

Aplicaciones experimentales de las ondas de choque

J. E. Robles, D. Rosell

Departamento de Urología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

RESUMEN. La energía de las ondas de choque (EOC) es ampliamente utilizada en la desintegración de los cálculos del aparato urinario. Además, en los últimos años, la EOC se ha aplicado sobre células tumorales in vitro y sobre tumores in vivo modelos animales.

En este trabajo se resumen los datos publicados sobre los efectos de la EOC sobre las células, los mecanismos de interacción entre EOC y tejidos, y el tratamiento combinado de EOC con los modificadores de la respuesta biológica y los fármacos citostáticos.

SUMMARY. High-energy shock waves (HESW) are widely accepted for disintegration of renal and ureteral stones. In the last years, HESW have been applied to tumor cells in vitro and tumors in vivo.

In the present paper we summarized the effects of HESW on cells, the interaction mechanisms between HESW and tissue, and the combined treatment of HESW and biological response modifiers and cytostatic drugs.

(Rev Med Univ Navarra 1996; 40: 25-33).

Palabras clave

Ondas de choque, efectos experimentales

Key words

Shock waves, experimental effects.

Introducción

La utilización de las ondas de choque en la litotricia extracorpórea de cálculos urinarios, de vías biliares, páncreas y glándulas salivares se ha ido convirtiendo en algo clínicamente rutinario. La aplicación clínica, eficaz y con pocas complicaciones, de la litotricia extracorpórea por ondas de choque (LEOC) desde los años 80 ha impulsado notablemente la investigación

básica y fundamental. Estos trabajos experimentales son necesarios, por otra parte, para una utilización optimizada y/o ampliada de la terapia con ondas de choque, y no sólo se han ido llevando a cabo experimentalmente, sino que incluso se han aplicado clínicamente.

El siguiente es un resumen de la situación actual de la aplicación experimental de las ondas de choque, centrando la reflexión en los mecanismos de su acción sobre el cálculo, el tejido y en las células. Se presentan además las posibles perspectivas y futuras líneas de investigación relacionadas con las aplicaciones de las ondas de choque.

Mecanismo de acción de la Onda de Choque

1. Desintegración del cálculo

En virtud de los conocimientos físicos existentes, dos componentes son los responsables de la desintegración de un cálculo:

- Fuerzas de presión y tracción, con conversión de fase y reflexión en el cálculo ("efecto Hopkin")
- Fenómeno de cavitación

Mientras que anteriormente se consideraba que la fuerzas de tracción y presión eran la causa principal de desintegración^{1,2}, investigaciones más recientes hablan de una influencia sustancial de la cavitación³⁻⁶. La cavitación puede demostrarse en la superficie y bordes del cálculo y ocasiona la desintegración de materiales resistentes a las ondas de presión y tracción⁶. La supresión de la cavitación en el cálculo (por medios de alta viscosidad o sobrepresión) reduce decisivamente le efectividad desintegradora de la onda de choque⁵.

A esto se añaden investigaciones experimentales en cálculos de prueba, en los que se demuestra que la desintegración no depende de la presión máxima (MPa) o del tiempo de subida de la presión (ns), sino de la energía y de la densidad o intensidad focal de la misma (mJ/mm²)^{7,8}, lo que sigue limitando la significación

Table 1

Clasificación de las lesiones renales inducidas por las ondas de choque¹¹

Morfología	Grado de lesión
Ninguna lesión macroscópica reconocible, acúmulo intratubular de eritrocitos, necrosis aisladas de células tubulares	Grado 0
Hemorragia petequeal en la médula, ruptura de vénulas, necrosis menores de células tubulares	Grado 1
Hematoma focal en corteza renal, equimosis subcapsular, ruptura de venulas y arteriolas	Grado 2
Hematoma perirrenal y cortical, ruptura de artrias interlobares y glomérulos, necrosis masiva de células tubulares	Grado 3

de las fuerzas de presión y tracción que dependen mucho, justamente, de estos parámetros. Hasta ahora, a causa de problemas técnicos de medida, no se ha estimado adecuadamente la participación de la presión baja de la onda de choque, el llamado componente de tracción, como prueban investigaciones más recientes con el hidrófono óptico por sonda^{9,10}.

Según estos conocimientos, y prescindiendo de un perfeccionamiento de la fuente de ondas de choque, deberían existir dos principios para mejorar el resultado de la desintegración: incremento de la cavitación y mejora de las fuerzas que componen la onda de choque.

1.1 Aumento de la cavitación

Esto sería imaginable mediante la aplicación intravenosa o endoscópica de algunos agentes, por ejemplo contraste para ultrasonidos conteniendo gas, teniendo en cuenta en qué medida esto no incrementaría también simultáneamente la acción de la cavitación traumatizante para los tejidos.

