



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHAVEZ

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

TÍTULO

“EVALUACIÓN DE LA RESERVA FUNCIONAL DEL TÚBULO PROXIMAL EN DONANTES RENALES Y SU RELACIÓN CON LA RETENCIÓN DE SOLUTOS ORGÁNICOS UNIDOS A PROTEÍNAS”

PRESENTA

DR. SEBASTIAN EDUARDO TOLEDO RAMIREZ

Residente de tercer año de la especialidad en Nefrología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNANDEZ

ASESORES

DRA. MAGDALENA MADERO ROVALO

Jefatura del servicio de Nefrología, Instituto Nacional de Cardiología, Ignacio Chávez

DR. BERNARDO RODRIGUEZ ITURBE

Médico Adjunto al Servicio de Nefrología, Instituto Nacional de Cardiología, Ignacio Chávez

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MEXICO, AGOSTO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

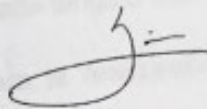
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.



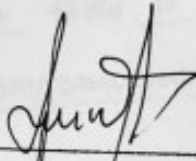
Dra. Magdalena Madero Rovalo
Titular de Nefrología
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



Dr. Carlos Rafael Sierra Fernández
Director de enseñanza
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



Dirección de Enseñanza



Dr. José Salvador López Gil
Adscrito Nefrología
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



Sebastián Eduardo Toledo Ramírez
Residente de Nefrología
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

DICTAMEN DE AUTORIZACION

SALUD

SECRETARÍA DE SALUD



Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez
Renacimiento de la excelencia

Comité de Ética en Investigación

INCAR-DG-DI-CEI-172-2021.

ASUNTO:
Re aprobación.

Ciudad de México a 18 de mayo, 2021.

DRA. MAGDALENA MADERO ROVALO.
Investigador Responsable del Proyecto
Jefe del Departamento de Nefrología
Presente.

Estimada Dra. Madero:

El Comité de Ética en Investigación, agradece su informe anual 2020, relacionado con el protocolo 19-1131 Prueba de esfuerzo tubular: medida de función residual del túbulo proximal.

En relación a su solicitud de la re aprobación, le informo que se re aprueba a partir del 16 de octubre del 2020 al 16 de octubre del 2021.

Se anexa al expediente.

Atentamente,

Dr. Angel Buenaventura Romero Cárdenas
Presidente del Comité de Ética en Investigación.

c.c.p. Archivo

ABRC'PARL'mhj

ALEJANDRA BUSTAMANTE
15-jun-21



HOJA DE DATOS

1.- Datos del alumno	1.- Datos del alumno.
Autor	
Apellido Paterno: Apellido materno: Nombre: Teléfono: Correo Electrónico Universidad: Especialidad: No de cuenta:	Toledo Ramírez Sebastián Eduardo 2225 110867 sebastian.toledo262@gmail.com Universidad Nacional Autónoma de México Nefrología 516230649
2.- Datos del Asesor	2.- Datos del Asesor.
Apellido Paterno Apellido Materno Nombre: Teléfono: Correo electrónico: Adscripción: Área de trabajo	Madero Rovalo Magdalena 55 4377 7743 madero.magdalena@gmail.com Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez Jefa del área de Nefrología
3.- Datos del Asesor	3.- Datos del Asesor.
Apellido Paterno Apellido Materno Nombre: Teléfono: Correo electrónico: Adscripción Área de trabajo	Rodríguez Iturbe Bernardo 999 149 0061 brodrigueziturbe@gmail.com Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez Nefrología
4.- Datos de La tesis	3. Datos de la tesis
Título: No. De páginas: Año: Número De registro:	“EVALUACIÓN DE LA RESERVA FUNCIONAL DEL TÚBULO PROXIMAL EN DONANTES RENALES Y SU RELACIÓN CON LA RETENCIÓN DE SOLUTOS ORGÁNICOS UNIDOS A PROTEÍNAS” 29 páginas 2023 R-191131

ÍNDICE

Resumen	6
Abreviaturas	7
Marco teórico	8
Planteamiento del problema	10
Pregunta de investigación	11
Justificación	12
Objetivos	13
Material y métodos	14
Criterios de selección	15
Especificación de variables	15
Descripción del procedimiento	16
Análisis estadístico	18
Aspectos Éticos	19
Recursos humanos y financieros	21
Resultados	22
Discusión	26
Conclusión	28
Bibliografía	29

RESUMEN

Introducción: Existen alrededor del mundo más de 35 mil trasplantes al año (1). Los donadores no reciben ningún beneficio medico tras la uninefrectomía, por lo que deben estar completamente informados acerca de los desenlaces a corto y largo plazo para la toma de decisiones y seguimiento (2). Considerando que la función renal no se enfoca únicamente en el filtrado glomerular, sino que la principal fuente de depuración de moléculas unidas a proteínas es a nivel del túbulo contorneado proximal. Es por ello que proponemos la medición de moléculas de mediano peso molecular y toxinas urémicas unidas a proteínas en pacientes de protocolo de trasplante renal tanto previo al trasplante como de forma posterior para determinar el grado de aclaramiento de estas sustancias en sangre y orina tras pruebas de estrés a canales orgánicos catiónicos y aniónicos mediante carga de creatinina y furosemide y su medición en distintos tiempos para determinar el aclaramiento de estas sustancias y determinar si hubo un cambio significativo en la secreción de estas sustancias posterior a la uninefrectomía.

