

11227  
20/ 29

TESIS PRESENTADA A LA

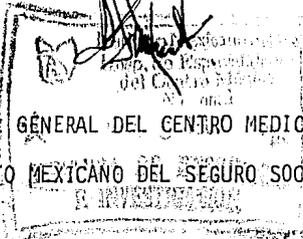
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

POR EL DOCTOR

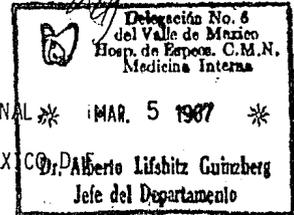
CARLOS GARCIA DIAZ DEL CASTILLO

PARA OBTENER EL TITULO DE

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA



*Vo Bo*  
*[Signature]*



SEDE: HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MEDICO NACIONAL \* MAR. 5 1987 \*

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, MEXICO D.F. Dr. Alberto Lifshitz Guinzberg Jefe del Departamento

**TESIS CON FALLA DE FIRMA**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

## RESUMEN.

El presente estudio se diseñó para investigar la existencia o no de alteraciones a largo plazo en la capacidad de concentración y dilución urinaria en sujetos uninefrectomizados por donación de riñón.

Se estudiaron 7 sujetos con un promedio de edad de  $37.8 \pm 11.4$  años, con un tiempo de evolución después de la nefrectomía de  $6.4 \pm 1.2$  años, época en la que se encontraban completamente sanos.

Se realizaron determinaciones de osmolaridad sérica y urinaria basal y final con dieta seca durante 12 horas y con carga de agua de 20 ml/Kg de peso.

Dos sujetos tomaban medicamentos que alteran la función renal y se analizan por separado.

Los 5 sujetos incluidos se encontraban asintomáticos, ninguno tenía hipertensión arterial o proteinuria, la creatinina sérica y la depuración de creatinina eran normales. Con dieta seca la osmolaridad sérica (S osm) fué de  $272.2 \pm 16$  mOsm/Kg, la osmolaridad urinaria (U osm) de  $773.8 \pm 204$  mOsm/Kg y la U/P osmolar de  $3.26 \pm 0.75$ . Con carga de agua la S osm fué de  $256 \pm 18.3$  mOsm/Kg, la U osm de  $172.2 \pm 55.36$  mOsm/Kg, y la U/P osmolar de  $0.67 \pm 0.22$ .

Nuestros resultados sugieren que la función tubular distal evaluada por las pruebas de concentración y dilución está conservada, o por lo menos no se muestran alteradas antes de existir daño glomerular.

## SUMMARY.

The present study was designed to investigate the possibility of urinary -- concentration and dilution derangements on long term uninephrectomized patients for kidney donation.

Seven subjects were included with a medium age of  $37.8 \pm 11.4$  years, the - medium time after nephrectomy was  $6.4 \pm 1.2$  years, at the time all subjects we- re completely healthy.

Urinary and serum osmolarities were measured at baseline and at the end - of 12 hours of dry diet, and of water load of 20 ml/kg of body weight.

Two of the subjects were taking drugs that alter renal function and there- fore are analyzed apart.

The 5 subjects included were asymptomatic, none had hypertension or protei- nuria, serum creatinine and creatinine clearance were normal. With dry diet, se- rum osmolarity (S Osm) was  $272.2 \pm 16$  mOsm/Kg, urinary osmolarity (U Osm) was -  $773.8 \pm 204.14$  mOsm/kg, and Osmolar U/P was  $3.26 \pm 0.75$ . With water load S Osm was  $256 \pm 18.3$  mOsm/kg, U Osm was  $172.2 \pm 55.3$  mOsm/kg, and osmolar U/P was -  $0.67 \pm 0.22$ .

Our results suggest that distal tubular function assessed by concentration - and dilution tests is unaffected, or at least is not altered before glomerular - damage occurs.

## INTRODUCCION.

Brenner, Hostetter, Ferris, Morrison y otros (1-5) demostraron, en un modo experimental, la presencia de un síndrome de hiperfiltración en ratas sometidas a nefrectomía unilateral, caracterizado por proteinuria, hipertensión y azotemia, así como aumento de la velocidad de filtración glomerular y del flujo plasmático renal.

Desde hace tiempo se han informado alteraciones de la función glomerular en individuos sanos que donan un riñón para trasplante renal (6,7), similares al síndrome descrito, aunque algunos autores consideran que estos cambios no tienen repercusión clínica (8-10, 12, 14, 15). Así mismo, se han demostrado éstos cambios en la función renal de enfermos sometidos a nefrectomía por otras causas y en casos de agenesia renal (11,17).

De cierta manera, los cambios encontrados en éste síndrome son similares a los encontrados en el envejecimiento, época de la vida en que disminuye la masa renal funcional con cambios compensatorios en las nefronas restantes y que se acompañan de disminución en su función, tanto glomerular como tubular. Uno de los mecanismos propuestos para la falla tubular en éstos sujetos es la hipotonía intersticial secundaria al lavado medular ("wash out") producido por el aumento de la velocidad del flujo urinario a través de los túbulos, lo que hace pensar que en los individuos con síndrome de hiperfiltración presentan también esta alteración, (25, 28, 30).