Por otra parte, puesto que los propios fragmentos del cálculo actúan como agentes de cavitación, esto podría también hablar en favor de una aplicación inicial con alta energía de las ondas de choque^{5,6}, con lo que tras una primera fragmentación del cálculo se debería continuar con densidades de energía menores.

1.2 Mejora de las fuerzas de presión y tracción

Esta puede lograrse a través de la interposición de un medio de baja impedancia. El ejemplo más fácil es la movilización retrógrada de los cálculos ureterales impactados. Clínicamente relevante pudiera ser la instilación endoscópica de sustancias de baja viscosidad o impedancia en casos de cálculos problemáticos (ejemplo, cálculos de cistina en pelvis renal, cálculos en vías biliares).

Ambos principios mencionados tendentes a un perfeccionamiento de la efectividad desintegradora de las ondas de choque parten de las importantes limitacio-

nes metodológicas para una optimización técnica de la onda de choque. Un aumento de la densidad de energía está, por ejemplo, asociada a una inducción mayor de dolor, por encima del grado tolerable de una analgesia intravenosa. Por lo tanto, por lo que a la parte clínica se refiere, debería más bien intentar optimizarse in vivo el medio en el que se encuentra el cálculo que las condiciones de la onda de choque.

2. Acción de las ondas de choque en los tejidos

Estudios in vivo: Los primeros daños en los tejidos renales se producen en los vasos y células tubulares (Tabla 1). Además, dependiendo de la densidad de energía se produce primero daño en los vasos venosos de la zona medular (lesión grado 1) y luego por añadidura rotura de las arteriolas de la corteza (lesión grado 2/3)¹¹. Como causas, además de la cavitación y las fuerzas de presión y tracción, intervienen los siguientes factores:

- Saltos de impedancia en el tejido
- Agentes de cavitación en tejidos, sangre, orina o bilis
- Resistencia del tejido expuesto a las ondas de choque

Se ha demostrado que los daños térmicos inducidos por las ondas de choque a través de su absorción por los tejidos no tienen importancia¹².

Estudios ex vivo: Investigaciones realizadas en los vasos del cordón umbilical han podido demostrar que, en primer lugar, se produce desprendimiento de células endoteliales, con una clara dependencia de la densidad de energía: por un lado existe un valor umbral para que se produzca la lesión, y por otro la extensión de la lesión depende de la densidad de la energía. Además, es interesante señalar la insignificante diferencia de impedancia entre sangre y pared vascular^{13,14}. Un umbral semejante se debe postular también para que se produzca la lesión de grado 1 en la médula renal en el modelo in vivo de los riñones de perro.

Estudios con riñones de cerdo perfundidos *ex vivo* mostraron asimismo lesiones vasculares corticales cuyo diámetro tenía correlación con la densidad de energía. Dependiendo de la dosis, aparecían necrosis aisladas de células tubulares sobre pérdida considerable de parénquima con áreas de estroma conservado, hasta alcanzar la máxima lesión tisular caracterizada por fibrosis intersticial y perivascular¹⁵.

Estudios en riñones tumorales humanos perfundidos muestran, en el parénquima no tumoral, a partir de una densidad de energía media, daños tubulares y vasculares en la zona focal, y con densidades de energía crecientes aparecen daños vasculares, primero venosos y después arteriales. Investigaciones inmunohistológicas muestran además que los daños en la membrana basal aparecen antes que en las células endoteliales, y que el sistema glomerular parece no afectarse¹⁶.

Las perspectivas aquí serían investigar en el modelo de perfusión la diferenciación de los diferentes mecanismos de acción (ejemplo, perfusión con sustancias vasoactivas, sustancias captadoras de radicales, diferentes medios) e investigar las posibles medidas de protección, como por ejemplo la aplicación de calcio-antagonistas¹⁷.

3. Acción de las ondas de choque sobre las células

En los experimentos realizados hasta ahora hay que distinguir en esencia dos principios de ensayo diferentes, que han llevado a distintos resultados en cuanto a la lesión, sobre todo en lo referente al valor umbral (Tabla 2): experimentos con células en suspensión y con células inmovilizadas.

3.1 Experimentos en suspensión

Se puede demostrar un amplio espectro de daños celulares^{18,19}:

- Ruptura de membrana (permeabilización)
- Con daño consiguiente (edema celular)
- Daño mitocondrial transitorio
- Daño de retículo endoplasmático y núcleo celular
- Vacuolización del citoplasma dependiente de la dosis
- Lesión del esqueleto celular (fibras de actina y vimentina)
- Destrucción completa de la célula (eje., hemólisis)

Estas lesiones en el plano celular son transitorias, con una restitución completa de la arquitectura celular, pero podrían sin embargo llevar a la muerte directa de

la célula. Más aún, se pueden demostrar radicales condicionantes de cavitación intra y extracelular²⁰⁻²², cavitación que ha sido observada en el tejido²³, pero que hasta ahora no se puede diferenciar si aparecen intra y/o extracelularmente. En relación con esto, son interesantes los trabajos de Di Silverio²⁴ que indican un daño *in vivo* de las células sanguíneas durante la litotricia extracorpórea por ondas de choque (LEOC).

