



UNIVERSITAT DE BARCELONA

DIVISIÓ DE CIÈNCIES DE LA SALUT
FACULTAT DE MEDICINA

DEPARTAMENT DE CIRURGIA I
ESPECIALITATS QUIRÚRGIQUES

Asistentes:

Prof. M.A. Nalda Felipe
Prof. D. Pita Salorio
Prof. C. Larena Gómez
Prof. M. Vadillo Gonzalo
Prof. J.L. Pomar Moya-Prats
Dña. Teresa Riba Sallés

En la reunión de la Permanente del Consejo del Departamento de Cirugía y Especialidades Quirúrgicas, celebrada el 13 de Diciembre de 1988, cuya relación de asistentes figura al margen, una vez estudiada y analizada la Tesis Doctoral de D. Eladio Franco Miranda, titulada "Isquemia renal en normotermia. Estudio clínico experimental", la Permanente del Consejo la considera conforme para ser presentada con arreglo a lo prescrito por la vigente legislación.

Barcelona, 13 de Diciembre de 1988.

Idc. Prof.Dr. Miguel Angel Nalda Felipe
Director del Departamento.



UNITAT DOCENT DE BELLVITGE

Narcís Serrallach i Milá, Professor Associat del Departament de Patologia Quirúrgica, de la Facultat d' Medicina de la Universitat de Barcelona, y Cap de Servei de Urologia de L'Hospital de Bellvitge:

INFORMA: Que ha actuat com a Director de la Tesi Doctoral realitzada pel D. Eladio Franco Miranda, amb el títol: "ISQUEMIA RENAL EN NORMOTERMIA. ESTUDIO CLINICO-EXPERIMENTAL", i que es trova en condicions de esser presentada al Tribunal corresponent - - per optar al grau de Doctor en Medicina i Cirurgia.

I que així consti als efectes oportuns, a Barcelona, a nou de desembre de mil noucents vuitanta vuit.

Signat: Dr. D. Narcís Serrallach i Milá

UNIVERSIDAD DE BARCELONA
FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

ISQUEMIA RENAL EN NORMOTERMIA
ESTUDIO CLINICO-EXPERIMENTAL

por

Eladio Franco Miranda

Director: Prof. Narcís Serrallach i Milá

BARCELONA

1988

A Ana , Silvia y Xavier.

AGRADECIMIENTOS

Antes de entrar en materia, deseo expresar mi más profundo agradecimiento a todas las personas que con su apoyo y trabajo, han hecho posible la realización de esta Tesis.

En primer lugar al Prof. N. Serrallach i Milá, maestro de mi formación médico-quirúrgica. Son muchas las cosas que debo agradecerle. Sus enseñanzas y ejemplo, hicieron que naciera en mí un gran interés y dedicación por la Urología. La parte Clínica del trabajo, ha sido realizada en los últimos diez años en el Servicio de Urología del Hospital de Bellvitge que él dirige. Sus consejos y orientaciones, me han supuesto una inestimable ayuda.

Mi agradecimiento también, a los miembros del Servicio que han colaborado conmigo en este trabajo, especialmente a J. Rodríguez Tolrá, A. Rusconi de Mendía, V. Orejas Lopez, J. Ristol Pont, J. Guajardo Guajardo, M. A. Lopez Costea y F. Vigués, miembros del Servicio de Urología del Hospital de Bellvitge.

Al doctor José Martín Comín, por su inestimable colaboración y ayuda, en la práctica y estudio de las exploraciones gammagráficas efectuadas. Asimismo, a todo el personal del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Bellvitge, que dirige el Prof. Miguel Ramos Marquez, por su gran espíritu de colaboración.

Mi agradecimiento para las Anestesiólogas adscritas a nuestro Servicio de Urología y Trasplante renal, Petra Maestre, Ana Levitanus, Pilar Ayosa y Gloria Huzan, por su gran profesionalidad y dedicación al enfermo en general, y en este tipo de intervenciones en particular.

 Mi reconocimiento asimismo, para el Servicio de Anatomía Patológica y especialmente, para la Dra. Marta Carrera Plans, por su gran ayuda en el estudio histopatológico experimental.

 Al Dr. M. Mayoral, por su gran ayuda y consejos en el estudio estadístico de la parte experimental y clínica.

 El estímulo continuo y las facilidades ofrecidas por el Dr. Domingo Pech, al brindarnos la posibilidad de realizar toda la parte experimental del Estudio, en el CENTRO DE CIRUGIA EXPERIMENTAL DE LA MUTUA SABADELLENSE DE SEGUROS, es objeto asimismo de mi agradecimiento. Persona interesada en la investigación, a él debo agradecerle la inestimable colaboración y ayuda que recibí en dicha Institución.

Barcelona, Diciembre de 1988.

I N D I C E

INDICE

INTRODUCCION	1
1 Anatomía vascular renal	5
2 Fisiología renal	12
2.1 Flujo plasmático renal.....	15
2.2 Regulación de la función renal.....	18
3 Fisiopatología de la isquemia renal.....	22
3.1 Isquemia y flujo renal.....	26
3.2 Isquemia y agentes vasoactivos.....	30
3.3 Isquemia renal y anestesia	31
3.4 Obstrucción tubular e isquemia.....	32
3.5 Isquemia y alteraciones estructurales	38
3.6 Radicales libres de oxígeno	39
4 Sustrato morfológico de la N.T.A post-isquemia .	47
5 Métodos de evaluación de la función renal.....	51
HIPOTESIS DE TRABAJO.....	59

