



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS

**Evaluación e impacto a corto plazo de la reserva renal funcional
en donadores renales con criterios extendidos vs donadores sanos**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:
JESÚS DANIEL LIMA LUCERO

TUTOR PRINCIPAL:
LUCÍA MONSERRAT PÉREZ NAVARRO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:
RAFAEL VALDEZ ORTIZ
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"
MARA MEDEIROS DOMINGO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, ENERO 2023



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.

DEDICATORIAS

A mis padres y hermano cuyo ejemplo y apoyo incondicional durante estos años ha sido el pilar de este camino.

A mis maestros por su ejemplo y guía.

ABREVIATURAS

ERC: enfermedad renal crónica.

ERCT: Enfermedad renal crónica terminal.

TFG: Tasa de filtrado glomerular.

RRF: Reserva renal funcional.

TFGe: Tasa de filtrado glomerular estimada.

VIRRI: Variación del índice de resistencia renal intraparenquimatosa.

IRRI: Índice resistivo renal intraparenquimatoso.

uCr: Creatinina urinaria.

sCr: Creatinina sérica.

CrCl: Aclaramiento de creatinina

PIA: Presión intra-abdominal

Contenido

RESUMEN ESTRUCTURADO	5
1.- Antecedentes	6
2.- Planteamiento del problema	13
3. Justificación	14
4. Pregunta de investigación	15
5.- Objetivos	16
6. Hipótesis	17
7. Metodología	18
8. Criterios de selección	21
9. Definición de variables	22
10. Procedimiento	24
11. Cronograma de actividades	26
12. Análisis estadístico	27
13. Aspectos éticos y de bioseguridad	28
14.- Organización	29
15.-Resultados	30
17. Conclusiones	48
18- Anexos	49
19.- Bibliografía	50

RESUMEN ESTRUCTURADO

TÍTULO: EVALUACIÓN E IMPACTO A CORTO PLAZO DE LA RESERVA RENAL FUNCIONAL EN DONADORES RENALES CON CRITERIOS EXTENDIDOS VS DONADORES SANOS

Objetivos: Evaluación de la reserva renal funcional en potenciales donadores renales con criterios extendidos y donadores sanos, evaluado mediante una prueba de variación del índice resistivo renal intraparenquimatoso y una prueba de administración de una carga de proteínas por vía oral.

Material y métodos: Estudio multicéntrico, observacional, transversal, prolectivo, analítico, realizado en el “Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán” y Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, durante el periodo de marzo 2022 - diciembre 2022

Resultados: Se incluyeron 33 potenciales donadores renales vivos. Se excluyó 1 por información incompleta. La edad media de la población de estudio fue de 43 años, el 53% (17) del sexo femenino; la media de índice masa corporal (IMC) fue de 26.6 kg/cm². Se realizó prueba de reserva renal funcional mediante la variación del índice resistivo renal intraparenquimatoso en 32 pacientes, el delta de cambio en la media de variación del índice resistivo renal intraparenquimatoso posterior a la prueba fue de 0.04±0.02, sin que fuera posible estimar la reserva renal por este método. La media de la reserva renal funcional por prueba de administración de carga de proteínas por vía oral fue 46.8±439 ml/min/1.73m²; el 84% (n=27) de los pacientes presentaban ≥1 criterio extendido: El 12% (n=4) era obesos, 59% (n=19) presentó sobrepeso, 28% (n=9) hipercolesterolemia, 34% (n=11) hiper-trigliceridemia, 21% (n=7) cLDL elevado, 28% (n=9) cHDL bajo, 6%(n=2) hiperuricemia. Se identificó una correlación baja entre el IMC y la reserva renal funcional ($r= 0.2$, $p=0.5$), se observó menor RRF en personas obesas vs IMC adecuado (58ml/min vs 24 ml/min) ($p= 0.4$), así como en mayores de 55 años (49 ml/min vs 33ml/min) ($p= 0.4$), aunque sin significancia estadística. La presencia de dislipidemia e hiperuricemia no se correlacionaron con la reserva renal.

Conclusiones: Nuestros hallazgos muestran una tendencia a que los donadores con criterios extendidos presentan menor RRF en comparación a sujetos sin estas comorbilidades, por lo que es necesario considerar el costo beneficio de la inclusión de donadores con criterios extendidos y el impacto que la presencia de estos puede tener a largo plazo en los donadores.

1.- Antecedentes

La enfermedad renal crónica (ERC)

La enfermedad renal crónica terminal (ERCT) es una enfermedad multifactorial, caracterizada por el deterioro progresivo e irreversible de la función renal⁽¹⁾; lo que la ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial cuya prevalencia continua incrementando.^(2,3)

Entre las principales causas del incremento en la prevalencia de ERC se encuentra la creciente prevalencia de enfermedades crónico no transmisibles y el envejecimiento de la población.⁽⁴⁾ A nivel mundial la información sobre incidencia y prevalencia de ERC es muy variada, ya que muchos de los datos provienen de estudios de cohorte, los cuales analizan poblaciones heterogéneas con diferentes métodos para estimar la tasa de filtrado glomerular(TFG) y medir proteinuria, parámetros que se utilizan para evaluar la función renal.⁽⁵⁾

Las causas de ERC varían según la región geográfica; en este sentido la etnia y nivel socioeconómico son factores que también influyen en la incidencia, prevalencia y progresión de la ERC, esto probablemente debido a su influencia en la desigualdad al acceso a los servicios de salud y tratamiento de comorbilidades; los cuales son factores que participan en la progresión de la ERC, ⁽⁶⁾ estudios previos han identificado que las personas en el cuartil más bajo de nivel socioeconómico presentan un 60% más riesgo de progresión a ERCT, que quienes están en el cuartil más alto.⁽⁷⁾

Por otra parte enfermedades crónico no transmisibles como la diabetes mellitus y la hipertensión arterial sistémica lideran las causas de ERC, independientemente de que se trate de países de altos, medios o bajos ingresos;⁽⁵⁾ basta con mencionar que la diabetes mellitus es la causa del 30% a 50% de los casos de ERC, y afecta a 285 millones de personas alrededor del mundo.⁽⁸⁾

En el año 2017 en México se reportaba una prevalencia de ERC de 12.2% ocasionando 51.4 muertes por cada 100 mil habitantes; estimándose que 6.2 millones de personas tienen ERC, muchos de ellos sin diagnóstico y tratamiento, lo cual favorece su progresión a etapas terminales.⁽⁸⁾

En México como en el resto del mundo los pacientes con ERC que progresan a etapas terminales tienen entre sus opciones de tratamiento la diálisis hospitalaria (diálisis peritoneal intermitente y hemodiálisis), la diálisis peritoneal continua ambulatoria o automatizada y el trasplante renal. Existe una gran disparidad en el acceso a servicios de salud, incluido terapias de reemplazo renal,⁽⁹⁾ en este sentido se estima que aproximadamente un 70% de los pacientes con ERCT a nivel mundial se encuentran en terapia de reemplazo renal con hemodiálisis,⁽¹⁰⁾ a pesar de que es una modalidad de terapia de sustitución de la función renal que es reportada como más costosa al ser comparada con la diálisis peritoneal y el trasplante renal.^(2,10)

El trasplante renal

El trasplante renal ha mostrado ser la terapia de sustitución de la función renal más costo efectiva⁽²⁾; pero debido a muchos factores, no todos los pacientes pueden acceder a un trasplante renal. Se ha reportado que el trasplante renal ha mostrado mejorar la calidad de vida y las complicaciones propias de la enfermedad renal crónica.⁽⁷⁾ En México entre 2007 y 2019, se realizaron 35,107 trasplantes renales, de los cuales 25,423 (72,7%) trasplantes fueron de donantes vivos y 9508 (27,2%) de donantes fallecidos; 3092 (8,9%) se originaron en donantes vivos no emparentados.⁽¹⁰⁾

Durante este periodo el número de trasplantes anuales incrementó un 42.7%, es decir de 2079 trasplantes en 2007 a 2968 trasplantes en 2019. La tasa anual de trasplantes por millón de habitantes (pmp) aumentó gradualmente de 18,9 pmp en 2007 a 23,3 pmp en 2019. El incremento fue impulsado principalmente por el aumento en la tasa de trasplantes de donador fallecido y la tasa de trasplantes de donador vivo no relacionado. Las mayores tasas de trasplantes se reportaron en los estados de Aguascalientes (84.5 pmp), Ciudad de México (82,9 pmp), Jalisco (62,3 pmp) y Coahuila (43,6 pmp). A pesar del importante incremento del número de trasplantes en los últimos años al 31 de diciembre de 2019, la lista de espera acumulada de trasplante de riñón tenía 17.081 candidatos, de los cuales 16.487 de los pacientes estaban incluidos en la lista de espera de donantes fallecidos entre 2007 y 2019.⁽³⁾

Riesgos de la donación renal

Es importante conocer y comprender el riesgo de la donación renal en toda su extensión, si bien estudios iniciales mostraban que los donantes vivos presentaban una supervivencia y un riesgo de ERCT similar a la población general;⁽¹³⁾ estudios posteriores mostraron que los donadores tienen un mayor riesgo de ERCT en un seguimiento promedio de 7,6 años; aunque la magnitud del aumento del riesgo absoluto es pequeña.⁽¹⁴⁾

Después de la nefrectomía la TFG en el riñón restante aumenta de un 60 a 70% del valor pre-donación, en gran parte debido a un incremento sustancial en el flujo sanguíneo renal,⁽¹⁵⁾ manteniéndose la función renal del donante durante varios años, a pesar de que la hipertensión y la proteinuria son comunes entre estos, pero no parecen afectar negativamente la función renal a largo plazo.^(15,16)

Donadores renales con criterios extendidos

Ante el incremento de la prevalencia de ERCT y el número limitado de órganos disponibles para un trasplante renal; cada vez se incluyen más donadores con criterios extendidos, entendidos como aquellos donadores con leves alteraciones metabólicas como sobrepeso, obesidad, edad avanzada, dislipidemia e hiperuricemia quienes si bien no son completamente sanos, presentan adecuada función renal.^(16,17)

Posterior a la nefrectomía, un único riñón incrementa su función adaptativa en aproximadamente un 35%.⁽¹⁸⁾ Se ha demostrado que la pérdida de masa de nefronas induce hiper-filtración que puede conducir a hipertensión glomerular que ocasiona nefroesclerosis progresiva y ERC.⁽¹⁶⁾

Una mayor pérdida de la capacidad de reserva renal en estos subgrupos de pacientes después de la donación, particularmente en donantes obesos y adultos mayores, plantea dudas sobre las limitaciones de la respuesta adaptativa renal y sugiere precaución en la generalización de los resultados de estos estudios; sobre todo en donantes marginales que no se encuentran adecuadamente representados en estudios previos.⁽¹⁵⁾

Los recientes hallazgos de incremento de riesgo de deterioro de la función renal en algunos subgrupos de donadores han ocasionado la búsqueda de mejores formas de estratificación al donador; Una de estas es la estimación de la reserva renal funcional (RRF), cuya determinación podría ayudar a valorar el riesgo de progresión a ERC.⁽¹⁶⁾

La reserva renal funcional

La decisión de considerar una adecuada función renal en el donador depende de varios parámetros como la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe), características de la recolección de orina de 24 horas y estudios de imagen que muestren una morfología renal normal.⁽¹⁹⁾ No existe un método ideal para determinar la función renal, ya que existen múltiples factores como la ingesta de proteínas, la masa muscular, la actividad física, la edad y el sexo que la podrían modificar.⁽¹⁸⁾ Los métodos que se consideran como estándar de oro para medición de la TFG como radioisótopos o inulina, tienen importantes limitaciones como su disponibilidad, alto costo, además de que no brindan información de la reserva renal.⁽¹⁷⁾ Esto ha hecho que en la práctica clínica se estime la TFG mediante fórmulas, siendo actualmente la más utilizada y validada la formula *chronic kidney disease epidemiology 2021* (CKD-EPI 2021).⁽²⁰⁾