En experimentos en suspensión celular aparece una clara dependencia de la dosis en el daño celular inducido por ondas de choque: aumenta la cantidad de células muertas casi linealmente con el número de impulsos aplicados²⁵. Lo mismo puede decirse para la densidad de energía²⁶. Además, el número de células muertas depende de otros factores tales como el grado de llenado (eje., burbuja en superficie de reflexión adicional) del vaso test^{19,27}.

Pruebas en distintos cultivos celulares indican claramente resistencias diferentes a las ondas de choque (riñón más sensible que próstata y músculo), pero no se demuestra ninguna diferencia general entre tumor y células normales²⁸.

3.2. Células inmovilizadas

Hasta la ruptura de la membrana celular se observa una gradación de daños celulares en células inmovilizadas^{19,25,26}. Sin embargo, el modo de inserción para la inmovilización de las células tiene una influencia decisiva en la dimensión o en el umbral del daño celular observado¹⁹:

- *Pellet*: Si los esferoides multicelulares, durante la aplicación de ondas de choque, son cubiertos con gelatina tan sólo en el fondo del vaso test, se puede demostrar daño en la permeabilidad de la membrana celular, mitocondrias y esqueleto del núcleo y de la célula.

- *Gelatina*: Si los esferoides multicelulares están embebidos completamente en gelatina, no se observan daños comparables, o estos aparecen sólo con el aumento claro de la densidad de energía^{25,26}.

En cuanto al mecanismo de acción, las diferencias observadas indican claramente la influencia de la cavitación como causa principal del daño celular. El hecho de que a través de la captación de radicales disminuya el efecto de las ondas de choque subraya la significación de la formación de radicales²⁰⁻²². Sobre este mecanismo, podría ser explicada la efectividad de las medidas renoprotectoras durante la litotricia^{17,30}.

La perspectiva, en primer término, estaría en el diseño y utilización de un modelo estándar, un sistema *in vitro/ex vivo*, de modo que fuese comparable, lo

Tabla II

Acciones de las ondas de choque en el plano celular		
Tipo de Célula	Efecto de las Ondas de Choque	Autor
Eritrocitos humanos	Hemólisis dependiente de la dosis	Eisenberger, 1977 Brümmer, 1990
Linfocitos humanos	Proliferación no influida	Eisenberger, 1977
Leucocitos humanos	En suspensión: ruptura celular, tumefacción mitocondrial, aumento de la permeabilidad, daño del citoesqueleto	Holmes, 1988
Melanoma humano	Reducción de la viabilidad celular, disminución en la formación del número de colonias, disminución selectiva de células en fase G2 y M. Ninguna influencia en el ciclo celular, inhibición del crecimiento 10 veces a 18°C vs 37°C	Russo, 1987 Berens, 1988
Fibroblastos de ratón	En suspensión: Reducción de la viabilidad celular dosis dependiente	Rosell, 1993
Carcinoma renal humano	Reducción de la viabilidad celular dependiente de la dosis, lisis celular, supresión completa de la formación de colonias tras 2.000 impulsos	Randazzo, 1988
Carcinoma de cérvix humano	Ninguna influencia en el ciclo celular, inhibición de crecimiento 10 veces a 18° C vs 37° C En suspensión: daño celular dependiente de la dosis, ningún efecto sobre las células inmovilizadas en gelatina	Berens, 1988 Bräuner, 1989
Carcinoma de próstata de la rata	Reducción en la viabilidad celular y en la formación de colonias, disminución selectiva de células en fase G2 y M, tumefacción mitocondrial, retraso del crecimiento tras la reimplantación, ningún efecto en exposición in vivo	Russo, 1987
	En suspensión: retraso del crecimiento, daños ultraestructurales In vivo: retraso del crecimiento	Mardan, 1988
	Reducción de la viabilidad celular y de la formación de colonias dependiente de la dosis	Oosterhof, 1989
	Células previamente tratadas con ondas de choque son más sensibles a quimio e inmunoterapia	Oosterhor, 1989
	Claro retraso del crecimiento tras la terapia de combinación (ondas de choque + cisplatino)	Holmes, 1990
Tumor de vejiga del ratón	Ningún efecto de 800 y 1.400 impulsos, clara reducción del crecimiento después de 2.500 ondas de choque	Randazzo, 1988
Leucemia del ratón	En suspensión: daño celular dependiente de la dosis, ningún efecto en células inmovilizadas en gelatina	Brümmer, 1989
Tumor de mama del ratón	En suspensión: daño celular dependiente de la dosis, ningún efecto en células inmovilizadas en gelatina	Bräuner, 1989
Carcinoma de próstata humano	En suspensión: disminución de la viabilidad celular Inmovilizadas en gelatina: definición de los umbrales energéticos de los cambios ultraestructurales de los organelos intracelulares	Steinbach, 1993
	En suspensión: sensibilización a quimioterápicos (Suramina)	Rosell, 1993

más ampliamente posible, con la situación in vivo. En el empleo de esferoides multicelulares se debería utilizar una inserción uniforme para la inmovilización celular. En semejante modelo estándar se deberían valorar los mecanismos particulares del daño celular, así como la supresión de los mismos (aplicables en la terapia del cálculo) o el refuerzo de otros (de interés para la terapia del tumor).