Hay algunos informes de trastornos de la función tubular en ratas uninefrectomizadas, manifestados por aumento en la actividad de la ATP-asa de sodio-potasio en la porción cortical del túbulo colector (20). En humanos donantes de riñón se han informado alteraciones en el manejo de iones divalentes, calcio y fósforo, en relación con hipertensión (19), trastornos de la alfa 1 microglobulina urinaria y sérica (19) y disminución en la excreción renal de kaliceína (18). Sin embargo, hasta la fecha, no encontramos información acerca de la función tubular en humanos uninefrectomizados.

El presente estudio se diseñó para investigar la existencia o no de alteraciones a largo plazo en la capacidad de concentración y dilución urinaria en sujetos uninefrectomizados por donación de riñón.

## SUJETOS, MATERIAL Y METODO.

Se estudiaron aquellos sujetos que tenían más de 5 años de haber donado un riñón, época en la que se encontraban completamente sanos de acuerdo con el examen clínico, biometría hemática, química sanguínea, ácido úrico, examen general de orina, depuración de creatinina, cultivos, búsqueda de bacilos ácido-alcohol resistentes en orina, urografía excretora, arteriografía renal, placas de tórax y de abdomen. Se excluyeron aquellos individuos con enfermedades generales que afectan al riñón, los que ingerían medicamentos que alteran la función renal, a quienes se les hubiera practicado algún estudio radiográfico con medio de contraste intravenoso la semana previa al estudio, aquellos que tuvieran enfermedad cardiovascular que no permitiera efectuar con seguridad una carga de líquidos y aquellos que no terminaron el estudio.

A todos los pacientes se les realizó historia clínica y se les recolectó orina de 24 horas para depuración de creatinina (Dep Cr). A su ingreso se tomaron exámenes basales, iniciándose una dieta fija en 100 mg de sodio, 120 mg de calcio, 400 mg de fósforo, 800 ml de agua y 1 g/kg de peso de proteínas, dieta que se mantuvo durante todo el estudio. Los estudios iniciales incluyeron biometría hemática, niveles séricos de glucosa, urea, creatinina, proteínas totales, albúmina, globulinas, cloro, sodio, potasio, calcio, fósforo, ácido úrico, osmolaridad sérica y urinaria, examen general de orina, calcio, fósforo, cloro, sodio y potasio urinarios. En caso de haber proteinuria en cualquier cantidad, se realizaba electroforesis de proteínas en orina.

Después de 12 horas de dieta seca se tomaron nuevas muestras de sangre y orina, aplicándose 10 U de hormona anti-d diurética en forma intramuscular tomándose nuevas determinaciones 12 horas después. Posteriormente se administró una carga de agua por vía oral de 20 ml/kg de peso, recolectándose nuevas muestras 5 horas después (fig. 1).

La prueba de concentración se consideró normal si en algún momento antes de la carga de agua la osmolaridad urinaria llegó a 600 mOsm/kg y la U/P Osmolar fué mayor de 2. La prueba de dilución fué normal si la U/P Osmolar fué de menos de 1. Los resultados se expresan en media aritmética  $\pm$  desviación estándar.

## RESULTADOS.

Se incluyeron 7 pacientes, 4 hombres y 3 mujeres, con un promedio de edad de 37.8 años con límites de 24 a 53, y un tiempo de evolución después de la nefrectomía de  $6.4 \pm 1.2$  años, rango de 5 a 9. Dos de ellos se analizan por separado, pacientes 6 y 7, porque ingerían medicamentos que pueden alterar la función renal.

Los 5 pacientes incluidos se encontraban asintomáticos. Ninguno de ellos presentó hipertensión arterial, su presión en decúbito fue de  $112 \pm 4$  mmHg/ $68 \pm 4$  mmHg y de pie fue de  $118 \pm 4$ / $78 \pm 4$  mmHg. La Dep Cr fue de  $97.2 \pm 35.5$  ml/min. Ninguno tuvo proteinuria, (tabla 1). Con dieta seca la osmolaridad sérica fue de  $272.2 \pm 16.6$  mOsm/kg, la osmolaridad urinaria fue de  $773.8 \pm 204.14$  mOsm/kg con una U/P Osmolar de  $3.26 \pm 0.75$  (figs. 2 y 3). Con carga de agua la osmolaridad sérica fue de  $256 \pm 18.3$  mOsm/kg, la osmolaridad urinaria fue de  $172.2 \pm 55.36$  mOsm/kg con una U/P Osmolar de  $0.67 \pm 0.22$  (figs. 2 y 3).

