

Manya
AK



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

11230



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
DR. IGNACIO CHAVEZ

HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS EN BIOPSIA
INMEDIATA DE PACIENTES DONADORES RENALES Y
CORRELACION CLINICA

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA:

ESPECIALIDAD EN NEFROLOGIA

P R E S E N T A

DRA. REYNA DEL CARMEN ROMERO ORTIZ



**INSTITUTO N. DE
CARDIOLOGIA
IGNACIO CHAVEZ**

TUTORES: DR. JAIME HERRERA ACOSTA
DRA. MARIA DEL CARMEN AVILA CASADO
ASESOR: DR. FRANCISCO RODRIGUEZ CASTELLANOS

MEXICO, D. F.

AGOSTO DE 2004

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Trabaja, como si todo, absolutamente todo, dependiera de ti.... y confía,
como si todo dependiera de Dios.

Agradezco a Dios por haberme otorgado la vida.

Señor concédeme serenidad para aceptar las cosas que no puedo cambiar,

Valor para cambiar las que si puedo y sabiduría para comprender la diferencia.

A la memoria de mis padres.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Reyna del Carmen
Romero Ortiz

FECHA: 25/08/04

FIRMA: 

" El amor es lo que queda en una relación cuando se ha prescindido de todo egoísmo " C. Hightower

A mi esposo y mi hija por su amor, sacrificio y esfuerzo para que yo sea mejor cada día.

" Hay un solo niño bello en el mundo, y cada madre lo tiene " J. Martí

A mi hermano a quien quiero como mi padre, María de Jesús e Isabel por su cariño, apoyo y comprensión.

" Hay hombres y mujeres que luchan un día y son buenos.

Hay otros que luchan un año y son mejores.

Hay quienes luchan muchos años y son muy buenos.

Pero hay los que luchan toda la vida: esos son imprescindibles" Bertolt Brechtbv.

Con afecto a la Dra. Maria del Carmen Ávila Casado

" El hombre nunca sabe de lo que es capaz hasta que lo intenta". Charles Dickens

A mis maestros:

Dr. Jaime Herrera Acosta

Dr. Héctor Pérez Grovas

Dr. Francisco Rodríguez Castellanos

Dr. Eduardo Mancilla Urrea

La habilidad es lo que permite hacer ciertas cosas.

La motivación determina lo que se hace.

La actitud cuan bien se hace. L. Holtz.

**El mundo está en manos de aquellos que tienen el coraje de soñar
y de correr el riesgo de vivir sus sueños. Dr. Krasoievich**

INDICE

	Pág.
Introducción	2
Pregunta de investigación	9
Justificación	9
Hipótesis	11
Objetivos	11
Pacientes, material y Metodología	12
a) Determinación de la función renal del donador	14
b) Determinación histológica de las biopsias renales	15
c) Determinación de índices histológicos de las biopsias renales	17
Análisis Estadístico	19
Resultados	20
a) Evaluación de la función renal.....	21
b) Evaluación de las alteraciones Histológicas	24
c) Impacto de las alteraciones a largo plazo	30
Discusión	33
Conclusiones	38
Bibliografía	39
Apéndice de imágenes histológicas	46

INTRODUCCIÓN

Antes del desarrollo de terapias substitutivas de la función renal, el diagnóstico de enfermedad renal terminal era sinónimo de mortalidad a muy corto plazo. Hasta hace no mucho tiempo, en los años 60, la disponibilidad de diálisis era muy escasa y padecer una insuficiencia renal era prácticamente la muerte. En aquella época el trasplante renal con riñones de sujetos fallecidos no podía considerarse una alternativa útil, además de por sus malos resultados (no se disponía de inmunosupresores eficaces), por la ausencia de infraestructura sanitaria. En estas circunstancias, el trasplante de donante vivo realizado mayoritariamente con riñones procedentes de hermanos HLA idénticos cuando no gemelos univitelinos, constituía por su excelente evolución aún en ausencia de inmunosupresión, la única opción de los pacientes para sobrevivir.

En la actualidad se demuestra, que a pesar de la incuestionable mejoría de la calidad de vida obtenida en los pacientes con insuficiencia renal crónica con el tratamiento de la diálisis, la ofrecida con el trasplante renal es muy superior.

El 23 de diciembre de 1954 se realizó el primer trasplante renal con éxito entre gemelos idénticos, posteriormente, con ayuda de los medicamentos inmunosupresores la terapéutica se extiende al trasplante de donador cadavérico, sin embargo el trasplante de donador vivo concede mejores resultados. ^(1, 2, 6)

La experiencia acumulada y el descubrimiento de inmunosupresores amplió el ámbito de la donación de vivo a familiares con menor compatibilidad, padres, hermanos no idénticos generalizándose este tipo de trasplante en la mayoría de países occidentales y particularmente en Estados Unidos.

Transcurridos casi 40 años, el panorama del tratamiento de la uremia ha cambiado drásticamente. La insuficiencia renal ya no es sinónimo de muerte, debido al desarrollo de programas de trasplante de cadáver y a la mayor eficacia de los inmunosupresores.

Por otra parte el trasplante de donador vivo se ha cuestionado como alternativa terapéutica por el riesgo de morbi-mortalidad que implica la uni-nefrectomía, sobre todo teniendo en cuenta que es la única situación en la que un sujeto sano, el donante, se expone a la acción médica no en propio beneficio sino en el de un segundo, el receptor. La razón de mayor peso a favor de la práctica del trasplante de donador vivo es el insuficiente número de donadores cadavéricos en relación con la demanda de trasplantes, además en nuestro país, el sistema de salud no tiene posibilidad de prolongar por mucho tiempo una estancia en diálisis, esperando un trasplante de cadáver que cada vez tarda más en llegar; probablemente ésta más que ninguna otra razón es la responsable del auge de ésta modalidad de tratamiento que representa un 25-30 % de los trasplantes que se realizan. La mortalidad en donadores renales sanos es igual a la de la población general y la mayoría fallece a causa de enfermedades cardiovasculares y malignidad por lo que donar un riñón no siempre constituye factor de riesgo. (2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 12, 20)

El trasplante de donador vivo es un hecho éticamente aceptable porque:1) la nefrectomía de individuos sanos se comporta con un riesgo mínimo; 2) la donación beneficia al donador como el receptor; 3) la disponibilidad de trasplante de cadáver es limitada y es necesario buscar fuentes alternativas;4) supone un considerable ahorro de recursos económicos. Los datos disponibles en cuanto a la morbi-mortalidad asociada a la nefrectomía por donación, es obtenida de estudios retrospectivos y demuestran que ésta técnica quirúrgica es muy segura y que la mortalidad preoperatoria es de 0.03%, cifra oficial a partir de los datos de la última encuesta de la Sociedad Americana de Cirujanos de Trasplante. Se han identificado como factores de riesgo para complicaciones perioperatorios en el donador renal: hombres de edad mayor a 50 años con respecto a las mujeres, peso mayor o igual a 100 Kg, tiempo quirúrgico mayor o igual a 4 hrs. Las complicaciones postoperatorias encontradas son las infecciones (1.5%), pneumotorax(1.5%), fiebre (1.3%), pérdida sanguínea mayor o igual a 750 ml (0.9%), pneumonías (0.9%), infecciones del tracto urinario inferior (0.3%), atelectacias (0.3%), abrasiones corneales (0.2%), epididimitis subaguda (0.1%), colitis por clostridium difficile (0.1),

trauma uretral por sonda (0.1%), hematomas o seromas (0.5%) y flebitis en sitios intravenosos (0.3). (2, 7, 9, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19) La incidencia reportada en dos grandes centros de trasplante renal en Estados Unidos es de una muerte por cada 1600 nefrectomías realizadas. (7, 40)

Los mejores resultados del trasplante de donador vivo comparados con los de donador cadavérico se han atribuido a las lesiones que el riñón de cadáver, producidas durante el proceso de extracción / conservación / reperfusión, con daño de una parte considerable de nefronas quedando expuestas a una sobre carga hemodinámica que favorece el desarrollo de una nefropatía por hiperfiltración posterior y que acorta la vida del injerto. Es posible que intervengan además otros factores que sumados jueguen a favor del injerto de donador vivo: situación óptima donador / receptor, inicio de la inmunosupresión en los días previos al trasplante, estabilidad hemodinámica sin necesidad de vasopresores, ausencia de aterosclerosis y / o hipertensión en el donante, elección del momento idóneo para realizar el trasplante, y tiempos de isquemia cortos entre otros. (2)

Diversos estudios han mostrado una prevalencia de proteinuria e hipertensión significativamente mayores en los pacientes nefrectomizados, pero rara vez son de trascendencia clínica, es decir que no existen datos sugestivos de nefropatía por hiperfiltración. (21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32,)

Sin embargo, existen estudios que reportan proteinuria aislada, de cuantía escasa (300-500 mg/24 hrs), en cerca de 1/3 de los donantes, que no se modifica con el paso de los años, no asociada a otros trastornos como HTA, deterioro de la función renal o alteraciones en sedimento urinario la cual posiblemente es secundaria a hiperfiltración relacionada con la reducción de la masa renal. (2, 33, 34, 38, 39, 40, 41, 42, 43).