Acción de las ondas de choque en tumores

Basándose en las primeras investigaciones in vitro de Russo³¹ en suspensiones celulares, se llevaron a cabo numerosas pruebas in vivo en diferentes modelos tumorales^{32,39}. Entre estos el modelo Dunning de carcinoma de próstata de la rata desempeña un papel sobresaliente, puesto que en este modelo fueron investigados diferentes modificadores de la aplicación de las ondas de choque (Tabla 2).

1. Implante de células tumorales tratadas con ondas de choque:

Las lesiones observadas fueron comparables a los experimentos in vitro. La tasa de crecimiento tras el tratamiento con ondas de choque in vitro resultó dependiente de la dosis y no se apreció tras 1.600 ondas a 18 kv ningún crecimiento celular^{31,32}.

2. Tratamiento directo de los tumores con ondas de choque

Aquí resultó superior el tratamiento secuencial con ondas de choque que la aplicación única de las mismas, lográndose un retraso del crecimiento tumoral. Este efecto estaba limitado a una magnitud original del tumor de 1-2 ml como máximo. Después de 30 días se demostró una restitución del tumor³². El uso de altas frecuencias (5 Hz) se demostró claramente más efectiva que el de bajas (1 Hz), pudiéndose incluso conseguir un defecto tisular en el tumor³⁶.

La posibilidad de exposición de una limitada región espacial del organismo a la potencialmente destructiva energía mecánica es la razón fundamental de la utilización de las ondas de choque en el tratamiento de los tumores⁴⁴.

Tras los apropiados estudios in vivo e in vitro, se demostró que la energía de las ondas de choque causa sólo un retraso temporal del crecimiento de estos tumores. Sin embargo, sí que se han demostrado unos considerables cambios a nivel celular, incluyendo efec-

tos sobre la membrana plasmática, mitocondrias, citoplasma y núcleo^{13,29,45-48}.

Los primeros experimentos con combinación de ondas de choque y quimioterápicos demostraron ciertos efectos aditivos o sinérgicos en la reducción de la proliferación celular^{34,35,41,50-55}. In vivo, la adición de citoquinas a EOC puede incluso lograr la regresión completa de tumores experimentales⁵⁶. Estudios in vitro para examinar la acción de la combinación de la energía de las ondas de choque y de los quimioterápicos y modificadores de respuesta biológica (INF- α , TNF- α) sobre diferentes líneas celulares de carcinoma vesical humano, que representan diferentes fenotipos de enfermedades malignas en el mismo órgano⁴⁹. Las ondas de choque incrementan la susceptibilidad de ciertas líneas celulares a los quimioterápicos, así como la sensibilidad a los modificadores de respuesta biológica.

3. Terapia de combinación: la terapia de ondas de choque se asoció a otras formas de tratamiento adyuvantes:

- Citostáticos^{32-34, 37-41}
- Hipertermia³³
- Inmunoterapia^{38,39}
- Irradiación^{42,43}

En estos ensayos se demostró un efecto hiperaditivo de la terapia de combinación de ondas de choque en comparación con los grupos control, excepto en la asociación de ondas de choque e irradiación por megavoltage^{42,43}.

Además de los efectos inmediatamente letales, como la fragmentación celular, la alteración de la permeabilidad de la membrana celular, el daño en los organelos celulares y las alteraciones del metabolismo celular parecen ser las alteraciones más pronunciadas producidas por dosis subletales de ondas de choque⁴⁹.

Es probable que exista un daño vascular asociado, pues hasta ahora se ha demostrado que la monoterapia con ondas de choque induce el suficiente daño vascular como para producir necrosis tumoral^{55, 57, 58}.

Acción de las ondas de choque en huesos y tejido conjuntivo

1. Fundamentos experimentales

Modelos ex vivo: la utilización de los ultrasonidos en la musculatura de la cadera y en huesos de cerdo, en preparados no irrigados, no muestran ninguna modificación histológicamente demostrable en piel, tejido subcutáneo, músculo, nervio y cartílago⁵⁹. En huesos

de conejo, dependiendo de la densidad de energía, se producen una variedad de diferentes lesiones, desde microfisuras hasta defectos mayores⁶⁰.