En los pacientes que tomaban medicamentos, la presión arterial en decúbito fue de 112.5/80 y de pie de 125/90 mmHg (tabla 1). Con dieta seca la osmolaridad sérica fue de 285.5 y la urinaria de 735.5 mOsm/kg con una U/P Osmolar de 2.56. Con carga de agua la osmolaridad sérica fue de 274 y la urinaria de 178 mOsm/kg, con una U/P Osmolar de 0.75 (figs. 4 y 5).

El paciente 6 fue excluido porque ingería difenilhidantoína para control de crisis convulsivas desde antes de la donación.

El paciente 7 era hipertenso de 2 años de evolución, se le había documentado hace 2 años en otro hospital una tromboflebitis del miembro pélvico derecho o una linfangitis secundaria a picadura de insecto y un año más tarde se le documentó síndrome de Leriche. Así mismo este paciente presentó albuminuria persistente de 580 mg/l e hipertrigliceridemia de 350 mg/100 ml. El resto de sus exámenes fueron normales.

## DISCUSION.

Los estudios de Brenner, Ferris y otros (1-5) en animales de experimentación, no son del todo extrapolables al humano.

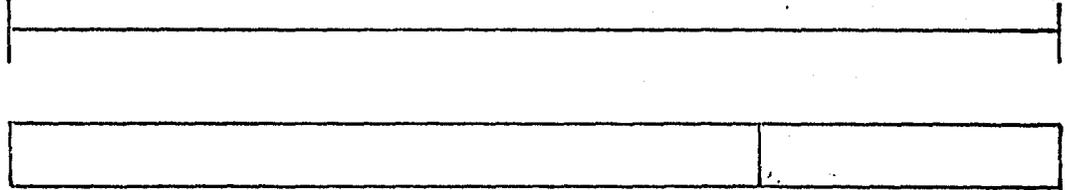
Hasta la fecha, no encontramos información acerca de la función tubular - en humanos uninefrectomizados aunque hay un estudio que sugiere su existencia, pues encontraron alteraciones en el manejo de iones divalentes asociados a hipertensión arterial (19).

Nuestros resultados sugieren que la función tubular distal, evaluada por las pruebas de concentración y dilución, está conservada, o por lo menos no se muestran alteradas antes de existir daño glomerular. Ninguno de los 5 individuos sanos presentaron indicio de alteración renal, ni glomerular ni tubular. El sexto paciente ingería un medicamento capaz de alterar la sensibilidad del túbulo distal a la hormona antidiurética, sin embargo sus resultados también fueron normales. El último paciente evidentemente tiene daño renal manifestado por hipertensión arterial, proteinuria y disminución de su depuración de creatinina. Ignoramos si la causa de ésta falla renal sea realmente un síndrome de hiperfiltración, puesto que era el paciente con más años de haber donado el riñón ( 9 años), pero también existe la posibilidad de una lesión inmunológica provocada por la picadura del insecto referida, o bien una combinación de ambos mecanismos. De igual manera que los demás sujetos, sus pruebas de concentración y dilución fueron normales, lo que apoyaría más la hipótesis de que el daño tubular, si existe, es más tardío que el daño glomerular.

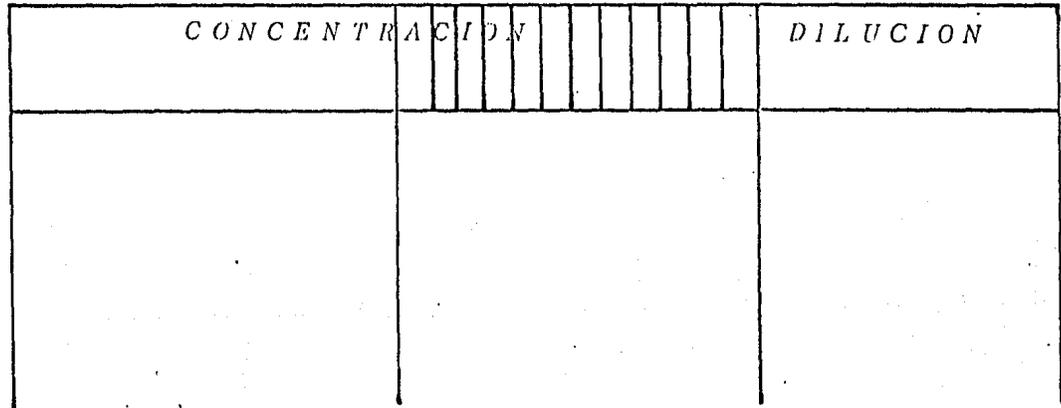
Otra situación a tomarse en cuenta es la demostración de alteraciones de la función glomerular, en la capacidad de diluir, concentrar y acidificar la orina, en sujetos con riñón único cuando son sometidos a dieta hiperproteica (23, 27). En nuestros pacientes, los 2 con más años de donación, presentaron hipoproteinemia sin perderse la relación A/G, hecho que nos hace pensar que puede existir -- desnutrición en éstos sujetos y esto podría explicar la ausencia de alteraciones glomerulares y tubulares al impedir el incremento de la carga de filtración glomerular.