En el postoperatorio los donadores han presentado incremento de los niveles de creatinina, proteinuria de 0.1 gr/24 hrs, elevación de la presión sistólica hasta de 10 mmHg comparado con las cifras previas a la nefrectomía y en el seguimiento han requerido tratamiento antihipertensivo aquellos donadores de mayor edad

(más de 45 años).^(26, 30, 32, 44, 52, 53) Estudios previos han demostrado en sujetos normotensos con un 50% de disminución de la masa renal pueden presentar un incremento consistente de la presión arterial media y alguno de ellos desarrollar hipertensión de novo en respuesta a la infusión de 1800 ml de solución salina.^(26,36,37)

La masa crítica de nefronas necesaria para sostener las demandas metabólicas de un individuo depende del peso corporal. El índice de masa corporal en el momento de la nefrectomía ha sido el único factor que se ha relacionado con el riesgo de desarrollar proteinuria, hipertensión e insuficiencia renal, por lo se ha sugerido que la obesidad puede ser un factor precipitante en la aparición de lesiones por hiperfiltración tras la disminución de masa renal.⁽⁴⁵⁾ Recientemente se han publicado estudios en modelos experimentales⁽⁴⁶⁾ en los cuales se encontró una correlación entre obesidad y glomeruloesclerosis. En relación con la obesidad, los niveles séricos de la leptina, hormona producida por los adipocitos se encuentran elevados en los obesos. La leptina induce proliferación celular glomerular, incremento de la expresión de TGF- β , proteinuria y lesiones de glomeruloesclerosis cuando se infunde en animales en experimentación.^(45, 46, 47, 48)

En estudios previos^(49, 50) se ha comprobado que el someter a animales de laboratorio preñados a dietas bajas en contenido proteico condiciona bajo peso al nacer en la descendencia además de un número de nefronas por riñón inferior al habitual. Esto se relaciona con una de las teorías de hiperfiltración la cual postula que una disminución en el número de nefronas como consecuencias de deficiencias en el desarrollo intrauterino, condicionará en la edad adulta un mayor riesgo de hipertensión arterial, nefroangioesclerosis y fallo renal progresivo más que en la población con pesos normales al nacer. Los factores sociológicos como sedentarismo, obesidad y dietas inapropiadas, pueden desencadenar la descompensación de una reserva nefronal congénitamente reducida cuando se combina con alguna patología renal.^(51, 52, 54)

Otro aspecto a considerar por lo que pudiera suponer de negativo para el donante, es el efecto que la nefrectomía pueda tener sobre su estabilidad psíquica y / o emocional sobre todo en los casos en los que el resultado del trasplante no fuera satisfactorio. Las encuestas al respecto demuestran que tras la nefrectomía éstos sujetos experimentan una sensación de mayor calidad de vida en relación con un aumento de la autoestima por el beneficio de su acción, y la gran mayoría de ellos repetirían la donación. Y en última estancia, el aspecto psicológico es positivo, evolución clínica de los donantes y la esperanza de vida a largo plazo es similar a la de la población general sana. (2,3, 4, 8, 10, 11,24)

EVALUACIÓN DEL POTENCIAL DONADOR

Existe unanimidad entre los centros de trasplante con respecto a las pruebas a realizarse en los posibles donadores, aunque el orden de su realización puede variar de unos a otros dependiendo de las circunstancias personales o del centro hospitalario.

1.- Evaluación inicial: historia clínica y examen físico, evaluación psicosocial, estudios de laboratorios como grupo sanguíneo, biometría hemática, pruebas de coagulación, perfil hepático, electrolitos, glucosa, colesterol, triglicéridos, urea, creatinina sérica, depuración de creatinina y proteinuria de 24 horas. Pruebas complementarias como ECG, radiografía de tórax, presión arterial.

2.- Estudios adicionales: virus de las hepatitis B y C, HIV, CMV, Epstein-Barr, cultivo de orina. Urografía excretora, estudio de histocompatibilidad y pruebas cruzadas, arteriografía renal.

Debiéndose descartar otras enfermedades como diabetes con estudios de hemoglobina glucosilada o la curva de tolerancia a la glucosa en caso de historia familiar de diabetes o glicemia en ayuno elevada, enfermedad cardiaca con ecocardiograma o prueba de esfuerzo en caso de donadores de edad avanzada, hipertensión arterial con monitoreo de la presión arterial. En el caso de enfermedades hereditarias los donadores deben ser evaluados muy detalladamente ante una historia familiar de diabetes, particularmente la tipo II, poliquistosis renal autosómica dominante o lupus eritematoso sistémico.

Un número significativo de hallazgos tanto renales como extrarrenales son considerados como criterios de exclusión a la donación renal de vivo en base a proteger al donador de riesgos adicionales y obtener las mayores garantías de supervivencia de los receptores. Estos criterios si bien son admitidos por la mayoría de los profesionales, son interpretados en base a la experiencia con que cuenta el centro. Por ejemplo el concepto de edad avanzada para algunos es edad > de 55 años y para otros es a partir de los 80 años, depuración de creatinina baja, algunos autores excluyen un potencial donante si su depuración de creatinina es inferior a 80 ml/min/1.73 m² SC mientras que otros solo le excluirían si es inferior a 40 ml/min/1.73 m² SC. ^(54, 55)

Los resultados después del trasplante son mejores cuando se realiza de un donador vivo relacionado en los aspectos físicos, emocionales, psicológicos así como mejor sobrevida al injerto renal, pudiendo llegar a los 24 años de función en comparación con 12 años de función en el injerto cadavérico. ⁽¹⁾

Y el seguimiento de los mismos a largo plazo no es sólo una obligación ética sino la forma de poder determinar el riesgo ante futuros donadores.

IMPACTO DE LAS ALTERACIONES HISTOLÓGICAS RENALES DEL DONADOR

Hasta el momento no existe registro en la literatura acerca de la relación entre los hallazgos histopatológicos observados en una biopsia renal temprana en donadores sanos y la implicación de estos hallazgos en la evolución clínica posterior. Existe escasa evidencia del impacto y la frecuencia de las alteraciones histológicas renales del donador, la mayoría de los estudios se han efectuado en riñones de donadores cadavéricos. En los estudios de donadores cadavéricos así como de vivos, se han encontrado cambios morfológicos en las biopsias renales al momento del trasplante.

Los cambios histológicos se caracterizan por alteraciones inespecíficas como la presencia de grados variables de glomeruloesclerosis, fibrosis intersticial, atrofia tubular y arteriopatía, a pesar de que en la evaluación de los donadores no existiera evidencia de enfermedad renal o hipertensión arterial. (56, 57, 58, 59, 60)

La frecuencia de las alteraciones histológicas en los donadores vivos es mayor del 50% y en los donadores marginales la frecuencia y la severidad de las lesiones se incrementa aún más. Pocos trabajos estudian cuales son los factores asociados a dichas alteraciones, solamente se ha encontrado que la edad del donador se correlaciona con las alteraciones histológicas, sobre todo las lesiones vasculares en las biopsias de donantes marginales. (59, 61)

La incidencia de falla renal aguda postisquémica se presenta en un 30% de trasplante renal cadavérico. Esta situación es uno de los factores que reduce la sobrevida del injerto a largo plazo. Sin embargo, las biopsias de trasplante renal de cadáver tienen mayor deterioro de la expresión de genes inmunes y vasoreguladores tubulointersticiales con una reducción en la capacidad celular de adaptación que contribuyen al deterioro en la función del injerto en comparación con la biopsia de donador vivo. (61, 62)

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Porque realizar una biopsia inmediata al donador de trasplante renal?

JUSTIFICACIÓN

La nefrectomía para donación ha sido aceptada desde hace muchos años, lo que ha permitido la realización de un número creciente de injerto de donadores vivos.

En estudios experimentales se ha demostrado que la disminución de la masa renal puede inducir cambios estructurales y funcionales que por si mismos conducen al deterioro progresivo de la función renal. Para que esto ocurra se requiere que la masa renal disminuya por debajo de un nivel crítico inferior al 20-30% de masa renal residual.

La reducción del 50% de la masa renal en un individuo sano para donación de injerto renal se ha utilizado sin que ello represente un riesgo para el donador excepto en un pequeño porcentaje que puede desarrollar proteinuria, hipertensión e insuficiencia renal. Habitualmente la función renal se evalúa con la depuración de creatinina, sin embargo un valor normal no descarta la presencia de alteraciones histológicas incipientes e incluso la pérdida de una porción de la masa renal ya que las nefronas residuales compensan la función de las que se han perdido. En sujetos clínicamente sanos la presencia de factores hereditarios,

exposición a nefrotóxicos, bajo peso al nacer y otros factores pueden ocasionar alteraciones histológicas que no son detectables clínicamente pero reducen la población de nefronas funcionantes. En estos casos la extirpación de un 50% de la masa renal para donación de injerto renal podría tener repercusión sobre la función renal a largo plazo.

La realización de una biopsia renal ex vivo después de la nefrectomía y antes del trasplante no implica riesgos al donador ni al receptor y permite detectar alteraciones histológicas incipientes y su repercusión en la evolución de la función renal a largo plazo del donador y del receptor de injerto renal.

HIPOTESIS

La presencia alteraciones histológicas glomerulares, vasculares o túbulo-intersticiales subclínicas son factores de riesgo para el deterioro de la función renal en donadores sanos.

Objetivos

- 1.-Describir los hallazgos clínicos en el donador renal vivo pre-nefrectomía.
- 2.-Evaluar los métodos de estudio para medir la función renal en el donador.
- 3.-Describir los hallazgos histopatológicos encontrados en la biopsia renal inmediata de donador sano.
- 4.-Identificar si las alteraciones histopatológicas encontradas constituyen un factor de riesgo para el deterioro de la función renal en donadores a 3 años.

PACIENTES, MATERIAL Y METODOLOGIA

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional en pacientes nefrectomizados que contaban con biopsia renal inmediata en el periodo enero 1999 a diciembre 2001.

UNIVERSO DE TRABAJO

El material empleado para el estudio se obtuvo de los datos registrados en el expediente clínico del servicio de archivo clínico y de las muestras de histopatología renal del archivo del servicio de patología del Instituto Nacional de Cardiología Dr. Ignacio Chávez, el material humano consistió en un medico residente y 2 médicos asesores.

VARIABLE DEPENDIENTE

La variable dependiente o de respuesta es la función renal medida por depuración de creatinina.

VARIABLES INDEPENDIENTES

Las variables cualitativas son:

los antecedentes familiares (diabetes, hipertensión gota, litiasis) se registraron de acuerdo a los datos encontrados en la historia clínica y en familiares directos, abuelos maternos y paternos.

sexo

sitio de procedencia

Hematuria

Infección del tracto urinario inferior

VARIABLES CUANTITATIVAS:

Edad (años)

Número de embarazos

Peso al nacer (Kg.) : este dato se registró de acuerdo a la cantidad proporcionada en forma verbal por el paciente o por los padres del mismo.

Peso (Kg.)

IMC se realizó con la talla y peso promedio según la fórmula de Calle.⁽⁶³⁾

SC se realizó con la talla y peso promedio utilizando la fórmula de Dubois.⁽⁶⁴⁾

MEDICION DE LA PRESION ARTERIAL

A) Se promediaron todas las mediciones de presión arterial sistólica (mmHg) y presión arterial diastólica (mmHg) obtenidas de la consulta externa

B) Se obtiene la presión arterial media (mmHg):

(presión arterial sistólica – presión arterial diastólica) + presión arterial diastólica / 3

MEDICIÓN DE VARIABLES DE LABORATORIO

Se promediaron todos los valores obtenidos para las siguientes variables:

Creatinina sérica (mg/dl)

Nitrógeno de urea (mg/dl)

Ácido úrico (mg/dl)

Glucosa (mg/dl)

Colesterol (mg/dl)

Triglicéridos (mg/dl)

Proteinuria (gr/día)

Determinación de la función renal en el donador fue de acuerdo a los siguientes métodos:

1.-Depuración de creatinina obtenida por recolección de orina de 24 hrs. (ml/min/m²SC):

Se le indica al paciente recolectar orina desde las 6 AM hasta las 6 AM del día siguiente, eliminando la primera orina de la mañana. Se promediaron tres determinaciones y con ajuste a SC.