Modelos in vivo: en contraste con lo anterior, aplicaciones in vivo de ondas de choque en diferentes modelos de animales (oveja, conejo, perro, rata) no producen desprendimientos corticales, pero dependiendo de la dosis se aprecian necrosis asépticas de médula ósea, daños en osteocitos y hematomas^{61,62}.

En el modelo estandarizado de fractura (fractura de tibia en oveja) con altas dosis (densidad de energía, número de impulsos) se encuentra una aceleración de la curación documentada radiológica e histológicamente⁶². Sin embargo, en el modelo de defecto de tibia y de fractura de fibula del conejo, no se puede demostrar ningún efecto positivo de la onda de choque con dosis bajas⁶³. En el modelo estandarizado de pseudoartrosis en el perro se observó un crecimiento óseo en todos los casos⁶⁰. No obstante, hasta la fecha, faltan investigaciones morfológicas fiables por el pequeño número de animales de cada ensayo experimental.

2. Hipótesis de la acción de las ondas de choque en pseudoartrosis

El objetivo de la utilización de las ondas de choque en la pseudoartrosis es una inducción de la osteogénesis^{60, 62, 64-66}:

- A través de microfisuras y hematoma
- A través de lesiones de fibroblastos
- Con transformación consecutiva en fibroblastos.

Para la acción de la onda de choque en el tratamiento de la pseudoartrosis se ofrecen superficies fronterizas en la grieta de fractura y superficies fronterizas en la estructura de los huesos (trabéculas óseas, vesículas). Esto pudiera ofrecer un principio esencial para una acción de la cavitación, comparable a las investigaciones morfológicas tras la utilización de ultrasonidos en hueso con cemento óseo.

Para garantizar una alta densidad de energía, sufi-

ciente para la aplicación de ondas de choque en el hombre, así como una oportuna determinación de la posición y acoplamiento, se han desarrollado aparatos especiales de ondas de choque (Osteostarc, Siemens; Ossatronc, Astec).

3. Resultados clínicos en pseudoartrosis

Se encuentran referencias en la literatura sobre 130 pacientes tratados con ondas de choque⁶⁴⁻⁶⁷. El porcentaje de éxito estaba inicialmente cifrado por encima de 80%⁶⁴, otros resultados menos optimistas los sitúan entorno a 30%⁶⁵⁻⁶⁷, lo que incluso puede considerarse como un éxito.

4. Resultados clínicos en tendinopatías de inserción

La aplicación de ondas de choque se sitúa en el concepto terapéutico conservador de otras medidas físicas, en pacientes previamente tratados sin éxito desde el año 1989. El tratamiento ha tenido hasta ahora éxito en 80% de las epicondilitis radial y ulnar, administrando densidades de energía tolerables sin anestesia local^{68, 69}.

Como hipótesis del mecanismo de acción se indican⁶⁸:

- Alteración del entorno químico que rodea las células formando radicales ácidos que inducirían la producción de sustancias analgésicas
- Adaptación al dolor, mediante la transmisión de impulsos nerviosos de alta frecuencia desde el nociceptor ("gate-control")
- Destrucción de la membrana celular, lo que impide la formación de cualquier potencial generador en el nociceptor

Por último, y aunque se necesitan más estudios clínicos al respecto, las ondas de choque también se ofrecen como un tratamiento alternativo del dolor de partes blandas próximas al hueso y en la curación de heridas⁶⁹.

BIBLIOGRAFIA

1. FORSSMANN B, HEPP W, CHAUSSY CH: Eine Methode zur berührungsfreien Zerstrümmung von Nierenstein durch Stoßwellen. Biomed Tech 1977; 22:164-168.

2. EISENBERGER F, CHAUSSY C, WANNER K: Extrakorporale Anwendung von

hochenergetischen Stoßwellen. Ein neuer Aspekt in der Behandlung des Harnsteinleidens. Akt Urol 1977; 8:245-248.

3. PFEILER M, MATURA E, IFFLÄNDER II, SEYLER G: Litotricia de los cálculos renales y biliares: física, tecnología y aplicación médico-técnica.

Electro-Médica 1989; 2:52-63.

4. CRUMM IA: Cavitation microjets as a contributory mechanism for renal calculi disintegration in ESWL. J Urol 1988; 140:1587-1590.

5. DELIUS M, BRENDDEL W, HEINE G: A mechanism of gallstone destruction by

extracorporeal shock waves. *Naturwissenschaften* 1988; 75:200-201.

6. SASS W, DREYER HP, KETTERMANN S, SEIFERT J: The role of cavitation activity in fragmentation processes by lithotripters. *J Stone Disease* 1992; 4:193-207.

7. GRANZ B, KÖHLER G: What makes a shock wave efficient in lithotripsy. *J Stone Dis* 1992; 4:123-128.

8. MISHRIKI SF, BAKER AC, FENELEY RC: The energy concept in lithotripsy. *J Endourol* 1992; 6:225-227.

9. SCHIAFER ME: Cost-Effective shock wave hydrophones. *J Stone Dis* 1993; 5:73-76.

10. STAUDENRAUS J, EISENMENGER W: Fibre-optic hydrophone for ultrasonic and shock-wave measurements in water. *Ultrasonics* 1993; 31:267-273.