ABREVIATURAS

AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
ARA II	Antagonistas de receptores de angiotensina 2
ERC	Enfermedad renal crónica
TFG	Tasa de filtrado glomerular
TOC	Transportador orgánico catiónico

MARCO TEORICO

ANTECEDENTES

El riesgo de donación renal es aceptado como lo suficientemente bajo como para justificar su práctica, pero la mayoría de la evidencia actual, está limitada a periodos cortos de tiempo, y una proporción importante de los donantes pierden seguimiento, al igual que se cuenta con la diversificación étnica, por sexo y corporal (3-4). Después de la donación renal, existe una hiperfiltración compensatoria por el riñón restante, así que la reducción neta de la tasa de filtrado glomerular después de la donación es aproximada al 30% (25%-40%)(5-7). En 2002 Matas Aj y colaboradores publicaron en un estudio multicéntrico, el seguimiento por 20 años (principalmente de caucásicos), donde no apoya la teoría de disminución de la tasa de filtrado glomerular hasta una enfermedad terminal (8). Sin embargo, hay una preocupación constante por la hiperfiltración adaptativa que podría resultar en una progresión acelerada del deterioro de la función renal (5). A lo largo del tiempo y debido a seguimientos a corto y largo plazo en los desenlaces de donantes renales, ha permitido la inclusión de donantes con criterios de inclusión más laxos (9-10). Además la decisión final en cuanto a la selección del donante renal es acorde a la función renal en base a la tasa de filtrado glomerular, sin embargo, puede no ser el método ideal para medir la función actual del riñón debido a los factores que afectan su precisión (ingesta proteica, masa muscular, actividad física, edad y sexo)(9). En México que cuenta con múltiples factores de riesgo para progresión a enfermedad renal crónica, se realizó un estudio retrospectivo, usando calculadoras validadas para desarrollar enfermedad renal terminal tanto previo y posterior a la donación, donde se documentó que el riesgo acorde estas eran similar a la población mundial. Se conoce acorde a una revisión sistemática de la literatura, que el 12% de los donadores desarrollan una tasa de filtrado glomerular entre 30-59 ml/min/1.73m², y que 0.2-0.3% tendrán una TFG menor a 30ml/min/1.73m² con un seguimiento entre 3 y 20 años(11-12).

Después de la uninefrectomía no solamente hay una adaptación en la función de reserva renal (capacidad del riñón de aumentar la tasa de filtrado glomerular en respuesta a ciertos estímulos fisiológicos o patológicos (13), sino que al perder el 50% de la masa renal, se espera que haya una respuesta adaptativa a nivel tubular. Principalmente a nivel del túbulo contorneado proximal, debido a avances en la biología molecular, ha habido un entendimiento más detallado acerca del proceso regulador de la secreción de sustancias a través de los transportadores orgánicos aniónicos y catiónicos. A través de estos transportadores el túbulo contorneado proximal es capaz de remover rápidamente solutos y medicamentos de la circulación, incluidas moléculas unidas a proteínas, que son filtradas de forma mínima debido al tamaño y carga específica de la membrana basal glomerular (14).

Existen muchos solutos urémicos identificados como toxinas urémicas acorde al grupo EUTOX, mismos que son conocidos como sustratos para transportadores orgánicos catiónicos y aniónicos (15-16). Entre los pacientes con enfermedad renal crónica, estas sustancias que son unidas a proteínas o de mediano peso molecular (27.8% de las toxinas unidas a proteínas) son aclaradas mediante secreción tubular y su acumulación es propensa a deterioro multisistémico, las principales son: ácido carboximetil propil.furanpropionico, interleucinas inflamatorias, factor de necrosis tumoral alfa, dimetilguanidinas, ácido hipúrico, homocisteína, indol-ácido3acetico, indoxil glucoronido, indoxil sulfato, ácido quinurenico, quinurenina, leptina, compuestos fenólicos, p-cresol, entre otras; relacionadas con deterioro multisistémico y progresión hacia enfermedad renal terminal, así como aumento de mortalidad (17). Por lo que ante la presencia del retiro del 50% de la masa renal, se esperan mecanismos compensatorios en los pacientes, tanto a nivel de reserva funcional renal como tubular; estos pueden evidenciarse tras pruebas de estrés tubular. Se conoce que existen transportadores tubulares de medicamentos, tanto aniónicos como catiónicos, jugando un rol principal en la excreción urinaria de medicamentos. Como resultado, cualquier alteración en su expresión y/o actividad puede influir en la farmacocinética del medicamento, al igual que en condiciones patológicas como enfermedad renal crónica puede perpetuar esta alteración (18). En cuestión de prueba de estrés tubular proximal mediante transportadores orgánicos, los aniónicos tienen ciertas interacciones como: furosemide, metotrexate, AINES, tiazidas, ARA II, antibióticos beta lactamicos y algunos antirretro virales. El sistémico catiónico por su parte que es el responsable de la secreción de creatinina también cuenta con ciertas interacciones: cimetidina, trimetoprim, metformina, atenolol, albumina, amiloride, triamtereno, metoclopramida, así como toxinas urémicas que producen disfunción de los transportadores (19). En estudios de nuestro instituto se ha demostrado la reserva funcional del túbulo proximal, determinando la secreción de creatinina después de la administración exógena, esta es el resultado de la actividad directa del transportador para cumplir las demandas impuestas por el sustrato (20-22). La secreción tubular de creatinina es estimada en distintos estudios como la diferencia entre la excreción urinaria de creatinina (concentración urinaria de creatinina por el volumen urinario por la tasa de filtrado glomerular) (19). Los pacientes con enfermedad renal establecida y donantes renales tienen una secreción tubular de creatinina disminuida, comparado con paciente no donantes (21). En estos paciente las creatinina para su secreción como se explicó previamente usa los transportadores orgánicos catiónicos, por lo tanto, necesitamos estimular los transportadores orgánicos aniónicos con el objetivo de validar la función del túbulo contorneado proximal, puesto a prueba en estudios previos, con la prueba de estrés de furosemide (23), en procesos de lesión renal aguda, como en distintas etapas de enfermedad renal crónica cuantificada con volumen urinario, donde se ha visto alterada su secreción a medida que se cataloga en distintos estadios de enfermedad renal crónica (24).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente existen limitantes para valorar la función renal global, únicamente guiándonos mediante tasa de filtrado glomerular mediante distintos marcadores endógenos y exógenos, que no miden el aclaramiento adecuado de toxinas urémicas unidas a proteínas. Se puede estandarizar el uso furosemide y creatinina para medir viabilidad tubular en donadores renales antes y después de la uninefrectomía.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Que cambios existen en la función de trasportadores orgánicos aniónicos y catiónicos del túbulo proximal como resultado de la uninefrectomía en donantes de riñón?

JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

Actualmente se realizan alrededor de 3000 trasplantes cada año y 65% de los trasplantes se realiza con donantes vivos.

México tiene la mayor proporción de sobrepeso y obesidad. Alrededor del 75% de la población y dentro de los mismos existen ciertos factores de riesgo para desarrollar enfermedad renal crónica posterior a la donación renal, siendo de los más significativos la presencia de edad, raza y sobrepeso u obesidad por lo que

Es necesario contar con más marcadores de función renal tubular para predecir progresión a enfermedad renal crónica a mediano y largo plazo.

OBJETIVO PRIMARIO

Determinar cambios de la función de transportadores orgánicos del túbulo proximal en donantes de riñón y su relación con cambios en la filtración glomerular y el aclaramiento de solutos ligados a proteínas con toxicidad renal y cardiovascular.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Identificar correlaciones entre la reserva funcional de los transportadores orgánicos del túbulo proximal y la filtración glomerular.
- Determinar correlaciones entre la reserva funcional de los transportadores orgánicos del túbulo proximal y aclaramiento de solutos no urémicos ligados a proteínas.
- Determinar si están asociadas la reserva funcional de TOC.
- Identificar el valor pronóstico de la reserva funcional tubular en donantes de riñón.
- Identificar características que permitan simplificar el estudio con error aceptable (ejemplo colecciones de 2 horas, usar eGFR en vez de iohexol).

Metodología

DISEÑO DEL ESTUDIO.

- Estudio piloto cuasi-experimental, abierto
- Por la participación del investigador: Cuasi-experimental
- Por temporalidad del estudio: Prospectivo
- Por la lectura de datos: Prolectivo
- Por el análisis de datos: Analítico

Descripción de la población de estudio

Población objetivo

Pacientes con registro Institucional en protocolo de trasplante renal como donante del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Criterios de Inclusión.

- Edad mayor a 18 años.
- Donantes de riñón aceptados dentro del programa de trasplante del INC.
- Aceptación y firma del consentimiento informado.

Criterios de exclusión.

- Historia de reacciones adversas a furosemida
- Reacciones adversas a ingestión de comidas con proteína animal
- Pacientes que reciban tratamiento con medicaciones que se eliminen por secreción tubular (revisar en cada caso).

Criterios de eliminación.

- Pacientes con demostrable retención urinaria (vaciamiento incompleto de vejiga) en el estudio o con imposibilidad en la obtención de muestras de sangre en los intervalos deseados
- Pacientes que al momento del estudio post-trasplante presenten alguna condición de inestabilidad hemodinámica, infecciosa o disfunción aguda de función renal o trastornos de diuresis.
- Pacientes que se nieguen a participar en el estudio post-trasplante*

Tamaño muestral

Tipo de muestreo por conveniencia, de acuerdo a esto, se determinó tamaño muestral de 10 pacientes.

Especificación de variables

Se tomarán como variables independientes las siguientes en suero y orina:

1. Creatinina en suero y orina.
2. Tasa de Filtrado Glomerular estimada por creatinina sérica y urinaria.
3. Volumen Urinario.

Descripción del procedimiento

Una vez seleccionado a los pacientes se realizará bioimpedancia (en búsqueda de sobrecarga de volumen) y ultrasonido vesical para comprobar vaciamiento completo, posteriormente se realizará el siguiente esquema de intervención:

Selección, reclutamiento de pacientes y firma de consentimiento informado.

Se someterán a administración intravenosa de furosemide a 1 mg/kg y 5 gramos de creatinina vía oral, con reposición de volumen urinario a través de solución salina 0.9% durante un periodo de 6 horas, así como administración de 5 mL de iohexol (Omnipaque).

Se obtendrán en todos los pacientes muestras de suero al minuto 0, 120, 180, 240 y 300 minutos, de igual forma se obtendrán muestras de orina al minuto 0, 60, 120, 180, 240, 300.

Se hará reemplazo de líquidos acorde a uresis más 50 ml de forma IV

Se repetirá mismo procedimiento tras 2 meses posterior a uninefrectomía.

Posteriormente se realizará el análisis estadístico con el paquete de datos SPSS para Windows.

En el instituto utilizando los recursos asignados al departamento de Nefrología se realizarán mediciones en suero y orina de creatinina, así como medición en suero de Iohexol, el resto del material será almacenado por el departamento de Farmacología de la torre de investigación del INC para posteriormente ser enviadas a la UCSD en donde se realizarán mediciones en suero y orina de indoxil sulfato, cresil sulfato, uromodulina e hipurato, así como realizar espectrometría de masas en orina para determinar concentraciones de furosemide.

Técnica de recolección de datos

La recolección de datos se llevará a cabo de la siguiente manera: una vez identificados los pacientes que cumplan los criterios de inclusión se llenará un formato editado en Word donde se incluirán las variables previamente definidas, posteriormente, se llenará una base de datos con el paquete SPSS para Windows para el análisis estadístico.

Plan de análisis estadístico.

a) El análisis se iniciará con la descripción de la población en estudio, expresando aquellas variables cualitativas en frecuencias y proporciones.

b) Se comprobará la distribución normal de las variables cuantitativas a través de la prueba Kolmogorow Smirnov y posteriormente se reportarán medias como medida de tendencia central y desviaciones estándar como medida de dispersión.

c) Se realizarán análisis intragrupo, (pre-post trasplante en los pacientes) y entre grupos (cambios en grupos de pacientes (edad, sexo, etc)).

d) El análisis se hará por métodos paramétricos (ANOVA, T-pareada, T-independiente, correlación de Spearman) cuando se compruebe la distribución normal (Gausiana) de los datos y cuando esta distribución no pueda comprobarse se usarán métodos no paramétricos (Kruskal-Wallis, Wilcoxon, Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, correlación de Pearson).

e) Se considerará como diferencia estadísticamente significativa una p-valor menor a 0.05 (doble cola).