2.-Filtración glomerular con iodotalamato I ¹²³ (ml/min/m²SC) cual se realizó de la siguiente forma:

Dos días antes de la prueba se indica al paciente ingerir abundantes líquidos (aproximadamente 3000 ml cada día), evitando el consumo de café, bebidas carbonatadas y soluciones electrolíticas.

24 hrs. antes, se le da a ingerir al donador 20 gotas de yodo lugol para evitar captación por la tiroides.

El día del estudio se presenta el paciente en ayuno y con vejiga vacía. La primera hora de equilibrio se ingiere un litro de agua y con el objeto de asegurar un flujo urinario adecuado durante el estudio se indica al paciente mantener una ingesta de agua de 300 a 500 ml cada 30 min. Se canaliza una vena para toma de muestras y se aplica iodotalamato subcutáneo a dosis de 1 micro curí por kilogramo de peso +/- 5. Después de la hora de equilibrio se inicia la recolección de orina cada 30 minutos durante 3 horas y se toma muestra de sangre al inicio y al final de cada recolección de orina.

Se utiliza un ml de cada muestra de orina y de suero para su medición en un contador de radiaciones gamma y se obtienen las cuentas por minuto (c. p. m.) de Yodo ¹²⁵ . Posteriormente aplicando la siguiente fórmula: (c. p. m orina x flujo urinario) dividido entre c. p. m. en suero se obtiene la filtración glomerular de Yodo ¹²⁵ . Finalmente se calcula el promedio de resultados obtenidos de cada una de las cinco determinaciones y se ajusta a superficie corporal.

3.-Depuración de creatinina de 3 horas en condiciones diuresis de acuosa:

Se determinó creatinina en muestra de sangre y orina obtenidas en las condiciones descritas en el protocolo anterior.

4.-Filtración glomerular por fórmula de Levey(ml/min/m²SC): ^(71, 72)

$$170 \times (\text{Creatinina sérica})^{-0.999} \times (\text{edad})^{-0.176} \times (0.762 \text{ paciente mujer}) \times (\text{BUN})^{-0.170} \times (\text{Albúmina})^{+380}$$

Durante el estudio se tomó como función renal límite una depuración de 80 ml /min. y como función renal normal más 80 ml /min ajustado a 1.73 m² SC.

Los criterios de inclusión fueron los donadores a los que se le realizó biopsia renal inmediata postnecrectomía, antes del implante y de la reperusión sanguínea además de las variables de estudio. Los criterios de exclusión fueron los donadores que no contaron con biopsia renal postnecrectomía así como con las variables a estudio.

Determinación histológica de las biopsias renales

La biopsia renal se realizó una vez extraído el riñón y antes de ser perfundido evitando así cualquier alteración atribuible al receptor. Se utilizó un dispositivo automático para toma de biopsias marca Bard del tipo Magnum® con una aguja MN 1416 de la misma marca. La toma de biopsia se realiza mediante un disparo en el polo superior del riñón, siguiendo una trayectoria perpendicular a la superficie del órgano y ajustando la profundidad del disparo a 15 mm. Usualmente al reperfundir el órgano, la simple presión sobre el polo superior

durante 5 minutos es suficiente para cohibir el sangrado. La biopsia se depositó en un frasco estéril con solución salina y se envió inmediatamente al departamento de patología para procesamiento.

El fragmento de tejido renal se separa en 3 porciones para realización de microscopía de luz, inmunofluorescencia y microscopía electrónica.

El fragmento para microscopía de luz se fija con formol al 10 % durante 2 a 3 hrs. Posteriormente se realizan cortes en parafina de 2 a 3 micras y se realizan 4 tinciones de rutina: hematoxilina-eosina, PAS, Mallory y metenamina de Jones.

Una segunda porción es congelada para hacer cortes de 2 a 3 micras y se realiza inmunofluorescencia por método directo para determinar inmunoglobulinas, complemento. Y el último fragmento para microscopía electrónica.

Las biopsias fueron analizadas por un patólogo que desconocía los datos clínicos obtenidos prenefrectomía y de la evolución clínica a 3 años del donador.

Los hallazgos histopatológicos se clasificaron como lesión glomerular, lesión vascular y la fibrosis intersticial. De acuerdo a la extensión afectada se catalogó:

a) La fibrosis intersticial grado cero se designó a la lesión menor del 10%, grado uno a la lesión de 11 a 25%, grado dos a 26 a 40% y grado tres mayor de 40%.

b) La lesión vascular de arterias preglomerulares grado cero corresponde al grosor normal de la pared vascular, grado uno el engrosamiento de la pared muscular incluye una capa simple de células musculares, grado dos a dos capas, grado tres a tres capas y grado cuatro a la presencia de nódulos hialinos, vacuolas y un engrosamiento mayor de 3 capas.

c) En la lesión vascular de arteriolas intersticiales: se aplicó la clasificación antes mencionada.

d) La lesión Glomerular se describieron glomérulos normales, proliferación mesangial, lesión de células epiteliales visceral y la glomeruloesclerosis global.

Las lesiones histopatológicas se les determinó score de lesión glomerular, score de lesión arteriolar, score de fibrosis intersticial y el score global.

INDICE GLOMERULAR

Para el índice glomerular se describió el número de glomérulos y de acuerdo al tipo de lesión se otorgó un valor creciente a la lesión. Un valor de cero a los glomérulos normales, valor uno a la lesión proliferación mesangial, valor de dos a la lesión de células epiteliales viscerales, valor de tres a la glomeruloesclerosis global.

El valor de cada lesión glomerular se obtuvo dividiendo el número de glomérulos con lesión entre el número de glomérulos totales en la biopsia.

Por lo que el resultado final para el índice glomerular se obtuvo de la suma de proliferación mesangial, lesión de células epiteliales viscerales X 2 y glomeruloesclerosis global X 3.

INDICE FIBROSIS INTERSTICIAL

A la fibrosis grado uno se asignó arbitrariamente el valor de 0.17 que corresponde al promedio de 11 y 25 % expresado como fracción y grado dos la fracción 0.34.

INDICE ARTERIAL

A) Índice de arterias preglomerulares

Se multiplicó el número de arterias preglomerulares con lesión por el grado otorgado a la lesión arterial entre el número total de arterias

B) Índice de arterias intersticiales

Se multiplicó el número de arterias intersticiales con lesión por el grado otorgado a la lesión arterial entre el número total de arterias

El índice arterial se obtuvo del promedio del score de arterias preglomerulares y score de arterias intersticiales

INDICE GLOBAL DE LESION HISTOLÓGICA

Se obtuvo de la suma del índice glomerular + índice fibrosis intersticial + índice arterial dividido entre 3

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos recolectados de los expedientes (datos clínicos, de laboratorio) así como datos de los índices histológicos se capturaron en hoja de calculo del programa Excel además de cálculos de superficie corporal, índice de masa corporal, filtración glomerular calculada por la fórmula de Levey.

Finalmente se realizó las pruebas de promedio, desviación standard, error standard, valor máximo y valor mínimo para el total de 29 pacientes con biopsias. Además para el análisis estadístico se utilizó la correlación por regresión lineal. El valor de significancia estadística fue para una p menor de 0.05

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes clínicos de 129 pacientes donadores renales vivos en el período enero 1999 a diciembre 2002 pertenecientes al servicio de nefrología de este instituto. Se excluyeron 44 pacientes por no contar con biopsia inmediata de acuerdo a los criterios del estudio, por lo que se incluyeron un total de 85 pacientes que contaban al momento del estudio con los criterios completos y sus características clínicas se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Características Clínicas

VARIABLE	PROMEDIO \pm ES
Total pacientes	85
Edad (años)	34.6 \pm 1.2
M / F	42/43
Ant. Diabetes mellitus	9
Ant. Hipertensión arterial	5
Peso al nacer (Kg.)	3.2
IMC	25.9 \pm 0.4
PAS (mmHg)	116.3 \pm 0.7
PAD (mmHg)	74.1 \pm 0.6
Creatinina sérica (mg/dl)	1.08 \pm 0.03
Nitrógeno de urea (mg/dl)	12.5 \pm 0.3
Colesterol (mg/dl)	163.7 \pm 4.5
Triglicéridos (mg/dl)	133.3 \pm 1.1
Glucosa (mg/dl)	93 \pm 1.1
Ac. Úrico (mg/dl)	5.4 \pm 0.2
Proteinuria (g /día)	0.03 \pm 0.01

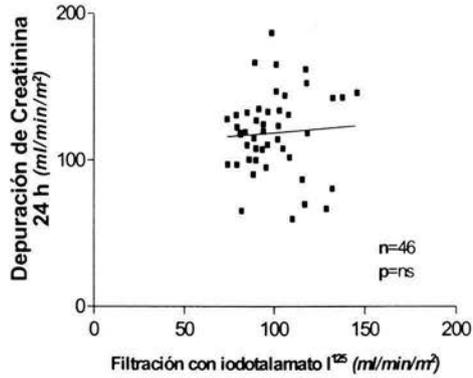
Como puede observarse la población estudiada pertenece a la cuarta década de la vida con igual proporción de ambos sexos. En 14 pacientes había antecedentes familiares de diabetes mellitus e hipertensión. Ninguno presentó bajo peso al nacer y solo en un caso el peso fue de 2.5 Kg. El índice de masa corporal promedio fue de 26 y en 13 pacientes el índice corporal fue mayor de 30. Todos los pacientes eran normotensos, la presión arterial sistólica tuvo un rango de 97 a 135 mmHg y la diastólica de 60 a 85 mmHg. La creatinina sérica varió entre 0.8 a 1.4 mg/dl y el nitrógeno de urea promedio fue de 13 mg/dl. Los valores promedio de colesterol y triglicéridos fueron normales, sin embargo dos pacientes tenían hiperlipidemia, asimismo dos pacientes cursaban con hiperuricemia aunque el valor promedio de ácido úrico sérico fue normal. Ningún paciente presentó hiperglucemia y las cifras de glucosa oscilaron entre 70 y 113 mg/dl. La proteinuria promedio fue de 30 mg/día, con un rango de cero a 300 mg /día en un paciente, y el resto por debajo de 280 mg/dl.

Evaluación de la función renal.