Todos los donadores son generalmente tamizados antes de la donación; estudios clínicos de rutina se realizan previo a la procuración del órgano, pese a que no se ha encontrado que sean predictores robustos de riesgo a largo plazo en ciertas poblaciones y subgrupos de donadores.⁽¹⁵⁾ La capacidad renal de incrementar la TFGe en respuesta a una alta demanda funcional es conocido como RRF.^(16,21)

Actualmente no existe un método ideal para evaluar la RRF frente a un estímulo de estrés.^(21,22) Una prueba ideal debería ser robusta, fácil de realizar y de bajo costo; además de ser de fácil implementación en la práctica clínica diaria. Una de las mediciones de la RRF habitualmente es realizada mediante la inducción con una carga de aminoácidos por vía oral o infusión de dopamina con un incremento esperado de aproximadamente un 20 – 30% de la TFGe.^(23,24)

El incremento fisiológico de la TFG después de la carga de proteínas ha sido ampliamente descrito como uno de los métodos de elección para evaluar la RRF frente a un estímulo de estrés, presentando el pico de TFG habitualmente a los 90 minutos posterior a la carga de proteínas;⁽¹⁸⁾ El incremento de la TFG se debe a la vasodilatación de arteriola aferente, mediadores hormonales, y señales contracorriente en los túbulos renales.^(12,21)

La prueba de carga oral de proteínas puede resultar complicada o poco útil en la práctica clínica diaria, debido a que el paciente debe ingerir una carga oral de proteínas de al menos 1.2 g/kg⁽²¹⁾ y se debe realizar las recolecciones de orina de 1 hora con mediciones secuenciales de creatinina urinaria y creatinina sérica para poder estimar la RRF. Cantidades mayores de proteínas (Ej. 2g/kg) administradas por vía oral no han mostrado diferencias en la estimulación de la TFG.⁽²⁵⁾ Además de ser necesario que el paciente se encuentre en ayuno, adecuadamente hidratado y con una dieta habitual normoproteica.^(17,26) Por esta razón la búsqueda de enfoques más rápidos y económicos para medir la RRF ha sido fuertemente recomendada en la literatura.^(17,25)

En este contexto se ha propuesto la evaluación mediante ultrasonido doppler de la variación del índice de resistencia renal intraparenquimatosa (VIRRI) como prueba segura, reproducible, económica y fácil de realizar.^(27,28)

El ultrasonido Doppler permite la investigación y monitoreo no invasivo de la perfusión de múltiples órganos, incluido el riñón; siendo una herramienta ampliamente utilizada, rápida, y reproducible de medir el flujo renal. El índice de pulsatilidad y el índice de resistencia provee información sobre la impedancia arterial. Además, el índice de pulsatilidad y el índice de resistencia son mediciones indirectas pero sensibles de la vasoconstricción renal.⁽²⁹⁾

La medición de los índices de resistencia intraparenquimatosa proporciona un parámetro indirecto y cuantitativo de la rigidez y remodelación eutrófica o distrófica de la microvasculatura intrarrenal.^(27,30) Estos parámetros difieren según la edad, la enfermedad diabética e hipertensiva, la enfermedad glomerular renal crónica y la nefropatía intersticial, vascular y obstructiva. El índice resistivo descrito por Pourcelot es la relación de la diferencia entre la velocidad sistólica máxima y la velocidad diastólica final dividida entre la velocidad sistólica

máxima. El valor de índice de pulsatibilidad se calcula dividiendo la diferencia entre la velocidad sistólica máxima y la velocidad tele diastólica entre la velocidad media.⁽²⁹⁾ Ambos índices reflejan la resistencia de los tejidos al flujo sanguíneo en el lecho vascular inducida por cambios en la presión hidrostática, presión osmótica coloide, infiltración celular, edema intersticial daño o destrucción capilar glomerular capilar. El valor normal en el adulto es de 0.70 para el índice resistivo y 1.20 para índice pulsatibilidad y se pueden emplear en la evaluación de la reserva funcional renal, esta prueba ha sido validada en sujetos sanos.^(27,28,30)

Evaluación de la reserva renal funcional mediante USG doppler renal utilizando la prueba de variación del índice resistivo renal intraparenquimatoso (VIRRI)

La medición de la VIRRI, se ha descrito como una forma indirecta, no invasiva de medir la reserva renal funcional.⁽²⁷⁾ El incremento de la presión abdominal con colocación de bolsas de líquido sobre al abdomen(10% del peso corporal) genera un mecanismo a través de la compresión de los vasos renales disminuyendo el flujo sanguíneo renal; posteriormente activa un mecanismo auto regulatorio el cual puede ser medido a través de la caída en el índice resistivo renal intraparenquimatoso (IRRI).⁽²⁸⁾ Una disminución IRRI de 0.05 se ha correlacionado con la reserva renal funcional mayor a 15ml/min en sujetos sanos con una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo de 100%, 95.4%, 71.4% y 100%, respectivamente.⁽²⁹⁾

La concordancia entre la variación del índice de resistencia renal intraparenquimatoso (VIRRI) y la presencia de reserva renal funcional en sujetos sanos podría tener importantes implicaciones clínicas. La prevención del deterioro agudo y/o a largo plazo de la función renal es esencial en situaciones específicas en las que los sujetos sanos son los que corren mayor riesgo de desarrollar disfunción renal como es el caso de la nefrectomía en el proceso de donación renal.^(28,30)

En este escenario extremadamente importante, una prueba VIRRI negativa puede evitar pruebas costosas, complejas y molestas para evaluar la reserva funcional renal. ^(27,29,31)

Conocer la reserva renal funcional permite orientar a la toma de decisiones sobre los potenciales donadores de riñón, como es la seguridad del donador, en particular la sobrevida de su función renal a largo plazo, lo cual es un punto clave en el trasplante renal de donadores vivos. Además, permite determinar el riesgo de lesión renal aguda después de la exposición a eventos de estrés como es la nefrectomía.⁽³²⁾

2.- Planteamiento del problema

El trasplante renal es la mejor opción de tratamiento para la ERCT. Confiere una mejor calidad de vida y mayor sobrevida comparado con la diálisis peritoneal y la hemodiálisis, además de ser la intervención más costo- efectiva a largo plazo.

Cada vez se incluyen más donadores vivos con criterios extendidos, es decir, pacientes hipertensos, con dislipidemia, hiperuricemia, obesos y donadores mayores que aceptan someterse a una nefrectomía para un proceso de donación. Se conoce que este subgrupo de población tendrá un mayor riesgo de progresión a enfermedad renal crónica respecto a los pacientes donadores renales vivos sanos. Actualmente no existe un método ideal para evaluar la reserva renal funcional, por lo que es necesario contar con herramientas robustas y accesibles para su implementación en la práctica clínica diaria y que nos permita estratificar de forma adecuada el riesgo en estos subgrupos de donadores.

3. Justificación

Habitualmente todos los donadores renales vivos son tamizados antes de la nefrectomía a través de estudios clínicos de rutina que nos permite estimar la tasa de filtrado glomerular antes de la procuración del órgano.

Sin embargo, se ha observado que estos estudios clínicos de rutina (creatinina sérica, proteinuria, etc.) no son adecuados predictores robustos para estimar riesgos a corto y largo plazo en ciertas poblaciones y subgrupos de donadores previo a la nefrectomía. Conocer la reserva renal funcional nos permitirá elegir de forma adecuada a los potenciales donadores de riñón y prevenir la presencia y progresión de la enfermedad renal crónica en este grupo de la población. Una forma de evaluar la reserva renal funcional de fácil implementación y bajo costo es la medición del índice de variación renal intraparenquimatoso mediante el ultrasonido Doppler pulsado. Evaluar la reserva renal en potenciales donadores renales vivos sanos y con criterios extendidos utilizando ultrasonido Doppler y la medición del índice de variación renal intraparenquimatoso permitiría conocer a los sujetos susceptibles a presentar deterioro de la función renal post nefrectomía.

4. Pregunta de investigación

¿Cuál es la reserva renal funcional en potenciales donadores renales vivos con criterios extendidos y donadores sanos, evaluado mediante el índice de variación resistivo renal intraparenquimatoso y la administración de una carga de proteínas por vía oral?

5.- Objetivos

a) OBJETIVO GENERAL

1. Evaluar la reserva renal funcional en potenciales donadores renales con criterios extendidos y donadores sanos, mediante una prueba de variación del índice resistivo renal intraparenquimatoso y una prueba de administración de una carga de proteínas por vía oral.

b) OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Determinar la reserva renal funcional en potenciales donadores renales vivos mediante la administración de una carga de proteínas (1.2g/kg) por vía oral.
- b) Determinar la reserva renal funcional en potenciales donadores renales vivos mediante la medición del índice de variación resistivo renal intraparenquimatoso posterior al incremento de la presión intra-abdominal
- c) Determinar la fuerza de asociación entre la reserva renal funcional de donadores renales y la tasa de filtrado glomerular estimado en potenciales donadores renales vivos.
- d) Determinar la fuerza de asociación entre la reserva renal funcional de donadores renales y los criterios extendidos (dislipidemia, hiperuricemia, sobrepeso, obesidad, edad mayor a 55 años, hiperuricemia).

6. Hipótesis

Si, la presencia de criterios extendidos (sobrepeso, obesidad, dislipidemia, hiperuricemia, edad mayor a 55 años) en los donadores renales tiene un impacto en la reserva renal funcional; **entonces**, al evaluar la reserva renal funcional mediante una prueba de carga oral de proteínas (1.2g/kg) y la prueba de variación del índice resistivo renal intraparenquimatoso en potenciales donadores sanos y con criterios extendido; se identificará al menos una variación en la tasa de filtrado glomerular estimada en promedio de 15 ml/min y una diferencia de índice de variación de resistencia intraparenquimatoso en promedio de 0.05 entre los grupos.

7. Metodología

Tipo y diseño de estudio

- Multicéntrico, observacional, transversal, prolectivo, analítico.

Población de estudio

La población objetivo fueron los potenciales donadores en protocolo de trasplante renal de donador vivo en el “Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán” y Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Lugar de realización

Se realizó en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Periodo de estudio

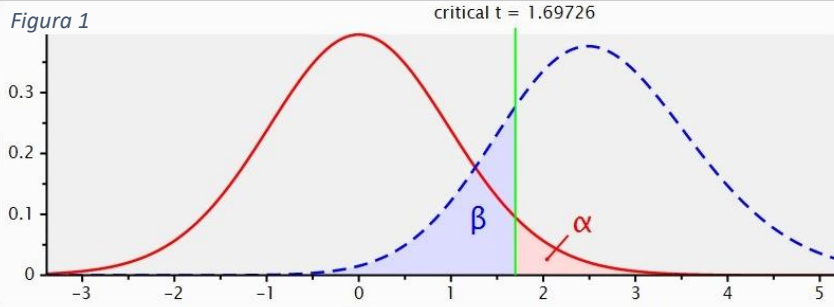
Marzo 2021- diciembre 2022

Tamaño de muestra

El cálculo del tamaño de la muestra se realizó mediante el paquete estadístico Gpower v3.1 empleando un test de la familia t para diferencia de dos medias independientes de las variables de interés, el tamaño del efecto se obtuvo con base a la bibliografía previamente publicada(27,33) que se presenta en la tabla 1:

Tabla 1. Referencia		Donadores Sanos	Donadores con criterios extendidos	Tamaño del efecto: D cohen
Rodriguez-Iturbe B, Herrera J, Garcia R. Response to acute protein load in kidney donors and in apparently normal postacute glomerulonephritis patients: evidence for glomerular hyperfiltration. Lancet. 1985;2:461– 464.	Tasa de filtrado glomerular (ml/min)	161.5±9.34	137.4±11.6	2.2
Samoni S, Villa G, De Rosa S, Neri M, Tofani L, Husain-Syed F, et al. The relationship between intra- parenchymal renal resistive index variation and renal functional reserve in healthy subjects. J Nephrol. 2021;34(2):403–9	Índice resistivo renal intraparenquimatoso	62±0.6	0.51±0.07	1.6
	Correlación:	0.33		

Pese a que para las variables de interés se identificaron tamaños del efecto mayor a 1, para nuestro estudio decidimos emplear un tamaño de efecto de 0.9 (d de Cohen), a una cola, error alfa de 0.05, poder del 80%, con lo que se obtuvieron 2 grupos de 16 pacientes. Figura 1.