En conclusión, los sujetos uninefrectomizados parecen no tener alteraciones en la capacidad de dilución y concentración de la orina, por lo menos antes de la aparición de daño glomerular. Serán necesarios nuevos estudios que exploren la función tubular proximal, así como la relación con la dieta de los pacientes, que pudieran tener influencia benéfica en éstos sujetos.

*Dieta fija en 100 mg Na, 120 mg Ca, 100 mg P, 800 c. c. y 1 g. Kg proteínas*



*Sujetos  
5 años o más  
después de haber  
donado un riñón*



*Exámenes basales*

*Exámenes  
Pitresin*

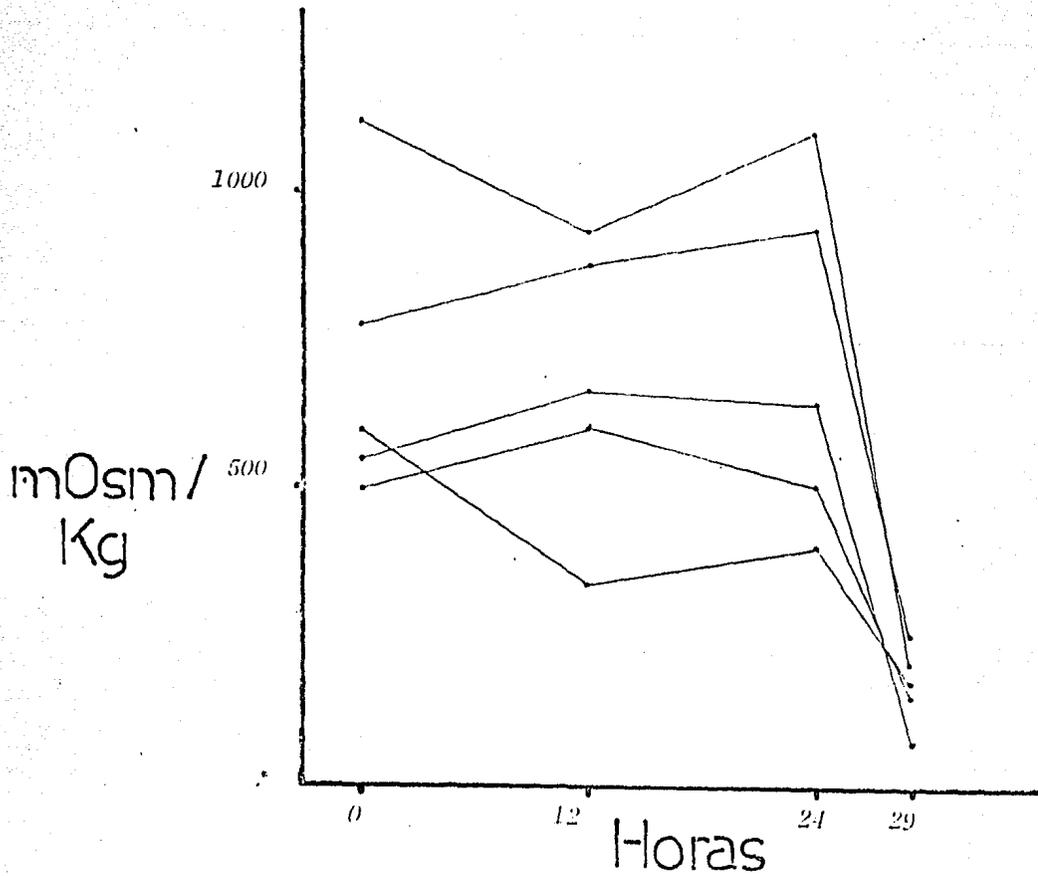
*Exámenes  
Carga de agua*

*Exámenes*

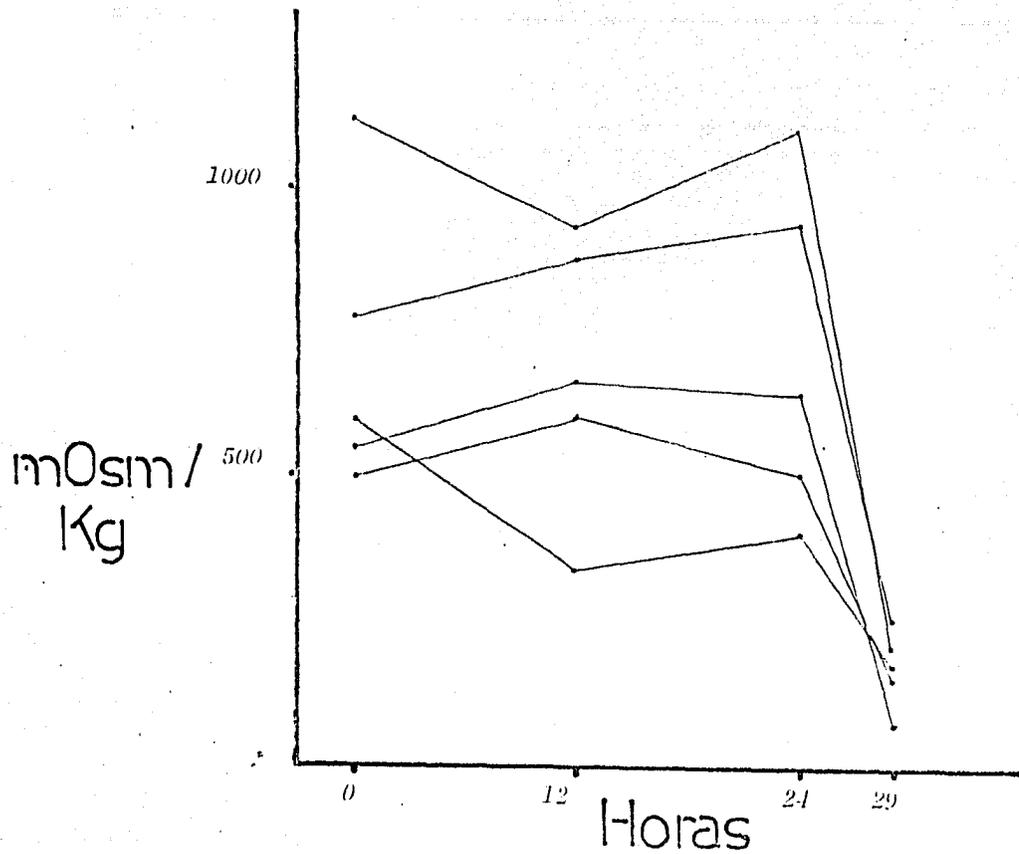
*Fig.1: DISEÑO DEL ESTUDIO.*

Paciente	Años Sexo	Edad trans- plante Años	PA en deci- bi lo	PA de pie	Depuración de Creatinina	Proteinuria
1	43 F	8	110/70	120/80	97	(-)
2	53 M	5	110/70	120/80	64	(-)
3	21 M	5	120/70	120/80	165	(-)
4	41 F	7	110/70	110/80	77	(-)
5	25 F	7	110/60	120/70	83	(-)
$\bar{x}$ sd	37.8	6.4 ± 1.2	112 ± 4/ 68 ± 4	118 ± 4/ 78 ± 4	97.2 ± 35.5	
6	32 M	8	100/70	120/80	160	(-)
7	31 M	9	125/90	130/100	58	580 mg/L.
$\bar{x}$	33	8.5	112.5/80	125/90	109	

TABLA 1.



*Fig. 2: Osmolalidad urinaria alcanzada por los 5 sujetos sanos durante las pruebas de concentración y dilución.*



*Fig. 2: Osmolaridad urinaria alcanzada por los 5 sujetos sanos durante las pruebas de concentración y dilución.*

