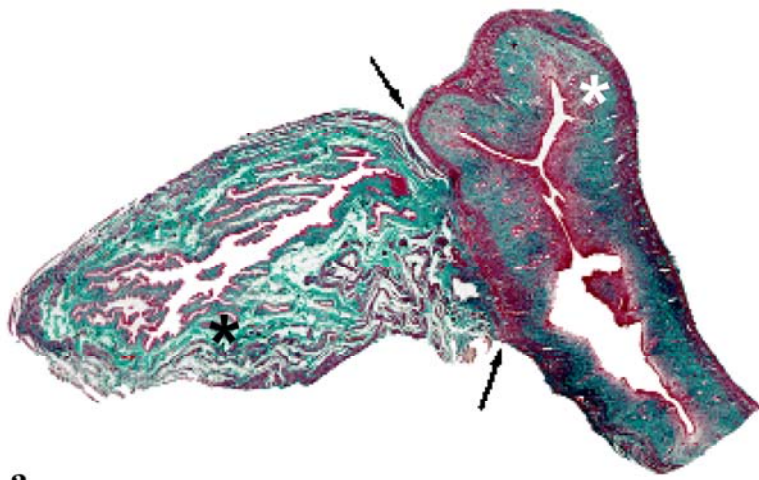
b: Sección panorámica de mucosa, corion y pared muscular de la vejiga urinaria en la vecindad de áreas de sutura parietal sin cambios histológicos relevantes Tinción de hematoxilina-eosina.

c: Detalle de la imagen anterior en la que se aprecian numerosos pliegues profundos del urotelio, no visualizándose cambios proliferativos ni displásicos. La lámina propia tiene mínimas células inmunocompetentes normales y el corion no presenta áreas de fibrosis ni inflamación. Tinción de hematoxilina-eosina.

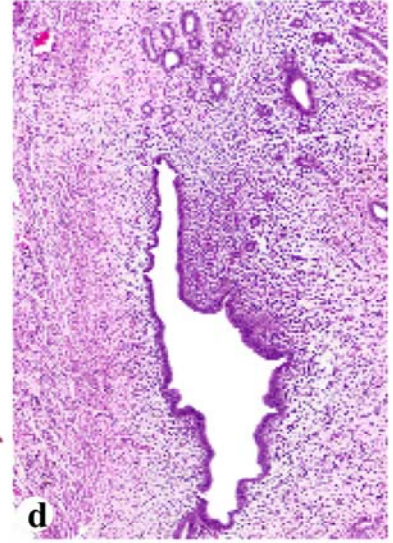
d: Detalle de la pared uterina en donde se observa un epitelio endometrial normal y un estroma endometrial denso con múltiples glándulas de tipo tubular, sin cambios histológicos relevantes. Tinción de hematoxilina-eosina.

e: Superficie endometrial con abundantes células estromales, presencia de capilares y algunas glándulas tubulares de pequeño diámetro de tipo proliferativo. Tinción de hematoxilina-eosina.

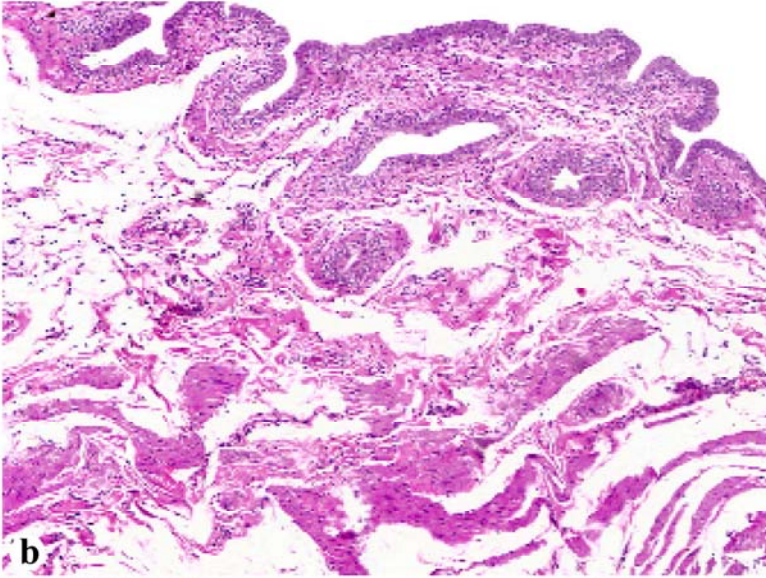
f: Porción profunda de la mucosa endometrial en el área de interfase con las células musculares lisas miometriales. Se observa la porción final de una glándula endometrial. Tinción de hematoxilina-eosina.



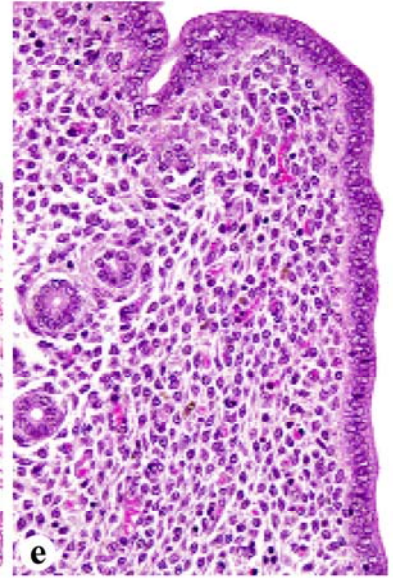
a



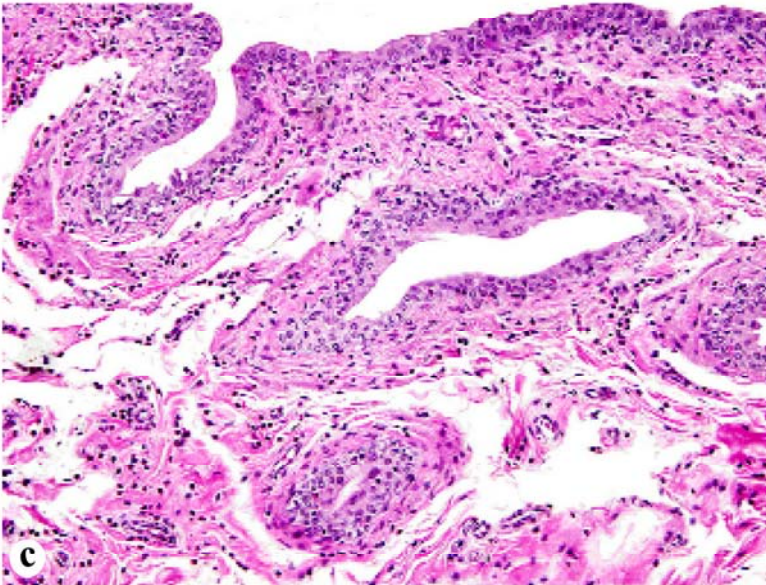
d



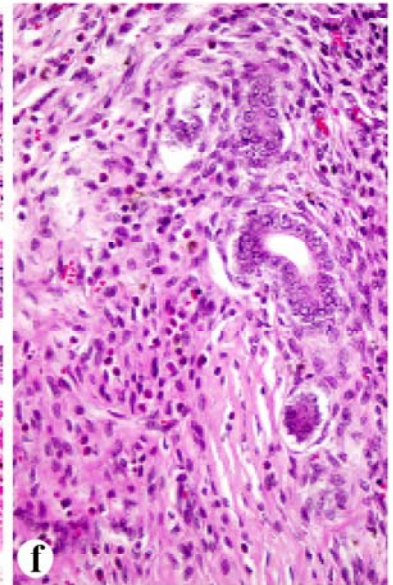
b



e



c



f

FIGURA 35: TÉCNICA QUIRÚRGICA DE OPERACIÓN SIMULADA: HISTEROCISTORRAFIA SIMPLE

a: Imagen panorámica del útero (***blanco**) y vejiga (***negro**) donde se aprecia la zona de unión entre ambos órganos. En la pared uterina se observan dos nódulos (***amarillo**) densamente celulares pero bien delimitados. La superficie vesical presenta focalmente un aspecto papilomatoso. Tinción de tricrómico de Masson.

b: Imagen panorámica del endometrio y miometrio donde se aprecia tejido fibroso e infiltrados inflamatorios subepiteliales. Tinción de hematoxilina-eosina.

c: Abundante proliferación celular constituida por células poligonales de tipo histiocitario (**flecha**) y células fusiformes (***blanco**) rodeadas por abundantes infiltrados linfoplasmocitarios. En la superficie se observa un revestimiento pseudoestratificado normal y subyacentemente una lámina propia engrosada con abundantes células inmunocompetentes. Tinción de hematoxilina-eosina.

d: Epitelio de revestimiento atrófico y en el estroma adyacente se observan numerosos linfocitos e intensa infiltración de células histiocitarias de tipo epitelioide asociadas a angiogénesis moderada (**puntas de flecha**). Tinción de hematoxilina-eosina.

e: Los histiocitos muestran abundante citoplasma eosinófilo y pleomorfismo nuclear. Infiltran el corion y la lámina propia del epitelio. El epitelio es pseudoestratificado y no muestra cambios histológicos relevantes. Tinción de hematoxilina-eosina.

f: Importante proliferación de tipo pseudosarcomatoso con abundantes mitosis (**puntas de flecha**). El estroma pseudotumoral es escaso y predominan las fibras de colágeno. Tinción de hematoxilina-eosina.

g: Núcleos pleomórficos y abundantes mitosis, que constituyen uno de los nódulos de la pared uterina. Tinción de hematoxilina-eosina.

h: En el centro de uno de estos nódulos pseudotumorales se observan extensas áreas de necrosis de las células proliferantes y microabscesos (***negro**). Tinción de hematoxilina-eosina.

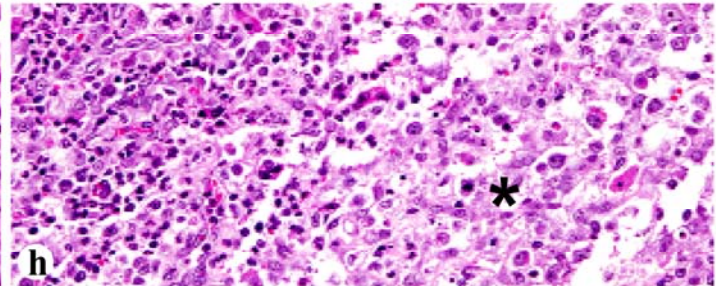
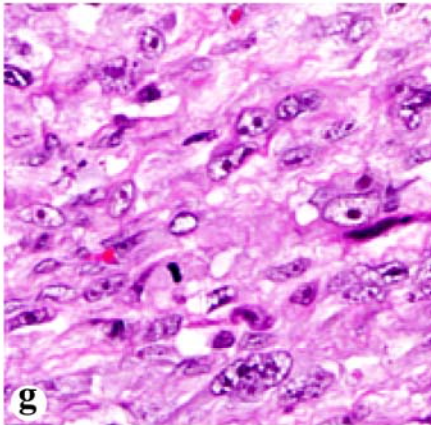
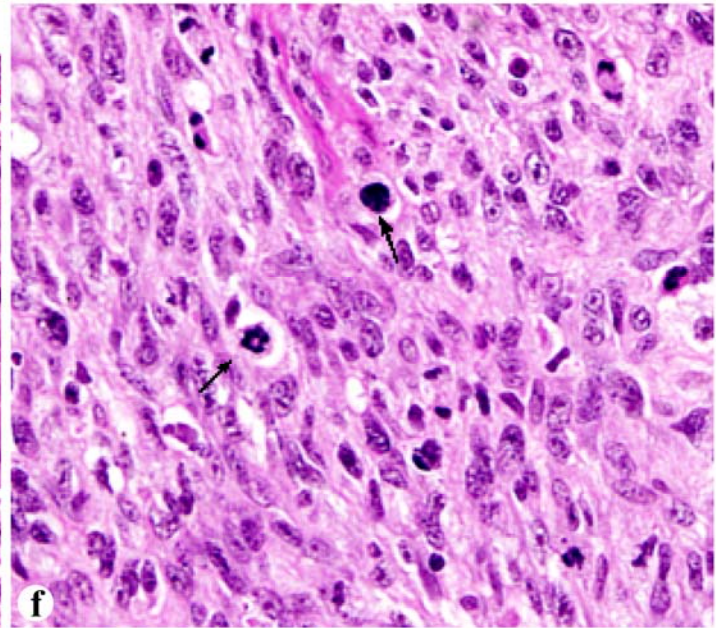
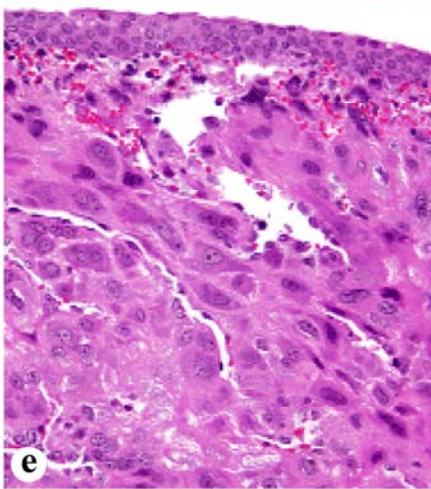
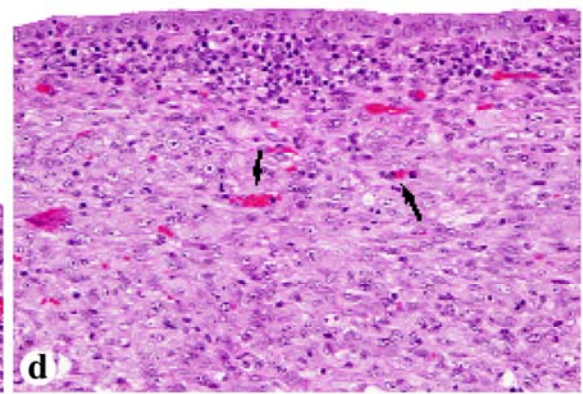
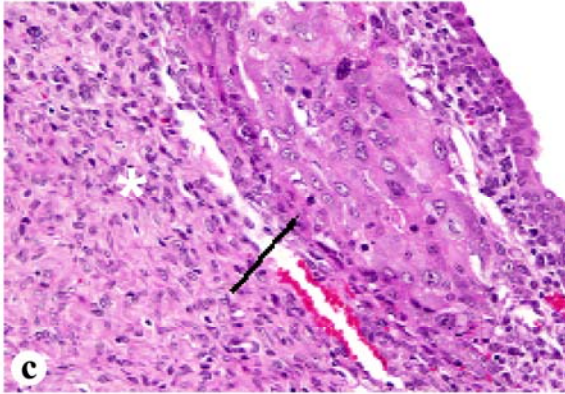
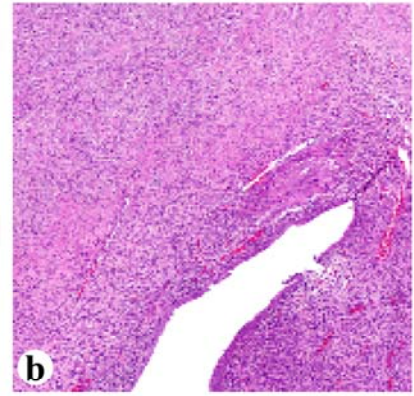
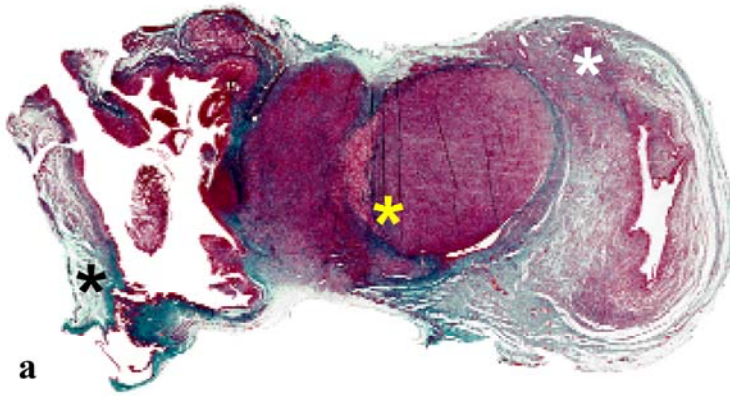


FIGURA 36: TÉCNICA QUIRÚRGICA DE CISTOTOMÍA Y AUMENTO VESICAL MEDIANTE HISTEROCISTORRAFIA

a: Sección de la vejiga y útero por el plano de la histerocistorrafia. En la zona de unión (**flechas**) se observa una ligera fibrosis, aunque se conserva bien la estructura general de la vejiga (***negro**) y del cuerno uterino (***blanco**). La cavidad uterina está ligeramente dilatada. En la porción inferior se observa el cuerpo uterino sin lesiones relevantes. Tinción de tricrómico de Masson.