Test family		Statistical test	
t tests		Means: Difference between two independent means (two groups)	
Type of power analysis			
A priori: Compute required sample size - given α , power, and effect size			
Input Parameters		Output Parameters	
Determine =>	Tail(s)	One	Noncentrality parameter δ
	Effect size d	0.9	Critical t
	α err prob	0.05	Df
	Power ($1-\beta$ err prob)	0.8	Sample size group 1
	Allocation ratio N2/N1	1	Sample size group 2
		Total sample size	32
		Actual power	0.8002866

8. Criterios de selección

Criterios de inclusión

- a) Edad mayor a 18 años.
- b) Sujetos en protocolo de trasplante renal (donador) en el “Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán” y Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”
- c) Estimación de la tasa de filtrado glomerular calculada utilizando la ecuación “CKD´-EPI 2021”, superior a 80 ml/min/1.73 m².

Criterios de exclusión

- a) Tratamiento crónico que pueda modificar el flujo sanguíneo renal y/o la tasa de filtrado glomerular (inhibidores de enzimas convertidoras de angiotensina, bloqueadores de receptores de angiotensina, betabloqueantes, bloqueadores de los canales de calcio, diuréticos.)
- b) Consumo de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en los 2 días previos a las pruebas.
- c) Evidencia por ultrasonido de alteraciones en la morfología renal, o estenosis de la arteria renal.

Criterios de eliminación

- a) Datos incompletos
- b) Pérdida de seguimiento

9. Definición de variables

VARIABLE/ CATEGORIA	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN
Reserva renal funcional	Dependiente	Capacidad de los riñones para aumentar la tasa de filtrado glomerular (TFG) en respuesta a ciertos estímulos bajo condiciones fisiológicas o patológicas.	Cuantitativa discreta	0 al 300
Presión arterial sistémica	Independiente	Fuerza de la sangre al empujar contra las paredes de las arterias. Medida a través de un tensiómetro en mmHg.	Cuantitativa discreta	0 a 200
Edad	Control	Tiempo transcurrido desde nacimiento hasta la fecha del estudio	Cuantitativa discreta	Años cumplidos
Sexo	Control	Característica genotípica del individuo relativas a su papel reproductivo.	Cualitativa nominal	Femenino Masculino
Sobrepeso	Independiente	Peso por encima de lo que se considera saludable, a menudo se mide mediante el índice de masa corporal (IMC); se considera > 25 y < a 30	Cuantitativa discreta	26 a 29
Obesidad	Independiente	Estado patológico que se caracteriza por un exceso o una acumulación excesiva y general de grasa en el cuerpo. Se mide mediante IMC definido como > 30.	Cuantitativa discreta	30 a 50

Hipercolesterolemia	Independiente	Elevación de colesterol total > 200mg/dl	Cuantitativa continua	0 al 500
Colesterol HDL	Independiente	Colesterol HDL < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres	Cuantitativa continua	0 al 500
Colesterol LDL	Independiente	Elevación de colesterol LDL >130mg/dl	Cuantitativa continua	0 al 500
Hiper-trigliceridemia	Independiente	Elevación de triglicéridos séricos > 150 mg/dl	Cuantitativa continua	0 al 500
Hiperuricemia	Independiente	Elevación del ácido úrico > 6 mg/dl.	Cuantitativa continua	0 al 500
Índice resistivo renal intraparenquimatoso	Dependiente	Medida indexada de la onda ultrasonográfica, que refleja la resistencia del flujo arterial originado por el lecho microvascular distal al sitio de la medición.	Cuantitativa continua	-1 a 1
Creatinina sérica	Independiente	Producto derivado del metabolismo de la creatina, libremente filtrada, no reabsorbida, rango depende del sexo, edad, raza, masa muscular, tipo dieta, fármacos; se estima en mujeres del 0.6 a 1.1mg/dl, en hombres del 0.8 al 1.3mg/dl	Cuantitativa continua	0 al 500

10. Procedimiento

Se incluyeron a pacientes potenciales donadores de riñón mayores de 18 años provenientes del servicio de Trasplante, que se encontraban en protocolo de donación.

Evaluación de la reserva renal funcional mediante USG doppler renal utilizando la prueba de variación del índice resistivo renal intraparenquimatoso (VIRRI):

Se estimó la reserva renal funcional mediante USG Doppler renal mediante el protocolo previamente validado por Samoni y colaboradores.(27,28)

La medición de índice resistivo renal (IRR) fue realizada por un médico adscrito al departamento de Radiología e Imagen utilizando una sonda convexa multifrecuencia y con una configuración de máquina adecuada. Dado que se ha encontrado una diferencia entre las mediciones de IRR automáticas y manuales decidimos utilizar cálculos de IRR manuales para todos los casos, de acuerdo con nuestra práctica clínica habitual. Los IRR se calcularon con la siguiente fórmula: $IRR = [(velocidad\ pico\ sistólica - velocidad\ tele\ diastólica) / velocidad\ pico\ sistólica]$, en la que se midieron la velocidad pico sistólica y la velocidad telediastólica en la misma onda. Los IRR se calcularon en tres arterias interlobulillares (superior, media e inferior) en cada riñón. Luego, se registró el valor promedio para cada riñón. Y posteriormente el promedio de ambos riñones. Se decidió medir todas las IRR en arterias interlobulillares en lugar de interlobulares o segmentarias para evaluar la vasculatura cercana al glomérulo.

La prueba VIRRI se realizó en todos los sujetos, en posición supina y después de un descanso de al menos 5 min. Se aplicó una bolsa de solución salina en la pared abdominal correspondiente al 10 % del peso corporal real del sujeto. Registramos el IRR en la arteria interlobulillar media cada minuto durante los 10 minutos de estrés abdominal mecánico para evaluar el cambio en el IRR relacionado con la compresión de las arterias y venas renales y la consiguiente

reducción del flujo sanguíneo. Se tomó como referencia el IRR más bajo alcanzado durante el estrés abdominal mecánico. La VIRRI se definió como la diferencia porcentual entre el IRR basal y el IRR de estrés.

Evaluación de la reserva renal funcional mediante la prueba de carga oral de proteínas

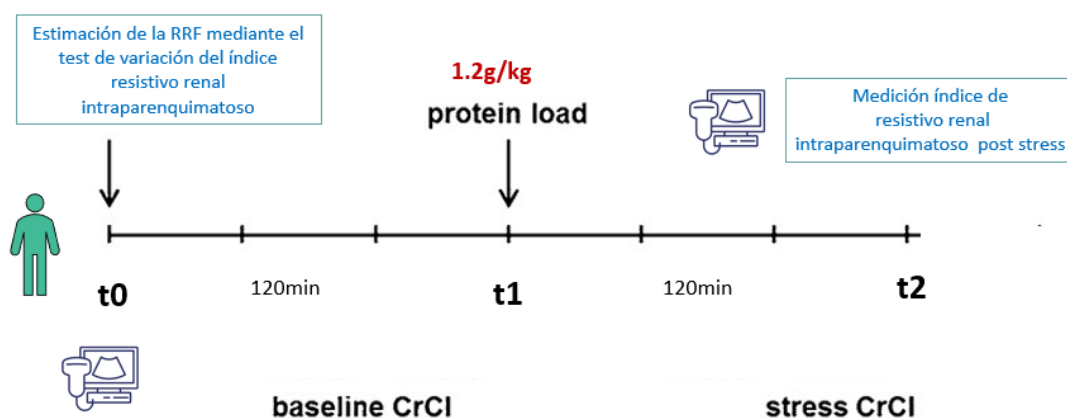
Todos los sujetos seguían una dieta estándar de proteína, con ayuno previo de al menos 12 horas. Recibieron hidratación inicial de 1000ml de agua, posteriormente 300ml/hora en un periodo de 2 horas. La RRF se midió mediante una prueba de carga oral de proteína (1.2 g de proteína/Kg de peso corporal) realizada con proteína aislada de suero de leche. La creatinina urinaria (uCr) y la creatinina sérica (sCr) se midieron por método enzimático (Unicel DxC 600).

El aclaramiento de creatinina (CrCl) se calculó y corrigió para área de superficie corporal (ASC) de la siguiente manera: $CrCl = uCr \text{ (mg/dL)}/sCr \text{ (mg/dL)} * \text{volumen urinario (mL)}/\text{tiempo(minuto)} * 1,73/BSA \text{ (m}^2\text{)}$. El tiempo de aclaramiento de creatinina utilizado fue de 120 minutos. Un CrCl de 2 h se evaluó después de la carga de proteínas. La diferencia entre el CrCl más alto obtenido después de la carga de proteínas y el basal se definió como RRF.

$$RRF = CrCl \text{ máx} - TFGe \text{ basal}$$

Figura 2:

PROCEDIMIENTO



- Hidratación inicial 20ml/kg o max 1000ml.
- Hidratación de mantenimiento 300ml/hora.

12. Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva, mediante el empleo de medias, desviaciones estándar, medianas y rangos para variables cuantitativas, de acuerdo con su distribución y normalidad; para variables de tipo cualitativo se realizó la estimación de frecuencias absolutas y relativas. Para comparar las variables se empleó pruebas de t de Student, prueba exacta de Fisher o prueba de Chi cuadrada o U de Man-Whitney. Se realizó correlación de Pearson y/o Spearman para determinar la asociación entre las variables. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos con valores de $p < 0.05$, con un intervalo de confianza del 95%.

13. Aspectos éticos y de bioseguridad

El protocolo fue sometido y aprobado por el comité de ética Institucional y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada uno de los participantes (INNSZ ref.4177, HGM CI/030/22).

El estudio siguió los lineamientos estipulados en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, concerniente a los principios éticos para la investigación médica en seres humanos, con el compromiso de mantener la exactitud de los datos y resultados del trabajo realizado, tal como lo establece el artículo 18 del documento mencionado.

Se siguieron los preceptos éticos en materia de investigación que señala la Norma Oficial Mexicana (NOM166-SSA1-1997).

El presente trabajo de investigación se realizó con apego al Reglamento de Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Se realizaron acciones que contribuyan al conocimiento de los procesos biológicos, causas de enfermedad, la práctica médica y estructura social (Título Primero, Capítulo Único, Artículo 3°). La investigación se fundamentó en estudios realizados en campo y en laboratorio, fue efectuado por profesionales de la salud capacitados y, en este caso, con riesgo mayor al mínimo para los pacientes. (Título Segundo: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I, Artículos 13°-14°-17°).

La participación del sujeto de estudio fue voluntaria, con previa aceptación y firma de consentimiento informado, recibieron respuesta a cada pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios, y otros asuntos relacionados con la investigación, así como libertad para retirar el consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se creen perjuicios para continuar con su cuidado y tratamiento. Este proyecto no incluyó remuneración económica.

14.- Organización

14.1.- Recursos humanos

Se contó con los recursos humanos altamente calificados en el área clínica con un equipo médico multidisciplinario en el área de trasplante renal, así como el recurso humano de los integrantes de laboratorio.

14.2.- Recursos materiales

El laboratorio contó con toda la infraestructura y reactivos necesarios para realizar el estudio y las mediciones necesarias.

14.3.- Financiamiento

El proyecto fue auto financiado por el equipo de investigación.