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se describen con la mediana, la distribución de las variables cuantitativas continuas se evaluó con la prueba de normalidad Shapiro-Wilk y el test de esfericidad con Mauchly en R. Se realizó el análisis de los datos mediante ANOVA de medidas repetidas (Secreción tubular de creatinina a lo largo del tiempo) para determinar variación en la secreción tubular de creatinina en el minuto 60, 120, 180 y 240 del estudio clínico en los pacientes antes y 3 meses después de donar un riñón; así mismo, se valoró la significancia entre los tiempos mediante el test de Bonferroni. Para el análisis del estrés tubular previo y 3 meses posterior a la donación en cada uno de los tiempos (minuto 60, 120, 180 y 240) se realizó prueba T pareada, tanto para determinar los cambios en filtración y secreción tubular en R. En ambas pruebas la significancia estadística está determinada por p valor <0.05 . Finalmente, se realizó una correlación de Pearson entre la secreción tubular de creatinina y la filtración glomerular de creatinina previo y posterior a los 3 meses de donación.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente proyecto se conformó de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con los lineamientos de la Declaración de Helsinki de la 64a Asamblea General de la Asociación Médica Mundial del año 2013, además de códigos y normas internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación clínica.

De acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en salud, título segundo “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”, capítulo I, artículo 16 durante este estudio se protegerá la privacidad del individuo sujeto a investigación. De acuerdo con el Artículo 17, fracción I, se considera a esta investigación como “sin riesgo”, debido a que los datos de interés se obtuvieron mediante lo constatado en el expediente clínico, por lo que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables de los sujetos.

Esta investigación y todos sus procedimientos de estudio se apegaron a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud y se llevaron a cabo en plena conformidad con los principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) y se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg y el Informe Belmont; donde el investigador garantiza que:

- a. Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.
- b. El protocolo fue sometido a evaluación por el comité de Investigación de la Unidad

Médica del instituto nacional de cardiología Ignacio Chávez.

- c. Se utilizó consentimiento informado para la obtención de muestras de sangre para Evaluación de la reserva funcional del túbulo proximal en donantes renales y su relación con la retención de solutos orgánicos unidos a proteínas.
- d. Este protocolo fue realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo competente y certificado en su especialidad.
- e. Este protocolo guardó la confidencialidad de las personas, y no se obtuvo ningún beneficio para los participantes. El mayor beneficio fue de aspecto científico.

RECURSOS HUMANOS Y FINANCIEROS

Para la realización de este estudio se necesitaron los siguientes recursos humanos:

- Investigador principal y asesor metodológico: Dra. Magdalena Madero Rovalo
- Investigadores asociados: Dr. Bernardo Rodríguez Iturbe
- Investigadores asociados: Dra. Ana Karen Fernández Yépez.
- Investigador asociado: Dr. Sebastián Eduardo Toledo Ramírez residente de 3er año de la especialidad de nefrología, encargado de la recolección, almacenamiento, análisis e interpretación de los datos

Para la realización de este estudio se necesitaron los siguientes recursos físicos:

- Expedientes clínicos en su forma física y electrónica
- Sistema informático de captura y análisis de datos (Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics 26)
- Sistema informático de escritura (Microsoft Word, Adobe Acrobat PDF)
- Computadora

Cualquier recurso financiero que fue necesitado para la realización de este estudio fue cubierto en su totalidad por los investigadores.

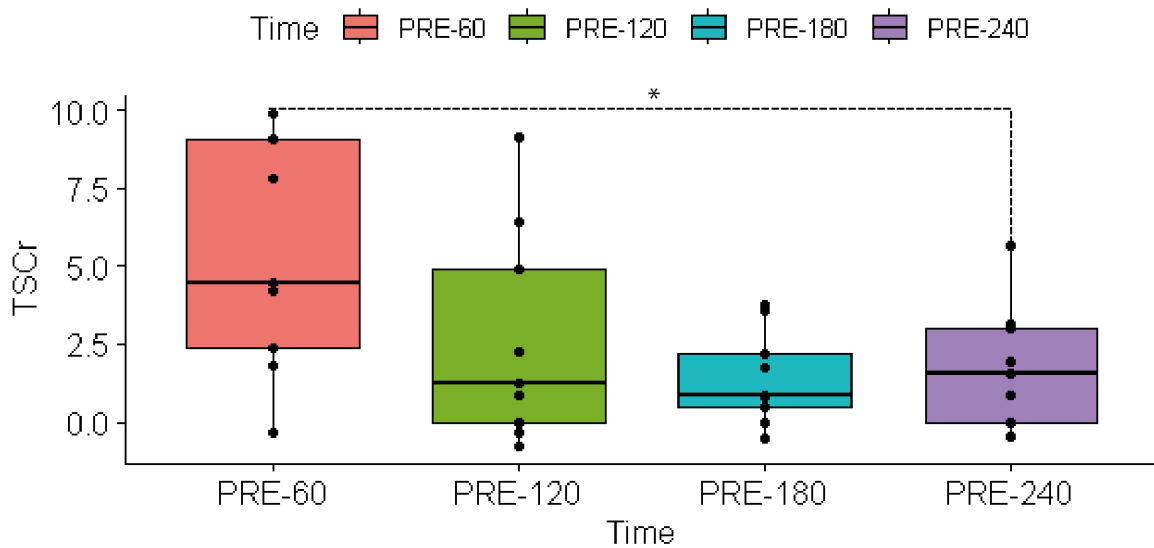
RESULTADOS

Se analizaron 9 pacientes (n=9), a los cuales se les realizó un estudio de estrés tubular previo y 3 meses posterior a la donación renal. La distribución de la población es equitativa de géneros en la muestra, con 4 pacientes identificados como hombres y 5 como mujeres; la edad varía entre 20 a 64 años con una mediana de 50 años, siendo principalmente pacientes adultos de mediana edad y adulto mayor con IMC en rangos de sobrepeso, variando entre 19.34 a 29.76 con una mediana de 25.96 y nivel de tensión arterial dentro del rango normal de acuerdo con la JNC8 (<120/80 mmHg) y tasas de filtración glomerular estimada mediante creatinina basal entre 82 ml/min/1.73m² hasta 130 ml/min/1.73m² mediante CKD-EPI.