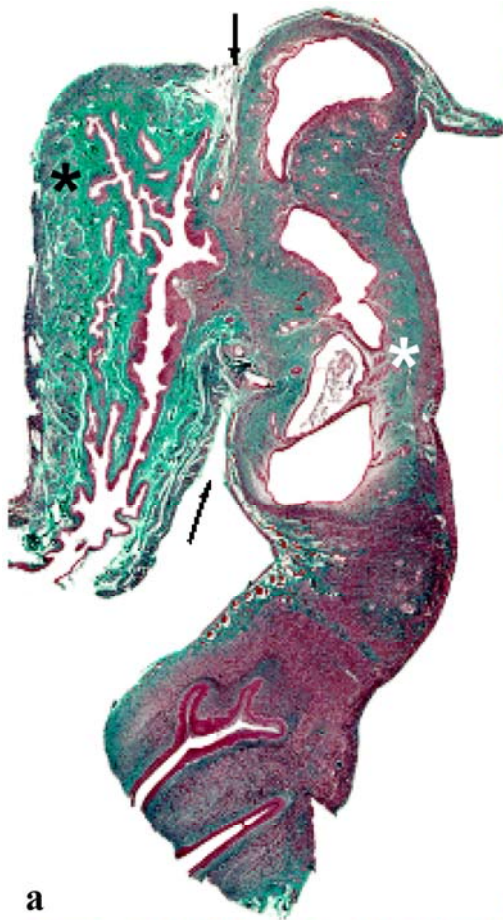
b: Detalle de la pared vesical en la que se observa la transición entre la mucosa normal y la zona donde el neourotelio recubre el cuerno uterino (**puntas de flecha**). Se evidencia un tejido fibroso (***negro**) a nivel de la sutura entre ambos órganos y la presencia de calcificaciones distróficas (**flecha**). Tinción de hematoxilina-eosina.

c: Detalle de la figura anterior en la que se observan varias calcificaciones distróficas con metaplasia ósea en la vecindad de los hilos de sutura. El tejido adyacente presenta una moderada respuesta inflamatoria. Tinción de hematoxilina-eosina.

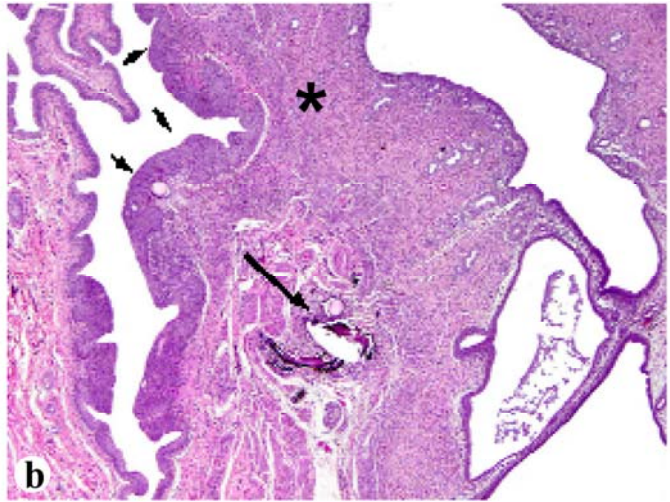
d: En la línea de sutura la respuesta inflamatoria de la pared vesical es variable, aunque se conserva una buena delimitación del epitelio de revestimiento con el corion adyacente. Tinción de hematoxilina-eosina.

e: En múltiples zonas el epitelio vesical presenta zonas hiperplásicas que protruyen a la luz de la vejiga. Tinción de hematoxilina-eosina.

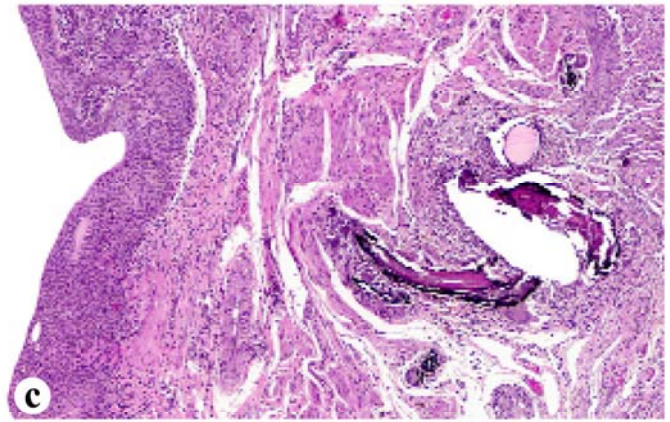
f: En las zonas de hiperplasia existe desestructuración del urotelio, caracterizado por múltiples capas de células basales proliferantes asociadas a escasos infiltrados linfoplasmocitarios de la lámina propia. Todas las lesiones hiperplásicas son planas y no se han observado lesiones proliferativas uroteliales de tipo papilomatoso. Tinción de hematoxilina-eosina.



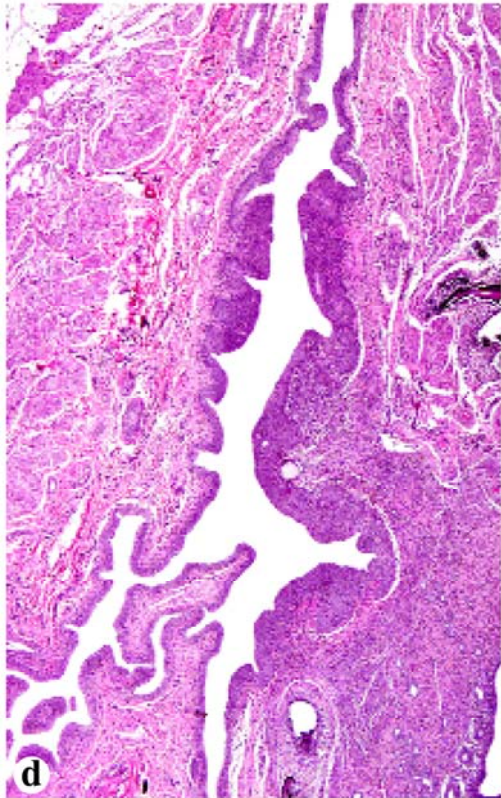
a



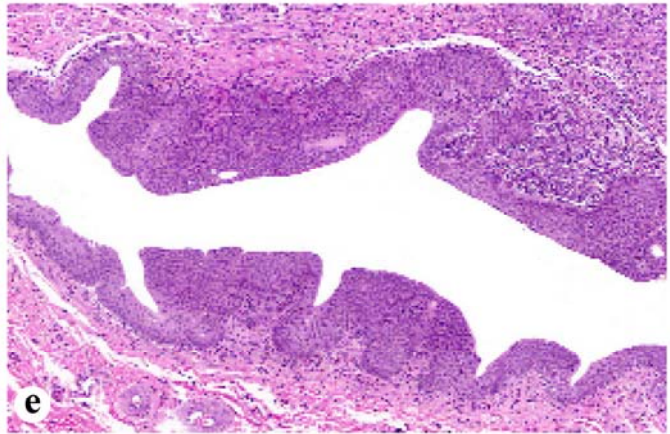
b



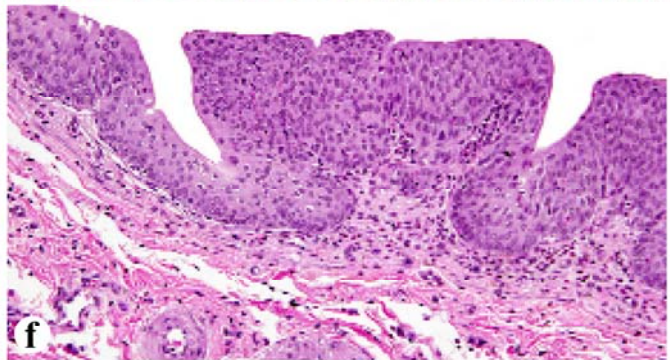
c



d



e



f

FIGURA 37: TÉCNICA QUIRÚRGICA DE CISTOTOMÍA Y AUMENTO VESICAL MEDIANTE HISTEROCISTORRAFIA

a: Sección transversal de la pared vesical y uterina, que interesa por el área de anastomosis (**flecha**) de la técnica quirúrgica. Se observa un límite nítido a todo lo largo de la longitud de la sutura entre la vejiga (***negro**) y el cuerno uterino (***blanco**), no evidenciándose desarrollo de fibrosis ni inflamación. Tinción de hematoxilina-eosina.

b: Detalle de la pared vesical en la que se observa la transición (**flecha**) entre la mucosa normal y la zona de hiperplasia urotelial. En el centro de la imagen existe una evidente metaplasia escamosa (***negro**) en la superficie libre del urotelio hiperplásico. Subyacentemente la lámina propia y el corion contienen nidos de células inflamatorias. Tinción de hematoxilina-eosina.

c: Detalle de la figura anterior donde se aprecian una evidente hiperplasia urotelial con una zona de metaplasia escamosa (***negro**). Tinción de hematoxilina-eosina.

d: Nótese la diferencia con la figura anterior, del urotelio normal de la pared vesical en las áreas alejadas de la zona metaplásica próxima a la sutura quirúrgica. Tinción de hematoxilina-eosina.

e: Punto de unión de la pared uterina con la pared vesical (**flecha**). La imagen también incluye las dos paredes laterales de la unión de la vejiga (***negro**) y el útero (***blanco**), así como la cavidad que estos dos forman. Tinción de hematoxilina-eosina.

f: Detalle de la porción inferior izquierda de la figura anterior. Segmento de la pared uterina anastomosado que forma parte de la unión utero-vesical. Se observan glándulas y estroma endometrial normal revestido por un epitelio urotelial. Tinción de hematoxilina-eosina.

g: Detalle de la pared lateral derecha de la figura e. Anastomosis directa de la pared uterina y vesical. En la pared muscular se observa un hilo de sutura con una pequeña reacción inflamatoria. Se delimita en la porción inferior el denso estroma endometrial del tejido conjuntivo bien colagenizado del corion vesical. La mucosa vesical es normal, mientras que se observa la presencia de un epitelio urotelial revistiendo el endometrio, con algunas zonas de hiperplasia (***negro**). Tinción de hematoxilina-eosina.

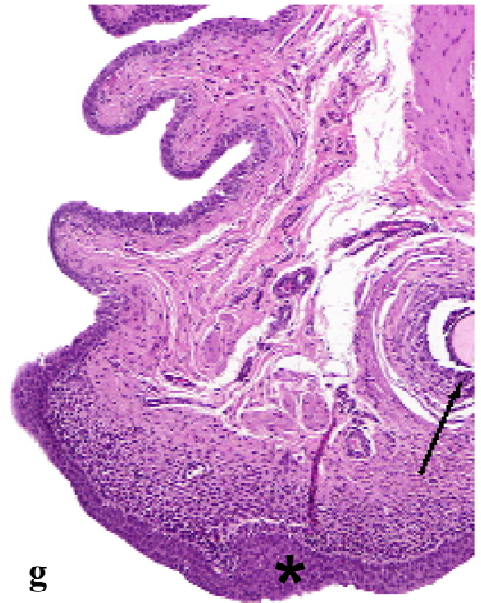
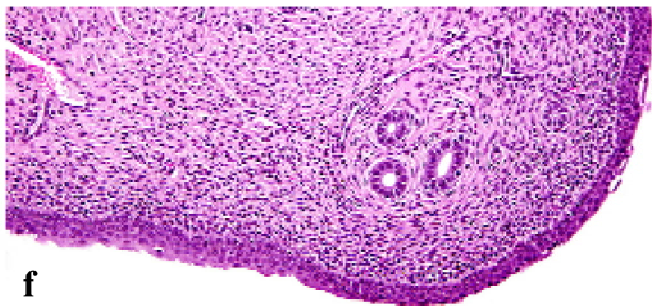
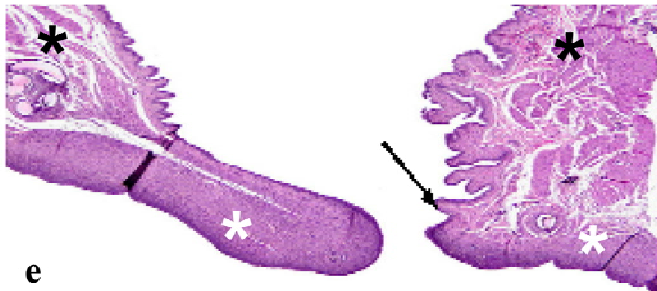
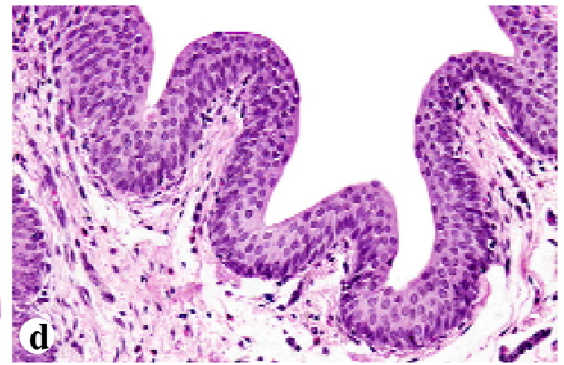
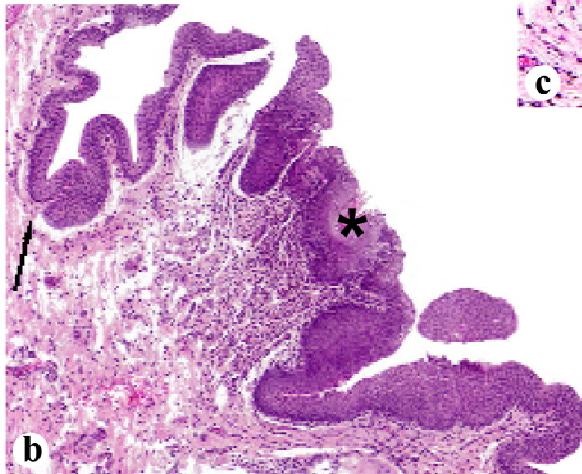
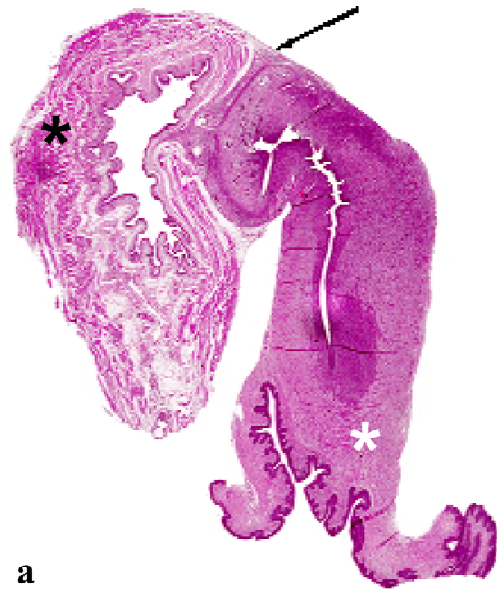


FIGURA 38: TÉCNICA QUIRÚRGICA DE CISTOTOMÍA Y AUMENTO VESICAL MEDIANTE HISTEROCISTORRAFIA

a: Se observa la pared vesical (***negro**) unida a la pared uterina (***blanco**) con muy escaso tejido fibrótico (**flecha**) entre ambos órganos. La luz de la vejiga y del útero están dilatadas y el epitelio atrófico. En la porción superior del útero se observa un nódulo bien delimitado de tipo inflamatorio. Tinción de tricrómico de Masson.

b: Interfase de la sutura (**flecha**) de útero con vejiga de otro caso en el que se confirma la mínima fibrosis de la pared vesical. La pared de la vejiga está colapsada, lo que determina la visualización de múltiples pliegues en la luz del órgano. El miometrio adyacente a la sutura está engrosado y presenta pequeñas áreas de inflamación crónica inespecífica, asociados a fibrosis del miometrio. Sin embargo el endometrio no presenta cambios relevantes. Tinción de tricrómico de Masson.

c: Imagen panorámica de un corte oblicuo de la pared vesical (***negro**) unida a un cuerno uterino de trayecto flexuoso (***blancos**). En algunas áreas de la sutura, los cambios del tejido conjuntivo son mínimos, mientras que en otras existen múltiples granulomas rodeados por importantes infiltrados inflamatorios que penetran en las fibras musculares lisas del músculo detrusor de la vejiga. Tinción de hematoxilina-eosina.

d: Detalle del caso anterior en la que se observa un granuloma (***negro**) con centro necrótico rodeado por una amplia corona de células inflamatorias agudas y crónicas. En la vecindad existe abundante tejido fibroso que desestructura la pared uterina y vesical. El urotelio está hiperplásico y presenta numerosas formaciones papilares (**puntas de flecha**) que protruyen a la luz vesical. Tinción de hematoxilina-eosina.

e: El urotelio está hiperplásico y presenta yemas que penetran hacia el corion con una zona de metaplasia escamosa central. Rodeando éstas existen múltiples acúmulos de células inflamatorias crónicas, unas de origen histiocítico (*** negro**) y otras de carácter linfoplasmocitario (***blanco**). Tinción de hematoxilina-eosina.

f: Detalle de la figura anterior, donde se aprecia la metaplasia escamosa con proliferación de queratinocitos y globos córneos (**flecha**) centrales. No se evidencian signos de pleomorfismo celular ni mitosis atípicas. Tinción de hematoxilina-eosina.