Para evaluar la función renal antes de la uninefrectomía se utilizó la depuración de creatinina en orina de 24 hrs, la depuración de creatinina de 3 hrs. en diuresis acuosa y se calculó la filtración glomerular utilizando la fórmula propuesta por Levey y col. Los valores individuales obtenidos por los tres métodos se compararon con la depuración de iodotalamato correspondiente que se consideró el estándar de referencia.

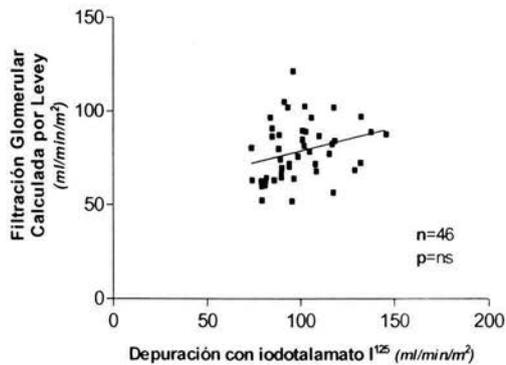
La gráfica 1 muestra la relación entre depuración creatinina de 24 hrs y la depuración con iodotalamato. Como puede observarse no hay una correlación significativa entre ambas determinaciones y al comparar los valores promedio, la depuración de creatinina de 24 hrs fue significativamente más alta que la de iodotalamato 107 vs. 99.6 ml /min, $p < 0.05$, si bien el rango varió entre 46 y 187 ml/ min /m² y la depuración con iodotalamato entre de 74 y 146 ml /min /m².

GRAFICA 1



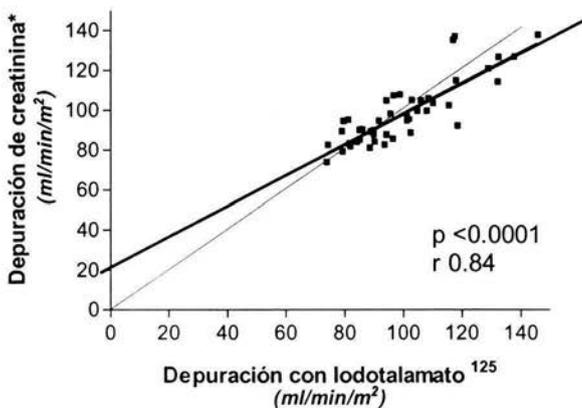
En la grafica 2 se muestra la comparación entre la filtración glomerular calculada por la fórmula de Levey y la depuración con I¹²⁵ iodotalamato. Como se observa no existe correlación entre ambas, el valor promedio de la filtración glomerular calculada fue inferior al de depuración con iodotalamato 83 ± 1.9 vs. 99.6 ± 1.8 , aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

GRAFICA 2



En la gráfica 3 se comparan los valores individuales de la depuración de creatinina de 3 hrs que se determinó simultáneamente con la de I^{125} iodotalamato y a diferencia de las comparaciones anteriores, se encontró una correlación altamente significativa, con un valor de r de 0.84. Sin embargo la línea de correlación intercepta el eje de las ordenadas en 20 ml/min. Lo que indica que la depuración de creatinina tiende a sobreestimar la función renal a partir de valores inferiores a 80 ml/min, llegando a ser del 100% con valores cercanos a 20 ml /min.

GRAFICA 3

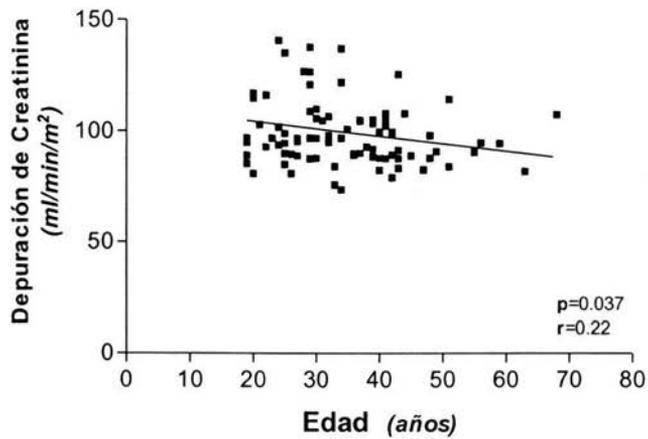


* Depuración de creatinina de 3 hrs

La grafica 4 se muestra la relación entre edad y función renal determinada por depuración de creatinina de 3 hrs. en los 85 pacientes incluidos en el estudio. Puede observarse que la función renal disminuye progresivamente con la edad, a razón de 0.4 ml /min por año. Adicionalmente debe de mencionarse que el resto de las variables registradas antes de la nefrectomía como el índice de masa corporal, el peso corporal, la

talla, la creatinina sérica, el ácido úrico, el colesterol, y los triglicéridos en suero no presentaron correlación significativa con la función renal.

GRAFICA 4. Relación entre edad y función renal



Evaluación de las alteraciones histológicas.

La tabla 2 muestra los hallazgos histológicos en las biopsias renales practicadas inmediatamente antes de la realización del injerto. En 59 casos las biopsias se consideraron normales y en los 26 restantes se encontraron distintas alteraciones incluyendo 9 con proliferación mesangial significativa, en un caso por

nefropatía por Ig A y en otro por Ig M. Doce biopsias tuvieron glomerulosclerosis y 6 fibrosis intersticial que en todos los casos fue de grado I o II. En 8 pacientes se encontró hipertrofia arteriolar, en un caso se observó un engrosamiento mayor de 3 capas con un nódulo hialino.

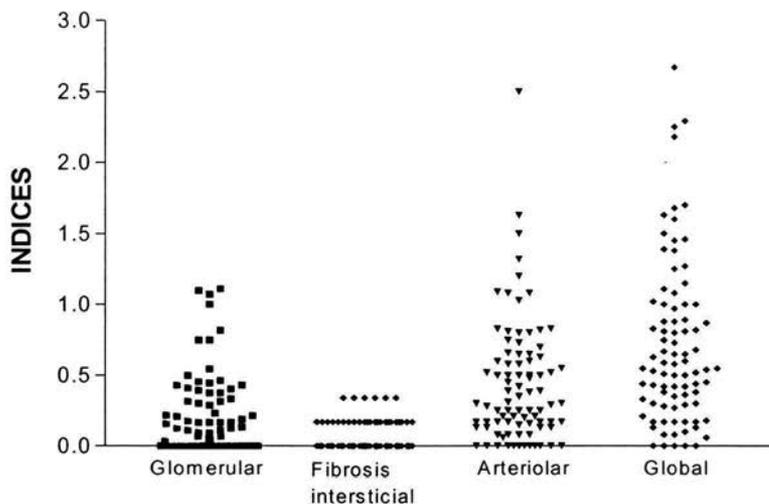
Tabla 2. Hallazgos Histologicos.

	n	%
Biopsias Normal	59	69.4
Proliferación Mesangial	9*	10.6
Glomerulosclerosis	12	14.1
Lesión Podocitos	1	1.2
Fibrosis Intersticial	6	7.1
Hipertrofia Arteriolar	8	9.4
Total	85	

*1 caso de nefropatía IgA

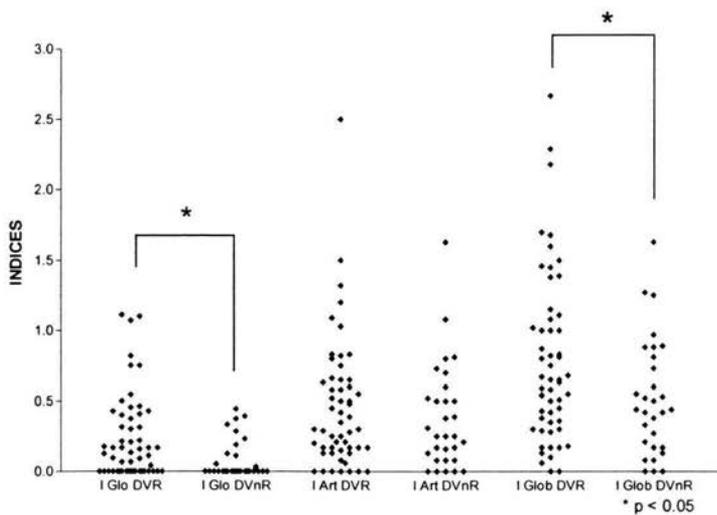
Además de la descripción diagnóstica de cada biopsia se practicó estudio morfométrico de cada caso incluyendo los índices de lesión glomerular, fibrosis intersticial, lesión arteriolar y el índice de lesión global que representa la suma de los anteriores. El índice de lesión glomerular promedio fue de 0.19 y en 7 casos fue mayor de 0.5. La fibrosis intersticial fue mínima y solo en 6 casos el índice fue mayor de 0.34. La lesión arteriolar fue la más prevalente, en 21 casos fue mayor de 0.5 y mayor de 1.0 en 9 casos; el índice promedio fue 0.44. El índice global fue mayor de 0.5 en 30 pacientes, en 18 mayor de 1 y en 4 mayor de 2. El promedio fue de 0.71 con variación entre 0 y 2.67.

GRAFICA 5. Hallazgos histológicos renales



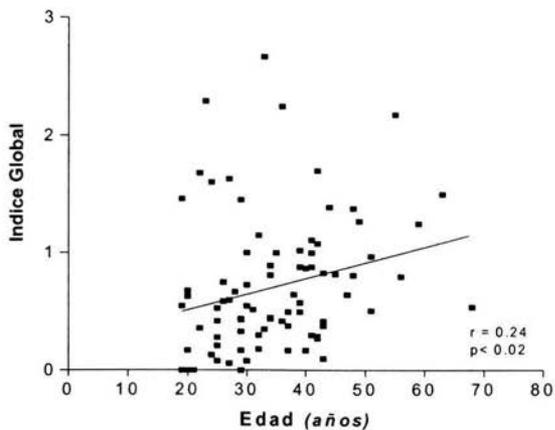
Como se muestra en la grafica 6, los donadores relacionados tuvieron mayor daño histológico en comparación con los que no presentaban parentesco alguno. Los índices glomerular y en el global fueron los que presentaron significancia, $p < 0.05$.

GRAFICA 6. Hallazgos histológicos entre donadores vivos relacionados y no relacionados.