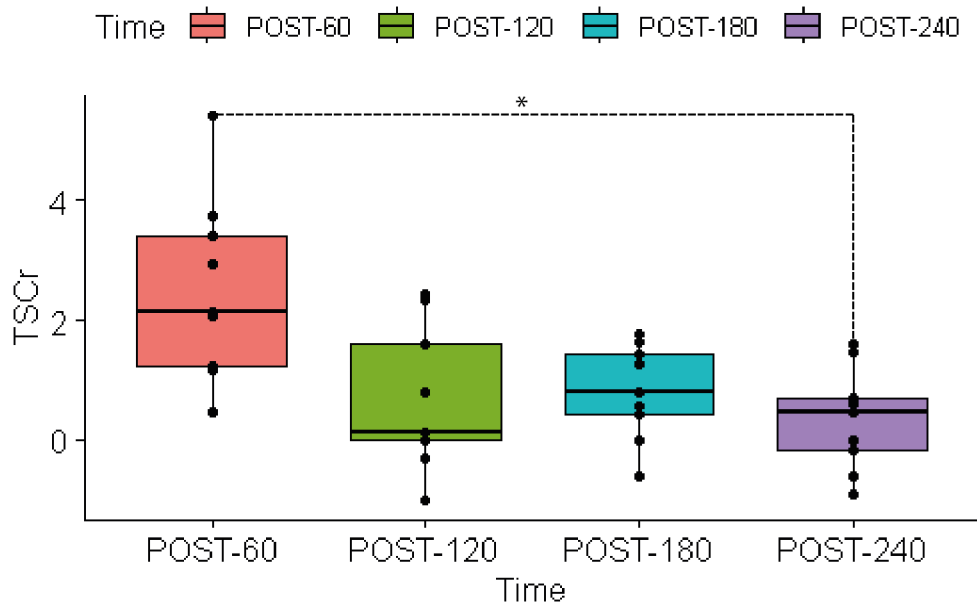
En los estudios de secreción tubular de creatinina previos a la donación por paciente a lo largo del tiempo con ANOVA de medidas repetidas se mostraron cambios estadísticamente significativos a lo largo del tiempo con un p-valor = 0.011, al realizar el test de Bonferroni para comparaciones múltiples se obtuvo significancia estadística entre la primer y cuarta hora con un valor p = 0.005 (*); así mismo en el ANOVA de medidas repetidas 3 meses posteriores a la donación se obtuvo significancia en la variación de la secreción tubular de creatinina con p-valor = 0.0007 o p-valor < 0.001, con test de Bonferroni demostrando significancia entre la primer y última hora con un p-valor de 0.034(*).

En las pruebas T pareadas tanto para filtración como para secreción tubular de creatinina se presentaron valores en el umbral de significancia, principalmente en la primera hora de secreción tubular de creatinina con p valor de 0.05057, mientras que el filtrado glomerular de creatinina presenta un valor p de 0.1573 en la segunda hora.

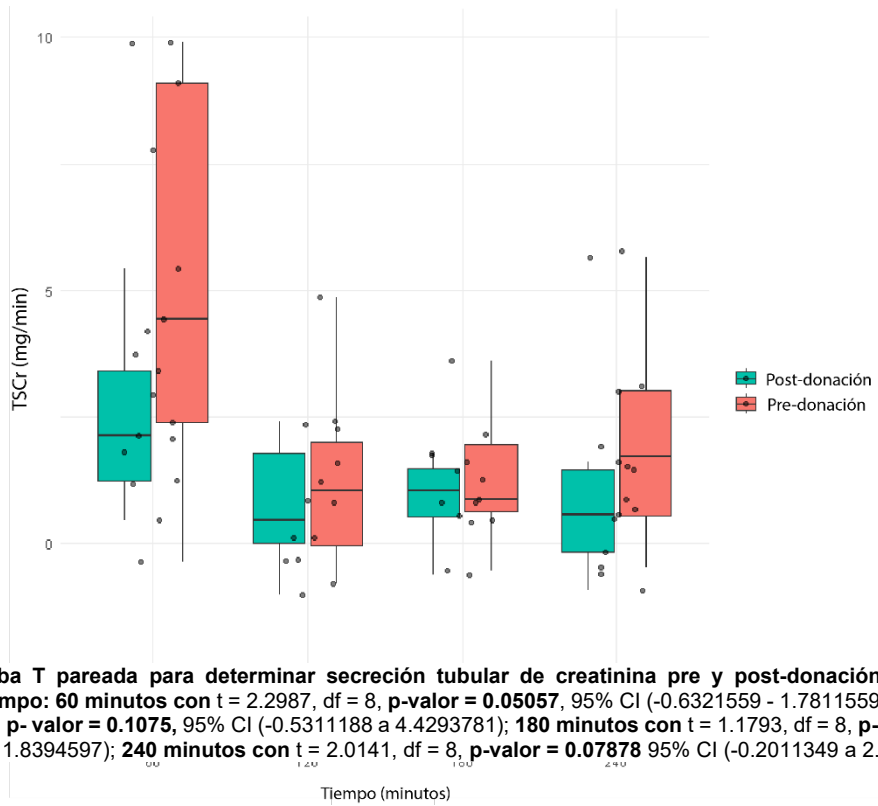
Por lo que es importante señalar que estos resultados podrían indicar que el trasplante renal no tuvo un efecto estadísticamente significativo en la función tubular en términos de creatinina en estos intervalos de tiempo específicos, pero si se observan cambios en el comportamiento de la función tubular y marginalmente significativa en el minuto 60. Por lo tanto, hay que considerar si el tamaño de muestra fue pequeño o la consideración de otros factores relevantes antes de llegar a conclusiones definitivas.