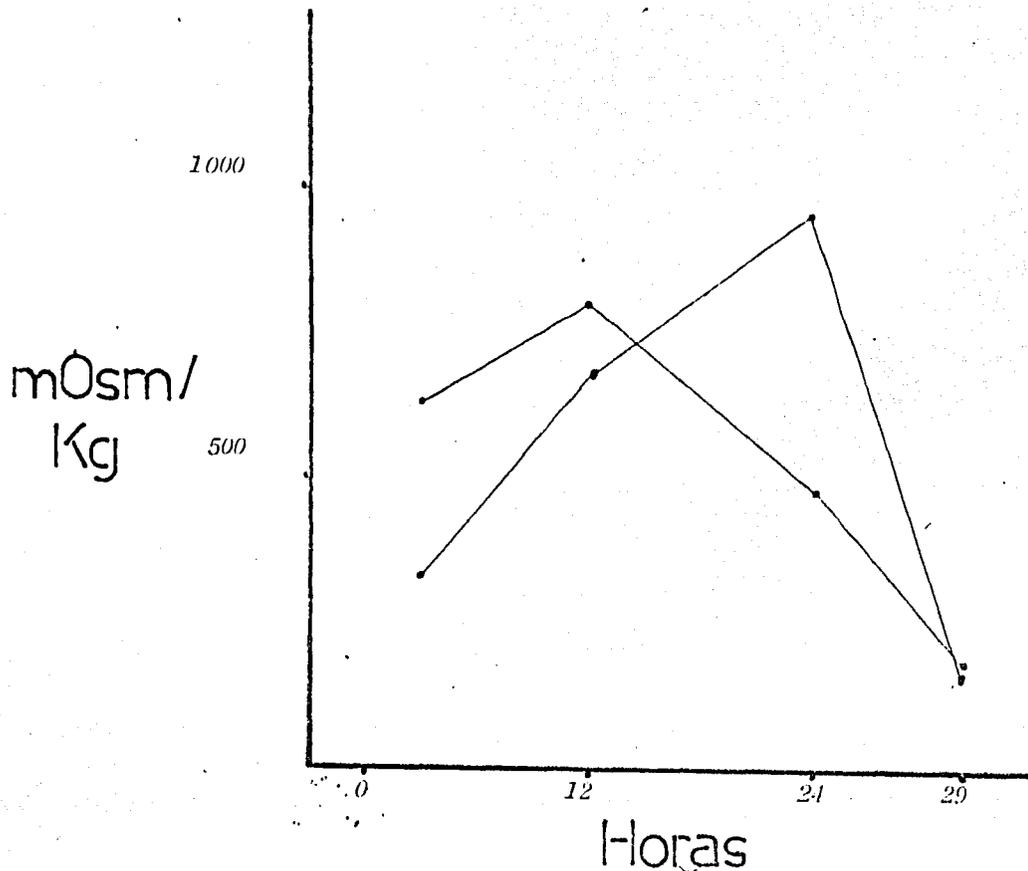


Fig. 4: Osmolaridades urinarias alcanzadas por los 2 sujetos que se analizan por separado

(VER TEXTO)

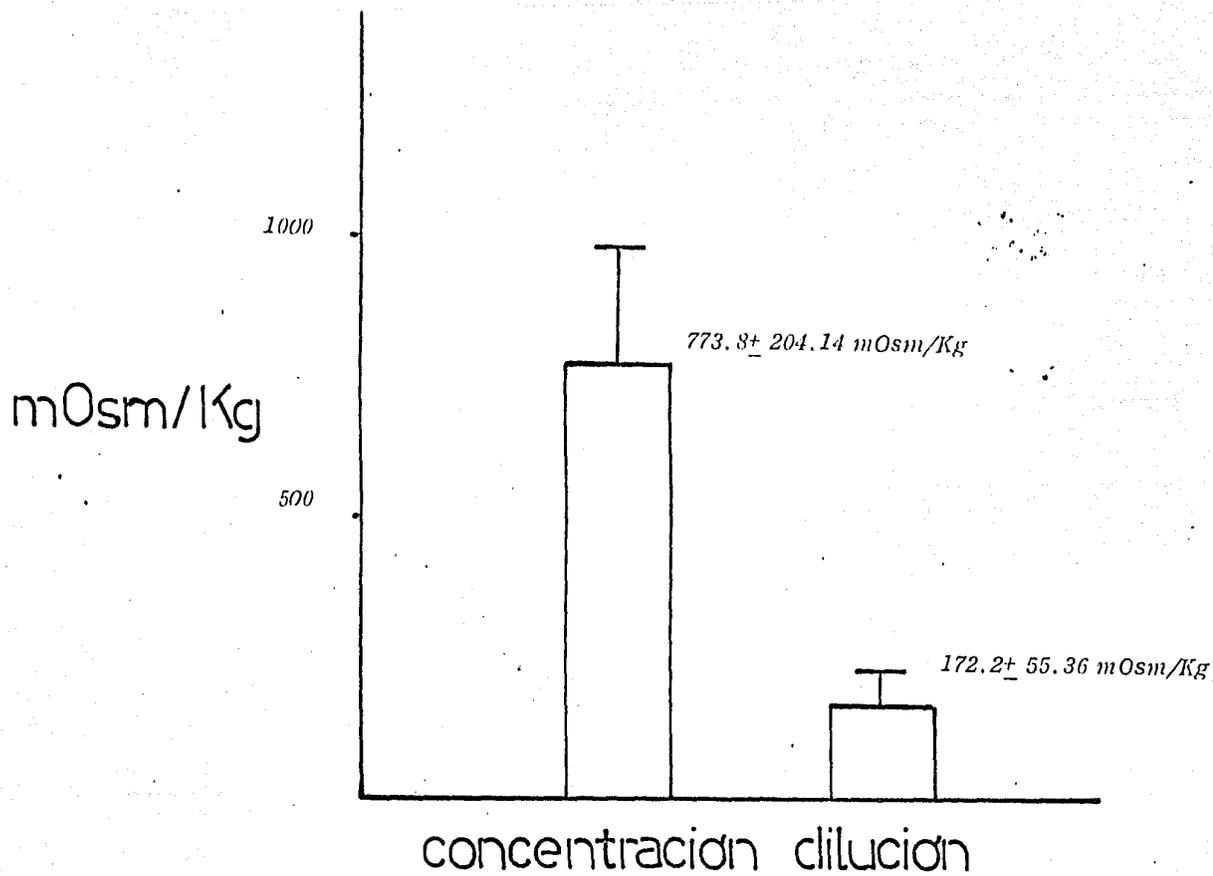


Fig. 3: Osmolaridades urinarias alcanzadas por los 5 sujetos sanos.