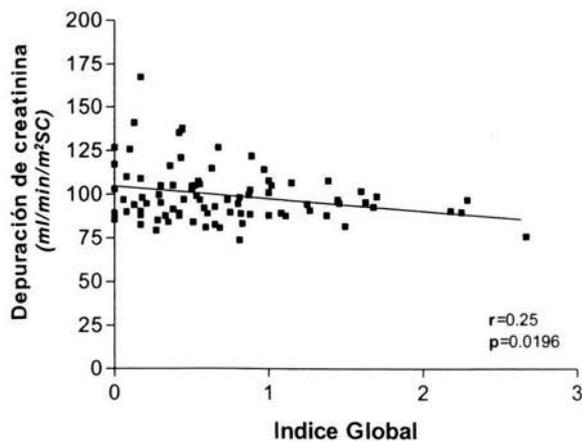
Para evaluar el impacto de la edad de los donadores en los cambios histológicos presentes en la biopsia renal, se comparó la edad con el índice histológico global. Como puede observarse en la gráfica 7 se encontró un débil correlación positiva con un valor de r de 0.24 y $p < 0.02$, sin embargo en un número considerable de casos menores de 40 años el índice histológico fue mayor de 1.0 y en tres casos fue mayor de 2.0.

GRAFICA 7. Histología renal y edad del donador



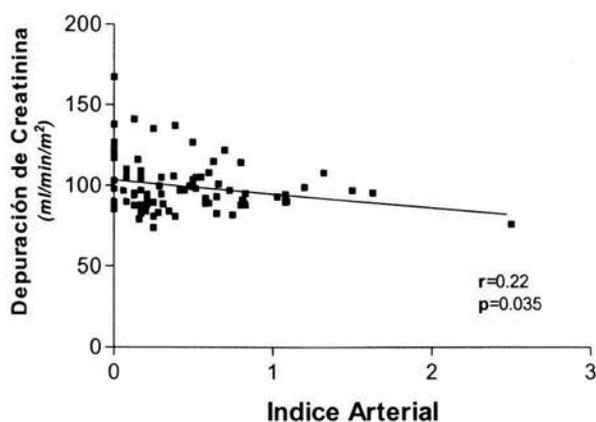
En la grafica 8, se muestra la relación entre las alteraciones histológicas incipientes y la función renal del donador medida por depuración de creatinina de 3hr en diuresis acuosa. Puede observarse una correlación negativa con disminución de 7 ml /min de depuración de creatinina por cada unidad de índice histológico global.

GRAFICA 8. Histología renal y depuración de creatinina



Al analizar la relación entre cada uno de los índices histológicos no se encontró correlación entre la lesión glomerular y la fibrosis intersticial con la función renal, sin embargo la lesión arteriolar si mostró una correlación negativa con la función renal que se muestra en la grafica 9.

GRAFICA 9. Cambios histológicos en donadores renales vivos.

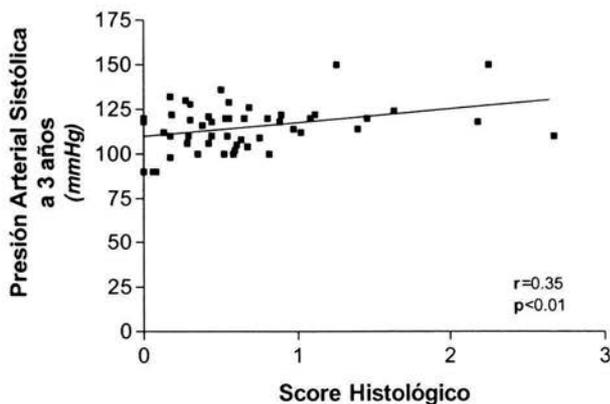


No se encontró relación entre las alteraciones histológicas y el género, los antecedentes familiares, el peso al nacer ni en el número de embarazos.

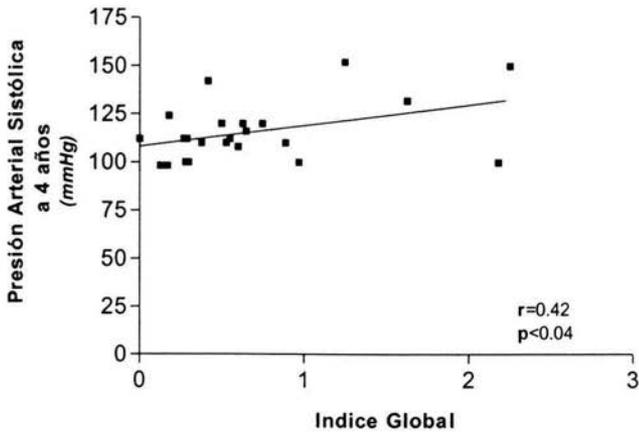
Impacto de las alteraciones histológicas a largo plazo.

En 52 pacientes se realizaron estudios 3 años después de la uninefrectomía y en 23 casos, 4 años después de la donación del injerto renal. Se determinaron las siguientes variables: edad, peso, talla, índice de masa corporal, presión arterial sistólica y diastólica, creatinina sérica, proteinuria de 24 hrs. En la grafica 10 se observa la correlación entre la presión arterial sistólica a los 3 años y el índice histológico global en la biopsia en el momento del trasplante, en la que se observa una correlación positiva que demuestra valores de TA mas altos en sujetos con mayor alteración histológica. Esta correlación continuó siendo significativa en los pacientes seguidos por 4 años aún cuando el número es menor (Gráfica 11)

Grafica 10. Histología renal y presión arterial sistólica a 3 años

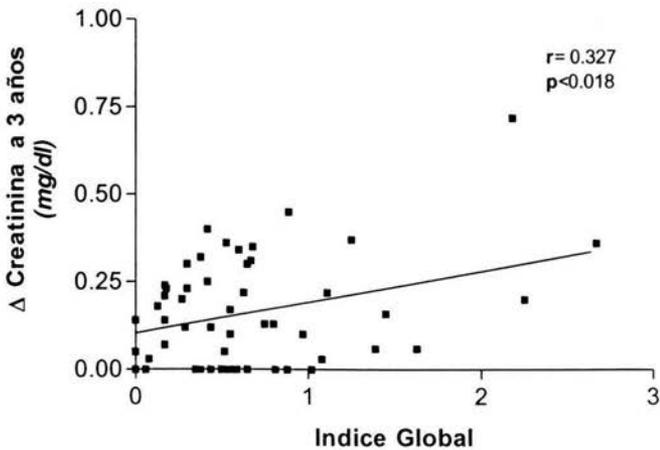


Grafica 11. Histología renal y presión arterial sistólica a 4 años



Por otra parte, cuando se evaluó el efecto del daño histológico sobre la función renal se observó que el incremento en el nivel de creatinina sérica a los 3 años se encontró una correlación significativa entre el índice histológico global y el delta de creatinina sérica. (Gráfica 12).

GRAFICA 12. Histología renal y Δ creatinina sérica a 3 años



Un total de 4 pacientes son hipertensos a los 3 años, todos ellos se encuentran bajo tratamiento antihipertensivo con Inhibidor de enzima convertidora de angiotensina a dosis bajas. La edad de estos pacientes vario entre 35 y 59 años. Antes de la nefrectomía estos pacientes tuvieron la presión arterial y la función renal normal, la creatinina sérica varió entre 1 y 1.4 mg/dl. Dos de ellos, presentaron obesidad grado II a los 3 años. Un solo paciente presentó proteinuria prenefrectomía (0.3 mg/día) que correspondió histológicamente a una glomeruloesclerosis global. Así también, solo un paciente presentó ácido úrico alto prenefrectomía que correspondió al paciente de mayor edad y con arteriolonefroesclerosis.

Las alteraciones histológicas encontradas en los pacientes hipertensos correspondieron a proliferación mesangial con Ig A, dos casos con presencia de glomeruloesclerosis y el último caso con arteriolonefroesclerosis.

DISCUSIÓN

En los últimos años el trasplante renal de donador vivo se realiza cada vez con mas frecuencia en muchos países y en algunos centros en Estados Unidos el número es mayor que el trasplante de donador cadavérico lo que ha reducido el número de pacientes en lista de espera y en algunos pacientes el trasplante de donador vivo ha permitido disminuir en forma importante tiempo en diálisis y con ello el riesgo de complicaciones cardiovasculares. En nuestro país el trasplante de donador vivo es sin duda la mejor opción de tratamiento ya que muchos pacientes no tienen acceso a programas de hemodiálisis crónica y en consecuencia no pueden permanecer por largo tiempo en espera de un riñón de cadáver. Por otra parte, la demanda creciente de riñones para trasplante obliga a revisar cuidadosamente los protocolos para evaluar el riesgo que implica someter a un donador sano a la extirpación del 50% de la masa renal. En particular, es fundamental cuantificar con precisión la función renal previa a la donación del riñón y establecer el nivel mínimo de función renal aceptable para la donación. En la mayoría de los centros se acepta como mínimo 80 ml /min./1.73 m² SC, sin embargo hay centros en los que se aceptan valores mas bajos. ⁽⁶⁵⁾

El método mas comúnmente utilizado para evaluar la función renal del donador en la mayoría de los centros es la depuración de creatinina en orina de 24 hrs, sin embargo el procedimiento tiene deficiencias que limitan la utilidad del procedimiento. En condiciones normales el túbulo renal secreta creatinina lo que se traduce en sobreestimación de la filtración glomerular, particularmente cuando esta se encuentra disminuida. Otra fuente de error frecuente es la recolección incompleta de orina, especialmente en pacientes ambulatorios y finalmente las oscilaciones circadianas de la función renal constituyen otra fuente de variación cuando se compara con depuraciones de inulina u otro marcador de filtración glomerular que se obtienen en períodos cortos de tiempo.⁽⁶⁶⁾ En nuestro estudio cuando se comparó la depuración de creatinina en orina de 24 horas con la depuración de ¹²⁵I iodotalamato obtenida con infusión continua del radioisótopo no se encontró ninguna correlación entre ambos procedimientos.

El método mas aceptado para medir la filtración glomerular es la depuración de inulina, sin embargo el procedimiento es laborioso, requiere de infusión continua y disponer de un laboratorio de investigación clínica. La depuración de ^{125}I iodotalamato con inyección subcutánea ha mostrado una adecuada correlación con la medición de la filtración glomerular con inulina.⁽⁶⁸⁾ Gonwa y cols. han utilizado este procedimiento por mas de 20 años para evaluar a donadores potenciales, reportando en su grupo de estudio como promedio de filtración glomerular 100 ml/min/1.73 m² SC en hombres y 108 en mujeres.⁽⁶⁹⁾ Recientemente las guías K/DOQUI de la National Kidney Foundation sugieren evaluar la función renal utilizando fórmulas basadas en la creatinina sérica para el cálculo de la depuración de creatinina, pero estas fórmulas fueron diseñadas para el cálculo de la función renal de la población con enfermedad renal, sin embargo estas fórmulas tienden a sobre estimar la filtración glomerular y la correlación con depuración de ^{125}I iodotalamato es muy pobre, tanto con la fórmula utilizada en Cockcroft-Gault y la propuesta por Levey.^(69, 70, 71, 72, 73) En nuestros pacientes cuando se comparó la depuración de ^{125}I iodotalamato con la filtración glomerular calculada por la fórmula de Levey solo se observó una tendencia sin alcanzar significación estadística.