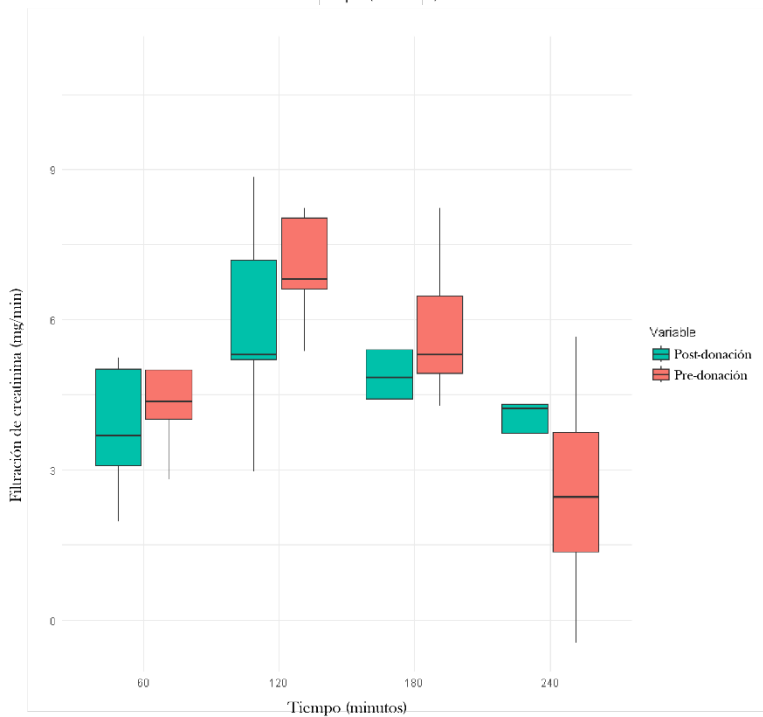
Gráfica. 1. ANOVA de medidas repetidas. Secreción tubular a lo largo del tiempo previo a la donación. Minuto 60 con media: 5.46 mg/min, SD: 3.82, 95%CI (2.964-7.956); Minuto 120 con media: 2.62 mg/min, SD: 3.42, 95%CI (0.386-4.854); Minuto 180 con media: 1.43 mg/min, SD: 1.52, 95%CI (0.437-2.423) y Minuto 240 con media: 1.73 mg/min, SD: 1.95, 95%CI (0.456-3.004). **El efecto de secreción tubular a lo largo del tiempo es significativo con una p valor de 0.011, el test de Bonferroni determinó significancia entre la primer y cuarta hora con p valor de 0.005 (*).**



Gráfica. 2. ANOVA de medidas repetidas. Secreción tubular a lo largo del tiempo posterior a la donación. Minuto 60 con media: 2.51mg/min, SD: 1.54, 95%CI (1.504-3.516); Minuto 120 con media: 0.671mg/min, SD: 1.20, 95%CI (-0.113-1.455); Minuto 180 con media: 0.807mg/min, SD: 0.802, 95%CI (0.283-1.331) y Minuto 240 con media: 0.346mg/min, SD: 0.861, 95%CI (-0.217-0.909). **El efecto de secreción tubular a lo largo del tiempo es significativo con una p valor de 0.0007, se realizaron comparaciones múltiples con test de Bonferroni dejando significancia entre la primer y cuarta hora con p valor de 0.034 (*).**

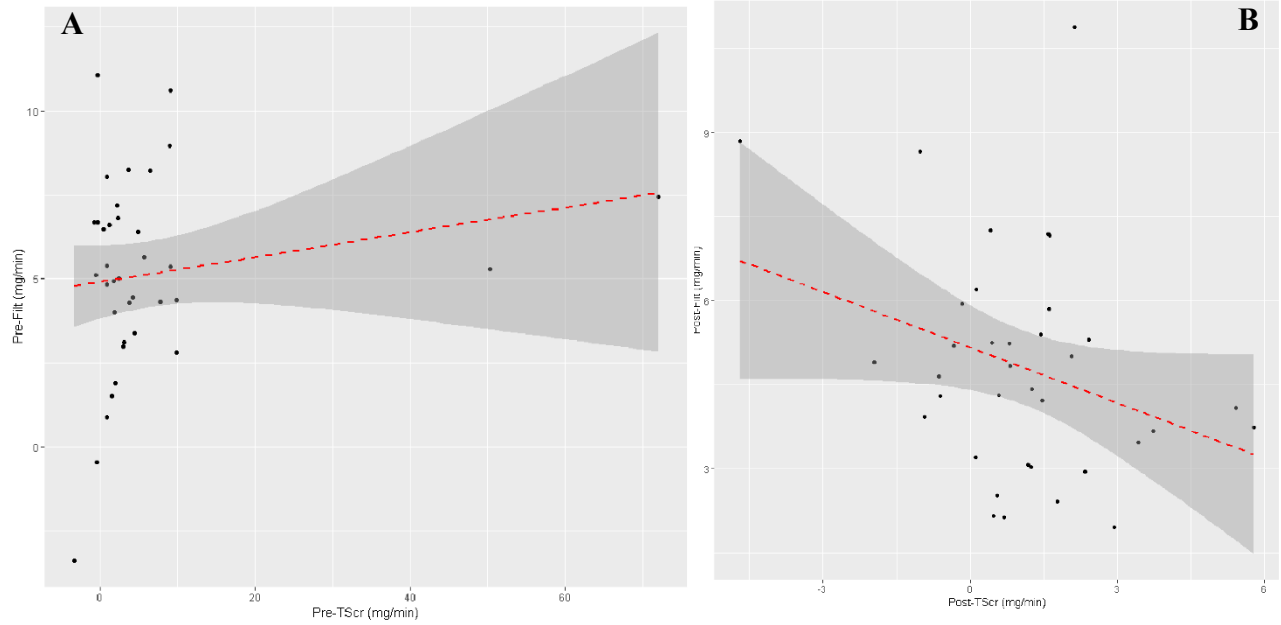


Gráfica 3. Prueba T pareada para determinar secreción tubular de creatinina pre y post-donación en los diferentes intervalos de tiempo: 60 minutos con $t = 2.2987$, $df = 8$, $p\text{-valor} = 0.05057$, 95% CI (-0.6321559 - 1.7811559); 120 minutos con $t = 1.8122$, $df = 8$, $p\text{-valor} = 0.1075$, 95% CI (-0.5311188 a 4.4293781); 180 minutos con $t = 1.1793$, $df = 8$, $p\text{-valor} = 0.2722$, 95% CI (-0.5946819 a 1.8394597); 240 minutos con $t = 2.0141$, $df = 8$, $p\text{-valor} = 0.07878$, 95% CI (-0.2011349 a 2.9764460).