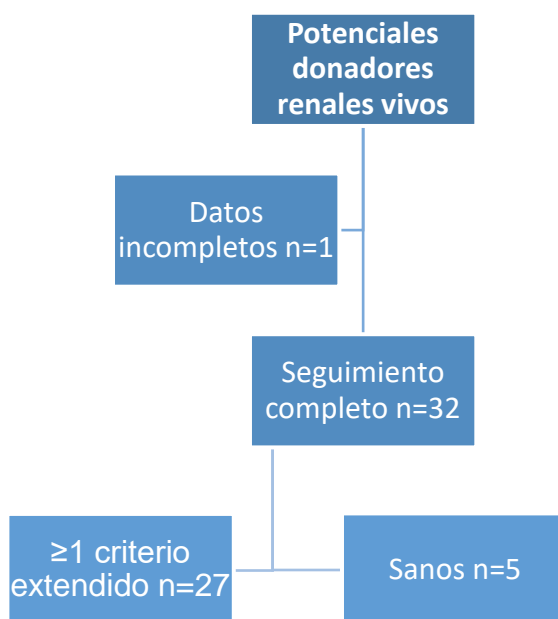
14.4.- Actividades del Alumno

El alumno se encargó del reclutamiento de pacientes, recolección de la información necesaria acerca de los pacientes que participaron en el estudio, de la obtención de las muestras de sangre y orina requeridas, de la generación y organización de las bases de datos necesarias, y participó en el análisis de los resultados obtenidos.

15.-Resultados

Se tamizaron inicialmente 33 potenciales donadores renales vivos en protocolo de donación, de ellos 27 presentaban al menos un 1 criterio de donación extendida; 5 eran sanos. Se excluyo 1 paciente por información incompleta. Figura 4.

Figura 4.



De los potenciales donadores incluidos la media de edad fue 43 años, el 53% de los potenciales donadores era del sexo femenino, en la tabla 2 se encuentran las características clínicas generales de los donadores.

Tabla 2. Características demográficas

	Total n=32	Sujetos Sanos n=5	Criterios extendidos n=27	p
Sexo (H/M)	15/17	0/5	15/12	<0.05.
Edad (años)	44.5 (22-70)	31 (27-32)	47(22-70)	<0.05.
> 55años	39 (22-55)			
< 55años	59 (56-70)			
Peso (Kg)	69.7 (51.8-94.0)	58 (56-59.4)	74.5 (51-94)	<0.05.
Talla (cm)	162 (150-178)	159(152-167)	163 (150-178)	<0.05.
IMC	26.8 (21.3-32.1)	22.7 (21.3-24.4)	27.1 (21.9-32.1)	<0.05.
IMC normal	23.02(21.3-24.4)			
Sobrepeso	27.9 (25.2-29.6)			
Obesidad	31.9(31.5-32.1)			
ASC (m2)	1.71 (1.4-2.0)	1.5 (1.4-1.6)	1.7 (1.4-2.09)	<0.05.
PAS (mmHg)	110 (100-131)	107 (100-131)	110 (100-131)	0.8
PAD (mmHg)	70 (60-93)	80 (65-93)	70 (60-89)	0.3
Frecuencia cardiaca (mmHg)	68.5 (53-95)	77 (61-85)	63 (53-95)	0.2

*Datos presentados en medianas y Rangos. H: hombre. M: Mujer, Kg: kilogramo, cm: centímetro, m2: metro cuadrado, mmHg: milímetros mercurio. Se realizó test t student con IC 95. ASC: Área de superficie corporal. PAS: Presión arterial sistólica, PAD: Presión arterial diastólica

Se realizó la prueba de RRF mediante VIRRI con ultrasonido renal Doppler en 32 pacientes; en la tabla 3, se presentan las características renales observadas por esta técnica, basales y posterior a ser sometidos los donadores a la prueba de estrés con la ingesta de proteínas por vía oral. Tabla 3.

Tabla 3. Características renales por ultrasonido Doppler				
	Total n=32 Media ± DS	Sujetos Sanos n=5	Criterios extendidos n=27	<i>p</i>
Longitud renal derecha (cm)	10.4±1.1	9.4±1.2	10.6±1.1	<0.05.
Longitud renal izquierda (cm)	10.5±0.9	9.7±0.6	10.7±0.9	<0.05.
IRRI basal derecho	0.6±0.04	0.63±0.02	0.63±0.04	0.5
IRRI basal izquierdo	0.5±0.05	0.65±0.03	0.6±0.05	0.3
VIRRI (test aumento PIA)	0.04±0.02	0.05±0.03	0.03±0.02	0.2
VIRRI (estrés proteína vía oral)	0.027±0.04	0.0±0.05	0.03±0.03	0.3
*Datos presentados en medias y desviación estándar. IRRI: índice resistivo renal intraparenquimatoso. VIRRI: Variación del índice resistivo renal intraparenquimatoso. PIA: Presión intraabdominal. Se realizó test t student con IC 95.				

No se encontró diferencias en la VIRRI por grupo de peso según índice de masa corporal (0.05 vs 0.03 vs 0.03, *p*= 0.2).

En la tabla 4, se presentan las características bioquímicas de los pacientes al ingresar al estudio.

Tabla 4. Características bioquímicas				
	Total n=32 Media ± DS	Sanos n=5	Criterios extendidos n=27	p
Colesterol total (mg/dl)	174.1±35.1	156±22.7	177±36	0.1
Triglicéridos (mg/dl)	148.4±89.9	88.2±37.5	159±92	0.1
LDL (mg/dl)	105.6±31.4	86±14	109±32.5	<0.05.
HDL (mg/dl)	45.1±9.9	54±9.7	43±9.2	<0.05.
Ácido Úrico (mg/dl)	5.12±1.1	4.3±1.1	5.2±1.08	0.8
Glucosa (mg/dl)	93.5±9.2	87±2.3	94±9.6	<0.05.
Densidad Urinaria	1018±6.9	1017±12	1018±5.8	0.7
Ph Urinario	5.6±0.5	5.8±0.6	5.5±0.5	0.3
*Datos presentados en medias y desviación estándar. Se realizó test t student con IC 95.				

Se identificó que el 84% (n=27) presentaban al menos un criterio extendido: el 12% (n=4) presentaba obesidad, 59% (n=19) sobrepeso, 28% (n=9) hipercolesterolemia, 34% (n=11) hiper-trigliceridemia, 21% (n=7) colesterol LDL elevado, 28% (n=9) colesterol HDL bajo, 6%(n=2) presentaban hiperuricemia, 18% (n=6) edad mayor a 55 años.

Se realizó la prueba de evaluación de la reserva renal funcional mediante la prueba de carga oral de proteínas. La tasa de filtrado glomerular estimada mediante CKD-EPI 2021 fue 109.8 ml/min/1.73. La media de la reserva renal funcional fue 46.8±43.9 ml/min/1.73m². Tabla 5.

Tabla 5. Test evaluación de la reserva renal funcional mediante la prueba de carga oral de proteínas					
	n=32 Media ± DS	Sanos n=5	Criterios extendidos n=27	<i>p</i>	
TFGe CKD-EPI 2021(ml/min/1.73)	109.8±11.3	109±14.9	109±10	0.9	
Creatinina sérica basal (mg/dl)	0.71±0.12	0.7±0.11	0.7±0.13	0.7	
Creatinina urinaria basal (mg/dl)	28.3±19.7	15.6±14.7	30.7±19.8	0.08	
Volumen urinario basal (ml/min)	5.01±2.71	6.7±3.8	4.7±2.4	0.3	
Reserva renal funcional (ml/min/1.73)	46.8±439	87.2±71	39.3±33.7	<0.05	
*Datos presentados en medias y desviación estándar. Se realizó test t student con IC 95.					

Se analizaron las características bioquímicas de acuerdo con el IMC; encontrando diferencias estadísticamente significativas en valores de colesterol HDL y el ácido úrico (Tabla 6).

Tabla 6. Características bioquímicas por grupo de peso según IMC					
	Normal n=9	Sobrepeso n=19	Obesidad n=4	<i>p</i> *	<i>d</i> Cohen's
Colesterol total (mg/dl)	177.8±35.4	171.0±37.0	180.2±32.3	0.8	0.07
Triglicéridos (mg/dl)	114.1±52.1	161.5±106.7	163.5±54.7	0.4	0.56
LDL (mg/dl)	105.2±33.5	102.9±32.4	119.2±24.2	0.6	0.06
HDL (mg/dl)	53.6±9.0	42.5±8.5	38.4±5.8	0.004	2.0
Ácido Úrico (mg/dl)	4.4±1.05	5.2±0.9	6.3±1.31	0.01	1.6

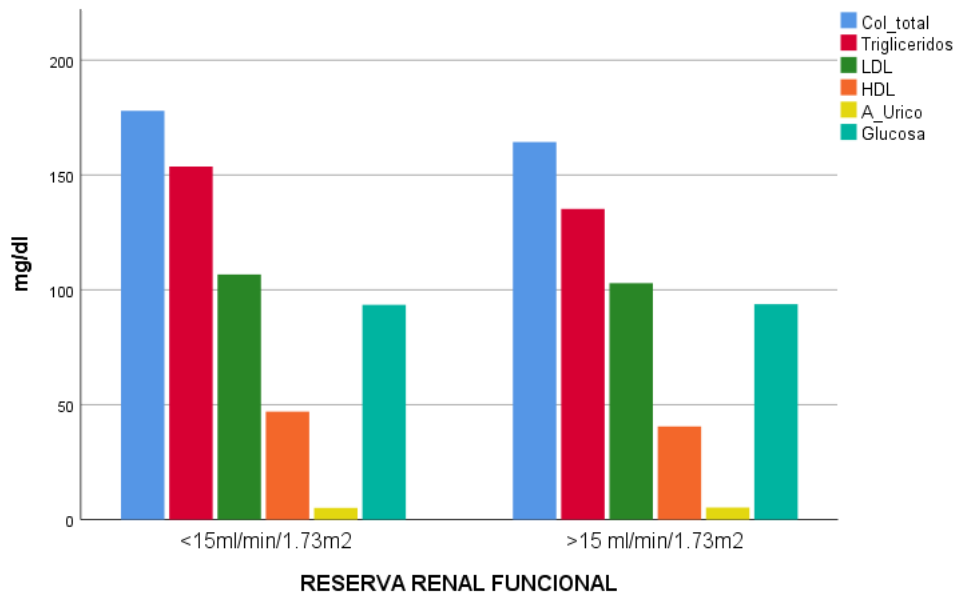
Glucosa (mg/dl)	88.8±3.6	95.8±10.4	92.7±10.2	0.1	0.50
Densidad Urinaria	1016.3±8.7	1018±5.2	1018±6.9	0.2	0.25
Ph Urinario	5.9±0.6	5.5±0.4	5.2±0.5	0.06	1.2
*Datos presentados en medias y desviación estándar. Se realizó ANOVA con IC 95%.					

Al comparar las características bioquímicas de acuerdo con la reserva renal funcional (<15ml/min vs >15 ml/min); no se identificaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 7).