En nuestros pacientes la depuración de creatinina obtenida en diuresis acuosa en periodos 30 min durante 3 horas demostró una excelente correlación con la depuración de ^{125}I iodotalamato obtenida simultáneamente en las mismas muestras de plasma y orina. Este procedimiento representa una ventaja al evaluar un potencial donador, ya que es un método de estudio fácil, rápido y de bajo costo. Sin embargo, aún en condiciones de diuresis acuosa la depuración de creatinina sobreestimó la función renal, especialmente en casos con función renal disminuida, este hecho limita la utilidad de este procedimiento para evaluar pacientes con menor función renal como los donadores de riñón después de la nefrectomía. De acuerdo con lo anterior, si se desea evaluar la función renal a largo plazo después de la donación de un injerto renal es necesario utilizar marcadores de filtración glomerular como inulina, ^{125}I iodotalamato u otros radioisótopos.

Uno de los objetivos de nuestro estudio fue analizar las características clínicas de los donadores renales. Algunos estudios han documentado que la mujer constituye la mayoría de donadores vivos, pero las razones para la disparidad en el género entre hombre y mujeres aún permanecen oscuras.⁽⁷⁴⁾ Evidentemente el factor económico puede contribuir a la disparidad así como estado emotivo del género femenino. En nuestro estudio no se encontraron diferencias en el género del donador ya que el número de hombres y mujeres fue semejante. El rango de edad de donadores de injerto renal es variable en algunos centros la edad varía entre 45 a 75 años.⁽⁷⁵⁾ En nuestro país se aceptan individuos mayores de 18 años hasta 75 años si la función renal es mayor de 80 ml/ min/m² y cumplen con los requisitos establecidos en el protocolo de trasplante renal.

Nuestro estudio se realizó en una población predominantemente joven, en la que observamos disminución en la función renal a mayor edad del donador como se ha reportado previamente.^(74, 75) Recientemente Larson y cols. midieron la filtración glomerular con depuración de iodotalamato no radioactivo en donadores 365 donadores potenciales de riñón con edades de 18 a 72 años⁽⁷³⁾ La filtración glomerular en individuos menores de 18 años fue 111 ml/min/1.73 m² SC y disminuyó 4.9 ml/min/1.73 m² SC por cada década. Otros estudios se ha informado que la disminución de la función renal es mas rápida después de los 50 años, lo cual probablemente puede atribuirse a que la prevalencia de enfermedades renales es mayor después de esa edad, sin embargo si se incluye solo a individuos sanos el decremento en función renal no se modifica después de los 50 años. En nuestro estudio la FG disminuyó 4 ml /min por década y no aumentó después de los 5 años. La disminución de la función renal con la edad se ha atribuido a múltiples mecanismos como: alteraciones hemodinámicas, reducción en el número de glomérulos, con incremento de los glomérulos esclerosados y aumento del volumen mesangial. También se han descrito alteraciones en la vasculatura intrarrenal, sobre todo a nivel arteriolar, con incremento en la espiralización, engrosamiento de la capa muscular y ligera hialinización. A mayor edad existe una tendencia hacia la esclerosis glomerular y vascular, sobre todo en las áreas corticales, con una modificación en la redistribución del flujo sanguíneo intrarrenal a favor de las áreas medulares en detrimento de las áreas corticales. ^(73,74, 76)

El principal objetivo de nuestro estudio fue describir los cambios histológicos presentes en las biopsias de riñones de donadores vivos tomadas "ex vivo" inmediatamente antes del injerto. El hallazgo mas sobresaliente fue encontrar que el 31 % de los casos tenía alteraciones histológicas a pesar no había ninguna evidencia de lesión renal en los estudios clínicos practicados previamente. Las alteraciones histológicas en todos los casos fueron incipientes, a nivel glomerular se encontró proliferación mesangial, lesión de células epiteliales viscerales y esclerosis glomerular en un porcentaje reducido de glomérulos, además se encontró fibrosis tubulointersticial leve e hipertrofia arteriolar generalmente ligera. Nuestros hallazgos son semejantes a lo observado previamente por Nyberg et al quienes estudiaron las biopsias riñón de donadores vivos inmediatamente antes del trasplante y encontraron por alteraciones inespecíficas como la presencia de grados variables de glomeruloesclerosis, proliferación mesangial, fibrosis intersticial y arteriopatía, en 32 de 38 casos a pesar de que en la evaluación clínica no se encontró evidencia de enfermedad renal o hipertensión arterial.⁽⁶⁰⁾ Además no se encontraron diferencias entre los casos con biopsia normal y biopsia anormal cuando se comparó la función renal y la sobrevivida de los injertos. En nuestro estudio se establecieron índices de lesión glomerular, túbulo-intersticial, vascular y un índice histológico global para poder correlacionar los cambios histológicos con parámetros clínicos y de función renal. Es interesante señalar que cuando se compararon los hallazgos histológicos entre donadores relacionados y donadores no relacionados, se encontró que las alteraciones fueron mas frecuentes en donadores relacionados, lo cual sugiere la participación de factores genéticos y ambientales comunes en el donador y el receptor, así como la posibilidad de mayor riesgo de daño renal a largo plazo en donadores relacionados con lesiones renales incipientes.

Por otra parte, encontramos una correlación positiva entre edad del donador y el índice histológico global lo que sugiere mayor lesión renal a mayor edad del donador, aunque un buen número de casos con índice global elevado eran menores de 40 años.

En general las alteraciones histológicas encontradas fueron leves o moderadas sin embargo se asociaron con disminución discreta de la función renal. En efecto se encontró una correlación negativa entre depuración de creatinina de 3 hr en diuresis acuosa y el índice histológico global a razón de 7 ml /min de depuración de creatinina por cada unidad de índice histológico global. Estos datos sugieren disminución de la población de nefronas funcionales en casos con mayor alteración histológica. Habitualmente la pérdida de función renal es compensada por las nefronas funcionales remanentes, por lo que es razonable suponer que en los casos con disminución de la función renal e índice histológico elevado, la disminución de la masa renal es mayor y por tanto el riesgo de progresión del daño renal después de la uninefrectomía puede ser más elevado.

En este estudio, cuando se evaluó el impacto de la uninefrectomía a largo plazo en 52 pacientes seguidos por 3 años, se encontró que en pacientes con índice histológico global mas elevado la presión arterial sistólica era más alta. Sin embargo el hallazgo más sobresaliente, fue que estos pacientes tuvieron un incremento mayor en la creatinina sérica lo que sugiere deterioro de la función renal, aunque es evidente que esto deberá evaluarse con determinaciones mas exactas de función renal, en un número mayor de pacientes seguidos a mas largo plazo.

CONCLUSIONES

1. La determinación de depuración de creatinina de 3 hrs en diuresis acuosa puede ser el método más real para evaluar la función renal en los potenciales donadores renales vivos, pero no en seguimiento de la función renal a largo plazo.
2. Las alteraciones histológicas en todos los casos fueron incipientes, a nivel glomerular se encontró proliferación mesangial, lesión de células epiteliales viscerales y esclerosis glomerular en un porcentaje reducido de glomérulos, además se encontró fibrosis tubulointersticial e hipertrofia arteriolar leve.
3. La presencia de alteraciones histológicas incipientes no son detectadas por protocolos usuales pero son frecuentes en donadores renales.
4. La mayor prevalencia de alteraciones histológicas en donadores relacionados sugiere la presencia de factores genéticos, ambientales comunes al donador y receptor.
5. Los donadores seguidos a 3 años con índice histológico global elevado presentan presión arterial alta, elevación de creatinina sérica con cambios que implican la disminución en el número de nefronas funcionales y en consecuencia mayor riesgo de progresión después de la uninefrectomía.
6. El impacto de las alteraciones histológicas en la evolución de la función renal de donador y receptor renal requiere más estudios en seguimiento a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Felipe C, Oppenheimer F, Plaza J. Trasplante renal de vivo: una opción terapéutica real. Revista Española de Nefrología 4 (1): 1-34, 2000.
2. Plaza J. Trasplante renal de donante vivo. Revista Española de Nefrología 21 (4): 97-100, 2001.
3. Cohen J, Harrington J, Expanding the kidney donor pool: Ethical and medical considerations. Kidney international 58: 1820-1836, 2000.
4. Fehrman-Ekholm I, Elinder C, Stenbeck M, Tyden G, Groth C: Kidney donors live longer. Transplantation 64: 976-978, 1997.
5. Terasaki P, Cecka J M, Takemoto S. High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. The New England Journal of Medicine (333): 333-336, 1995.
6. Gjertson D, Cecka J M. Living unrelated donor kidney transplantation. Kidney international 58: 491-499, 2000.
7. Johnson E, Najarian J, Matas A. Living kidney donation: donor risks and quality of life. Clinical Transplant: 231-240, 1997.
8. Steiner RW, Gert B. Ethical selection of living kidney donors. Am J Kidney Dis 36 (4): 677-686, 2000.
9. Gabolde M, Herve C, Moulin AM. Evaluation, selection, and follow up of live kidney donors: a review of current practice in French renal transplant centers. Nephrol Dial Transplant 16(10): 2048-2052, 2001.
10. Johnson E, Anderson J, Jakobs C, Suh G, Humar A. Long-term follow-up living kidney donors: quality of life after donation. Transplantation 67 (5): 717-721, 1999.
11. Asolati M, Matas A J. Risks versus benefits of living kidney donation. Current opinion in organ Transplantation 8 (2): 155-159, 2003.