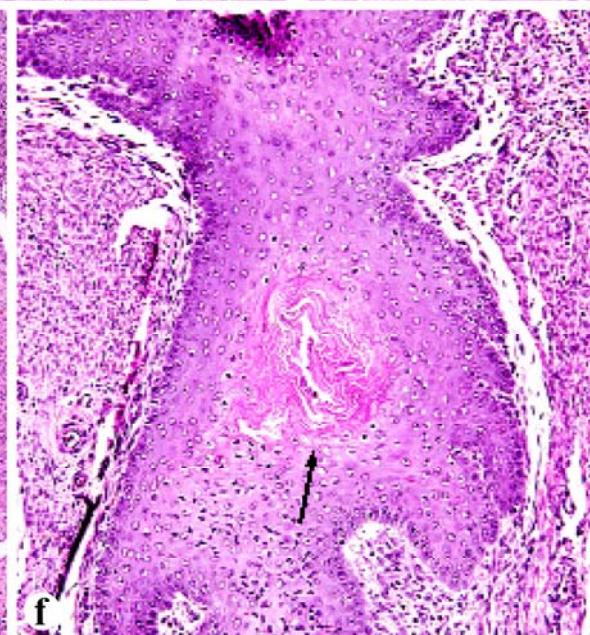
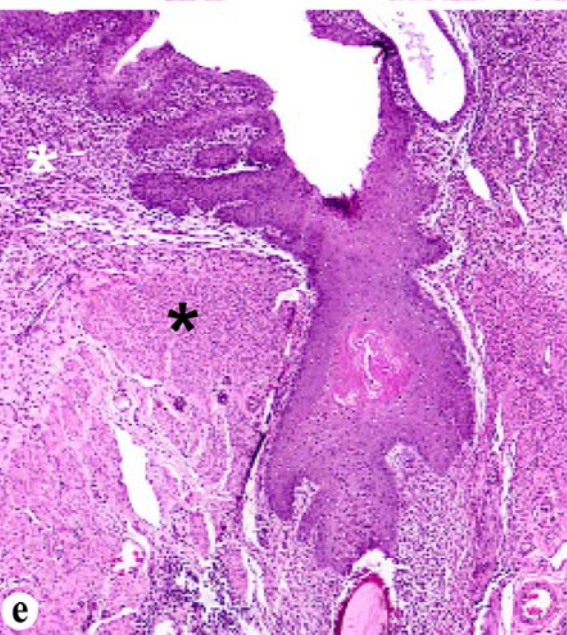
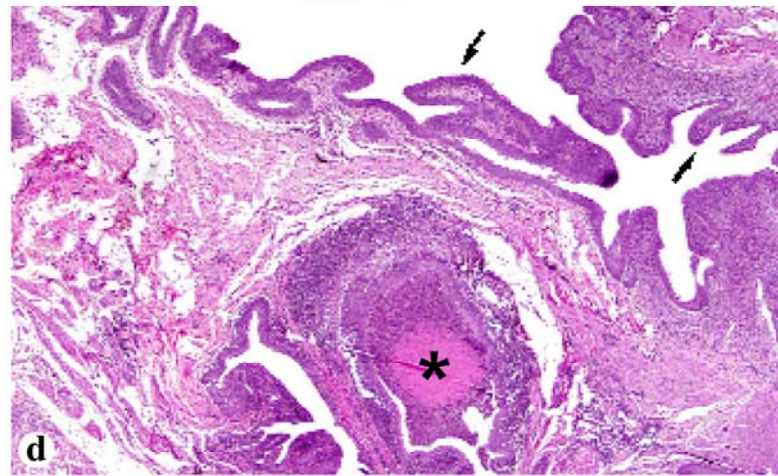
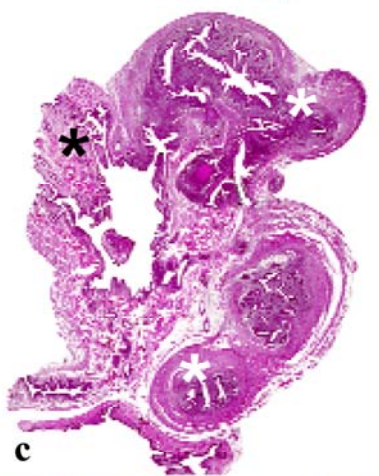
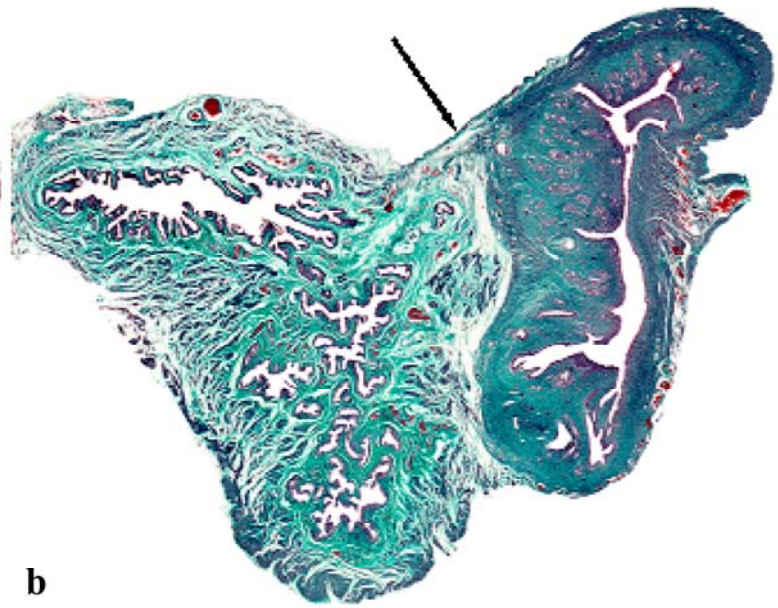
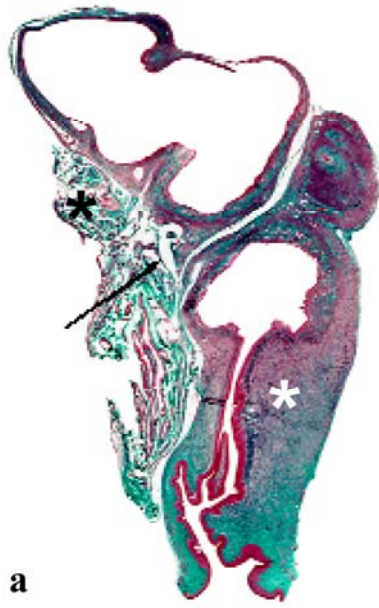


FIGURA 39: TÉCNICA QUIRÚRGICA DE CISTOTOMÍA Y AUMENTO VESICAL MEDIANTE HISTEROCISTORRAFIA CON COLGAJO UTERINO DESTUBULARIZADO

a: Plano de corte oblicuo de la vejiga (***negro**) y el útero (***blanco**) que interesa por la porción de anastomosis del colgajo uterino que está muy dilatada y con la pared adelgazada. La superficie vesical adyacente muestra una hiperplasia urotelial de tipo papilomatoso. En general no se evidencian cambios importantes de fibrosis o inflamación en la zona de anastomosis. Tinción de tricrómico de Masson.

b: Corte sesgado de la anatomosis histero-vesical. En la porción inferior derecha se observa un cuerno uterino (***blanco**) muy dilatado íntimamente unido al tejido adiposo perivesical. No se evidencia una respuesta inflamatoria. Tinción de tricrómico de Masson.

c: Este plano de corte del colgajo uterino permite ver la continuidad (**flechas**) de la mucosa urotelial vesical con la mucosa endometrial. Tinción de hematoxilina-eosina.

d: Detalle de la imagen anterior, donde se observa la transición insensible del urotelio con el endometrio. La mucosa endometrial está sustituida focalmente por múltiples áreas de metaplasia urotelial (**flechas**), sin evidencia de cambios displásicos. La fibrosis e inflamación de la pared vesical y miometrial es mínima o está ausente. Tinción de hematoxilina-eosina.

e: Detalle del cuerpo uterino del mismo caso, donde se observa la sustitución del epitelio de revestimiento pseudoestratificado de la mucosa endometrial por un epitelio metaplásico de tipo urotelial. Subyacentemente se evidencian glándulas y estroma endometrial rigurosamente normales. Tinción de hematoxilina-eosina.

f: Detalle de la imagen anterior. Se observan células uroteliales con núcleos dispuestos en varios estratos y una superficie libre epitelial con las típicas células “en tachuela” (**flecha**) características del epitelio urotelial. Tinción de hematoxilina-eosina.

g: En otro caso de la misma técnica, la superficie de colgajo anastomosada a la vejiga (***negro**) es menor y se observa la formación de un tabique fibroso (**flecha**) en la cavidad del cuerno uterino anastomosado (***blanco**). Tinción de tricrómico de Masson.

h: En el área de la anastomosis persiste sin reabsorber un hilo de material de sutura rodeado por fibrosis e inflamación crónica. Tinción de hematoxilina-eosina.

i: Detalle de la imagen anterior, donde se observan pequeños nidos de necrosis (***negro**), asociados a infiltrados inflamatorios agudos y crónicos alrededor del punto de sutura. Tinción de hematoxilina-eosina.

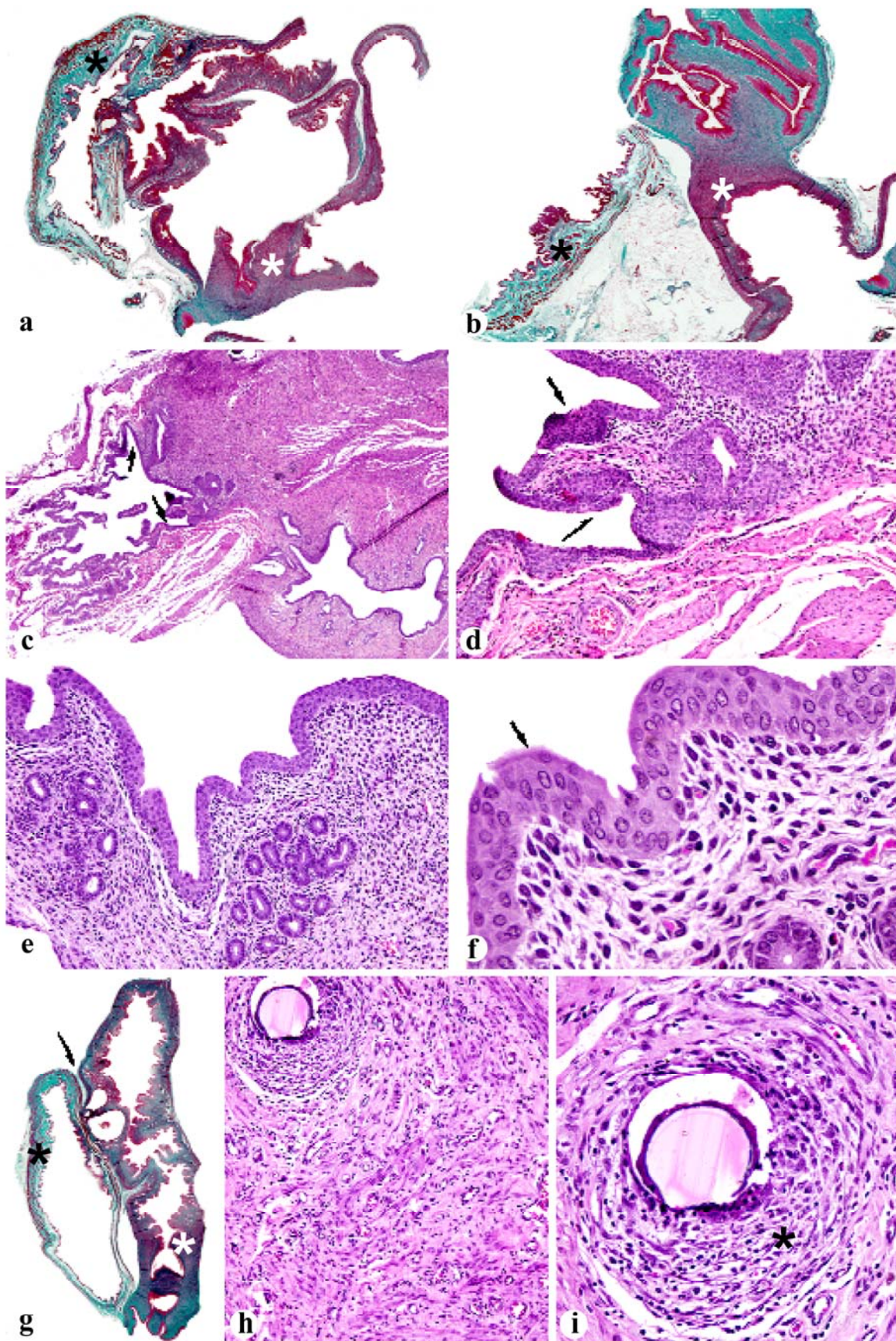


FIGURA 40: TÉCNICA QUIRÚRGICA DE CISTOTOMÍA Y AUMENTO VESICAL MEDIANTE HISTEROCISTORRAFIA CON COLGAJO UTERINO DESTUBULARIZADO EN ANIMALES VIEJOS

a: Plano de corte de la vejiga (***negro**) y el útero (***blanco**), en el que se observa la directa continuidad de ambas paredes en la zona del colgajo (**flecha**). En general no se evidencia engrosamiento de la pared vesical ni del cuerno uterino. El tejido fibrótico es poco manifiesto. Tinción de tricrómico de Masson.

b: La pared vesical en la vecindad del colgajo uterino no muestra cambios relevantes. Tinción de hematoxilina-eosina.

c: Tampoco se evidencian alteraciones del urotelio en la zona de anastomosis. Tinción de hematoxilina-eosina.

d: La imagen está tomada de la zona de anastomosis del colgajo en una rata vieja, en la que macroscópicamente ha sido imposible orientar el plano de corte debido a la importante fibrosis e inflamación de la pared (***negros**). Tinción de tricrómico de Masson.

e: Zona de transición (**flecha**) entre útero y vejiga en el área del colgajo. Se observan importantes infiltrados inflamatorios en la zona anastomosada con abscesificación y ulceración (***negro**) del urotelio. Subyacentemente existe una cavidad uterina revestida por un epitelio con metaplasia escamosa (***blanco**). Tinción de hematoxilina-eosina.

f: Mucosa endometrial revestida por un epitelio urotelial metaplásico que en ocasiones presenta evaginaciones epiteliales que penetran en el estroma endometrial adyacente. Tinción de hematoxilina-eosina.

g y h: En algunas áreas de la metaplasia urotelial uterina existen zonas de intensa hiperplasia, en ausencia de displasia nuclear. Tinción de hematoxilina-eosina.