11. RASSWEILER J, KÖHRMANN KU, BACK W, FRÖHNER S, RAAB M, WEBER A, et al: Experimental basis of shockwave induced renal trauma in the model of canine kidney. *World J Urol* 1993; 11:43-53.

12. FILIPCZYNSKI L, PIECHOCKI M: Estimation of the temperature increase in the focus of a lithotripter for the case high rate administration. *Ultrasound Med Biol* 1990; 16:149-156.

13. STEINBACH P, HOFSTÄDTER F, NICOLAI H, RÖSSLER W, WIELAND W: In vitro investigations on cellular damage by high energy shock waves. *Ultrasound Med Biol* 1992; 18:691-699.

14. STEINBACH P, HOFSTÄDTER F, NICOLAI H, RÖSSLER W, WIELAND W: Determination of the energy-dependent extent of vascular damage caused by high-energy shock waves in an umbilical cord model. *Urol Res* 1993; 21:279-282.

15. KHÖRMANN KU, BENSEMANN J, KAHMANN F, FLORIAN J, SEEMANN O, BÜHRLE CH, et al: Die Stoßwellen-induzierte Gefäßläsion am ex-vivo Modell der isolierten, perfundierten Schweine-niere. *Akt Urol* 1993; 23:128-132.

16. RÖSSLER W, STEINBACH P, NICOLAI H, HOFSTÄDTER F, WIELAND WF: Effects of high-energy shock waves on the viable human kidney. *Urol Res* 1993; 21:273-277.

17. FEGAN JE, HUSMANN DA, PREMINGER GM: Preservation of renal function following extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Endourol* 1991; 5:5-46.

18. BRÜMMER F, BRÄUNER T, HÜLSER DF: Biological effects of shock waves. *World J Urol* 1990; 8:224-232.

19. SMITS GA, OOSTERHOF GO, DE RUYTER AE, SCHALKEN JA, DEBRUYNE FMJ: Cytotoxic effects of high energy shock waves in different in vitro models: Influence of the experimental set-up. *J Urol* 1991; 145:171-175.

20. SÜHR D, BRÜMMER F, HÜLSER D: Cavitation-generated free radicals during shock wave exposure: investigations with cell-free solutions and suspended cells. *Ultrasound Med Biol* 1991; 17:761-765.

21. MORGAN TR, LAUDONE VP, HESTON WD, ZEITZ L, FAIR WR: Free radical production by high energy shock waves - comparison with ionizing irradiation. *J Urol* 1988; 139:186-189.

22. HENGLEIN A, GUTIERREZ M, UL-RICH R: Oxidation of iodide by intense acoustic bursts of an extracorporeal lithotripter. *Int J Radiat Biol* 1988; 54:123-126.

23. DELIUS M, DENK R, BERDING C, LIEBICH HG, JORDAN M, BRENDEL W: Biological effects of shock waves: Cavitation by shock waves in piglet liver. *Ultrasound Med Biol* 1990; 16:467-472.

24. DI SILVERIO F, GALLUCI M, GAMBARDILLA P, ALP G, BENEDETTI R, LA MANCUSA R, et al: Blood cellular and biochemical changes after extracorporeal shock wave lithotripsy. *Urol Res* 1990; 18:49-51.

25. BRÜMMER F, BRENNER J, BRÄUNER T, HÜLSER DF: Effect of shock waves on suspended and immobilized cells. *Ultrasound Med Biol* 1989; 15:229-239.

26. BERENS ME, WELANDER CE, GRIFFIN AS, McCULLOUGH DL: Effect of acoustic shock waves on clonogenic growth and drug sensitivity of human tumor cells in vitro. *J Urol* 1989; 142:1090-1094.

27. GAMBIHLER S, DELIUS M, BRENDEL W: Biological affects of shock waves: cell disruption, viability, and proliferation of L1210 cells exposed to shock waves in vitro. *Ultrasound Med Biol* 1990; 16:587-593.

28. BRÜMMER F, SÜHR D, HÜLSER DF: Sensitivity of normal and malignants cells to shock waves. *J Stone Dis* 1992; 4:243-248.

29. BRÄUNER T, BRÜMMER F, HÜLSER DF: Histopathology of shock wave treated tumor cell suspensions and multicell tumor spheroids. *Ultrasound Med Biol* 1989; 15:451-460.

30. STROHMEIER WL, KOCH J, WILBERT DM, BICHLER KH: Protektiver Effekt von Verapamil auf stoßwelleninduzierte Nierentubulusfunktionsstörungen. 43. Kongreß der Dtsch. Ges. Urol. München 1992.