12. Matas A, Bartlet S, Leichtman A, Delmonico F. Morbidity and mortality after living kidney donation, 1999-2001: Survey of United States Transplant Centers. *American Journal of Transplantation* 3 (7): 830-834, 2003.
13. Johnson EM, Remucal MJ, Gillingham KJ, Dahms RA, Najarian JS, Matas AJ. Complications and risks of living donor nephrectomy. *Transplantation* 64(8): 1124-1128, 1997.
14. Shaffer D, Sahyoun A I, Madras P N. Two hundred one consecutive living-donor nephrectomies. *Arch Surg* 133(11): 1253-1254, 1998.
15. Dunn J F, Nylander W A, Richie R E, Johnson H K. Living related Kidney donors. A 14-year experience. *Ann Surg* 203 (6): 637-643, 1986.
16. Pesavento T, Henry ML, Falkenhain ME, Cosio FG, Bumgardner GL, Elkhammas EA, Pelletier RP, Ferguson R. Obese living kidney donors: short-term results and possible implications. *Transplantation* 68 (10): 1491-1496, 1999.
17. Kuo P C, Plotkin J S, Stevens S, Cribbs A, Johnson L B. Outcomes of laparoscopic donor nephrectomy in obese patients. *Transplantation* 69 (1): 180-182, 2000.
18. Doublet J, Belair G. Retroperitoneal laparoscopic nephrectomy is safe and effective in obese patients: a comparative study of 55 procedures. *Urology* 56 (1): 63-66, 2000.
19. Dindo D, Muller M K, Weber M, Clavien P A. Obesity in general elective surgery. *Lancet* 361 (9374): 2032-2035, 2003.
20. Hartmann A, Fauchald, Westlie L, Brekke I B, Holdass H. The risk of living kidney donation. *Nephrol Dial Transplant* 18: 871-873, 2003.
21. Papalois V E, Matas A. Long-term follow-up of living kidney donors. *Current Opinion in Organ Transplantation* 5 (4): 319-323, 2000.
22. Vincenti F, Amend W, Salvatierra O. Long-term renal function in kidney donors. *Transplantation* 36 (6): 626-629, 1983.
23. Argiles A Mourad G, Basset N, Demaille JG. Acute adaptative changes to unilateral nephrectomy in humans. *Kidney Int* 32 (5): 714-720, 1987.

24. Najarian J S, Chavers B M, McHugh L G, Matas A J: 20 years or more follow-up of living kidney donors. *Lancet* 340 (8823): 807-810, 1992.
25. Saran R, Marshall S, Madsen R, Keavey P. Long-term follow-up of kidney donors: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 12 (8): 1615-1621, 1997.
26. Talseth T, Fauchald P, Skrede S, Djoseland O, Berg K J, Stenstrom J, Heilo A, Brodwall E K, Flatmark A: Long-term blood pressure and renal function in kidney donors. *Kidney Int* 29: 1072-1076, 1986.
27. Fehrman-Ekholm I, Duner F, Brink B, Tyden G. No evidence of accelerated loss of kidney function in living kidney donors: results from a cross-sectional follow-up. *Transplantation* 72 (3): 444-449, 2001.
28. Goldfarb D, Matin S, Braun W, Schreiber M, Novick A. Renal outcome 25 years after donor nephrectomy. *The journal of urology* 166: 2043-2047, 2001.
29. Kasiske B, Ma J, Luois T, Swan S. Long-term effects of reduced renal mass in humans. *Kidney Int* 48: 814-819, 1995.
30. Toronyi E, Alföldy F, Jaray J, Rempert A, Hidvegi M, Dabasi G. Evaluation of the state of health of living related kidney transplantation donors. *Transplantation Int* 11 (1): S57-59, 1998.
31. Haberal M, Karkayali H, Moray G, Demirag A. Long-term follow-up of 102 living kidney donors. *Clinical Nephrology* 50 (4): 232-235, 1998.
32. Eberhard O, Kliem V, Offner G, Oldhafer K. Assessment of Long-term risks for living related kidney donors by 24-h blood pressure monitoring and testing for microalbuminuria. *Clinical Transplant* 11: 415-419, 1997.
33. Hakim RM, Goldszer RC, Brenner BM: Hypertension and proteinuria: Long-term sequelae of uniphrectomy in humans. *Kidney Int* 25: 930-936, 1984.
34. Narkun-Burgess D, Nolan C, Norman J, Page W, Miller P: Forty five year follow-up after nephrectomy. *Kidney Int* 43: 1110-1115, 1993.

35. Guidi E, Cozzi M, Minetti E, Civati G, Busnach G. Effect of familial hypertension on glomerular homodynamic and tubulo-glomerular feedback after uninephrectomy. *American Journal Hypertension* 14 (2): 121-128, 2001.
36. Mimran A, Mourad G, Ribstein J. Early and renal responses to nephrectomy in normotensive kidney donors. *Nephrol Dial Trans* 8 (5): 448-453, 1993.
37. Ohishi A, Suzuki H, Marumo K. Status of patients who underwent uninephrectomy in adulthood more than 20 years ago. *Am J of Kidney Dis* 26 (6): 889-897, 1995.
38. Steckler R, Riehle R A, Vaughan D. Hyperfiltration- induced renal injury in normal man: myth or reality. *Journal Urology* 144: 1323-1327, 1990.
39. Higashihara E, Horie S, Takeuchi T, Nutahara K, Aso Y: Long-term consequence of nephrectomy. *Journal Urology* 143: 239-243. 1990,
40. Lent V, harth J. Nephropathy in remnant kidneys: pathological proteinuria after unilateral nephrectomy. *Journal Urology* 152: 312-316, 1994.
41. Rodriguez S G, Siga E S, Bogado C, Martin R S, Rozenberg M, Arrizurieta E E: Lack of increase in post-exercise albuminuria in kidney donors. *Transplantation* 46: 466-468,1988.
42. Novick AC, Gephardt C, Guz B, Steinmuller D, Tubbs RR: Long-term follow-up after partial remanent kidney. *New England Journal Medicine* 325: 1058-1062, 1991.
43. Praga M, Rodríguez P. Nefropatía por Hiperfiltración. *Foro de la sociedad española de nefrología. Revista Española de Nefrología* 20 (4), 2000.
44. Kumar A, Verma B, Srivastava A, Sharma R K. Long-term follow up of elderly donors in live related renal transplant program. *The Journal urology* 163: 1654-1658, 2000.
45. Joles J A, Goor H, Braam B, Willekes-Koolschijn N, Koomans H A. Proteinuria, lipoproteins and renal apolipoprotein deposits in uninephrectomized female analbuminemic rats. *Kidney Int* 47: 442-453, 1995.
46. Mark A L, Correia M, Morgan D A; Shaffer R A. Obesity-induced hypertension. *Hypertension* 33: 537-541, 1999.

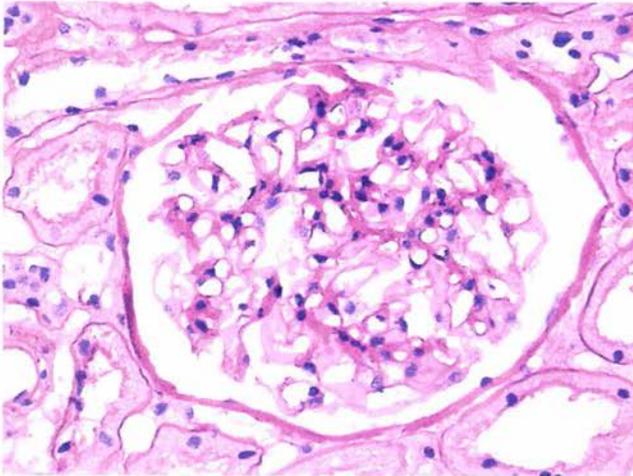
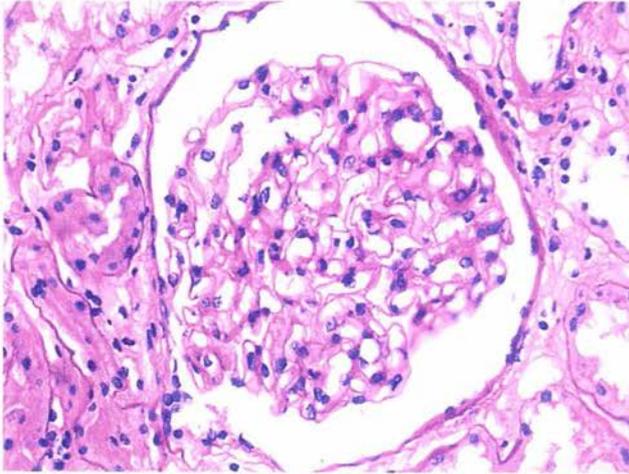
47. Verani R: Obesity- associated focal segmental glomerulosclerosis: Pathologic features of the relation ship with cardiomegaly and hiperlipidemia. *Am J Kidney Dis* 20: 629-634, 1992.
48. Megumi Aizawa-Abe, Yoshihiro Ogawa, Hroaki Masuzaki, Ken Ebihara, Noriko Satoh. Pathophysiological role of leptin in obesity- related hypertension. *Journal Clinical Invest* 105 (9):1243-1252, 2000.
49. Stenvinkel P. Leptin and blood pressure—Is there a link?. *Nephrol Dial Transplant* 15:1115-1117, 2000.
50. Rangon G, Wong Y, Tai Y, Harris D. Inhibition of nuclear factor KB activation reduces injury in proteinuric rats. *Kidney Int* 56: 118-134, 1999
51. Novic A; Gephardt C, Guz B. Long- term follow up after partial remnant an kidney. *New England Journal Medicine* 325: 1058-1062, 1991.
52. Foster M, Grannum R, Harrington J. Prolonged survival with a remnant kidney. *Am J of Kidney Dis* 27 (3): 261-265, 1991.
53. Smith S, Laprad P, Grantham J. Long-term effect of uniniphrectomy on creatinine concentration and arterial blood pressure. *Am J of kidney Dis* 6 (3): 143-148, 1985.
54. Fotino Serban. The solitary kidney: A model of chronic hyperfiltration in humans. *Am J of kidney Dis* 13(2): 88-98,1989.
55. Kasiske B, Bia M. The evaluation and selection of living kidney donors. *Am J kidney Dis* 26 (2): 387-389, 1995.
56. Kasiske B, Ramos E, Gaston R, Murphy K. The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. *Am J Kidney Dis* 6 (1): 1-34, 1995.
57. Sund S, Reisaeter A V, Scott H, Fauchald P, Bentdal O, Sodal G. Morphological studies of baseline needle from living donors kidneys: light microscopic, immunohistochemical and ultrastructural findings. *APMIS* 196: 1017-1034, 1998.
58. Cosyns J P, Malaise J, Hanique G, Mourad M, Baldi A. Lesions of donor kidneys: nature, incidence and influence on graft function. *Transplant Int* 11: 22-27, 1998

59. Curschellas E, Landmann J, Doring M, Huser B, Kyo M. Morphological findings in "zero-hours" biopsies of renal transplant. *Clinic Nephrol* 36: 215-222, 1991.
60. Nyberg G, Hedman L, Blohme I, Svalander C. Morphologic findings in baseline kidneys biopsies from living related donors. *Transplant Proc* 24: 235, 1992
61. Vazquez Martul E, Veiga A. Biopsia de donantes renales subóptimos. Importancia de una correcta valoración. *Revista Española de Nefrología* 22 (1): 1-3, 2002.
62. Mitterbauer C, Schwarz C, Steininger R, et al. Impaired tubulointerstitial expression of endothelin-1 and nitric oxide isoforms in donor kidney biopsies with postischemic acute renal failure. *Transplantation* 76 (4): 715-720, 2003.
63. Calle E, Thun MJ et al. Body mass index and mortality in prospective cohort of US adults. *New England Journal of Medicine* 341: 1097-1105,1999.
64. Dubois D, et al. *Arch Intern Med* 17: 863, 1916.
65. Bia M j, Ramos E L, Danovitch G M, et al. Evaluation of living renal donors: the current practice of US transplant centers. *Transplantation* 60: 322-327, 1995.
66. Bertolatus J A, Goddard L. Evaluation of renal function in potential living kidney donors. *Transplantation* 71: 256-260, 2001.
67. Slack TK, Wilson DM. Normal renal function: CIN and CPAH in healthy donors before and after nephrectomy. *Mayo clinic Proc* 51: 296-300,1976.
68. Gonwa T, Atkins C, Zhang Y, White M. Glomerular filtration rates in persons evaluated as living-related donors. Are our standards too high?. *Transplantation* 55 (5): 983-985, 1993.
69. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease: Evaluation classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 39 (2): S1-S246,2002.
70. Cockcroft D W, Gault M H. Prediction of creatinina clearance from serum creatinina. *Nephron* 16: 31-41, 1976.