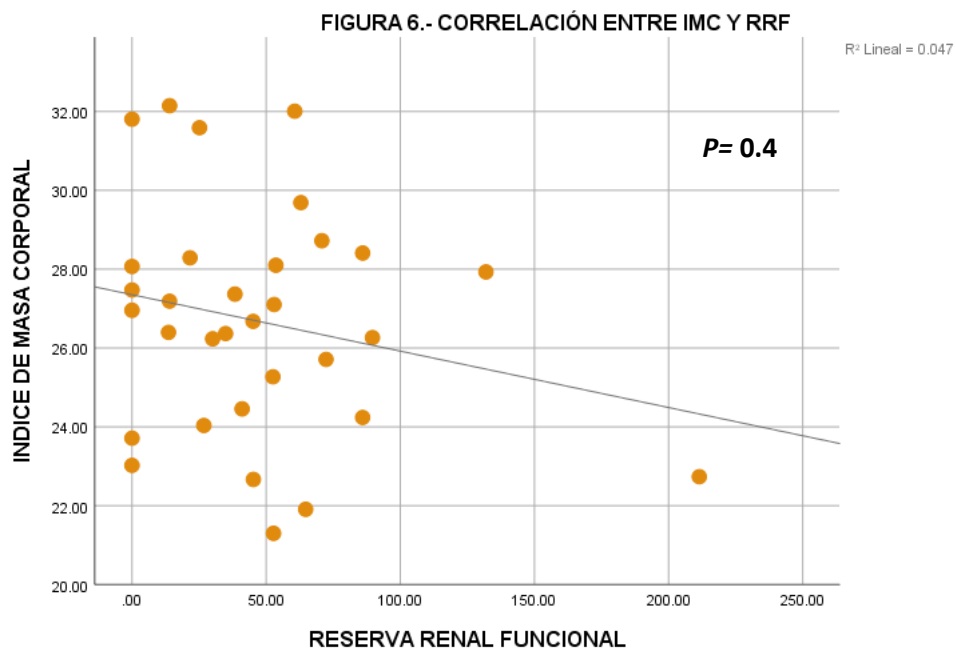
Tabla 7. Características bioquímicas según reserva renal funcional				
	RRF <15ml/min/1.73m ² n=23	RRF >15 ml/min/1.73m ² n=9	<i>p</i> *	<i>d</i> <i>Cohen's</i>
Colesterol total (mg/dl)	177.96±35.1	164.3±35.2	0.3	0.38
Triglicéridos (mg/dl)	153.6±101	135.22±50.2	0.5	0.23
LDL (mg/dl)	106.7±32.8	102.8±29.3	0.7	0.12
HDL (mg/dl)	46.9±10.8	40.5±4.5	0.09	0.77
Ácido Úrico (mg/dl)	5.07±1.2	5.2±0.9	0.7	0.12
Glucosa (mg/dl)	93.4±10.8	93.7±3.2	0.9	0.02
Densidad Urinaria	1019.1±6.9	1017.4±7.1	0.5	0.28
Ph Urinario	5.6±0.5	5.6±0.4	0.9	0.00
*Datos presentados en medias y desviación estándar. Diferencia de medias t de student. IC 95%				

En la figura 5, se presentan las características bioquímicas de los pacientes de acuerdo con la reserva renal funcional.

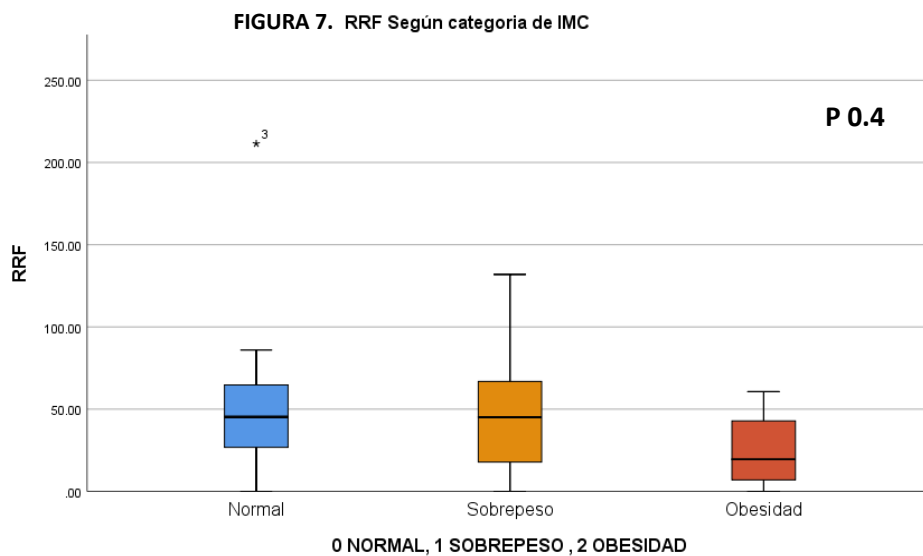
FIGURA 5. CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS SEGÚN RRF



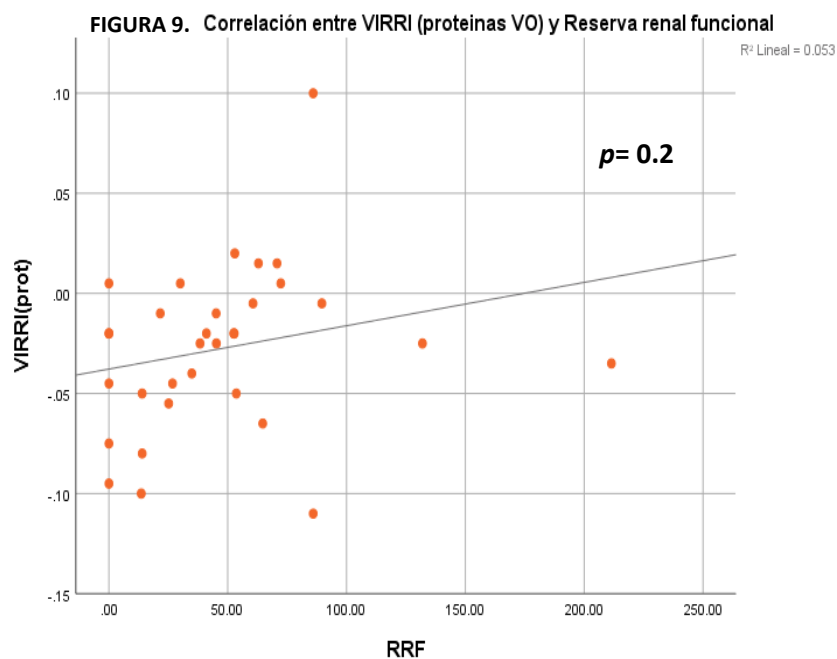
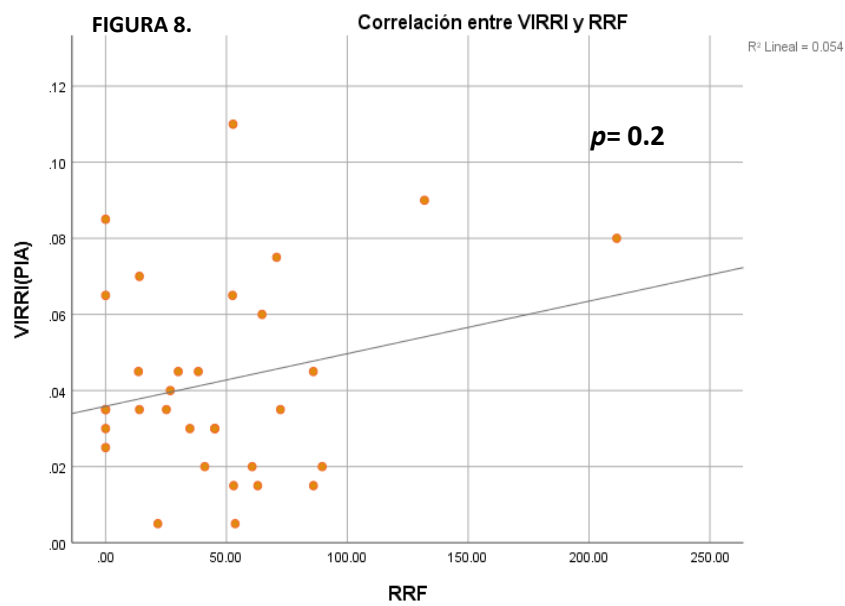
Se realizó una correlación de Pearson para conocer la asociación entre el IMC y reserva renal funcional, sin que se encontrará asociación significativa ($p=0.4$).
Figura 6.



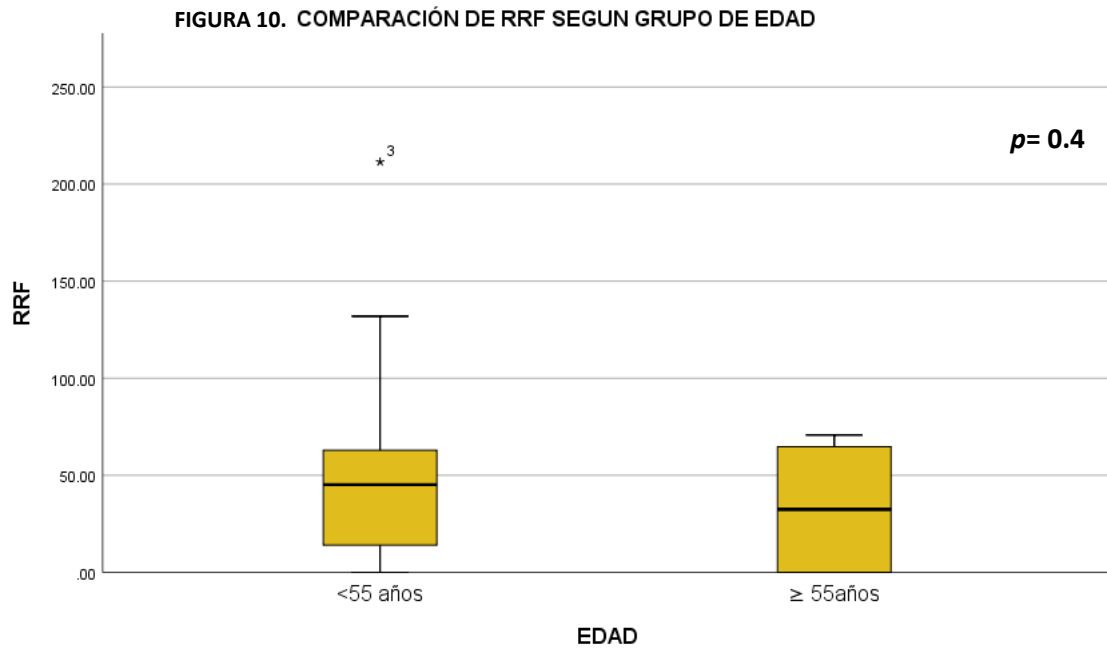
Al categorizar a los donantes de acuerdo con el IMC y comparar la RRF por estado nutricional, se encontró una menor RRF en personas obesas (58ml/min vs 45 ml/min vs 24 ml/min), sin que se encontraran diferencias estadísticamente significativas. Figura 7.



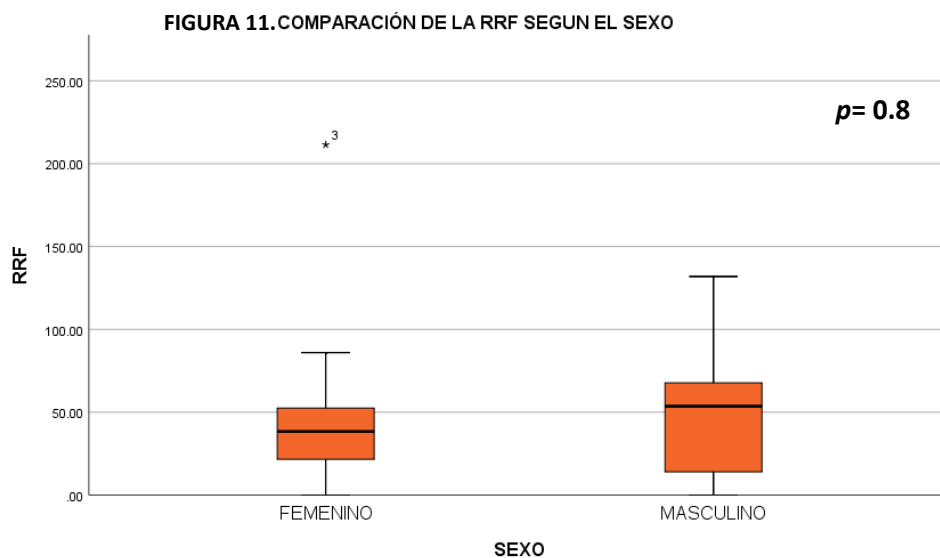
No se encontró variación de IRRI >0.05 ; Se identificó una correlación baja entre la VIRRI y la RRF ($r=0.2$, $p=0.2$), este hallazgo fue similar tanto en la prueba con incremento de la presión intraabdominal (PIA), como en la VIRRI posterior a la administración de una carga de proteínas ($r=0.2$, $p=0.1$) sin encontrar asociación significativa. Figura 8 y 9.