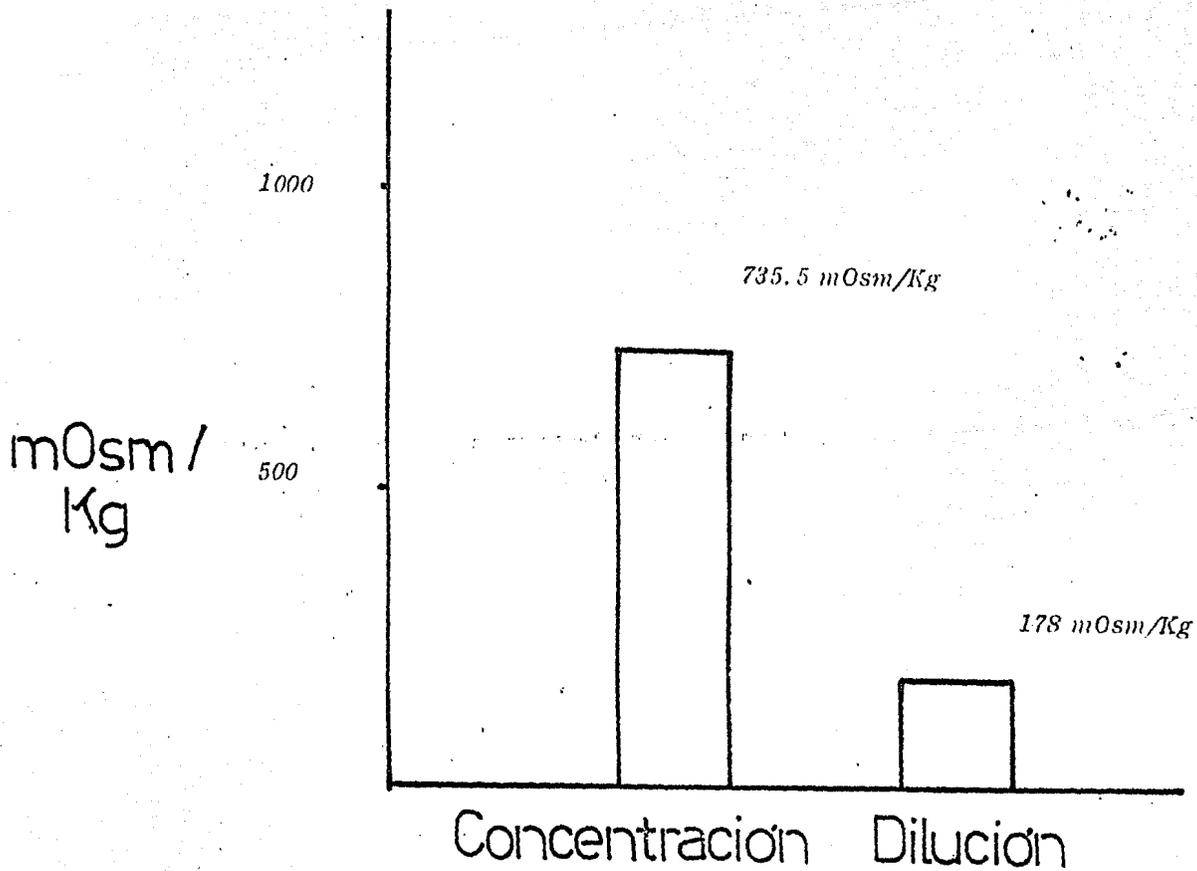


Fig 5: Osmolaridades urinarias de los sujetos analizados por separado

(VER TEXTO)

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Hayslett JP. FUNCTIONAL ADAPTATION TO REDUCTION IN RENAL MASS. *Physiol Rev* 1979;59:137.
- 2.- Hostetter TH, Brenner BM. GLOMERULAR ADAPTATIONS TO RENAL INJURY. In Brenner BM, and Stein JH (eds): *Contemporary issues in Nephrology Vol 7*. New York, Churchill Livingstone Inc 1981.
- 3.- Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, et al. HYPERFILTRATION IN REMNANT NEPHRONS A POTENTIALLY ADVERSE RESPONSE TO RENAL ABLATION. *Am J Physiol* 1981;241:F85.
- 4.- Kaufman JM, Siegel NJ, DiMeola HJ, et al. COMPENSATORY ADAPTATION OF STRUCTURE AND FUNCTION FOLLOWING PROGRESSIVE RENAL ABLATION. *Kidney Int* 1974;6:10.
- 5.- Meyer TW, Hostetter TH, Rennke HG, et al. PRESERVATION OF RENAL STRUCTURE AND FUNCTION BY LONG TERM PROTEIN RESTRICTION IN RATS WITH REDUCED NEPHRON MASS. *Kidney Int* 1983;23:218.
- 6.- Ogden D. CONSEQUENCES OF RENAL DONATION IN MAN. *Am J Kid Dis* 1983;11:501.
- 7.- Hostetter TH: GLOMERULO HIPERFILTRANTE. *Clin Med N.A.* 1984;2:387.
- 8.- Anderson C, Velosa J, Frohner T, et al. THE RISKS OF UNILATERAL NEPHRECTOMY: STATUS OF KIDNEY DONORS 10-20 YEARS POST-OPERATIVELY. *Mayo Clin Proc* 1985; 60:367.
- 9.- Talseth T, Fauchald T, Flatmark A. THE LONG TERM CONSEQUENCES OF RENAL DONATION IN HUMANS. *Transplant Proc* 1986;XVIII:106.
- 10.- Fehrman I, Widstam U, Lungdren G. LONG TERM PROGNOSIS OF LIVING KIDNEY DONORS. *Transplant Proc* 1986;XVIII:102.
- 11.- Rugiu C, Oldrizzi L, Lupo A, et al. CLINICAL FEATURES OF PATIENTS WITH SOLITARY KIDNEYS. *Nephron* 1986;43:10.
- 12.- Ferran N, Delano B, Beyer M, Uribarri J, Friedman E. HYPERTENSION AND PROTEINURIA POST-RENAL DONATION. *Kidney Int* 1985;27(Abst):137.