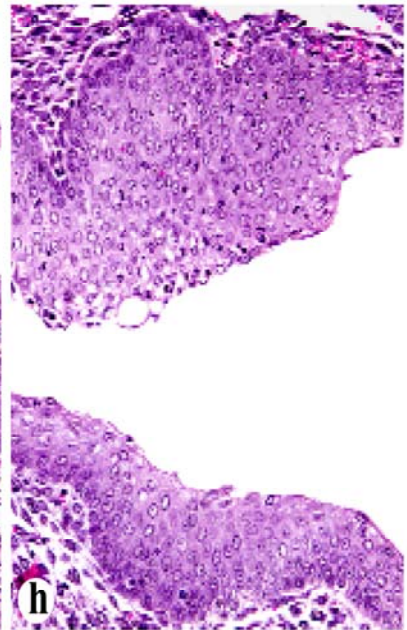
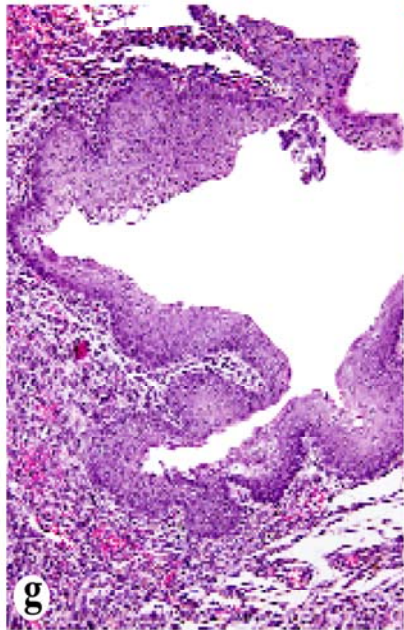
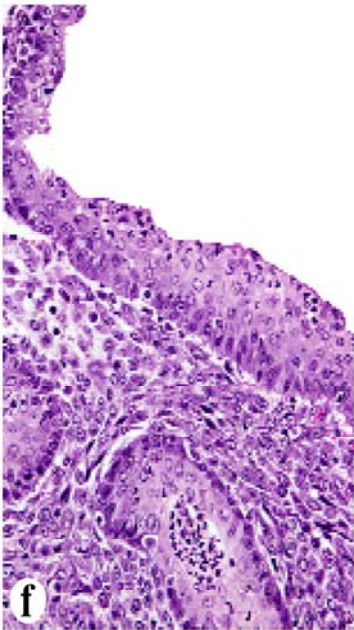
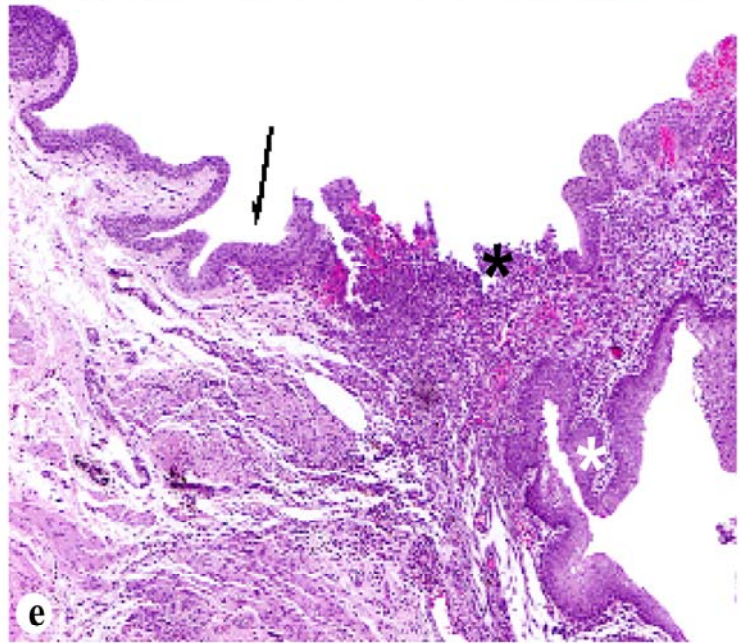
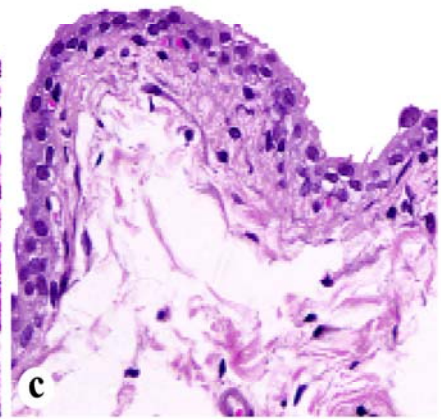
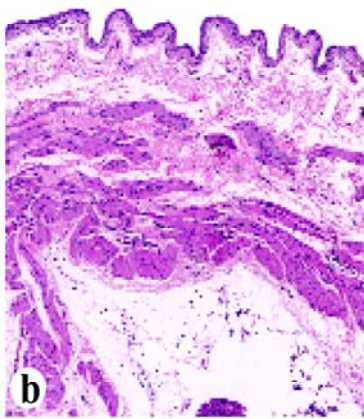
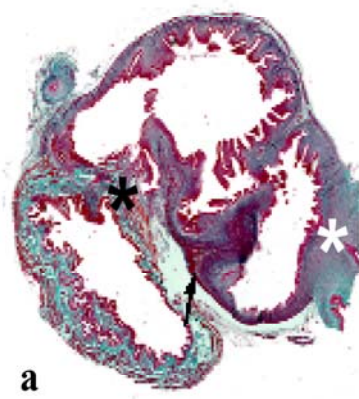


FIGURA 41: TÉCNICA QUIRÚRGICA DE AUTOAUMENTO VESICAL Y REFORZAMIENTO MEDIANTE HISTEROCISTORRAFIA CON COLGAJO UTERINO DESTUBULARIZADO

a: Plano de corte paralelo al área de incisión quirúrgica, en el que se observa la zona de anastomosis histero (***blanco**) vesical (***negro**), con la pared de la vejiga ligeramente adelgazada en su íntima unión con el colgajo uterino. No se evidencian fibrosis ni inflamación. Tinción de hematoxilina-eosina.

b: Detalle de la imagen anterior, donde se aprecia sustitución de las fibras musculares lisas del músculo detrusor por un tejido fibrótico colagenizado sin inflamación. Tinción de hematoxilina-eosina.

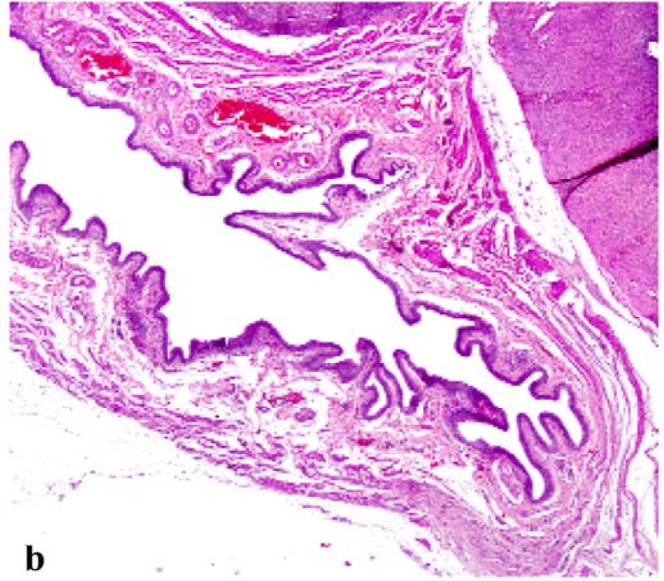
c: La imagen histológica corresponde a la interfase de anastomosis (**flecha**) de la pared uterina con la vejiga. Destaca la ausencia de respuesta inflamatoria y fibrosis. El epitelio endometrial y el urotelio vesical son rigurosamente normales. Tinción de hematoxilina-eosina.

d: Detalle de la imagen anterior en donde los pliegues de la pared vesical y las formaciones pseudopapilares del urotelio son completamente normales, consecuencia de la depleción vesical y no se asocian ni a fibrosis parietal, ni a cambios proliferativos uroteliales. Tinción de hematoxilina-eosina.

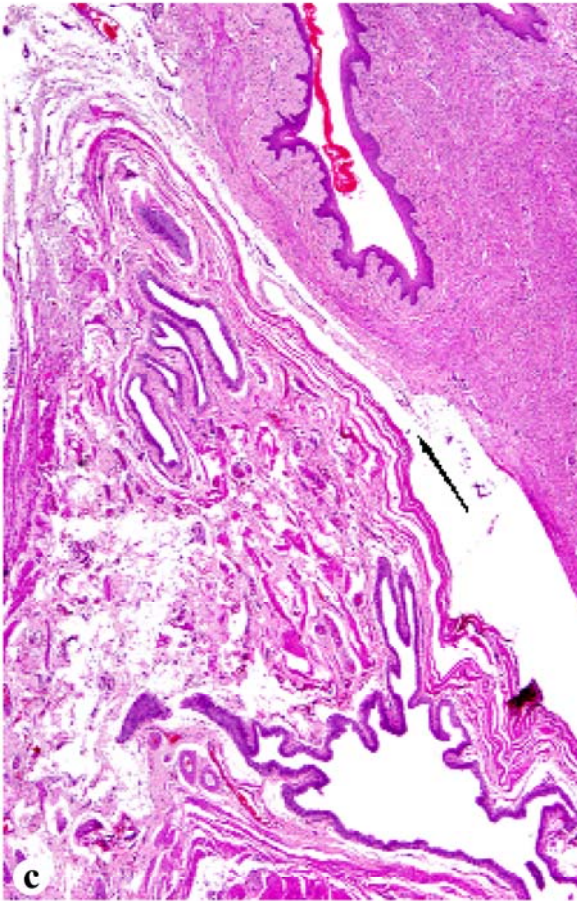
e y f: Imágenes respectivas de las porciones inferior y superior de la imagen anterior, donde se comprueba un revestimiento urotelial normal y una lámina propia virtual sin infiltrados inflamatorios. Tinción de hematoxilina-eosina.



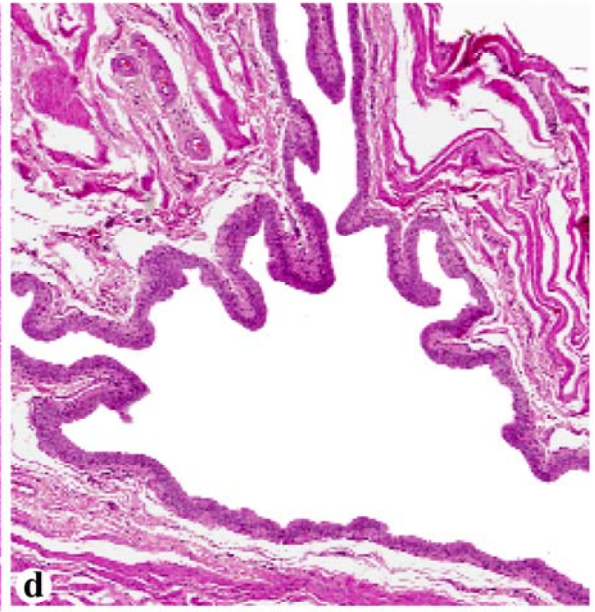
a



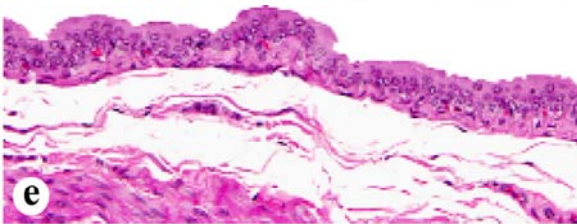
b



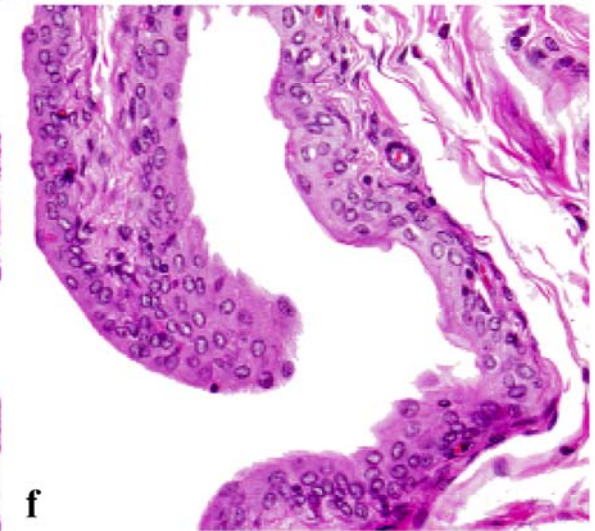
c



d



e



f

8. DISCUSIÓN

En la mayoría de las técnicas utilizadas para la ampliación vesical se realiza una sustitución parcial de la pared de la vejiga con tejido gastrointestinal. Estos procedimientos se complican por la aparición de desequilibrios de fluidos y electrolitos, así como a nivel vesical por hipersecrección de moco, hemorragias, ulceración, perforación, cálculos y transformación neoplásica de los tejidos trasplantados^{40, 41, 42}.

Otras técnicas, utilizan injertos de diferente naturaleza. Diversos autores afirman que el urotelio reepitelizaría el aumento vesical realizado con casi cualquier material^{51, 59}. Pero el principal problema de estas técnicas radicaría en la retracción que puede llegar a sufrir el injerto, reflejada en unos pobres resultados funcionales a largo plazo^{46, 47}.

Muchos de estos problemas se han intentado resolver mediante la realización de autoaumentos, en los que una protrusión diverticular parcial de la capa interna de la vejiga se consigue mediante detrusorectomía parcial^{70, 71}. Esta técnica tampoco está libre de complicaciones, como perforación, ruptura, adherencias entre la mucosa de la vejiga y estructuras adyacentes y sobretodo fibrosis de la mucosa vesical herniada, que produce retracción y reducción del volumen vesical. Por lo que diversos autores propusieron recubrir el divertículo con distintas estructuras de protección^{72, 74, 75, 77}.

El material ideal para la reconstrucción vesical, debería combinar la contractibilidad del músculo liso con la barrera no absorbente proporcionada por un urotelio normal⁶⁵.

Con este trabajo se ha buscado desarrollar técnicas alternativas a los aumentos y autoaumentos tradicionales, mediante el empleo de colgajos uterinos ya sea para agrandar la vejiga, o bien para proteger la mucosa vesical herniada

8.1 DISCUSIÓN DEL MÉTODO

8.1.1. DISTRIBUCIÓN EN GRUPOS DE LOS ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

En la bibliografía se han encontrado muchos estudios sobre ampliaciones vesicales, utilizando técnicas y materiales variados, así como animales de experimentación de diversas especies.

Para este trabajo, al igual que otros autores, se ha utilizado la **rata Wistar** ^{102, 103, 104, 105, 106}. La distribución en grupos de los animales que fueron intervenidos, así como los intervalos de tiempo postquirúrgicos elegidos para la toma de muestras, se han basado en la información obtenida de la bibliografía, el respeto al Principio de Reducción de las Tres Erres de Russell y Burch ⁸⁴, así como lo estipulado por la legislación española y la Directiva del Consejo de las Comunidades Europeas sobre la protección de animales utilizados en experimentación ⁸⁹.