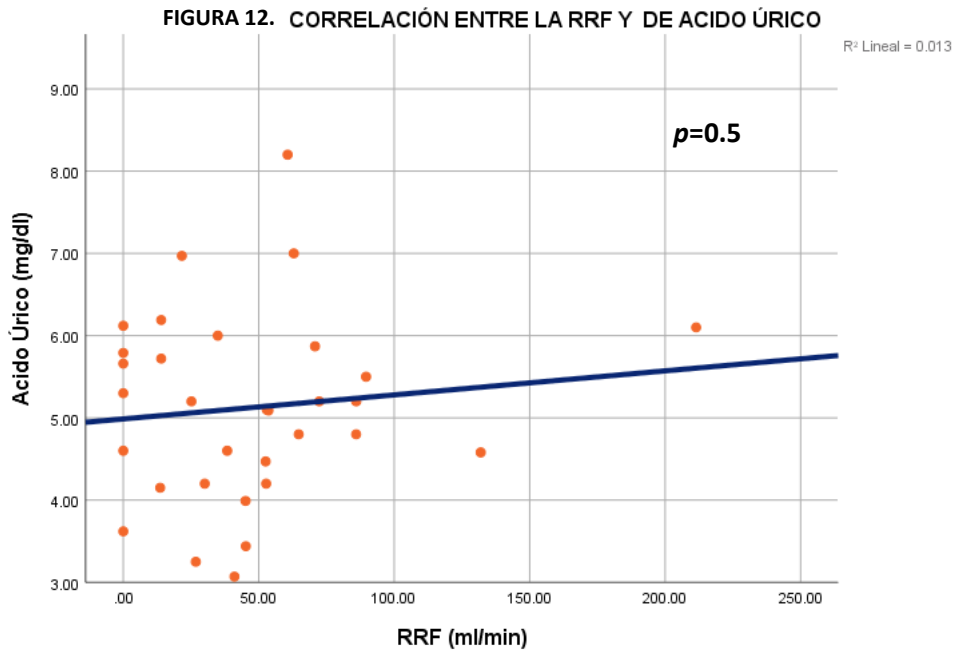
Se comparó la reserva renal funcional por grupo de edad, encontrando que los mayores de 55 años tenían menor reserva renal funcional (49 ml/min vs 33ml/min) sin diferencias estadísticamente significativas ($p= 0.4$). Figura 10.



Al comparar la reserva renal funcional según el sexo, encontrando que los hombres tienen mayor reserva renal funcional (48 ml/min vs 45ml/min) sin diferencias estadísticamente significativas ($p= 0.8$). Figura 11.



No se encontró correlación en los niveles de ácido úrico y RRF ($R= 0.1$, $p= 0.5$).
Figura 12.



Los pacientes con dislipemia presentaron una mayor RRF en comparación a aquellos sin dislipidemia (47.6 ± 46 vs 42.5 ± 31) sin diferencias significativas ($p= 0.8$). Figura 13.

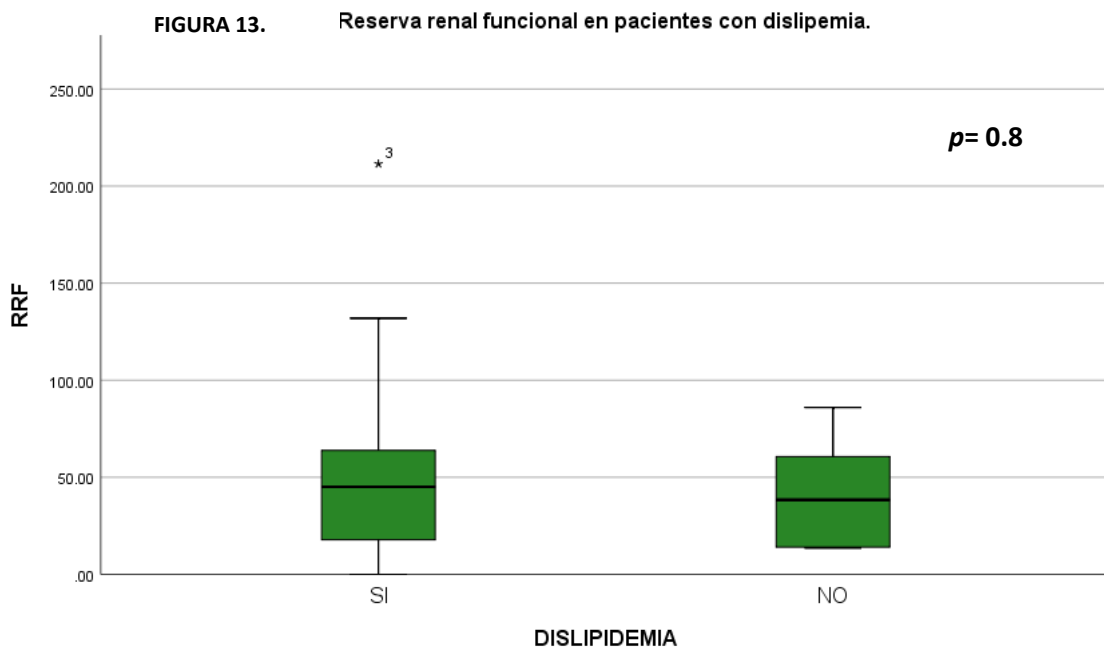
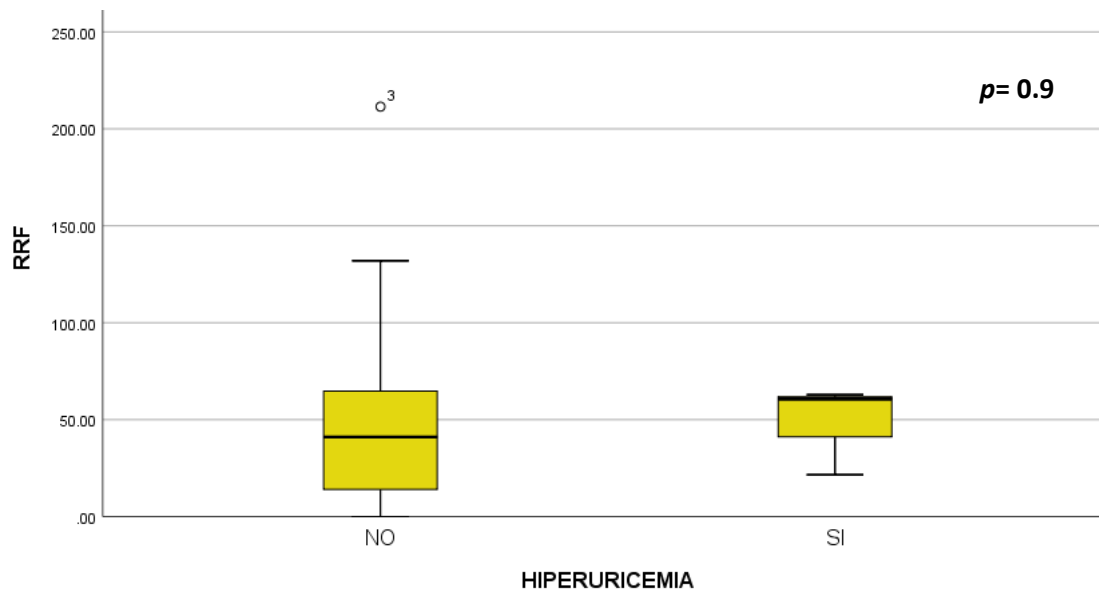


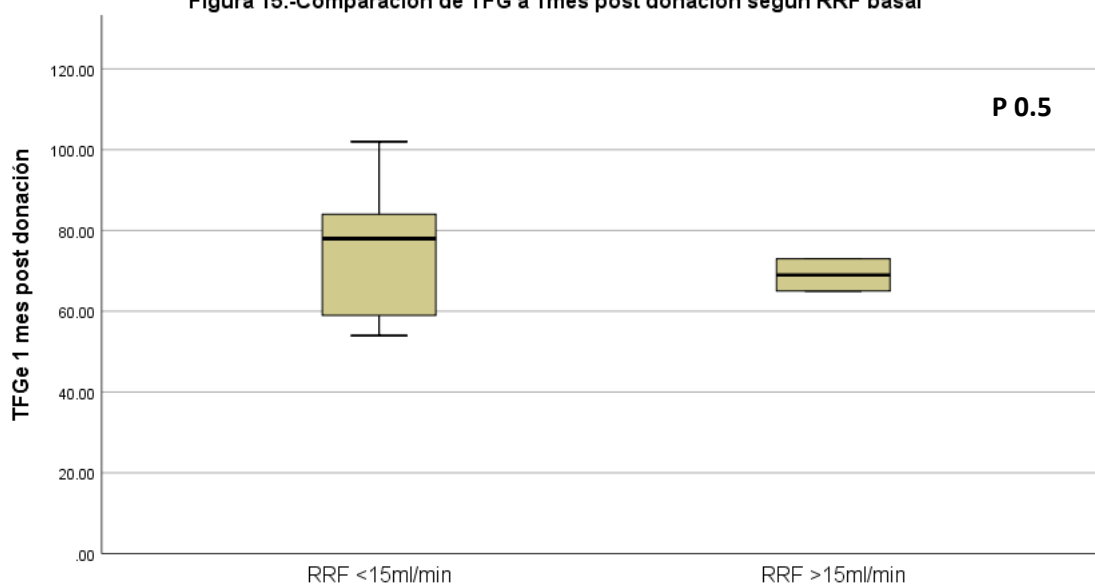
FIGURA 14. RESERVA REAL FUNCIONAL EN PACIENTES CON HIPERURICEMIA



Al no encontrar correlación entre los factores de riesgo y la reserva renal funcional no se pudo realizar regresión logística para determinar la fuerza de asociación entre estas variables.

De los pacientes incluidos se realizó nefrectomía con fines de donación en 7(21.8%), con TFGe media al mes post-nefrectomía de 73.5±16 ml/min/1.73m². Al comparar la TFGe a 1 mes post donación según RRF basal, no se encontró diferencias entre grupos (75.4±19.4 vs 69±5.6). (P 0.5). Figura 15.

Figura 15.-Comparación de TFG a 1mes post donación segun RRF basal



16. Discusión

Se conoce que la reserva renal funcional se reduce posterior a la nefrectomía en donadores renales vivos; esta reducción es relativamente mayor en donadores de más edad (>55 años), obesos, con sobrepeso y probablemente hipertensos. Para nuestro estudio se definió criterios extendidos a aquellos sujetos que presentaban alguna de estas características además de dislipidemia o hiperuricemia.⁽¹⁷⁾ Las principales limitaciones de los estudios que evalúan RRF es la heterogeneidad en la forma de estimar la reserva renal, poblaciones pequeñas y falta de datos a largo plazo.⁽¹⁶⁾

Nuestro estudio encontró hallazgos similares a la literatura previamente publicada, al observar que los pacientes mayores de 55 años presentaron una tendencia a tener menor reserva renal funcional basal (49 ml/min vs 33ml/min) aunque no encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p= 0.4$).