31. RUSSO P, STEPHENSON RA, MIES C, HURYK R, HENSTON WD, MELAMED MR, FAIR WR: High energy shock waves suppress tumor growth in vitro and in vivo. *J Urol* 1986; 135:626-628.

32. RANDAZZO RF, CHAUSSY CG, FUCHS GJ, LOVREKOVICH H, DE KERNION JB: The in vitro and in vivo effects of extracorporeal shock waves on malignant cells. *Urol Res* 1988; 16:419-426.

33. LOENING SA, MARDAN AH, HOLMES J, LUBAROFF DM: In vivo and in vitro effects of shock waves on Dunning prostate tumors. *J Urol* 1988; 139A:303A.

34. HOLMES JP, YEAMAN LD, LI WJ, HART LJ, WALLAN CA, WOODRUFF RD, McCULLOUGH DL: The combined effects of shock waves and cisplatin therapy on rat prostate tumors. *J Urol* 1990; 144:159-163.

35. GAMBHLER S, DELIUS M: In vitro interaction of lithotripter shock waves and cytotoxic drugs. *Br J Cancer* 1992; 66:69-73.
36. DEBUS J, PESCHKE P, HAHN E, LORENZ WJ, LORENZ A, IFFLÄNDER HM: Treatment of Dunning prostate rat tumor R3327-AT1 with pulsed high energy ultrasound shock waves (PHEUS): Growth delay and histomorphologic changes. *J Urol* 1991; 146:1143-1146.
37. OOSTERHOF GON, SMITS GA, DE RUYTER JE, VAN MORSELAR RJA, SCHALKEN JA, DEBRUYNE FMJ: The in vitro effect of electromagnetically generated shock wave (Lithostar) on the Dunning R3327 PAT-2 rat prostatic cancer cell line, a potentiating effect on the in vitro cytotoxicity of vinblastin. *Urol Res* 1989; 17:13-19.
38. OOSTERHOF GON, SMITS GAHJ, DE RUYTER AE, SCHALKEN JA, DEBRUYNE FMJ: Effects of high energy shock waves combined with biological response modifiers in different human kidney cancer xenograft. *Ultrasound Med Biol* 1991; 17:391-399.
39. OOSTERHOF GON, SMITS GAHJ, DE RUYTER AE, SCHALKEN JA, DEBRUYNE FMJ: In vivo effects of high energy shock waves on urological tumors: an evaluation of treatment modalities. *J Urol* 1990; 144:785-789.
40. ROSELL D, ROBLES JE, ABAD JI, AGÜERA LG, DE CASTRO F, ZUDAIRE JJ, BERIAN JM: Evaluación de la citotoxicidad de las ondas de choque sobre células tumorales y no tumorales. *Actas Urol Esp* 1993; 17:412-414.
41. ROSELL D, ROBLES JE, AGÜERA LG, ABAD JI, RODRIGUEZ-RUBIO FI, ZUDAIRE JJ, BERIAN JM: Potenciación de la citotoxicidad de las ondas de choque electromagnéticas por la Suramina, estudio in vitro. *Actas Urol Esp* 1994; 18:29-34.
42. ROSELL D, ROBLES JE, AGÜERA L, DE CASTRO F, ZUDAIRE JJ, BERIAN JM: Inhibitory effect of high energy shock waves and radiotherapy in vitro. *J Stone Dis* 1993; 5:224-227.
43. ROSELL D, ROBLES JE, ABAD JI, AGÜERA L, DE CASTRO F, ZUDAIRE JJ, BERIAN JM: Inhibición del crecimiento celular tumoral por acción de las fuentes de alta energía. *Actas Urol Esp* 1993; 17:487-490.
44. RUSSO P, HESTON WDW, FAIR WR: Suppression of in vitro and in vivo tumor growth by high energy shock waves. *Surg Forum* 1985; 36:646-648.
45. RUSSO P, MIES C, HURYK R, HESTON WDW, FAIR WR: Histopathologic and ultrastructural correlates of tumor growth suppression by high energy shock waves. *J Urol* 1987; 137:338-341.
46. RANDAZZO RF, CHAUSSY CG, FUCHS GJ, LOVREKOVICH H, DE KERNION JB: The in vitro and in vivo effects of extracorporeal shock waves on malignant cells. *Urol Res* 1988; 16:419-426.
47. KOHRI K, UEMURA T, IGUCHI M, KURITA T: Effect of high energy shock waves on tumor cells. *Urol Res* 1990; 18:101-105.
48. YU DS, CHEN A, SU CJ, CHANG SY, MA CP, CHU TM: Effects of high energy shock waves on murine renal cell carcinoma. *Urology* 1991; 38:571-576.
49. WÖRLE K, STEINBACH P, HOFSTÄDTER F: The combined effects of high energy shock waves and cytostatic drugs or cytokines on human bladder cancer cells. *Br J Cancer* 1994; 69:58-65.
50. WILMER A, GAMBHLER S, DELIUS M, BRENDEL W: In vitro cytotoxic activity of lithotripter shock waves combined with adriamycin or with cisplatin on L1210 mouse leukemia cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 1989; 115:229-234.
51. BERENS ME, WELANDER CE, GRIFFIN AS, McCULLOUGH DL: Effect of acoustic shock waves on clonogenic growth and drug sensitivity of human tumor cells in vitro. *J Urol* 1989; 142:1090-1094.
52. LEE KE, SMITH P, COCKETT ATK: Influence of high energy shock waves and cisplatin on antitumor effect in murine bladder cancer. *Urology* 1990; 36:440-444.
53. CHUNG WS, KIM HI, KIM SJ, KIM NS, LEE MS, KIM SJ: Effects of high energy shock waves on in vitro tumor cell chemosensitivity and in vivo tumor growth. *J Korean Med Assoc* 1991; 34:190-196.
54. WARLTERS A, MORRIS DL, CAMERON-STRANGE A, LYNCH W: Effect of electrohydraulic and extracorporeal shock waves on gastrointestinal cancer cells and their response to cytotoxic agents. *Gut* 1992; 33:791-793.
55. DELLIAN M, WALENTA S, GAMARRA F, KUHNLE GE, MUELLER-KLIESER W, GOETZ AE: Ischemia and loss of ATP in tumours following treatment with focused high energy shock waves. *Br J Cancer* 1993; 68:28-31.
56. OOSTERHOF GO, SMITS GA, DE RUYTER AE, SCHALKEN JA, DEBRUYNE FM: Effects of high energy shock waves combined with biological response modifiers in different human kidney cancer xenografts. *Ultrasound Med Biol* 1991; 17:391-399.
57. BRENDEL W, DELIUS M, GOETZ AE: Effects of shock waves on the microvasculature. *Progr Appl Microcirc* 1987; 12:41-50.
58. GAMARRA F, SPELSBERG F, KUHNLE GEH, GOETZ AE: High-energy shock waves induce blood flow reduction in tumors. *Cancer Res* 1993; 53:1590-1595.
59. DAHMEN GP, MEISS L, NAM VC, SKRUODIES B: Extrakorporale Stoßwellentherapie (ESWT) im knochenahnen Weichteilbereich an der Schulter. *Extracta Orthopaedica* 1992; 11:25-29.
60. KAULESAR SUKUL DMKS, JOHANNES EJ, PIERIK EGJM, VAN EIJCK GJWM, KRISTELIJS MJE: The effect of high energy shock wave focused on bone: An in vitro study. *J Sur Res* 1993; 54:45-51.
61. GRAFF J, RICHTER KD, PASTOR J: Effect of high energy shock waves on bony tissue. *Urol Res* 1988; 16:252-255.