Los trabajos de Russell y Burch sobre las Tres Erres preconizan el empleo del menor número posible de animales ⁸⁴ y la Directiva Europea 86/609/EEC estipula que se debe garantizar que el número de animales utilizados para la experimentación y otros fines científicos sea el mínimo, considerando en particular que debe evitarse toda duplicación innecesaria de experimentos ⁸⁹.

Para este trabajo se han utilizado 6 ratas por subgrupo de tiempo, sumando un **total de 12 o 18 animales** por cada tipo de intervención, en función de la técnica realizada. En la información hallada en la bibliografía sobre diferentes experimentos de ampliación vesical en modelos animales hay una gran diversidad de métodos de distribución por grupos diferente. Así se describe la utilización de 2 grupos de 4 ¹⁰⁵ o 2 grupos de 15 ratas cada uno ¹⁰⁶. Otros autores utilizan en cambio 6 grupos de tres perros ¹⁰⁷, 6 grupos de 6 conejos, a los que se les practicaron diferentes técnicas de autoaumento ⁷⁷ o 4 grupos de 5 conejos ¹⁰⁸. También se describe un grupo de 6 ¹⁰⁹ o 5 grupos de 4 cerdos cada uno respectivamente ¹¹⁰.

Se ha utilizado también un grupo de **ratas viejas**, por que no se ha encontrado en la literatura referencias de aumentos vesicales en animales de edad avanzada. Y sobretodo, considerando que muchas de las afecciones vesicales con resolución quirúrgica observadas en Veterinaria, se suelen presentar en animales de más edad ^{111,112}.

8.1.2. PROTOCOLO PERIOPERATORIO

En lo que a la técnica quirúrgica se refiere, se intentó respetar al máximo, los principios propuestos por la asociación para la promoción de la **Cirugía Minitraumática**: mínimas incisiones, manejo exquisito de los tejidos, material de sutura escaso y poco reactivo ⁸¹. Varios autores intentan también durante sus estudios minimizar el traumatismo ejercido sobre los organismos y tejidos. Así Wang ¹¹³, Noguera ¹¹⁴ y Sánchez-Salas ¹¹⁵ proponen técnicas mediante laparoscopia y Reyblat ¹¹⁶ intenta técnicas extraperitoneales.

La **duración** máxima de la cirugías realizadas en nuestro estudio, incluso los procedimientos más complicados técnicamente fue de 28 (\pm 3) min. Fraser describe una duración media de 4,5 (4-6) horas para la realización de las uterocistoplastias desepitelizadas recubiertas por malla de poligalactina sembrada con células uroteliales ⁶⁵.

Con respecto a la metodología del experimento, es evidente que el diseño del mismo puede verse sometido a múltiples protocolos, sin embargo se consideró que en un estudio experimental quirúrgico, no sería suficiente con una simple valoración de parámetros laboratoriales analíticos, urinarios, histopatológicos o ecográficos y dejar de lado los **cambios clínico-biológicos** que experimentan los animales tras la cirugía. En este sentido se procuró observar además otros parámetros, como fueron: control del despertar, inicio de ingesta de alimento y agua, de movilización intestinal, micción, valoración del dolor e inspección individual diaria post-quirúrgica, observando el aspecto de los animales, su conducta, la herida quirúrgica y control del peso.

La gran mayoría de los autores no tratan de forma simultánea los hallazgos clínicos, analíticos e histopatológicos. Limitándose en algunos casos simplemente a mencionar el peso de los animales en el momento de iniciar el estudio. Únicamente Manzoni ⁷³ menciona que la ingestión, defecación y micción posterior a la cirugía fueron normales. En nuestro estudio, todos los animales se recuperaron a las pocas horas tras la cirugía, siendo la ingestión de agua, alimentos, así como la defecación y micción precoces y no presentaban signos evidentes de dolor.

Respecto al momento postquirúrgico para la **toma de muestras** en experimentos de ampliación vesical, diversos autores lo realizan en diferentes tiempos, en función de los parámetros a estudiar. Así, Urakami lo hace a las 8 semanas ¹⁰⁴, Caione a las 2 y 5 semanas y 3 meses ¹⁰⁹ e Iijima a los meses 1, 3 y 6 ¹⁰³, después de la cirugía. Sin embargo, Ayyildiz realiza la toma de muestras a los 7 y 14 días, y al primer y tercer mes ¹⁰⁸.

En este trabajo se tomaron las muestras a los 2 meses, 4 meses y 6 meses, después de realizar los aumentos vesicales, para poder evaluar posibles cambios tanto a medio como a largo plazo, ya que algunos autores describen que la aparición de recubrimiento neourotelial en ampliaciones vesicales ocurre únicamente a partir de los 90 días ¹⁰⁸.

La **mortalidad** debido a la realización de las cirugías fué muy baja. Así, únicamente 2 de los animales no soportaron el procedimiento, uno por sobredosificación anestésica y otro por hemorragia quirúrgica, durante la manipulación de la vejiga. Pero no se encontraron las tasas de mortalidad que describen otros autores. Esto se debe posiblemente a que las técnicas que se realizaron son poco traumáticas y contaminantes.

Manzoni describe que el 23% del grupo de ratas Wistar sometidas a autoaumento vesical con colgajo protector de músculo recto abdominal fallecieron a las pocas horas tras la cirugía ⁷³. Blanco, describe una mortalidad del 63,6% en el caso de colocistoplastias seromusculares ¹¹⁷ e Iijima del 42% en técnicas de ampliación con membrana amniótica humana y del 33% con submucosa de intestino delgado ¹⁰³. Demirbilek describe como 1 de 5 y 5 de 15 conejos murieron la primera semana por daño vascular y necrosis isquémica del segmento cólico desepitelizado, resultando en dehiscencia, peritonitis y sepsis ¹¹⁸.

8.2 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

8.2.1 CONTROL POST-QUIRÚRGICO

Observamos que la **recuperación postoperatoria** inmediata de los animales era rápida retomando las pautas de conducta habitual y presumiblemente poco dolorosa.

Desde la recuperación anestésica y hasta el momento de la toma de muestras, todos los animales estaban con excelente aspecto y presentaban conducta y funciones biológicas normales.

8.2.2 PARÁMETROS ANALÍTICOS

Los **parámetros laboratoriales** estudiados, como analíticas sanguíneas y urianálisis, a los diferentes tiempos del período post-quirúrgico no presentaban anomalías.

La mayoría de los valores obtenidos de glucosa, urea, creatinina, ALT, AST, proteínas plasmáticas totales, sodio, potasio y los valores hematológicos para cada animal, así como su media y mediana, se encuentran dentro del rango aceptado para la especie descrito en la literatura ^{4, 99, 100, 101}. Tampoco se encuentran diferencias estadísticamente significativas al comparar los valores obtenidos para los individuos de cada técnica o subgrupo con los demás.

Apenas encontramos datos de otros autores donde se describan los parámetros sanguíneos en animales después de realizar aumentos vesicales. Yamataka ¹¹⁹ describe que la urea y la creatinina sérica eran normales tras practicar ampliaciones vesicales mediante transposición de un segmento de vejiga materno implantado en el omento de la rata receptora y Bhatti, como los valores de creatinina sérica elevados mejoraban en casos de aumento vesical ¹²⁰. Frey ¹²¹ describe que no se aprecian cambios pre y postquirúrgicos en el sodio, cloro y creatinina en mini-pigs, tras realizar el aumento con colgajos gástricos pediculados y desepitelizados. Tampoco Abasiyanik ¹²² encuentra cambios antes y después de la cirugía en los pH urinario y sanguíneo, así como en los

valores séricos de sodio, potasio, cloro y bicarbonato en gastrocistoplastias seromusculares reversas.

Sin embargo se sabe que las técnicas de ampliación vesical pueden producir trastornos hidroelectrolíticos y ácido-básicos; así como de los parámetros urinarios^{40, 41, 42}. De ahí que considerásemos importante para nuestro estudio el poder aportar datos de la bioquímica, electrolitos y analítica sanguínea de los animales que fueron intervenidos así como del urianálisis, para poder contrastarlos con datos ya existentes.

Se realizó un **control ecográfico** de las ratas a las 2 semanas post-cirugía para valorar el estado del útero y la vejiga, así como para controlar la presencia de líquido libre en el abdomen de origen urinario. No se observó peritonitis ni extravasación de orina, ni dilatación del útero o vías urinarias altas. Tampoco los encontró Ayyildiz¹⁰⁸ cuando realizó ampliaciones vesicales con matriz acelular de colágeno de porcino. Otros autores describen sin embargo que 16,1% de la ratas murieron por extravasación de orina al realizar aumentos con matriz vesical acelular¹⁰⁴, 9 de 31 ratas con membrana amniótica humana y 6 de 27 con submucosa de intestino delgado tuvieron extravasación masiva de orina¹⁰³ y que 2 de 6 cerdos no sobrevivieron más allá de los días 9 y 10 postquirúrgicos por peritonitis urinaria debido a dehiscencia de la línea de sutura utilizando también submucosa de intestino delgado¹⁰⁹.

Entre los resultados obtenidos en nuestro trabajo, hay 10 casos de leucocituria, 12 de proteinuria y 6 de hematuria, del total de las 84 ratas estudiadas. Urakami¹⁰⁴ describe resultados utilizando matriz vesical acelular del 38,7% de infecciones urinarias y 61,5% de hematuria. Algunos autores proponen que una consecuencia inevitable de la substitución o aumento vesical es un cierto grado de estasis urinaria predisponiendo a la aparición de bacteriuria e infección^{65, 123}. Aunque otros autores proponen sin embargo que vejigas ampliadas con colon sigmoide o colgajo seromuscular¹²⁴, o incluso con matrices acelulares¹²⁵ mantienen una actividad contráctil similar a la vejiga normal.

No existe sin embargo evidencia estadística de asociación entre los diferentes tipos de intervenciones que se realizaron en nuestro estudio con la presencia de proteinuria ni hematuria. Sí se encontró por el contrario significación estadística en la **leucocituria**, siendo mayor la aparición en el grupo de ratas viejas. Achacamos sin embargo este

hallazgo a la edad de los animales, y no a la técnica quirúrgica practicada, ya que en el otro grupo donde se realizó la misma técnica de cistotomía e hysterocistorrafia con aposición de un colgajo uterino destubularizado en animales jóvenes, no hay leucocituria. En el grupo de ratas viejas también se encontró **atrofia del epitelio** tanto en el útero como en la vejiga.

8.2.3 HALLAZGOS MACROSCÓPICOS POST MORTEM

En este trabajo no se observó la presencia de **cálculos** urinarios en ninguna de las técnicas quirúrgicas realizadas. Ayyildiz ¹⁰⁸ y Caione ¹⁰⁹, tampoco describen la aparición de cálculos, ni mucosidad, ni infección urinaria, cuando utilizaron matriz acelular de colágeno porcina y submucosa de intestino delgado, respectivamente. Fraser que también realiza uterocistoplastias con colgajo uterino desepitelizado y sembrado con urotelio tampoco describe la aparición de urolitiasis ⁶⁵.

Autores que realizan las ampliaciones con colgajos de diferentes tipos, presentan sin embargo otros resultados. En los estudios realizados por Wefer ¹²⁶ y Urakami ¹⁰⁴, utilizando para el aumento de la vejiga una matriz vesical decelularizada, se describe la aparición de cálculos en el 78% y 34,6% respectivamente. Sin embargo en los estudios de Obara ¹⁰⁶ donde utiliza el mismo tipo de colgajo, se aprecia la formación de cálculos y piuria en 2 de 15 y 2 de 5 animales. Iijima ¹⁰³, también describe la aparición de urolitiasis a 6 meses después de la cirugía en el 44% de ampliaciones con membrana amniótica humana y 67% con submucosa de intestino delgado y Yamataka ¹¹⁹ en el 33% de las ratas. A su vez Chung SY ¹²⁷ que empleó también submucosa de intestino delgado sembrado con células de médula ósea, encontró que 19 de 24 vejigas de los diferentes grupos tenían entre 1 y 7 cálculos de 1-4 mm de diámetro. Demirblek ¹¹⁸ que utilizó colgajos de sigmoide desepitalizado y posteriormente re-epitelizado *in vitro* con urotelio, describió la aparición de cálculos en el 60% de los controles y 83% de los conejos operados.

En ninguno de los casos encontramos **dilatación de las vías urinarias** altas. Yamataka ¹¹⁹ sin embargo describe hidroureteronefrosis en 3 riñones de 3 ratas de un

total de 15 en la técnica de ileocistoplastia convencional, una de estas ratas tenía cálculos.

Sí observamos la formación de **abscesos** en dos animales, uno del subgrupo OS-HCRS / 2m y otro de CHCRCV / 6m*. Otros autores han encontrado también la aparición de abscesos, cuando utilizaban diferentes materiales. Así Iijima ¹⁰³ describe que 4 de 31 ratas en los aumentos con membrana amniótica humana y 3 de 27 en las de submucosa de intestino delgado tuvieron infección en un período de 4 semanas. Y Ayyildiz ¹⁰⁸ describe la formación de abscesos en una de las vejigas, después de un mes, en toda la zona adyacente al material.

Se observó la presencia no significativa estadísticamente de **adherencias** independientemente de la técnica realizada, sobretodo al recto y epiplón, aunque se separaban con facilidad. En las técnicas descritas por Drewa también ¹⁰⁵ hay formación de adherencias entre el colgajo vesical de ácido poliglicólico sembrado con fibroblastos y el intestino, también se separaban con facilidad. Wang indica un 50% de adherencias en aumentos vesicales mediante laparoscopia utilizando submucosa de intestino delgado ¹¹³.

El uso de segmentos uterinos debería tener un menor índice de infección bacteriana que el empleo de segmentos gastrointestinales, así como de los riesgos asociados a la anastomosis intestinal (dehiscencia, adherencias, obstrucción intestinal, etc.) ^{65, 128}.

8.2.4 ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

En ninguna de las técnicas se observaron signos de **retracción del colgajo**, una de las principales complicaciones descritas en técnicas de aumento vesical, independiente de la naturaleza del colgajo empleado. Esto concuerda con los resultados aportados por Iijima ¹⁰³, donde tampoco observa retracción, independientemente de la técnica empleada, sin embargo Ayyildiz ¹⁰⁸, Drewa ¹⁰⁵ y Frey ¹²¹ sí lo describen. En las uterocistoplastias realizadas por Fraser ⁶⁵ no había evidencia de retracción del colgajo uterino, sin embargo en las colocistoplastias desepitelizadas, había retracción del segmento de colon a menos de la mitad de su tamaño original.

Los signos de **inflamación** observados son escasos e independientes de la técnica utilizada. No hubo ningún caso del grupo AAC. En este sentido, diferentes autores presentan diversos hallazgos. Iijima ¹⁰³ encuentra en un grupo ratas, un mes postcirugía, células inflamatorias, especialmente en los bordes del colgajo, a pesar de que opinan que la membrana amniótica humana produce pocas reacciones de rechazo debido a la falta de expresión de factores inmunosupresores y antígenos de histocompatibilidad. Aunque estas células desaparecen a partir de los 3 meses, indicando la ausencia de signos histológicos de rechazo. Ayyildiz ¹⁰⁸, sin embargo al utilizar matriz acelular de colágeno porcino describe inflamación a los 7, 14, 30 y 90 días, lo que indica falta de compatibilidad.

Las técnicas de Yamataka ¹¹⁹, producen inflamación crónica e hiperplasia hasta los 10 meses post cirugía, de forma generalizada, pero más intensamente cerca de la anastomosis vesicovesical. También Demirbilek ¹¹⁸, describe como en todos los segmentos cólicos (2, 4, 6 y 8 semanas) aparecía inflamación. Las células observadas eran principalmente linfocitos, distribuidos por la mucosa y submucosa. Y en los estudios de Frey ¹²¹, encuentran una cantidad variable de células inflamatorias que se extendían por la submucosa y muscular. Fraser describe la presencia de células inflamatorias en todas las vejigas sometidas a uterocistoplastia, incluso en los segmentos vesicales alejados de la zona aumentada ⁶⁵. Domingos que emplea biomembrana de látex encuentra como el proceso inflamatorio decrece de forma gradual desde el día 15 al 90 ¹²⁹ al igual que Ashley, que describe la disminución de los recuentos de diferentes tipos celulares en vejigas ampliadas con submucosa de intestino delgado ¹³⁰.