El tema de la edad es controversial ya que la edad por sí sola no debería ser una contraindicación absoluta para la donación. Sin embargo, existe una correlación entre mayor edad y mayores tasas de comorbilidades. Se conoce que hay una menor sobrevida del injerto en el grupo de donantes mayores de 60 años en comparación con los donantes más jóvenes.⁽³⁴⁾

Actualmente no existen estudios suficientes para responder a la pregunta de cuáles son las consecuencias a largo plazo de una RRF inicial baja, y cuáles son los mecanismos por los cuales se da la hiperfiltración glomerular.⁽¹⁷⁾ Es probable que la reserva renal funcional pre-nefrectomía se conserve por mecanismos compensatorios como hiperfiltración; y es por esto que el impacto de la edad en la RRF se observará años después de la nefrectomía.^(15,16)

La seguridad del donador, y el riesgo de presentar ERCT a largo plazo es un punto fundamental en el trasplante de órganos de donador vivo, por lo que se requiere una evaluación y estudio exhaustivo de los donantes. Existe evidencia que sugiere la seguridad a largo plazo de la donación en sujetos sanos, a pesar

de lo anterior ciertos subgrupos pueden estar en riesgo, especialmente personas con sobrepeso y obesidad. ^(13,35)

En relación al sobrepeso y obesidad al comparar grupos según IMC encontramos diferencias estadísticamente significativas en valores de colesterol HDL ($p= 0.04$) el cual era menor en obesos y ácido úrico el cual era mayor en obesos($p= 0.001$); esto se puede explicar como parte del síndrome metabólico que caracteriza a la obesidad y suele acompañarse de hiperuricemia y dislipidemia.⁽³⁶⁾

Al categorizar a los donantes de acuerdo con el IMC y comparar la RRF por estado nutricional, se encontró una menor RRF en personas obesas en comparación con personas con sobrepeso y IMC normal (58ml/min vs 45 ml/min vs 24 ml/min), sin que se encontraran diferencias estadísticamente significativas. Se ha demostrado que la obesidad induce glomérulo-megalia con alteración de la TFG y el flujo plasmático renal, conduciendo a hiperfiltración que podría acelerar la progresión a ERCT.⁽³⁷⁾ La ausencia de diferencias basales de RRF entre los grupos de acuerdo al IMC no excluye el riesgo presente que tienen personas con sobrepeso y obesidad para desarrollar ERC. La hiperfiltración basal podría ser la causa de peores desenlaces en función renal en este grupo de pacientes.⁽³⁸⁾

Un punto que no se había estudiado previamente es, si variables como la dislipidemia (hipercolesterolemia, LDL baja, HDL alta) e hiperuricemia tienen algún impacto en la reserva renal funcional; en nuestro estudio estas características bioquímicas no tuvieron influencia en la RRF. Aquellos pacientes con dislipidemia presentaron una mayor RRF en comparación a aquellos sin dislipidemia (47.6 ± 46 vs 42.5 ± 31) sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas ($p= 0.8$). Igualmente, los pacientes con hiperuricemia presentaron una mayor RRF en comparación a aquellos sin hiperuricemia (48.3 ± 23 vs 46.6 ± 45) sin diferencias estadísticamente significativas ($p= 0.9$). Al comparar las características bioquímicas de acuerdo con grupos según su reserva renal funcional ($<15\text{ml/min}$ vs >15 ml/min); no se identificaron diferencias estadísticamente significativas. Estas alteraciones metabólicas suelen

presentarse junto a obesidad y sobrepeso, por lo que es difícil atribuir por si solas un impacto en la RRF.

Otra característica que debemos tener en cuenta es el sexo y el bajo peso al nacer. Las mujeres tienden a tener un número menor de nefronas que los hombres, y una mayor frecuencia de ERC, pero de no ERCT. Se desconoce si la RRF es diferente entre donadores hombres y mujeres, estudios previos no encontraron diferencias.⁽³⁹⁾ Nuestro estudio encontró que al comparar la reserva renal funcional según el sexo, los hombres tienen mayor reserva renal funcional (48 ml/min vs 45ml/min) sin diferencias estadísticamente significativas ($p= 0.8$). Este punto toma mayor importancia ya que muchas mujeres pueden planear un embarazo posterior a la nefrectomía además del riesgo de ser obesas o desarrollar un trastorno hipertensivo durante el embarazo el cual es más frecuente en donadoras renales.^(40,41)

Publicaciones recientes sugieren que personas diabéticas con ciertas características pudieran ser donadores,⁽⁴²⁾ si bien es cierto que estos candidatos se consideran limítrofes y se les solicita que cambien su hábitos y conductas hacia una vida más saludable y un peso adecuado, es poco probable que estos cambios se mantengan en el largo plazo, con los riesgos que esto genera.

En México es una realidad que un alto porcentaje de donadores renales vivos presentan factores de riesgo cardio metabólico y síndrome metabólico previo a la donación, lo cual es reflejo de un problema de salud pública.⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾ En un estudio Martín-Alemañy⁽⁴³⁾ y colaboradores mostró que después de la nefrectomía, hay un aumento en la incidencia de obesidad y sobrepeso además de otros factores de riesgo cardio metabólico.

Deberíamos evaluar los protocolos de donación renal y considerar ser más estrictos en los criterios de la selección de donador vivo, enfatizando los protocolos de seguimiento para abordar los factores de riesgo cardio metabólico y síndrome metabólico. Es muy importante conocer las consecuencias a largo

plazo de la nefrectomía especialmente en donadores con criterios extendidos, es decir que presentan un perfil de riesgo.

Nuestro estudio propone una forma de estratificar a estas subpoblaciones en riesgo; a través de una prueba de estrés con proteínas por vía oral. A través de esta prueba encontramos una media de la reserva renal funcional fue 46.8 ± 43.9 ml/min/1.73m². Esta forma de estimación de la RRF basada en creatinina puede tener una variabilidad inherente y depende de las características de las muestras de orina, sangre y volumen urinario. Además de requerir múltiples tomas de muestras de sangre y orina lo cual incrementa su variabilidad. Debemos tener en cuenta que la creatinina no solo se filtra sino también se secreta a nivel renal; por lo cual estas estimaciones tienen un error intrínseco.⁽²³⁾

Contar con una mejor forma de estratificar el riesgo de los potenciales donadores; en especial aquellos con criterios extendidos, nos permitirá contar con más información para guiar discusiones desafiantes donde se busca respetar la decisión del potencial donador, es decir su autonomía; sin realizarle ningún daño; principio de no maleficencia. La estimación de la reserva renal funcional nos podría brindar esta información en la búsqueda de la toma de mejores decisiones.

No existe un método ideal para medir o estimar la reserva renal funcional o conocer la masa nefronal funcionante. La prueba ideal debería ser robusta, segura y de bajo costo para que pueda ser implementada en la práctica clínica de rutina. Las limitaciones para la medición de la TFG con depuración de inulina que es el estándar de oro; son el alto costo, la disponibilidad y el riesgo de reacciones anafilácticas que conlleva.⁽¹⁷⁾ Otros marcadores exógenos como radioisótopos (iotalamato, radiomarcado, iohexol, ácido dietilen-triamino-pentaacético, EDTA) conllevan similares riesgos y limitaciones. Es por esto que muchos de los estudios publicados^(16,24,31,33,45) utiliza depuración de creatinina endógena para estimar la reserva renal funcional.

Se han realizado estudios⁽⁴⁶⁾ donde midieron simultáneamente la depuración de inulina y creatinina antes y después de un estímulo proteico por vía oral, demostrando que ambos métodos detectan un aumento de la TFG inducido por proteínas. Los valores de inulina y creatinina correlacionaron bien para condiciones basales, pero la TFG posterior a la carga proteica fue mayor al utilizar un método basado en creatinina en comparación con inulina. Esto en sujetos sanos, en personas con enfermedad renal crónica no se replicó este cambio,⁽⁴⁷⁾ probablemente debido a la pérdida de secreción tubular de creatinina.

El valor predictivo de la reserva renal funcional se desconoce, Van Londen⁽¹⁶⁾ sugiere que la reserva renal funcional pre-donación no es predictiva de la función renal post nefrectomía a los 5 años de seguimiento, pero debemos tener en cuenta que este estudio a 5 años de seguimiento solo el 40% de la cohorte inicial tuvo seguimiento.⁽¹⁷⁾ Además los sujetos incluidos eran de bajo riesgo con una edad media de 52 años, caucásicos, una prevalencia de albuminuria del 3% y normotensos. Por todo esto, es apresurado concluir que la reserva renal funcional pre nefrectomía no tenga un impacto en la función renal a largo plazo. Aun menos conocemos sobre el papel de la reserva renal funcional en donadores marginales o con criterios extendidos (Edad avanzada, hiperuricemia, dislipidemia, hipertensos, sobrepeso y obesidad). Nuestro estudio no permite concluir cual es el impacto de la RRF en estos subgrupos de donadores a largo plazo, ya que se trata de un estudio transversal previo a la donación que únicamente evaluó el impacto de la RRF en la TFGe a 1 mes de seguimiento sin encontrar diferencias entre grupos (75.4 ± 19.4 vs 69 ± 5.6 , $p = 0.5$).

La principal fortaleza de nuestro estudio es haber analizado potenciales donadores renales y analizar factores de riesgo como dislipidemia, hiperuricemia que otros estudios no contemplan además de haber intentado evaluar la reserva renal funcional mediante un método novedoso como es la prueba de VIRRI. La prueba de VIRRI realizada para evaluar RRF en sujetos sanos según los estudios previamente reportados por Samoni⁽²⁷⁾ y colaboradores no se pudo

replicar. Si bien nuestra población cumplía los criterios de inclusión por ellos propuestos, presentaban mayor frecuencia de sobrepeso, obesidad y dislipidemia; factores que pudieron influir en la perfusión renal y en la VIRRI, por lo cual no se encontró correlación entre la RRF estimada por VIRRI y prueba de carga oral de proteínas ($R= 0.2$, $p= 0.2$) Este hallazgo fue similar tanto en la prueba con incremento de la presión intraabdominal (PIA), como en la VIRRI posterior a la administración de una carga de proteínas($R=0.2$, $p= 0.1$). Además de no encontrar correlación entre los factores de riesgo y VIRRI.

Entre las limitaciones de nuestro estudio tenemos; que la estimación de la RRF se realizó a través de una carga oral de proteínas y recolección de orina de 2 horas con todas las limitaciones que presenta este método. La poca factibilidad, disponibilidad y el alto costo de realizar medición de reserva renal funcional mediante marcadores exógenos como inulina o radioisótopos lo hizo poco viable. Aún se debe realizar más estudios para conocer cuál es el umbral de RRF sobre el cual la donación es segura a largo plazo y cuál es la mejor forma de evaluar la RRF.

17. Conclusiones

A pesar de la importancia que representa la seguridad de los donadores posterior a la nefrectomía, son pocos los estudios que abordan este tema. Nuestros hallazgos son consecuentes con estudios previos que muestran que los donadores con criterios extendidos (sobrepeso, obesidad, mayor 55 años) presentan una tendencia a menor reserva renal funcional en comparación a sujetos sin estas comorbilidades. Otras comorbilidades como dislipidemia e hiperuricemia no tuvieron correlación con la RRF. Otro hallazgo que es importante mencionar es la influencia del sexo en la RRF, las mujeres presentaron una menor reserva, situación que debemos considerar al elegir el mejor donador. Algo relevante fue poca cantidad de donadores completamente sanos, lo cual es una realidad a la que nos enfrentamos en la práctica clínica, únicamente 3 pacientes no cumplían con lo que definimos como criterios extendidos.

En relación con las pruebas utilizadas para estimar la RRF; la prueba de evaluación de la RRF mediante de carga oral de proteínas resulto ser factible y de bajo costo, aunque tiene su principal limitación en la variabilidad del volumen urinario recolectado y las múltiples limitaciones intrínsecas a la técnica. En relación con la prueba de VIRRI no pudimos corroborar los hallazgos previamente reportados por Samoni y colaboradores. Si bien nuestra población cumplía los criterios de inclusión por ellos propuestos, presentaban mayor frecuencia de sobrepeso, obesidad y dislipidemia; factores que pudieron influir en la perfusión renal y en la VIRRI.

Nuestra principal limitación es que nuestro estudio no permite concluir cual es el impacto de la RRF en estos subgrupos de donadores a largo plazo. Aún se debe realizar más estudios para conocer cuál es el umbral de RRF sobre el cual la donación es segura a largo plazo.

Se debe continuar la búsqueda de nuevas formas de evaluar la reserva renal funcional, que tengan menos sesgo, sean factibles y de bajo costo.