ARTICULOS DE REVISION

62. HAUPT G, HAUPT A, EKKERNKAMP A, GERETY B, CHVAPIL M: Influence of shock waves on fracture healing. *Urology* 1992; 39:529-532.

63. SEEMANN O, RASSWEILER J, CHVAPIL M, ALKEN P, DRACH GW: Effect of low-dose shock wave energy on fracture healing: An experimental study. *J Endourol* 1992; 6:219-223.

64. VALCHANOU VD, MI-CHAILOV P: High energy shock waves in the treatment of delayed and nonunion fractures. *Int Orthop* 1991; 15:181-184.

65. HAIST J, WITZSCH U, BÜRGER RA, HAIST U: The extracorporeal shock wave therapy in the treatment of disturbed bone union. *Bio-med Engineering* 1992; 1:222-225.

66. SCHLEBERGER R, SENGE T: Nichtinvasive Behandlung diaphysärer Pseudoarthrosen mit der Stoßwelle. In: ITTEL M, SIEBERTH T, eds. *Aktuelle Aspekte der Osteologie*. Berlin: Springer, 1992; 311-316.

67. BURGER RA, WITZSCH U, HAIST J, KARNOVSKY V, HOHENFELLNER R: Extracorporeal shock wave therapy of pseudo-arthrosis and aseptic osteonecrosis. *J Endourol* 1991; 5:5-3.

68. HAIST J, STEEGER VON KEITZ D: Shock wave therapy of radial and ulnar epicondylar disorders. *Litholetter* 1995; 7:6-8.

69. HAUPT G, CHVAPIL M: Effect of shock waves on the healing of partial-thickness wounds in piglets. *J Surg Res* 1990; 49:45-48.

Agrupación de Graduados

Universidad de Navarra



Los miembros de la Agrupación de Graduados reciben gratuitamente todos los números de la Revista de Medicina de la Universidad de Navarra.

Agrupación de Graduados
UNIVERSIDAD DE NAVARRA
Edificio Central
31080 Pamplona. España

Inscripciones:

Por teléfono: (948) 42 56 08

Por fax: (948) 42 56 19

Por e-mail: alumni@mail1.cti.unav.e