Gráfica 4. Prueba T pareada para determinar filtración glomerular de creatinina pre y post-donación en los diferentes intervalos de tiempo: 60 minutos con $t = 1.0979$, $df = 8$, $p\text{-valor} = 0.3042$, 95% CI (-0.6321559 - 1.7811559); 120 minutos con $t = 1.5603$, $df = 8$, $p\text{-valor} = 0.1573$, 95% CI (-0.7326971 - 3.7985860); 180 minutos con $t = 1.1013$, $df = 8$, $p\text{-valor} = 0.3028$, 95% CI (-0.9932249 - 2.8091138); 240 minutos con $t = -1.3276$, $df = 8$, $p\text{-value} = 0.221$, 95% CI (-4.700788 - 1.2658180).

Finalmente, se realizó una correlación de Pearson (-1 a 1) entre la secreción tubular de creatinina y la filtración glomerular de creatinina previo y posterior a los 3 meses de donación con los siguientes resultados.



DISCUSIÓN

Considerando que en la practica habitual, la creatinina es utilizada como marcador endógeno estándar para el calculo de la tasa de filtrado glomerular estimada, sin embargo, únicamente nos reflejan predominantemente la función glomerular, sin tomar en cuenta el resto de los segmentos de la nefrona (25). El daño renal no esta limitado a nivel glomerular, sabiendo del resto de funciones a lo largo de la nefrona, incluso a nivel histológico, la atrofia tubular y fibrosis túbulo intersticial son hallazgos frecuentes de daño crónico (26). En este estudio experimental, se estudiaron a 9 pacientes con prueba de estrés de canales catiónicos mediante creatinina antes y posterior a la donación renal donde se describe la capacidad de respuesta tubular tras el estímulo de transportadores catiónicos, por lo que tras no contar con el 50% de su masa renal, con evidencia previa donde se conoce que , existe una hiperfiltración compensatoria por el riñón restante, así que la reducción neta de la tasa de filtrado glomerular después de la donación es aproximada al 30% (25%-40%)(5-7). Al igual que en estudios previos se ha demostrado que los individuos sanos comparados con algún grado de enfermedad renal crónica cuentan con mayor secreción de creatinina a nivel del túbulo contorneado proximal comparado con el segundo grupo comentado (27). En nuestro estudio comparativo tras 3 meses postdonación se muestra que el aumento de la secreción tubular de creatinina en los pacientes fue mayor en pre donación a la primera y cuarta hora, siendo estadísticamente significativa, SD: 3.82, 95%CI (2.964-7.956) y 1.73 mg/min, SD: 1.95, 95%CI (0.456-3.004). Este hallazgo también fue confirmado en el estudio tres meses postdonación con igual correlación en aumento de secreción tubular en la primera 2.51mg/min, SD: 1.54, 95%CI (1.504-3.516) y cuarta hora : :0.346mg/min, SD: 0.861, 95%CI (-0.217-0.909). Este resultado fue independiente tras la correlación de la tasa de filtrado glomerular estimada tanto previo como posterior a la donación donde no hubo diferencia estadísticamente significativa en ninguno de los intervalos de tiempo medidos a lo largo del estudio : 60 minutos con $t = 1.0979$, $df = 8$, $p\text{-valor} = 0.3042$, 95% CI (-0.6321559-1.7811559); 120 minutos con $t = 1.5603$, $df = 8$, $p\text{-valor} = 0.1573$, 95% CI (-0.7326971-3.7985860); 180 minutos con $t = 1.1013$, $df = 8$, $p\text{-valor} = 0.3028$, 95% CI (-0.9932249-2.8091138); 240 minutos

con $t = -1.3276$, $df = 8$, $p\text{-value} = 0.221$, $95\% \text{ CI } (-4.700788-1.2658180)$. Ante estos hallazgos se puede demostrar que la función tubular, por lo menos en cuanto a secreción de creatinina es independiente de la filtración glomerular, siendo estos resultados mas notorios en la primera y cuarta hora del estudio, lo cual nos habla de adecuada integridad tubular o por lo menos en los canales transportadores catiónicos como forma de secreción de potenciales toxinas urémicas, mismas que condicionan mayor envejecimiento renal y daño endotelial corporal en todos los sistemas corporales. En estudios comparativos relacionados con el nuestro, se ha demostrado este hallazgo, en distintos estadios de enfermedad renal crónica correlaciona con menor secreción tubular de creatinina y un subrogado de la integridad de los canales catiónicos, lo que supone una acumulación de toxinas urémicas unidas a proteínas (19). Con estos hallazgos consideramos que se deben evaluar además la integridad de los transportadores aniónicos, potencialmente mediante prueba de estrés de furosemide y su medición en orina, como medida de integridad o progresión de daño tubular por secreción de toxinas urémicas como hipurato y p-cresol (14), con base a los resultados predecir el pronostico renal en conjunto con la tasa de filtrado glomerular estimada.

CONCLUSIÓN

En conclusión, acorde a este estudio, muestra una adecuada función de reserva del túbulo contorneado proximal tras uninefrectomía, lo cual en donantes renales correlacionando con discreta pérdida de tasa de filtrado glomerular estimada tras la cirugía, sin embargo con adecuada reserva tubular en cuanto a la secreción de creatinina, lo cual nos habla de un adecuado aclaramiento de potenciales toxinas urémicas únicas a proteínas que utilicen los transportadores catiónicos como vía para su secreción tubular, sin embargo ameritamos nuevos estudios que nos indiquen sobre esta prueba vigilando esta respuesta a nivel de transportadores catiónicos, y con base a estos resultados continuar con búsqueda de marcadores de función tubular que se puedan utilizar accesible y no invasiva.