18- Anexos

Hoja de recolección de datos.
Comparación de la reserva renal funcional en potenciales donadores renales vivos con criterios extendidos vs donadores sanos

Folio:	Fecha
ECU:	Fecha de entrada a protocolo:
Sexo:	Fecha de salida a protocolo:
Edad:	Motivo de salida de protocolo:

	Inicial	Final
Creatinina Sérica		
Cistatina C sérica		
Índice resistivo renal intraparenquimatoso		
Índice de pulsatilidad renal		
Volumen urinario		
Estimación de tasa de filtrado glomerular		

Colesterol Total mg/dl		Diabetes Mellitus	Si ()	No ()
Triglicéridos mg/dl		Hipertensión arterial	Si ()	No ()
LDL mg/dl				
HDL mg/dl				
Ácido úrico mg/dl				
Glucosa sérica				
HbA1c				

Hoja de recolección de datos.

Comparación de la reserva renal funcional en potenciales donadores renales vivos con criterios extendidos vs donadores sanos

Folio:	Fecha
ECU:	Fecha de entrada a protocolo:
Sexo:	Fecha de salida a protocolo:
Edad:	Motivo de salida de protocolo:

	Índice resistivo renal intraparenquimatoso BASAL		Índice resistivo renal intraparenquimatoso STRESS			Índice resistivo renal intraparenquimatoso Posterior carga proteínas VO	
	Riñón Derecho	Riñón Izquierdo	Minutos	Riñón Derecho	Riñón Izquierdo	Riñón Derecho	Riñón Izquierdo
Arteria interlobulillar superior			1				
Arteria interlobulillar media			2				
Arteria interlobulillar inferior			3				
Promedio			4				
			5				
Longitud			6				
ESPESOR CORTEZA RENAL			7				
			8				
			9				
			10				
			Valor inferior				

19.- Bibliografía

1. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *KDIGO*. 2012;19(1):4477–83.
2. Sánchez-Cedillo A, Cruz-Santiago José, Mariño-Rojas FB, Hernández-Estrada S, García-Ramírez C. Carga de la enfermedad: insuficiencia renal, diálisis-hemodiálisis y trasplante renal en México. Costo de la enfermedad. *Rev Mex Traspl*. 2020;9(1):15–25.
3. Garcia-Garcia G, Tonelli M, Ibarra-Hernandez M, Chavez-Iñiguez JS, Oseguera-Vizcaino MC. Access to kidney transplantation in Mexico, 2007–2019: a call to end disparities in transplant care. *BMC Nephrol*. 2021;22(1):1–12.
4. Webster AC, Nagler E V., Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017;389(10075):1238–52.
5. Romagnani P, Remuzzi G, Glasscock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, et al. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3.
6. Valdez-Ortiz R, Navarro-Reynoso F, Olvera-Soto MG, Martin-Alemañy G, Rodríguez-Matías A, Hernández-Arciniega CR, et al. Mortality in Patients With Chronic Renal Disease Without Health Insurance in Mexico: Opportunities for a National Renal Health Policy. *Kidney Int Reports*. 2018;3(5):1171–82.
7. Karopadi AN, Mason G, Rettore E, Ronco C. Cost of peritoneal dialysis and haemodialysis across the world. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(10):2553–69.
8. Tamayo Orozco J, Lastiri Quirós S. La enfermedad renal crónica en México. *Enfermedad renal crónica en México: una política nacional todavía pendiente*. 2016. 82 p.
9. Villa G, Rodríguez-Carmona A, Fernández-Ortiz L, Cuervo J, Rebollo P, Otero A, et al. Cost analysis of the Spanish renal replacement therapy programme. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(11):3709–14.
10. Durán-Arenas L, Avila-Palomares PD, Zendejas-Villanueva R, Vargas-Ruiz MM, Tirado-Gómez LL, López-Cervantes M. Costos directos de la hemodiálisis en unidades públicas y privadas. *Salud Publica Mex*. 2011;53(SUPPL. 4).
11. Cervantes ML. Enfermedad renal crónica y su atención mediante tratamiento sustitutivo en México. Vol. 1, *Kidney360*. 2010. 1–8 p.
12. Walker R, Marshall MR, Morton RL, McFarlane P, Howard K. The cost-effectiveness of contemporary home haemodialysis modalities compared

with facility haemodialysis: A systematic review of full economic evaluations. *Nephrology*. 2014;19(8):459–70.

13. Hassan N. Ibrahim, M.D., Robert Foley, M.B., B.S., LiPing Tan, M.D., Tyson Rogers, M.S., Robert F. Bailey, L.P.N., Hongfei Guo, Ph.D., Cynthia R. Gross, Ph.D., and Arthur J. Matas, M.D. Hassan N. Ibrahim, M.D., Robert Foley, M.B., B.S., LiPing Tan, M.D., T MD. Long-term consequences of kidney donation. *N Engl J Med*. 2009;75(9):872.
14. Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, Montgomery RA, McBride MA, Wainright JL, et al. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *Jama*. 2014;311(6):579–86.
15. Mueller TF, Luyckx VA. The natural history of residual renal function in transplant donors. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(9):1462–6.
16. van Londen M, Kasper N, Hessels NR, Messchendorp AL, Bakker SJL, Sanders JS, et al. Renal functional reserve capacity before and after living kidney donation. *Am J Physiol - Ren Physiol*. 2018;315(6):F1550–4.
17. Figurek A, Luyckx VA, Mueller TF. A Systematic Review of Renal Functional Reserve in Adult Living Kidney Donors. *Kidney Int Reports*. 2020 Apr;5(4):448–58.
18. Vega J, Huidobro E. JP. Reserva funcional renal. Concepto y aplicabilidad potencial en la práctica clínica. *Rev Med Chil*. 2019;147(10):1323–8.
19. Claisse G, Gaillard F, Mariat C. Living Kidney Donor Evaluation. 2020;104(12):2487–96.
20. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et al. New Creatinine- and Cystatin C–Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med*. 2021;385(19):1737–49.
21. Ronco C, Bellomo R, Kellum J. Understanding renal functional reserve. *Intensive Care Med*. 2017;43(6):917–20.
22. Jufar AH, Lankadeva YR, May CN, Cochrane AD, Bellomo R, Evans RG. Renal functional reserve: From physiological phenomenon to clinical biomarker and beyond. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*. 2020;319(6):R690–702.
23. Palsson R, Waikar SS. Renal Functional Reserve Revisited. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018;25(3):e1–8.
24. Loo CS, Zaki M, Sulaiman AB, Sukanya AB, Voon YC, Kua SL. Acute protein loading in the assessment of renal reserve. *Med J Malaysia*. 1994;49(1):36–43.
25. Ronco C, Chawla LS. Renal Y Pruebas De Estrés Renal. Third Edit. *Cuidados intensivos en nefrología*. Elsevier España; 2021.

48–59 p.

26. Murillo-brambila D. *Diálisis y Trasplante*. 2015;36(1).
27. Samoni S, Villa G, De Rosa S, Neri M, Tofani L, Husain-Syed F, et al. The relationship between intra-parenchymal renal resistive index variation and renal functional reserve in healthy subjects. *J Nephrol*. 2021;34(2):403–9.
28. Samoni S, Nalesso F, Meola M, Villa G, De Cal M, De Rosa S, et al. Intra-parenchymal renal resistive index variation (IRRIV) describes renal functional reserve (RFR): Pilot study in healthy volunteers. *Front Physiol*. 2016;7(JUL):1–6.
29. Pekkafali MZ, Kara K. Doppler ultrasound measurements of renal functional reserve in healthy subjects. *Med Ultrason*. 2015;17(4):464–8.
30. Meola M, Petrucci I, Giovannini L, Samoni S, Dellafiore C, Superiore Anna SS. Master in Ecografia Nefrologica L'Ecografia E Il Color Doppler in Nefrologia. *Il Rene Normale: Anatomia Ecografica, Vascolarizzazione E Anomalie Congenite*. *G Ital Nefrol*. 2012;29(3):333–47.
31. Spinelli A, Sharma A, Villa G, Samoni S, Ramponi F, Brocca A, et al. Rationale for the Evaluation of Renal Functional Reserve in Living Kidney Donors and Recipients: A Pilot Study. *Nephron*. 2017;135(4):268–76.
32. Husain-Syed F, Ferrari F, Sharma A, Danesi TH, Bezerra P, Lopez-Giacoman S, et al. Preoperative Renal Functional Reserve Predicts Risk of Acute Kidney Injury After Cardiac Operation. *Ann Thorac Surg*. 2018;105(4):1094–101.
33. Garcia R. RESPONSE TO ACUTE PROTEIN LOAD IN KIDNEY DONORS AND IN APPARENTLY NORMAL POSTACUTE GLOMERULONEPHRITIS PATIENTS: EVIDENCE FOR GLOMERULAR HYPERFILTRATION. *Lancet*. 1985;8453(August).
34. Plage H, Pielka P, Liefeldt L, Budde K, Ebbing J, Sugünes N, et al. Extended criteria donors in living kidney transplantation including donor age, smoking, hypertension and BMI. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:787–93.
35. Mjøen G, Hallan S, Hartmann A, Foss A, Midtvedt K, Øyen O, et al. Long-term risks for kidney donors. *Kidney Int*. 2014;86(1):162–7.
36. Vekic J, Zeljkovic A, Stefanovic A, Jelic-Ivanovic Z, Spasojevic-Kalimanovska V. Obesity and dyslipidemia. *Metabolism*. 2019;92:71–81.
37. Helal I, Fick-Brosnahan GM, Reed-Gitomer B, Schrier RW. Glomerular hyperfiltration: Definitions, mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(5):293–300.
38. Tent H, Sanders JSF, Rook M, Hofker HS, Ploeg RJ, Navis G, et al. Effects

- of preexistent hypertension on blood pressure and residual renal function after donor nephrectomy. *Transplantation*. 2012;93(4):412–7.
39. Cassidy MJD, Beck RM. Renal Functional Reserve in Live Related Kidney Donors. *Am J Kidney Dis*. 1988;11(6):468–72.
 40. Shah PB, Samra M, Josephson MA. Preeclampsia Risks in Kidney Donors and Recipients. *Curr Hypertens Rep*. 2017;20(7):2–7.
 41. Garg AX, Nevis IF, McArthur E, Sontrop JM, Koval JJ, Lam NN, et al. Gestational Hypertension and Preeclampsia in Living Kidney Donors. *N Engl J Med*. 2015;372(2):124–33.
 42. Soliman KM, Daoud A, Posadas Salas MA, Rice T, Uehara G, Shayto R, et al. Accepting Living Kidney Donors with Preexisting Diabetes Mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022;(July 2022):CJN.09460822.
 43. Martín-Alemañy G, Pérez-Navarro M, Rosas-Herrera A, Hinojosa-Heredia H, Valdez-Ortiz R. Changes in cardiometabolic risk factors and metabolic syndrome over time in living kidney donors: a retrospective cohort study. *Nutr Hosp*. 2021;Nutr Hosp.
 44. Cuevas-Ramos D, Almeda-Valdés P, Arvizu M, Mata J, Morales-Buenrostro LE, Gabilondo B, et al. Association of the metabolic syndrome and long-term renal function in kidney donors. *Transplant Proc*. 2011;43(5):1601–6.
 45. Saez-Rodriguez J, Rinschen MM, Floege J, Kramann R. Big science and big data in nephrology. *Kidney Int*. 2019;95(6):1326–37.
 46. Herrera J, Rodríguez-Iturbe B. Stimulation of tubular secretion of creatinine in health and in conditions associated with reduced nephron mass. Evidence for a tubular functional reserve. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(3):623–9.
 47. Rook M, Bosma RJ, Van Son WJ, Hofker HS, Van Der Heide JJH, Ter Wee PM, et al. Nephrectomy elicits impact of age and BMI on renal hemodynamics: Lower postdonation reserve capacity in older or overweight kidney donors. *Am J Transplant*. 2008;8(10):2077–85.