En todas las técnicas quirúrgicas realizadas en este trabajo, se apreció al menos un caso de **fibrosis**. Abdel Hay ¹³¹ a su vez describe inflamación y fibrosis moderadas a las 4 semanas de aumentar la vejiga con segmentos gástricos carentes de mucosa. Hafez ¹¹⁰ también lo observa en los segmentos cólicos desprovistos de capa mucosa. Chung MT ¹³², describe fibrosis en técnicas de ampliación con submucosa de intestino delgado a uno y tres meses de la intervención.

Se encontraron **formaciones papilares** en varias de las técnicas de este estudio, al igual que Asland ¹³³. Éste describe la aparición hasta en el 50% de los animales a un mes y en

el 64% a los cuatro meses, después de realizar un aumento vesical con pedículo seromuscular gástrico con omento.

Se observó una única formación **pseudosarcomatosa** en un único caso de OS-HCRS. Sin embargo una complicación frecuente de las ampliaciones vesicales es la aparición de tumores ^{132, 134}.

Se apreció **atrofia** del epitelio vesical estadísticamente significativa y del epitelio uterino con indicios de significación, en el grupo de las ratas viejas. Al igual que ocurría con la leucocituria, atribuimos este hallazgo a la edad de los animales, y no a la técnica quirúrgica en sí, ya que en el otro grupo donde se practica la técnica de CHCRC en ratas jóvenes, no hay evidencia de atrofia del urotelio.

Se observó al menos un caso de **hiperplasia** del epitelio en todas las técnicas desarrolladas excepto la AAC, no hay asociación estadísticamente significativa con la técnica o momento de toma de muestras. Chung SY ¹²⁷ observa hiperplasia del epitelio vesical al desarrollar técnicas de aumento vesical con submucosa de intestino delgado al mes y a los tres meses. También Yamataka ¹¹⁹ describe para las técnicas de ampliación vesical con ileocistoplastia convencional en todas las ratas operadas inflamación crónica, hiperplasia y/o metaplasia generalizada tanto en la vejiga nativa como en la mucosa del colgajo ileal. Identificó displasia con mitosis, en 2 de 12 ratas en la mucosa del colgajo ileal cerca de la anastomosis.

Piechota, en 1996 ¹³⁵, realiza técnicas quirúrgicas utilizando colgajos de matriz vesical acelular y describe como a los cuatro meses después de la ampliación vesical, el urotelio estaba regenerado. Wefer ¹²⁶, describe la restauración de las propiedades funcionales a las 12 semanas. En los estudios de Urakami ¹⁰⁴, 2 días después del aumento se apreciaba ya una monocapa de urotelio recubriendo. A las 2 semanas el lumen estaba recubierto con capas múltiples de urotelio. Obara ¹⁰⁶ describe un recubrimiento total con urotelio a las 2 semanas. Similares son los hallazgos de Iijima ¹⁰³, donde utilizando membrana amniótica humana, tampoco había diferencia en la regeneración del urotelio entre los grupos estudiados al mes, 3 y 6 meses. También Caione ¹⁰⁹ encuentra a los 9 y 10 días la membrana de submucosa de intestino delgado recubierta por islotes de epitelio de transición, a las 5 semanas, el epitelio recubría

completamente la membrana, aparecían neovasos y pequeños capilares hacia la porción central del colgajo. A su vez Hachul ¹³⁶, describe como ya a los 7 días había reepitelización total o parcial, que variaba de 2 a 6 capas de células de transición en aumentos con colgajo peritonizado de músculo recto abdominal.

Sin embargo otros autores describen un proceso más lento. En el caso de utilización de matriz de colágeno acelular porcina sólo hay re-epitelización y neovascularización a los 90 días ¹⁰⁸. Drewa ¹⁰⁵ a los 4 meses observa por lo menos 5 capas de urotelio recubriendo el colgajo de ácido poliglicólico sembrado con fibroblastos.

Otros muchos autores describen también el recubrimiento con neourotelio tras realizar ampliaciones vesicales utilizando soportes de diferentes naturalezas ^{110, 121, 122, 124, 124, 131, 137, 138}.

Diversos autores sugieren que las interacciones epitelio-mesénquima, son fundamentales para regenerar tejidos en un órgano. Actuando a nivel de la vejiga se cree que señales del urotelio, estimulan al mesénquima para que se diferencie en células de músculo liso ^{139, 140}. Varios factores de crecimiento originados en el urotelio como el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), factor de crecimiento queratinocítico (KGF), y factor transformante del crecimiento (TGF), se piensa que juegan un papel importante en la organogénesis ^{139, 141}.

Los resultados obtenidos en este trabajo son muy similares para la técnica de la cistotomía con utero-cistorrafia (CHCR) ya que el **neourotelio** recubrió la serosa del tejido uterino al que se había suturado para realizar el aumento vesical. Se observó recubrimiento epitelial en 4 casos ya a los 2 meses post-cirugía, otros 4 casos a los 4 meses, y finalmente 5 casos a los 6 meses.

En dos de las preparaciones se observó **metaplasia escamosa** focal del urotelio tanto en la zona del colgajo uterino recubierto por neourotelio como de vejiga nativa.

Abasiyanik ¹²² describe recubrimiento urotelial de la serosa gástrica en gastrocistoplastias seromusculares reversas en todos los perros operados. Hiperplasia del epitelio en el 12,5% y metaplasia escamosa en el 25% de los casos. Fraser describe

recubrimiento urotelial del 50-80% de la superficie en todos los casos de uterocistoplastia a los 90 días post-cirugía así como áreas de metaplasia escamosa focal tanto en la zona aumentada con tejido uterino como de vejiga nativa⁶⁵. Hachul¹³⁶ describe la aparición de metaplasia escamosa parcial en el epitelio de transición en algunos casos, e Iijima¹⁰³, donde algunos de los casos donde hallaron cálculos, presentaban también metaplasia escamosa.

En las técnicas quirúrgicas de este estudio en las que se realizó un colgajo uterino, y el endometrio quedaba en contacto con la orina (CHCRC y CHCRCV), se obtuvieron similares resultados a los de Blanco Bruned¹¹⁷: metaplasia urotelial del epitelio original, a veces con hiperplasia. En dicho estudio se realizaron diferentes técnicas de colocistoplastia, tras el sacrificio al mes, las mayores alteraciones histológicas aparecieron en cada una de las 12 ratas donde se había realizado una colocistoplastia tradicional, el único grupo en el que existía mucosa intestinal en contacto con la orina. Había metaplasia del epitelio cólico, moderada en 4 e intensa en 8 casos, y en todos había hiperplasia de dicho epitelio. El epitelio transicional recubría lentamente la superficie mucosa cólica, tomando un aspecto marcadamente hiperplásico y con un grado moderado de inflamación crónica y depósito de colágeno.

En este trabajo se observó **metaplasia urotelial** del epitelio del endometrio en la técnica CHCRC, con 2 casos a los 2 meses, 3 a los 4 meses y 3 a los 6 meses, y en la técnica CHCRCV, 3 y 2 casos para las muestras tomadas a los 2 y 6 meses respectivamente. Un caso de este último grupo presentó también hiperplasia del neourotelio y en dos casos de CHCRC y CHCRCV se observó metaplasia escamosa focal del epitelio.

8.2.5. AUTOAUMENTO

Algunos autores describen técnicas de autoaumento combinadas con colgajos de diferente naturaleza (seromusculares cólicos y gástricos, musculares, membranas artificiales). El refuerzo con estos colgajos podría tener el potencial de prevenir adherencias, retracción de la mucosa protruida o perforación y facilitar su impermeabilización. Desventajas de estos colgajos podrían ser el aumento del tiempo quirúrgico, dificultades técnicas y complicaciones postoperatorias^{76, 78, 79, 80, 107, 142}.

Ninguna de las muestras analizadas de la técnica AAC presentaba signos de **inflamación** ni **retracción del colgajo** uterino. El divertículo urotelial se mantenía intacto y aparecía **íntimamente unido** al tejido uterino.

Manzoni ⁷³ realiza un estudio similar, reforzando la mucosa vesical herniada con un colgajo de músculo recto abdominal. Describe como la fascia del músculo en los márgenes de la cistotomía era viable, aunque rodeada por infiltrado inflamatorio. Los colgajos musculares estaban firmemente pegados al detrusor y la mucosa vesical, incluso en las zonas con inflamación evidente, era viable y con arquitectura normal. Dos animales supervivientes presentaron cálculos en la vejiga.

Close ¹⁴² describe sin embargo que el autoaumento con peritoneocistoplastia no produce un aumento fiable de la capacidad vesical. Se producía cicatrización con retracción del colgajo, aunque sin un componente inflamatorio significativo. En sus estudios posteriores ⁷⁶ sobre autoaumentos con gastrocistoplastias el colgajo gástrico pervivía y no se apreciaba separación entre el urotelio y el colgajo.

Lai ⁷⁷ recubre el autoaumento con una malla de ácido poliglicólico sembrada con células musculares lisas. Describe como el divertículo mantenía su recubrimiento urotelial intacto independientemente de la técnica realizada. En todos los grupos se detectaron haces musculares regenerados 3 meses después de la cirugía aunque en algunos de los grupos las fibras estaban desorientadas. En sus técnicas con submucosa de intestino delgado se apreció sin embargo retracción del colgajo.

La viabilidad postquirúrgica de los órganos utilizados y el crecimiento de estructuras neovesicales, pudiera tener implicaciones en la pervivencia tisular y como consecuencia en el éxito de las reparaciones quirúrgicas.

El hecho de que las ratas de este estudio continuaran orinando regularmente después de una amplia sección de la vejiga y que no hubiera casos de perforación, fístula o cálculos urinarios, es ciertamente prometedor.

9. CONCLUSIONES

1. Todos los procedimientos propuestos son técnicamente realizables.
2. Los animales presentaron buen estado de salud desde la realización de los procedimientos quirúrgicos hasta la toma de muestras.
3. Los parámetros analíticos de control se mantuvieron dentro de los rangos normales.
4. Se observó la aparición de recubrimiento neourotelial de la serosa uterina en el 72,22 % de los animales con la técnica CHCR.
5. Se observó metaplasia urotelial del epitelio pseudoestratificado del endometrio en el 43,33% de los animales con las técnicas CHCRC y CHCRCV.

10. ANEXO

10.1 ALGUNAS DEFINICIONES TÉCNICAS ^{143, 144}

“Histero”: referido al útero

“Cisto”: referido a la vejiga

Cistotomía: incisión de la pared vesical con formación de una abertura o fistula en la vejiga urinaria.

Cistorrafía: sutura vesical.

Uterocistorrafia: sutura entre el útero y la vejiga.

Aumento o ampliación vesical: técnica o procedimiento quirúrgico para aumentar el volumen de la vejiga utilizando otro tejido.

Autoaumento vesical: procedimiento quirúrgico, por el que se realiza una detrussectomía simple con la creación de un divertículo urotelial, que produce aumento del volumen vesical.

Colgajo: porción de tejido desplazable conectado al organismo por un pedículo vascular nutricional.

Destubularización uterina: procedimiento por el cual mediante sección longitudinal de una porción tubular y pediculada del útero, se obtiene un colgajo laminar desplazable.

Metaplasia: cambio reversible, en el cual una célula de tipo adulto es substituida por otra célula también de tipo adulto.

Hiperplasia: aumento de volumen de tejidos u órganos por la formación y crecimiento de células nuevas, es decir por un aumento del número de células.

Displasia: alteración del desarrollo de las células epiteliales y mesenquimatosas que experimentan proliferación y alteraciones citológicas atípicas. Es un cambio pre-neoplásico.

Atrofia: disminución adquirida de un tejido u órgano normalmente desarrollado.

10.2 PARÁMETROS BIOLÓGICOS NORMALES DE LA RATA ^{4, 99, 100, 101}

Datos biológicos de la rata

- Esperanza media de vida: 2- 3,5 años.
- Peso hembra de 12 semanas: 150- 270 g
- Peso hembra adulta: 250- 600 g
- Ciclo estral: cada 4- 6 días
- Gestación: 21- 22 días
- Temperatura rectal: 38- 39 °C
- Frecuencia cardiaca: 320- 480 ppm
- Frecuencia respiratoria: 85- 110 respiraciones/min
- Consumo diario de alimentos: 5 g/ 100 g de peso vivo
- Consumo diario de agua: 8- 11 ml/ 100 g de peso vivo

Valores hematológicos:

- Hematíes: 6,76- 9,75 x 10⁶/mm³
- Hematocrito: 37,6- 50,6%
- Hemoglobina: 11,5- 16,1 g/dl
- Volumen corpuscular medio: 51- 61 fl.
- CHCM: 29- 32 pg.
- Leucocitos: 6,6- 12,6 x 10³/mm³
- Neutrófilos: 1,77- 3,38 x 10³/mm³
- Linfocitos: 4,78- 9,12 x 10³/mm³
- Eosinófilos: 0,03- 0,08 x 10³/mm³
- Monocitos: 0,01- 0,04 x 10³/mm³
- Basófilos: 0,00- 0,03 x 10³/mm³
- Plaquetas: 150- 460 x 10³/ml

- Fórmula leucocitaria:
 - Neutrófilos: 18- 36%
 - Linfocitos: 62- 75%
 - Monocitos: 1- 6%
 - Eosinófilos: 1- 4%
 - Basófilos: 0- 1%
 - Reticulocitos: 0,5- 1,5%

Valores de Bioquímica Sanguínea:

- Glucosa: 50- 135 mg/dl
- Proteínas totales: 5,6- 7,6 g/dl
- Urea: 15- 1 mg/dl
- Creatinina: 0,2- 0,8 mg/dl
- Sodio: 143- 156 mEq/l
- Potasio: 3,3- 6,3 mEq/l
- ALT: 52- 144 U.I./l
- AST: 54- 192 U.I./l

Urianálisis Normal:

- pH urinario: 5- 7
- Densidad específica: 1.022- 1.050

10.3 FICHA DE SUPERVISIÓN DE CADA ANIMAL

Caso Núm:		Duración de la cirugía:		
Fecha:		Tiempo de recuperación:		
Edad:		Primer consumo de agua:		
Peso:		Primer consumo de alimentos:		
Técnica quirúrgica:		Primera micción:		
Dosis de anestésico:		Primera defecación:		
Complicaciones:				
Valoración post quirúrgica				
Aspecto del animal:				
Conducta:				
Control de la herida quirúrgica:				
Durante los 7 primeros días				
Aspecto del animal:				
Conducta:				
Control de la herida quirúrgica:				
Urianálisis:				
pH:	Proteínas:	Leucocitos:	Sangre:	D.E.:
Análisis ecográfico a las 2 semanas				
Descripción:				
Seguimiento diario hasta la toma de muestras				
Fecha	Descripción			
Al sacrificio				
Fecha:				
Peso:				
Urianálisis				
pH:	Proteínas:	Leucocitos:	Sangre:	D.E.:
Bioquímica:				
Glucosa:	Urea:	Creatinina:	ALT:	
AST:	Proteínas totales:	Sodio:	Potasio:	
Hemograma:				
Hematocrito %:	HGB:	CHCM:	WBC:	GRAN:
GRAN % :	NEUT:	NEUT % :	EOS:	EOS % :
L / M :	L/M % :	PLT:	RETC:	

Macroscópico y postmortem		
Dilatación de vejiga, útero u otros órganos vecinos:		
Obstrucción de vejiga, uretra o uréteres:		
Adherencias (0-4):		
Grado separación adherencias (1-4):		
Estructuras adheridas:		
Anatomía patológica (0-4)		
0: ninguna de las células/tejido	1: <10% de las células/tejido	
2: 10-50% de las células/tejido	3: >50% de las células/tejido	4: >75% de las células/tejido
	ÚTERO	VEJIGA
Retracción del colgajo:		
Fibrosis:		
Tejido granulación:		
Edema:		
Dilatación vascular:		
Neovascularización:		
Aparición fibras colágeno:		
Papilomas:		
Abscesos:		
Microcalcificaciones:		
Pseudodivertículos		
Granulomas:		
Dilatación:		
Quistes:		
Tumores:		
Inflamación:		
Submucosa / lám prop:		
Muscular:		
Serosa		
Proliferación:		
Submucosa / lám prop:		
Muscular:		
Serosa		
Epitelio:		
Atrofia:		
Hiperplasia:		
Metaplasia:		
Displasia:		

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Puente Domínguez JL. Sistema genitourinario. En: Orts Llorca F. Anatomía Humana. Madrid: Editorial Científico-Médica; 1972; 645-52.
2. Rouvière H, Delmas A. Aparato urinario. En: Anatomía Humana descriptiva y topográfica. Decimoprimer edición. Barcelona: Editorial Masson; 2002; 485-95.
3. Welch Fossum T. Cirugía de la vejiga urinaria y la uretra. En: Welch Fossum T, Hedlund CS, Hulse DA, Johnson AL, Seim III HB, Willard MD, et al. Cirugía en pequeños animales. Segunda Edición. Buenos Aires: Editorial Inter-Médica; 2004; 611-50.
4. Baker HJ, Russell Lindsay J, Weisbroth SH. The laboratory rat. Biology and diseases. New York: Editorial Academic Press; 1979; I: 55-77.
5. Tanagho EA. Enfoque anatómico y quirúrgico del tracto urogenital. En: Wein AJ, Walsh PC, Retik AB, Darracott Vaughan E, Campbell MF, Harrison JH; Urología Campbell. Quinta Edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1986; 48-78.
6. Guyton AC, Hall JE. Micción, diuréticos y enfermedades renales. En: Tratado de Fisiología Médica. Novena Edición. Madrid: Editorial Interamericana McGraw Hill; 1996; 445-8.
7. Kuehnel W. Atlas de Citología e Histología. Novena Edición. Madrid: Editorial Marban Libros; 1997.
8. Ham AW, Leeson TS. Aparato urinario. En: Tratado de Histología. México DF: Editorial Interamericana; 1963; 704-7.