BIBLIOGRAFIA

1. OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network)/ UNOS (United Network for Organ Sharing): National Data Reports, Donors Recovered in the U.S. by Donor Type, Latest Data. Available at: <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/view-data-reports/national-data/>. Accessed July 27, 2018.
2. Gordon EJ: Living organ donors' stories: (un)met Expectations about informed consent, outcomes, and care. *Narrat Inq Bioeth* 2: 1–6, 2012.
3. Ommen ES, Winston JA, Murphy B: Medical risks in living kidney donors: Absence of proof is not proof of absence. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 885–895, 2006
4. Lentine KL, Patel A: Risks and outcomes of living donation. *Adv Chronic Kidney Dis* 19: 220–228, 2012
5. Krista L. Lentine, Ngan N. Lam, and Dorry L. Segev.: Risks of Living Kidney Donation Current State of Knowledge on Outcomes Important to Donors. *Clin J Am Soc Nephrol* 14: 597–608, 2019. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.11220918>
6. Kasiske BL, Anderson-Haag T, Ibrahim HN, Pesavento TE, Weir MR, Nogueira JM, Cosio FG, Kraus ES, RabbHH, Kalil RS, Posselt AA, Kimmel PL, Steffes MW: A prospective controlled study of kidney donors: Baseline and 6-month follow-up. *Am J Kidney Dis* 62: 577–586, 2013
7. Pabico RC, McKenna BA, Freeman RB: Renal function before and after unilateral nephrectomy in renal donors. *Kidney Int* 8: 166–175, 1975.
8. Matas AJ, Vock DM, Ibrahim HN: GFR#25 years postdonation in living kidney donors with (vs. without) a first-degree relative with ESRD. *Am J Transplant* 18: 625–631, 2018.
9. Andreja Figurek Valerie A. Luyckx and Thomas F. Mueller: A Systematic Review of Renal Functional Reserve in Adult Living Kidney Donors.
10. Storsley LJ, Young A, Rush DN, et al.: Long-term medical outcomes among Aboriginal living kidney donors. *Transplantation*. 2010;90:401–406.
11. Ana Lilian Reza-Escalera, Maria Teresa Tiscareño-Gutierrez, Itzel Ovalle-Robles. Chronic Kidney Disease Risk Profile in Renal Donors in Aguascalientes, Mexico: A Retrospective Cohort Study. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2021.09.036>.
12. Ngan N. La, Anita Lloyd, Krista L. Lentine, Robert R. Quinn, Pietro Ravan, Brenda R. Hemmelgarn, Scott Klarenbach and Amit X. Garg Changes in kidney function follow living donor Nephrectomy. *Kidney International* (2020) 98, 176–186; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.034>.
13. Aashish Sharma, Maria Jimena Mucino, Claudio Ronco Renal Functional Reserve and Renal Recovery after Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pract* 2014;127:94–100 DOI: 10.1159/000363721.
14. Ke Wang^{1,2} and Bryan Kestenbaum Proximal Tubular Secretory Clearance A Neglected Partner of Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol* 13: 1291–1296, 2018. <https://doi.org/10.2215/CJN.12001017>.
15. Duranton F, Cohen G, De Smet R, Rodriguez M, Jankowski J, Vanholder R, Argiles A; European Uremic Toxin Work Group: Normal and pathologic concentrations of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol* 23: 1258–1270, 2012
16. Wikoff WR, Nagle MA, Kouznetsova VL, Tsigelny IF, Nigam SK: Untargeted metabolomics identifies enterobiome metabolites. *Clin J Am Soc Nephrol* 13: 1291–1296, August, 2018 Kidney Secretory Clearance, Wang et al. 1295 and putative uremic toxins as substrates of organic anion transporter (Oat1). *J Proteome Res* 10: 2842–2851, 2011.
17. Pieniazek, A.; Bernasinska-Slomczewska, J.; Gwozdziński, L. Uremic Toxins and Their Relation with Oxidative Stress Induced in Patients with CKD. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 6196. <https://doi.org/10.3390/ijms22126196>.
18. Vincent Launay-Vacher, Hassane Izzedine, Svetlana Karie Jean Sébastien Hulot, Alain Baumelou, Gilbert Deray. Renal Tubular Drug Transporters. *Nephron Physiol* 2006;103:p97–p106 DOI: 10.1159/000092212.
19. Armando Armenta, Magdalena Madero, and Bernardo Rodriguez-Iturbe. Functional Reserve of the Kidney. *CJASN* 17: 458–466, 2022. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.11070821>.
20. Herrera J, Rodriguez-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* 13: 623–629, 1998
21. Rodriguez-Iturbe B, Herrera J, Marín C, Malich R: Tubular stress test detects subclinical reduction in renal functioning mass. *Kidney Int* 59: 1094–1102, 2001
22. Herrera J, Avila E, Marín C, Rodríguez-Iturbe B: Impaired creatinine secretion after an intravenous creatinine load is an early characteristic of the nephropathy of sickle cell anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 17: 602–607, 2002.
23. Claudio Ronco, Lakhmir S. Chawla. Glomerular and Tubular Kidney Stress Test: New Tools for a Deeper Evaluation of Kidney Function. *Nephron* 2016;134:191–194 DOI: 10.1159/000449235.
24. Jesús Rivero, Francisco Rodríguez, Virgilia Soto, Etienne Macedo3, Lakhmir S. Chawla, Ravindra L. Mehta, Sucheta Vaingankar, Pranav S. Garimella3, Carlos Garza2 and Magdalena Madero. Furosemide stress test and

- interstitial fibrosis in kidney biopsies in chronic kidney disease. Rivero et al. BMC Nephrology (2020) 21:87 <https://doi.org/10.1186/s12882-020-01721-z>.
25. Joachim H. Ix and Michael G. Shlipak. The Promise of Tubule Biomarkers in Kidney Disease:A Review. Am J Kidney Dis. 78(5):719-727. Published online May 27, 2021. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.03.026.
26. Nath KA. Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage. Am J Kidney Dis. 1992;20(1):1-17.
27. Renal Stress Testing in the Assessment of Kidney Disease. Lakhmir S. Chawla and Claudio Ronco. Kidney Int Rep. 2016 May; 1(1): 57–63. Published online 2016 May 5. doi: [10.1016/j.ekir.2016.04.005](https://doi.org/10.1016/j.ekir.2016.04.005)