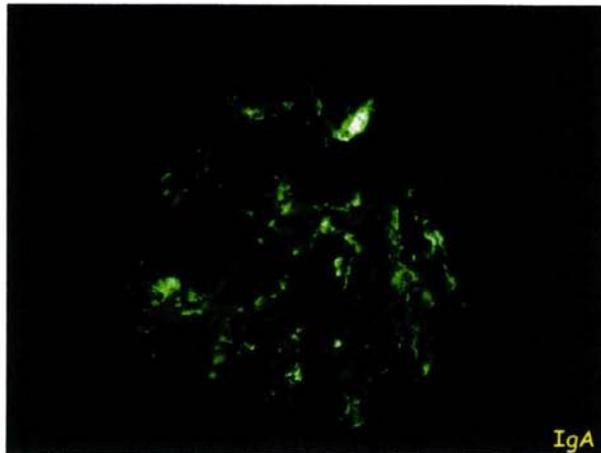
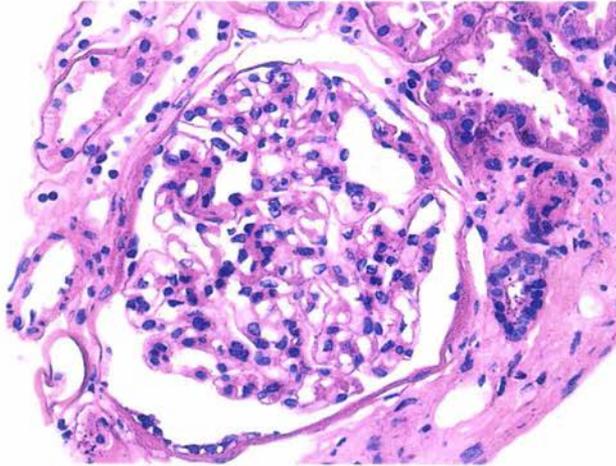
71. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Roth D. for the Modification of Diet in renal Disease study Group: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinina: A new prediction equation. *Ann Intern Med* 130: 461-470, 1999.
72. Levey A S, Greene T, Kusek J W, Beck G J: A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinina. *J Am Soc Nephrol* 11: 155, 2000.
73. Rule A, Gussak H, Cosio FG, Larson TS. Measured and estimated GFR in healthy potential kidney donors. *Am J of Kidney Dis* 43 (1): 112-119, 2004.
74. Zimmerman D, Donnelly S, Miller J, Stewart D, Albert S. Gender disparity in living renal transplant donation. *Am J Kidney Dis* 36 (3): 534-540, 2000.
75. Gabolde M, Herve C, Moulin A M. Evaluation, selection, and follow up of live kidney donors: a review current practice in French renal transplant centers. *Nephrol Dial Transp* 16 (10): 2048-2052, 2001.
76. Brown WW, Davis BB, Malone JD, Domoto DT. Aging and the kidney. *Arch Intern Med* 1986, 146:1790-1795.
77. Coresh J, Astor B, Mc Quillan G, Levey A S. Calibration and random variation of the serum creatinina assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 39 (5): 920-929,2002.
78. Lindeman R, Tobin J D, Shock N W. Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. *Kidney Int* 26: 861-868, 1984.

IMÁGENES HISTOLÓGICAS

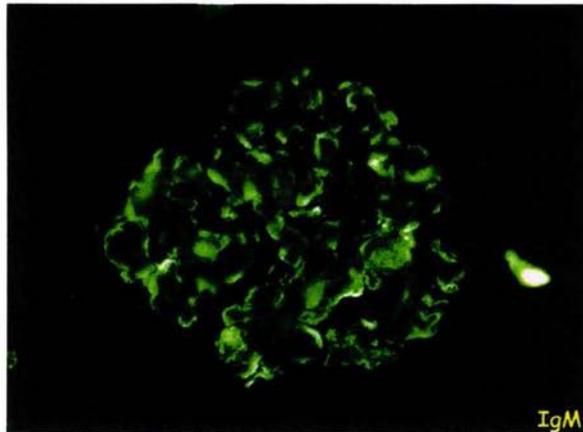
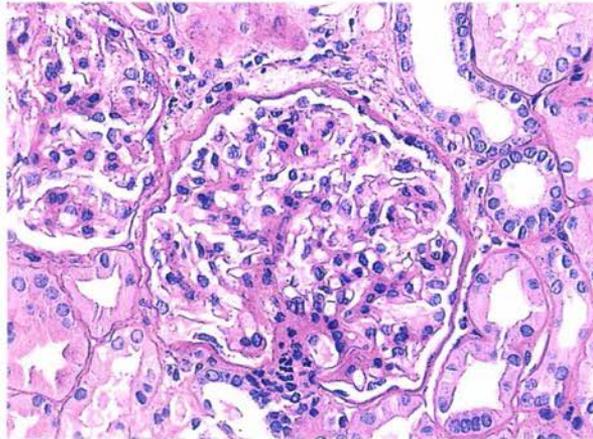
Glomérulo normal: en cada fotomicrografía se observa un glomérulo con asas capilares abiertas y membranas basales finas y delicadas. El mesangio muestra menos de tres células por asa capilar. (400x, tinción PAS)



Nefropatía por Ig A: el glomérulo presenta expansión mesangial secundaria al aumento en el número de células y matriz. El estudio de inmunofluorescencia directa contra Ig A muestra depósitos de Ig A en el mesangio en los sitios de hipercelularidad. (400x, tinción PAS e inmunofluorescencia contra Ig A)

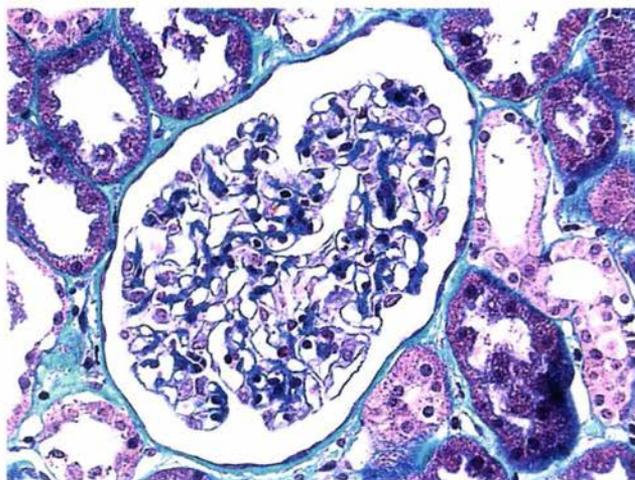


Proliferación Mesangial: se observan dos glomérulos que presentan expansión mesangial secundaria al aumento en el número de células. Las arteriolas presentan engrosamiento de la capa muscular. El estudio de inmunofluorescencia directa mostró positividad para Ig M en el mesangio. (400x, tinción PAS e inmunofluorescencia contra Ig M)

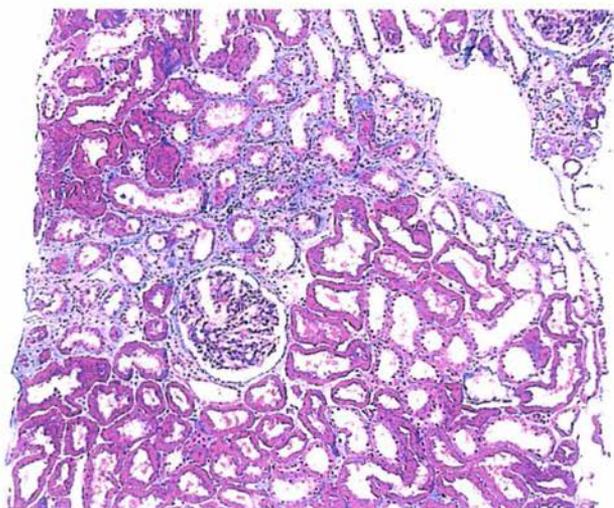


La fibrosis intersticial se evaluó en base al porcentaje de tejido colágeno marcado con la tinción de Mallory.

Fibrosis Intersticial grado I (400x, tinción de Mallory)

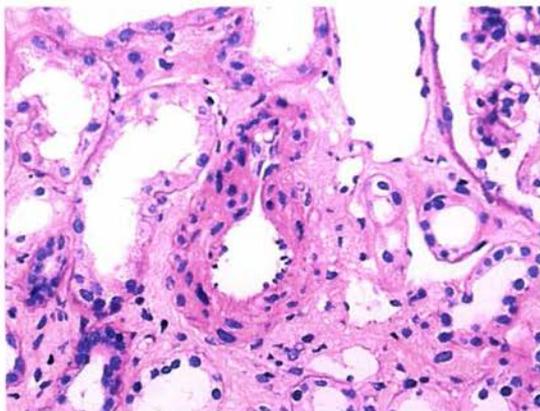


Fibrosis Intersticial grado II (100x, tinción de Masson)



LESIÓN ARTERIOLAR

En la figura A se observa una arteriola intersticial con hipertrofia de la capa muscular. (250 x, tinción de PAS)



En la figura B se observa una arteriola preglomerular con engrosamiento e insudación de material hialino en la íntima y la media. El glomérulo presenta retracción del ovillo glomerular con plegamiento de membranas basales.(400 x, tinción de PAS)