9. Nickel R, Schummer A, Seiferle E. Der Genitalorgane. En: Lehrbuch der Anatomie der Haustiere. Tercera Edición. Hannover: Editorial Schlütersche; 2002; II: 374-80.
10. Climent S, Bascuas JA. Aparato urogenital. En: Cuadernos de Anatomía y Embriología Veterinaria. Madrid: Editorial Marbán; 1989; V: 152-67.
11. Testut L. Órganos genitales de la mujer. En Tratado de Anatomía Humana. Barcelona: Editorial Salvat; 1925; II: 829-927.
12. Wolf-Heidegger. Sistema Urogenitale. En: Atlas der Systematischen Anatomie des Menschen. Basel: Editorial S. Karger; 1962; II: 123-52.
13. Töndury G. Topografía de la cavidad abdominal y de su contenido. En: Anatomía topográfica y aplicada. Barcelona: Editorial Científico-Médica; 1958; 148-69.
14. Ham AW, Leeson TS. Aparato reproductor femenino. En: Tratado de Histología. México DF: Editorial Interamericana; 1963; 792-800.
15. Méndez Martín J. Transplantes, injertos y colgajos. En: Durán Sacristán H, Arcelus Imaz I, García- Sancho Martín L, González Hermoso F, Álvarez Fernández Represa J, Ferrández Portal L, et al. Compendio de Cirugía. Primera Edición. Madrid: Editorial McGraw-Hill Interamericana; 2002; 209-11.
16. Wood RJ, Jurkiewicz MJ. Cirugía Plástica y Reconstructiva. En: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Daly JM, Fischer JE, Galloway AC. Principios de Cirugía. Séptima edición. México DF: Editorial McGraw-Hill Interamericana; 2000; II: 2225-81.
17. Gómez García E, García-Rozado González A, Picón Molina M. Reconstrucción con colgajos pediculados. Protocolos de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial 2006; 43: 603-11.

18. Rink RC. Bladder augmentation. Options, outcomes, future. *Urol Clin North Am* 1999; 26: 111-23.
19. Virseda Rodríguez JA. El uso de segmentos gastrointestinales en Urología. Evolución histórica. En: Rodríguez Montes JA. *Historias de la Cirugía*. Madrid: Editorial Ergon; 2003: 315-40.
20. Simon J. Ectopia vesical. *Lancet* 1852; 2: 568; citado por: López L, López JC, Morales C, Storm E. Uso de intestino en derivación urinaria. *Rev Chil Urol* 2002; 67: 19-22.
21. Coffey RC. Physiologic implantation of the severe damaged ureter or common bile duct into the intestine. *JAMA* 1911: 56; citado por: López L, López JC, Morales C, Storm E. Uso de intestino en derivación urinaria. *Rev Chil Urol* 2002; 67: 19-22.
22. Marshall VJ, Whitemore WF Jr. A technique for the extension of radical surgery in the treatment of vesical cancer. *Cancer* 1949; 2: 424-8; citado por: Vordos D, Hoznek A, Gettman M, Abbou C. Laparoscopic Cystectomy – Evolution of A New Technique. *EAU Update Series* 2005; 3: 147-55.
23. Bricker EM. Bladder substitutions after pelvic evisceration. 1950. *J Urol* 2002; 167: 1140-5.
24. Kock NG, Nilson AE, Nilsson LO, Norlén LJ, Philipson BM. Urinary diversion via a continent ileal reservoir: clinical results in 12 patients. *J Urol* 1982; 128: 469-75.
25. Rowland RG, Mitchell ME, Bihrlé R, Kahnoski RJ, Piser JE. The Indiana continent urinary reservoir. *J Urol* 1987; 137: 1136-9.
26. Bihrlé R. The Indiana pouch continent urinary reservoir. *Urol Clin North Am* 1997; 24: 773-9.

27. Castillo O, Van Cauwelaert R, Azócar G, Aguirre C, Wöhler C. Reemplazo vesical con reservorio intestinal a la uretra. *Rev Chil Urol* 1992; 55: 36-9.
28. Reddy PK, Lange PH, Fraley EE. Bladder replacement after cystoprostatectomy: efforts to achieve total continence. *J Urol* 1987; 138: 495-9.
29. Studer UE, DeKernion JB, Zimmern PE. A new form of bladder replacement plasty. *J Urol* 1985; 133: 128-35.
30. Avilés Jasse J, Erazo J, Calderón D, Balbontín F. Derivación urinaria ortotópica. Técnica de Studer: nuestra experiencia. *Rev Chil Urol* 1998; 63: 71-4.
31. Lilien OM, Camey M. 25-year experience with replacement of the human bladder (Camey procedure). *J Urol* 1984; 132: 886-91.
32. Goldwasser B, Barrett DM, Benson RC Jr. Bladder replacement with use of a detubularized right colonic segment: preliminary report of a new technique. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 615-21.
33. Reyblat P, Ginsberg DA. Augmentation cystoplasty: what are the indications? *Curr Urol Rep* 2008; 9: 452-8.
34. Vajda P, Kispal Z, Lenart I, Farkas A, Vastyán AM, Pinter AB. Quality of life: urinary bladder augmentation or substitution in children. *Pediatr Surg Int* 2009; 25: 195-201.
35. Djakovic N, Wagener N, Adams J, Gilfrich C, Haferkamp A, Pfitzenmaier J, et al. Intestinal reconstruction of the lower urinary tract as a prerequisite for renal transplantation. *BJU Int* 2009; 103: 1555-60.
36. Snodgrass W, Keefover-Hicks A, Prieto J, Bush N, Adams R. Comparing outcomes of slings with versus without enterocystoplasty for neurogenic urinary incontinence. *J Urol* 2009; 181: 2709-14.

37. Patwardhan SK, Sawant A, Ismail M, Nagabhushana M, Varma RR. Simultaneous bladder and vaginal reconstruction using ileum in complicated vesicovaginal fistula. *Indian J Urol* 2008; 24: 348-51.
38. Waldron DR. Sistema urinario. Vejiga urinaria. En: Slatter D. *Tratado de Cirugía en pequeños animales*. Buenos Aires: Editorial Inter-Médica; 2006; III: 1868-78.
39. López L, López JC, Morales C, Storm E. Uso de intestino en derivación urinaria. *Rev Chil Urol* 2002; 67: 19-22.
40. Rosario DJ, Becker M, Anderson JB. The changing pattern of mortality and morbidity from radical cystectomy. *BJU Int* 2000; 85: 427-30.
41. Bracken RB, McDonald M, Johnson DE. Complications of single stage radical cystectomy and ileal conduit. *Urology* 1981; 17: 141-6.
42. Olumi AF, Richie JP. Cirugía Urológica. En: Townsend MC Jr, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. *Sabiston, Tratado de Cirugía*. Decimoctava Edición. Barcelona: Editorial Saunders; 2009; 2251-86.
43. Chen JL, Kuo HC. Long-term Outcomes of Augmentation Enterocystoplasty with an Ileal Segment in Patients with Spinal Cord Injury. *J Formos Med Assoc* 2009; 108: 475-80.
44. Gupta NP, Kumar A, Sharma S. Reconstructive bladder surgery in genitourinary tuberculosis. *Indian J Urol* 2008; 24: 382-7.
45. Lesnic O, Lemelle JL, Mourey E, Leclerc F, Schmitt M. Single percutaneous access for endoscopic extraction of lithiasis after intestinocystoplasty. *J Pediatr Urol* 2006; 2: 564-8.
46. Gleeson MJ, Griffith DP. The use of alloplastic biomaterials in bladder substitution. *J Urol* 1992; 148: 1377-82.

47. Desgrandchamps F. Biomaterials in functional reconstruction. *Curr Opin Urol* 2000; 10: 201-6.
48. Youssif M, Badawy H, Saad A, Hanno A, Mokhless I. Augmentation ureterocystoplasty in boys with valve bladder syndrome. *J Pediatr Urol* 2007; 3: 433-7.
49. Kelâmi A. Lyophilized human dura as a bladder wall substitute: experimental and clinical results. *J Urol* 1971; 105: 518-22.
50. Yoo JJ, Meng J, Oberpenning F, Atala A. Bladder augmentation using allogenic bladder submucosa seeded with cells. *Urology* 1998; 51: 221-5.
51. Shokeir AA. Bladder regeneration: between the idea and reality. *BJU Int* 2002; 89: 186-93.
52. Kropp BP, Eppley BL, Prevel CD, Rippy MK, Harruff RC, Badylak SF, et al. Experimental assessment of small intestinal submucosa as a bladder wall substitute. *Urology* 1995; 46: 396- 400.
53. Zhang Y, Kropp BP, Lin HK; Cowan R, Cheng EY. Bladder regeneration with cell-seeded small intestinal submucosa. *Tissue Eng* 2004; 10: 181-7.
54. Bandi G, Al-Omar O, McLorie G. Comparison of traditional enterocystoplasty and seromuscular colcystoplasty lined with urothelium. *J Pediatr Urol* 2007; 3: 484-9.
55. González R, Ludwikowski B, Horst M. Determinants of success and failure of seromuscular colcystoplasty lined with urothelium. *J Urol* 2009 Aug 18 [Epub ahead of print].

56. Motley RC, Montgomery BT, Zollman PE, Holley KE, Kramer SA. Augmentation cystoplasty utilizing de-epithelialized sigmoid colon: a preliminary study. *J Urol* 1990; 143: 1257-60.
57. Haselhuhn GD, Kropp KA, Keck RW, Selman SH. Photochemical ablation of intestinal mucosa for bladder augmentation. *J Urol* 1994; 152: 2267-71.
58. Oesch I. Neurothelium in bladder augmentation. An experimental study in rats. *Eur Urol* 1988; 14: 328-9.
59. Elbahnasy AM, Shalhav A, Hoenig DM, Figenshau RT, Clayman RV. Bladder wall substitution with synthetic and non-intestinal organic materials. *J Urol* 1998; 159: 628-37.
60. Kim BS, Atala A, Yoo JJ. A collagen matrix derived from bladder can be used to engineer smooth muscle tissue. *World J Urol* 2008; 26: 307-14.
61. Atala A. Tissue engineering for the replacement of organ function in the genitourinary system. *Am J Transplant* 2004; 4: 58-73.
62. Atala A. Tissue engineering for bladder substitution. *World J Urol* 2000; 18: 364-70.
63. Sievert KD, Tanagho EA. Organ-specific acellular matrix for reconstruction of the urinary tract. *World J Urol* 2000; 18: 19-25.
64. Raghavan AM, Shenot PJ. Bladder augmentation using an autologous neo-bladder construct. *Kidney Int* 2009; 76: 236.
65. Fraser M, Thomas DFM, Pitt E, Trejdosiewicz LK, Southgate J. A surgical model of composite cystoplasty with cultured urothelial cells: a controlled study of gross outcome and urothelial phenotype. *BJU Int* 2004; 93: 609-16.

66. Shukla D, Box GN, Edwards RA, Tyson DR. Bone marrow stem cells for urologic tissue engineering. *World J Urol* 2008; 26: 341-9.
67. Drewa T, Joachimiak R, Kaznica A, Sarafian V, Sir J. Primary cultures from rat vibrissae as a potential cell source for in vitro construction of urinary bladder wall grafts. *Transplant Proc* 2009; 41: 1932-5.
68. Jack GS, Zhang R, Lee M, Xu Y, Wu BM, Rodríguez LV. Urinary bladder smooth muscle engineered from adipose stem cells and a three dimensional synthetic composite. *Biomaterials* 2009; 30: 3259-70.
69. Couvelaire R. Agrandir la vessie. En : *Chirurgie de la Vessie*. Paris : Editorial Masson; 1955 : 200-21; citado por: Shokier AA. Bladder regeneration: between the idea and the reality. *BJU Int* 2002; 89: 186-93.
70. Cartwright PC, Snow BW. Bladder autoaugmentation: partial detrusor excision to augment the bladder without use of bowel. *J Urol* 1989; 142: 1050-3.
71. Cartwright PC, Snow BW. Bladder autoaugmentation: early clinical experience. *J Urol* 1989; 142: 505-8.
72. Carr MC, Docimo SG, Mitchell ME. Bladder augmentation with urothelial preservation. *J Urol* 1999; 162: 1133-6.
73. Manzoni C, Grottesi A, D'Urzo C, Pintus C, Fadda G, Perrelli L. An original technique for bladder autoaugmentation with protective abdominal rectus muscle flaps: an experimental study in rats. *Surg Res* 2001; 99: 169-74.
74. Bleustein CB, Cuomo B, Mingin GC, Ohebshalom M, Lauto A, Shin SJ, et al. Laser-assisted demucosalized gastrocystoplasty with autoaugmentation in a canine model. *Urology* 2000; 55: 437-42.

75. Close CE. Autoaugmentation gastrocystoplasty. *BJU Int* 2001; 88: 757-61.
76. Close CE, Anderson PD, Edwards GA, Mitchell ME, Dewan PA. Autoaugmentation gastrocystoplasty: Further studies on the sheep model. *BJU Int* 2004; 94: 658-62.
77. Lai JY, Chang PY, Lin JN. Bladder autoaugmentation using various biodegradable scaffolds seeded with autologous smooth muscle cells in a rabbit model. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 1869-73.
78. Dayanç M, Kilciler M, Tan O, Gökalp A, Göktas S, Peker AF. A new approach to bladder augmentation in children: seromuscular enterocystoplasty. *BJU Int* 1999; 84: 103-7.
79. Dewan PA, Lorenz C, Stefanek W, Byard RW. Urothelial lined colcystoplasty in a sheep model. *Eur Urol* 1994; 26: 240-6.
80. Buson H, Manivel JC, Dayanç M, Long R, Gonzalez R. Seromuscular colcystoplasty lined with urothelium: experimental study. *Urology* 1994; 44: 743-8.
81. Cirugía Minitraumática. Fundación no lucrativa D'Accort. Introducción a la CM. [Citado 2005]. Disponible en: [http:// www.c-m-m.info](http://www.c-m-m.info). Consultado el 21 Julio 2009.
82. Pardo Caballos A. Ética de la experimentación animal: directrices legales y éticas contemporáneas. *Cuad. Bioét* 2005; 16: 393-418.
83. Vaquero Puerta C. Experimentación animal. Diseño y particularidades. Alternativas. En: Rodríguez Montes JA. Bases de la investigación en Cirugía. Madrid: Editorial Universitaria Ramón Areces S.A.; 2005; 119-34.