- 13.- Ott C, Holtzclaw B, Downs J, Bea C, Kotchen T. EFFECT OF SELECTIVE CHANGE IN SODIUM AND CHLORIDE INTAKE ON BLOOD PRESSURE AND RENINE AFTER UNILATERAL NEPHRECTOMY IN THE RAT. *Kidney Int* 1985;27(abst):197.
- 14.- Williams S, Osler J, Jorkasky D. LONG TERM RENAL FUNCTION IN KIDNEY DONORS: A COMPARISON OF DONORS AND THEIR SIBLINGS. *Ann Int Med* 1986;105:1.
- 15.- Sipila R, Kuhlback B, Laasonen L, Lindstrom B. THE LIVING DONOR AFTER 10 YEARS. *Kidney Int* 1985; 28(abst):387.
- 16.- Tapson J. END STAGE RENAL FAILURE AFTER DONOR NEPHRECTOMY. *Nephron* 1986;42:262
- 17.- Wanner C, Luscher T, Groth H, et al. UNILATERAL PARENCHYMATOUS KIDNEY DISEASE AND HYPERTENSION: RESULTS OF NEPHRECTOMY AND MEDICAL TREATMENT. *Nephron* 1985;41:250.
- 18.- Spragg J, Denney D, Tilney N, Austen F. KALLIKREIN EXCRETION IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS AND IN UNINEPHRECTOMIZED DONORS. *Kidney Int* 1985;28:75.
- 19.- Friedlander M, Lemke J. DIFFERENCES IN RENAL DIVALENT ION HANDLING CHARACTERIZE HUMAN KIDNEY DONORS WITH B P INCREASES AFTER UNINEPHRECTOMY. *Kidney Int* 1985;27(Abst):190.
- 20.- Mujais S, Kauffman S, Kurtzman N. Na-K-ATPase ALONG THE RAT NEPHRON FOLLOWING UNINEPHRECTOMY. *Kidney Int* 1985;27(abst)274.
- 21.- Weber M, Schols P, Schefer F. ROLE OF ALPHA-1-MICROGLOBULIN FOR THE EVALUATION OF TUBULAR IMPAIRMENT AND AS PARAMETER SUPERIOR TO CREATININE IN THE ESTIMATION OF THE GFR. *Kidney Int* 1985;28(abst):301.
- 22.- Friedlander M, Lemke J. DIVALENT ION HANDLING IN HUMAN KIDNEY DONORS WITH INCREASED BLOOD PRESSURE AFTER UNINEPHRECTOMY. *Am J Med* 1986;80:1079.
- 23.- Pabico R, Sandroni S, Mackenna B, Freeman R. THE ACUTE EFFECTS OF SHORT TERM LOW PROTEIN DIET ON RENAL FUNCTION OF UNINEPHRECTOMIZED LIVING DONORS. *Kidney Int* 1985;27(Abst):148.

- 24.- Guyton A. MECANISMOS RENALES PARA CONCENTRAR Y DILUIR LA ORINA: ELIMINACION DE SODIO, POTASIO Y VOLUMEN LIQUIDO. En Tratado de Fisiología Médica 5a Ed. 1976:455. Editorial Interamericana, México.
- 25.- Vaamonde C. MINTENANCE OF BODY FLUID TONICITY. En Frolich E:Pathophysiology. 3erd Ed. 1984:271. Lippincott.
- 26.- Coward RA, Mallick P, Delamore W. TUBULAR FUNCTION IN MULTIPLE MYELOMA. Clin Nephrol 1985;24:180.
- 27.- Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. DILTARY PROTEIN INTAKE AND THE PROGRESSIVE NATURE OF KIDNEY DISEASE. New Engl J Med 1982;307:652.
- 28.- Alvestrand A, Bergstrom J. GLOMERULAR HYPERFILTRATION AFTER PROTEIN INGESTION, DURING GLUCAGON INFUSION, AND IN INSULIN-DEPENDENT DIABETES IS INDUCED BY A LIVER HORMONE. Lancet 1984;Jan 28:195.
- 29.- Brown W, Davis B, Spry L, et al. AGING AND THE KIDNEY. Arch Inter Med 1986; 146:1790.