84. Russell WMS. The Increase of Humanity in Experimentation: Replacement, Reduction and Refinement. UFAW Symposium on Humane Technique in the Laboratory, London, UK; 1957. Coll. Papers Lab. Animals Bur. 1957 May; 6: 23-5; citado por: Van Zutphen LFM. History of animal use. En: Van Zutphen LFM, Baumans V, Beynen AC. Principles of Laboratory Animal Science. Amsterdam: Editorial Elsevier; 2001: 2-5.
85. Tur Marí JA, Orellana Muriana JM. Proceeding de Felasa. Séptimo Simposium; "Animal Research and Welfare" organizado por FELASA-ICLAS; Palma de Mallorca, España; 1999 Mayo 26-8. London: Editorial Laboratory Animals Ltd; 2000.
86. Fina Muntaner C, Giradles Dávila A. Principios éticos de la experimentación animal. En: Zúñiga MJ, Tur Marí, Milocco SN, Piñeiro R. Ciencia y Tecnología en protección y experimentación animal. Madrid: Editorial McGraw-Hill Interamericana; 2001: 323-33.
87. Dolor: principio de analogía, principios fisiológicos y valoración. Zúñiga JM. Servicio de Producción y Experimentación Animal CIC. UGRA. [Citado 2000]. Disponible en:
http://www.ugr.es/~fisiougr/FBA0506/pdf/vinculos_BA/Dolor.pdf. Consultado 21 Julio 2009.
88. Cinvestav. Av. Instituto Politécnico Nacional 2508 Col. San Pedro Zacatenco, 07360 México, D.F. [citado 2008]. Disponible en:
<http://www.cinvestav.mx/upeal/apendices.html>. Apéndice "A" (Informativo). Consultado 21 Julio 2009.
89. Consejo de las Comunidades Europeas. Líneas Directrices relativas al alojamiento y a los cuidados de los animales. Anexo II al art. 5 de la Directiva del Consejo de 24-XI-1986, sobre protección de animales utilizados en experimentación y otros fines científicos (86/609/CEE), Diario Oficial de las Comunidades Europeas 18.12.1986; L358: 1-28.

90. Morrissey JK, Carpenter JW. Formulary. En: Quesenberry KE; Carpenter JW. Ferrets, Rabbits and Rodents. Segunda Edición. St. Louis: Editorial Saunders; 2004; 436-44.
91. Álvarez Gómez de Segura I, Tendillo Cortijo FJ. Métodos de anestesia, analgesia y eutanasia. En: Zúñiga MJ, Tur Marí, Milocco SN, Piñeiro R. Ciencia y Tecnología en protección y experimentación animal. Madrid: Editorial McGraw-Hill Interamericana; 2001: 385-418.
92. Tietz NW. Clinical guide to laboratory test. Tercera edición. Philadelphia: Editorial WB Saunders; 1995; 268-73.
93. Sampson EJ, Baird MA, Burtis CA, Smith EM, Witte DL, Bayse DD. A coupled-enzyme equilibrium method for measuring urea in serum: optimization and evaluation of the AACC study group on urea candidate reference method. Clin Chem 1980; 26: 816-26.
94. Fabiny DL, Ertingshausen G. Automated reaction-rate method for determination of serum creatinine with the CentrifChem. Clin Chem 1971; 17: 696-700.
95. Bergmeyer HU, Hørdler M, Rej R. *International Federation of Clinical Chemistry* (IFCC) Scientific Committee, Analytical Section: approved recommendation (1985) on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 3. IFCC method for alanine aminotransferase (L-alanine: 2-oxoglutarate aminotransferase, EC 2.6.1.2). J Clin Chem Clin Biochem 1986; 24: 481-95.
96. Bergmeyer HU, Hørdler M, Rej R. *International Federation of Clinical Chemistry* (IFCC) Scientific Committee, Analytical Section: approved recommendation (1985) on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 2. IFCC method for aspartate aminotransferase (L-aspartate: 2-oxoglutarate aminotransferase, EC 2.6.1.1). J Clin Chem Clin Biochem 1986; 24: 497-510.

97. Tietz NW. Clinical guide to laboratory test. Tercera edición. Philadelphia: Editorial WB Saunders; 1995; 518-22.
98. Tietz NW, Pruden EL, Siggard Andersen O. Electrolites. En: Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. Segunda Edición. Philadelphia: Editorial WB Saunders; 1994; 1354-74.
99. Hofstetter J, Suckow MA, Hickman DL. Morphophysiology. Car BD, Eng VM, Everds NE, Bounous DI. Reproduction and Breeding. En: Suckow MA, Weisbroth SH, Franklin CL. The Laboratory Rat. Segunda Edición. Burlington: Editorial Elsevier; 2006; 93-147.
100. García Benavente A. Efectos tras la sutura en bloque de heridas quirúrgicas de la pared abdominal con materiales absorbibles: Estudio experimental en ratas Wistar. Madrid: Universidad Complutense; 2004; 67-8. Thesis doctoralis.
101. Bihun C; Bauck L. Basic Anatomy, Physiology, Husbandry and Clinical Techniques. En: Quesenberry KE; Carpenter JW. Ferrets, Rabbits and Rodents. Segunda Edición. St. Louis: Editorial Saunders; 2004; 286-98.
102. Klee LW, Hoover DM, Mitchell ME, Rink RC. Long term effects of gastrocystoplasty in rats. J Urol. 1990; 144: 1283-7.
103. Iijima K, Igawa Y, Imamura T, Moriizumi T, Nikaido T, Konishi I, et al. Transplantation of preserved human amniotic membrane for bladder augmentation in rats. Tissue Eng 2007; 13: 513-24.
104. Urakami S, Shiina H, Enokida H, Kawamoto K, Kikuno N, Fandel T, et al. Functional improvement in spinal cord injury-induced neurogenic bladder by bladder augmentation using bladder acellular matrix graft in the rat. World J Urol 2007; 25: 207-13.

105. Drewa T, Sir J, Czajkowski R, Wozniak A. Scaffold seeded with cells is essential in urothelium regeneration and tissue remodeling in vivo after bladder augmentation using in vitro engineered graft. *Transplant Proc* 2006; 38: 133-5.
106. Obara T, Matsuura S, Narita S, Satoh S, Tsuchiya N, Habuchi T. Bladder acellular matrix grafting regenerates urinary bladder in the spinal cord injury rat. *Urology* 2006; 68: 892-7.
107. Bleustein CB, Cuomo B, Mingin GC, Ohebshalom M, Lauto A, Shin SJ, et al. Laser-assisted demucosalized gastrocystoplasty with autoaugmentation in a canine model. *Urology* 2000; 55: 437-42.
108. Ayyildiz A, Nuhoglu B, Huri E, Ozer E, Gurdal M, Germiyanoglu C. Using porcine acellular collagen matrix (Pelvicol) in bladder augmentation: experimental study. *Int Braz J Urol* 2006; 32: 88-92.
109. Caione P, Capozza N, Zavaglia D, Palombaro G, Boldrini R. In vivo bladder regeneration using small intestinal submucosa: experimental study. *Pediatr Surg Int* 2006; 22: 593-9.
110. Hafez AT, Afshar K, Bagli DJ, Bahoric A, Aitken K, Smith CR, et al. Aerosol transfer of bladder urothelial and smooth muscle cells onto demucosalized colonic segments for porcine bladder augmentation in vivo: a 6 week experimental study. *J Urol* 2005; 174: 1663-7
111. Tilley LP, Smith Jr FWK. Transitional cell carcinoma, renal, bladder, urethra. En: *The 5-Minute Veterinary Consult*. Tercera edición. Baltimore: Editorial Lippincott Williams & Wilkins; 2004; 1286-7.
112. Nelson RW, Couto CG. Disorders of Micturition. En: *Small Animal Internal Medicine*. Tercera edición. Missouri: Editorial Mosby; 2003; 650-9.

113. Wang DS, Anderson DA, Fretz PC, Nguyen TT, Winfield HN. Laparoscopic augmentation cystoplasty: a comparison between native ileum and small intestinal submucosa in the porcine model. *BJU Int* 2006, 99: 628-31.
114. Noguera RJ, Astigueta JC, Carmona O, De Andrade RJ, Luis S, Cuomo B, et al. Laparoscopic augmentation enterocystoplasty through a single trocar. *Urology* 2009; 73: 1371-4.
115. Sánchez-Salas RE, Palmer-Román KJ, Dávila Barrios H, Sánchez-Ismael, Miquilarena R. Autoaumento vesical por laparoscopia. Modelo experimental en conejos (*Oryctolagus cuniculus*). *Actas Urol Esp* 2008; 32: 722-6.
116. Reyblat P, Chan KG, Josephson DY, Stein JP, Freeman JA, Grossfeld GD, et al. Comparison of extraperitoneal and intraperitoneal augmentation enterocystoplasty for neurogenic bladder in spinal cord injury patients. *World J Urol* 2009; 27: 63-8.
117. Blanco Bruned JL, Alvarez Díaz JF, Sáez López A, Llinares F, Prado Fernández C, González Landa G. Colocistoplastia seromuscular recubierta de urotelio. Un estudio experimental en ratas. *Cir Pediatr* 2001; 14: 162-7.
118. Demirbilek S, Uguralp S, Gurbuz N, Sezgin N, Kirimlioglu H. The use of silver nitrate for chemical de-epithelialization and urothelialization of intestine in a rabbit model of augmentation cystoplasty. *Urol Res* 2003; 31: 236-41.
119. Yamataka A, Wang K, Kato Y, Okada Y, Kobayashi H, Lane GJ, Koga H, Sueyoshi N, Miyano T. Long-term outcome of bladder augmentation using living-related partial bladder transplantation in rats. *Pediatr Res* 2005; 57: 738-43.
120. Bhatti W, Sen S, Chacko J, Thomas G, Karl S, Mathai J, George J. Does bladder augmentation stabilize serum creatinine in urethral valve disease? A series of 19 cases. *J Pediatr Urol* 2007; 3: 122-6.

121. Frey P, Lutz N, Leuba AL. Augmentation cystoplasty using pedicled and de-epithelialized gastric patches in the mini-pig model. *J Urol* 1996; 156: 608-13.
122. Abasiyanik A, Daşci Z, Duman A, Kuru N, Köseoğlu B, Gündoğlu B, et al. Reversed seromuscular gastrocystoplasty for bladder augmentation. *Res Exp Med (Berl)* 1999; 199: 29-34.
123. Pereira DA, Barroso U Jr, Machado P, Pestana JO, Rosito TE, Pires J, Almeida C, Ortiz V, Macedo A Jr. Effects of urinary tract infection in patients with bladder augmentation and kidney transplantation. *J Urol* 2008; 180: 2607-10.
124. Ozkan-Ulu H, Ulu N, Bingol-Kologlu M, Onur R, Aktug T. Effects of augmentation cystoplasty on bladder contractility in rabbits. *J Pediatr Surg* 2008; 43: 1347-52.
125. Chen BS, Zhang SL, Geng H, Pan J, Chen F. Ex vivo functional evaluation of isolated strips in BAMG tissue-engineered bladders. *Int J Artif Organs* 2009; 32: 159-65.
126. Wefer J, Sievert KD, Schlote N, Wefer AE, Nunes L, Dahiya R, et al. Time dependent smooth muscle regeneration and maturation in a bladder acellular matrix graft: histological studies and in vivo functional evaluation. *J Urol* 2001; 165: 1755-59.
127. Chung SY, Krivorov NP, Rausei V, Thomas L, Frantzen M, Landsittel D, et al. Bladder reconstitution with bone marrow derived stem cells seeded on small intestinal submucosa improves morphological and molecular composition. *J Urol* 2005; 174: 353-9.
128. Bandi G, Al-Omar O, McLorie GA. Comparison of traditional enterocystoplasty and seromuscular colcystoplasty lined with urothelium. *J Pediatr Urol* 2007; 3: 484-9.

129. Domingos AL, Tucci S Jr, Garcia SB, de Bessa J Jr, Cologna AJ, Martins AC. Use of a latex biomembrane for bladder augmentation in a rabbit model: biocompatibility, clinical and histological outcomes. *Int Braz J Urol* 2009; 35: 217-24.
130. Ashley RA, Palmer BW, Schultz AD, Woodson BW, Roth CC, Routh JC, et al. Leukocyte inflammatory response in a rat urinary bladder regeneration model using porcine small intestinal submucosa scaffold. *Tissue Eng Part A*. 2009 Apr 17. [Epub ahead of print].
131. Abdel Hay S, Soliman SM, Debeky ME. Urothelial ingrowth over demucosalized gastrocystoplasty: an experimental study. *BJU Int* 2002; 90: 945-9.
132. Chung MT, Zhang S, Lopez-Beltran A, Montironi R, Wang M, Davidson DD, et al. Urothelial carcinoma following augmentation cystoplasty: an aggressive variant with distinct clinicopathological characteristics and molecular genetic alterations. *Histopathology* 2009; 55: 161-73.
133. Aslan A, Akkaya B, Karagüzel G, Karpuzoglu G, Melikoglu M. Bladder augmentation with an omental pedicled gastric seromuscular flap without the necessity of gastric resection. *Urol Res* 2004; 32: 298-303.
134. Dixon BP, Chu A, Henry J, Kim R, Bissler JJ. Increased cancer risk of augmentation cystoplasty: Possible role for hyperosmolal microenvironment on DNA damage recognition. *Mutat Res* 2009 Jul 30. [Epub ahead of print].
135. Piechota HJ, Gleason CA, Dahms SE, Dahiya R, Nunes LS, Lue TF, et al. Bladder acellular matrix graft: in vivo functional properties of the regenerated rat bladder. *Urol Res* 1999; 27: 206-13.

136. Hachul M., Macedo A Jr., Srougi M. Analysis of bladder histology and urodynamics in female rats submitted to bladder reconstruction with rectus abdominus muscle. *Int Braz J Urol* 2002; 28: 560-8.
137. Vastyan AM, Pinter AB, Farkas AP, Vajda P, Lantos J, Mehes G, et al. Seromuscular gastrocystoplasty in dogs. *Urol Int* 2003; 71: 215-8.
138. Badiola F, Manivel JC, González R. Seromuscular enterocystoplasty in rats. *J Urol* 1991; 146: 559-62.
139. Kanematsu A, Yamamoto S, Iwai-Kanai E, Kanatani I, Imamura M, Adam RM, Tabata Y, Ogawa O, et al. Induction of smooth muscle cell-like phenotype in marrow-derived cells among regenerating urinary bladder smooth muscle cells. *Am J Pathol* 2005; 166: 565-73.
140. Master VA, Wei G, Liu W, Baskin LS. Urothelium facilitates the recruitment and trans-differentiation of fibroblasts into smooth muscle in acellular matrix. *J Urol* 2003; 170: 1628-32.
141. Kanematsu A, Yamamoto S, Noguchi T, Ozeki M, Tabata Y, Ogawa O. Bladder regeneration by bladder acellular matrix combined with sustained release of exogenous growth factor. *J Urol* 2003; 170: 1633-8.
142. Close CE, Dewan PA, Ashwood PJ, Byard RJ, Mitchell ME. Autoaugmentation peritoneocystoplasty in a sheep model. *BJU Int* 2001; 88: 414-7.
143. Diccionario Médico. Segunda edición. Barcelona: Editorial Salvat; 1974.
144. Robbins SL. Anomalías del crecimiento celular. En: *Tratado de Patología con aplicación clínica. Segunda Edición*. México: Editorial Interamericana; 1963; 18-30.