ESTUDIO EXPERIMENTAL	62
1 Material y método.	62
1.1 Técnica anestésica	63
1.2 Material quirúrgico.....	63
1.3 Técnica quirúrgica.....	64
1.4 Determinaciones analíticas.....	70
1.5 Arteriografía renal.....	70
1.6 Estudio histológico.....	74
2 Casuística experimental.	75
 ESTUDIO CLINICO	 137
1 Material y método	138
1.1 Control evolutivo.....	138
1.2 Protocolo exploratorio gammagráfico.....	139
1.3 Técnica quirúrgica.....	140
1.4 Método estadístico.....	150
1.5 Listado casos introducidos en SSPS-X	152
2 Resultados	160
2.1 Isquemia renal y sexo del paciente.....	174
2.2 Isquemia y edad del paciente.....	175
2.3 Isquemia renal y lateralidad del riñón...	176
2.4 Isquemia y tensión arterial.....	177
2.5 Evolución de la función renal en los primeros siete días post-isquemia.....	182

2.6 Evolución de la función renal durante los treinta días post-isquemia.....	190
2.7 Evolución de la función renal a largo plazo.....	198
2.8 Evaluación urográfica renal a largo plazo.....	206
2.9 Acción de la isquemia en pacientes con riñón contralateral patológico.....	209
2.10 Isquemia continua-intermitente.....	214
2.11 Isquemia en ambos riñones.....	215
2.12 Acción de la isquemia en riñones sometidos a nefrolitotomía bivalva.....	220
2.13 Isquemia renal iterativa sobre el mismo riñón.....	222
DISCUSION	223
1. Objetivos y fines de la isquemia renal	224
2. Modalidades técnicas.....	227
2.1 Disección del pedículo vascular.....	228
2.2 Enfriamiento in situ del riñón	229
2.2.1 Hipotermia de contacto.....	231
2.2.2 Hipotermia por inmersión	232
2.2.3 Hipotermia transarterial.....	233
2.2.4 Hipotermia percutánea.....	234
2.2.5 Hipotermia transvenosa.....	235
2.2.6 Hipotermia por perfusión a través del sistema colector.....	236

3. Farmacología coadyuvante e isquemia.....	237
4. Tiempo límite de isquemia	246
5. Isquemia continua o intermitente.....	251
6. Isquemia e hipertensión.....	253
7. Isquemia y arteria renal principal	253.
8. Isquemia en moncúrenos o con riñón contralateral patológico.....	255
COLOFON	257
CONCLUSIONES	258
BIBLIOGRAFIA	262

I N T R O D U C C I O N

En una encuesta realizada por McLoughlin a 48 urólogos, sobre sus preferencias para la producción de isquemia renal, apreció una gran disparidad de criterios respecto a este tema. (Tabla I).

Esta situación que se daba en Gran Bretaña en 1978, era similar a la nuestra por aquel entonces y supongo que si repitiéramos la encuesta en nuestro país, en la actualidad, obtendríamos resultados bastante similares. Se ha hablado siempre de diferentes métodos de provocar una isquemia temporal, pero con un gran "respeto" por miedo a la pérdida de una unidad renal. Los estudios que se han realizado sobre este tema, casi siempre han sido en el campo experimental y en general, utilizando a la rata como animal de experimentación. En mi grupo de trabajo la situación no era muy diferente. La falta de seguridad en una técnica concreta, nos condujo a perder tres riñones después de efectuar clampaje arterial e inyección intraarterial de heparina, por miedo a la trombosis, la cual fué precisamente por la inyección intraarterial, que provocó una disección de la íntima e indujo una trombosis secundaria.

Existían muchas aportaciones sobre el tiempo límite de isquemia, pero unas eran demasiado alarmistas ya que daban como tiempo límite, el que llegaba a producir

"alteraciones funcionales", que por otra parte eran recuperables y otros autores consideraban como tiempo límite el que producía lesiones compatibles con necrosis tubular aguda, que igualmente son recuperables.

Ante esta situación decidimos efectuar nuestro propio estudio y desarrollarlo en una primera fase experimental y posteriormente clínica. Los resultados obtenidos en estas dos fases, son el objetivo de estudio principal de esta Tesis.

NUM. UROLOGOS	48
TIEMPO MAXIMO DE ISQUEMIA NORMOTERMICA TOLERABLE	35
TECNICA OPTIMA	
Oclusión continua	
Solo arteria	8
Pediculo completo.....	2
Oclusión intermitente	
Solo arteria	2
Pediculo completo.....	18
Compresión manual.....	20

TABLA I.- Encuesta realizada por McLoughlin a 48 urólogos, sobre sus preferencias para la producción de isquemia renal normotérmica.

A continuación, analizaremos de forma sucinta, los diferentes componentes del riñón, su fisiología e histopatología en relación con la isquemia, así como la fisiopatología de la misma.

1. - ANATOMIA VASCULAR RENAL

Las arterias renales, nacen casi en ángulo recto a ambos lados de la aorta abdominal. En general, la arteria renal izquierda forma con la aorta un ángulo menor que la derecha. Cuando el riñón ocupa una situación baja, la arteria renal se distiende y alarga, disminuyendo con ello su calibre. Las arterias supernumerarias para el riñón, son mucho más frecuente de lo que solía señalarse en los tratados clásicos, hasta tal punto, que para algunos anatómicos, lo normal es el hallazgo de una o más arterias supernumerarias. Por delante de las arterias se encuentran las venas renales. Una vez alcanzado el hilio renal, la arteria principal se divide en ramas, parte de las cuales cruzan la pelvis renal por delante (ramas prepiélicas) y parte por detrás (ramas retropiélicas).

La arteria retropiélica tiene su origen en el 80 % de casos, en el tronco principal de la arteria renal, por fuera del hilio y en un 5-10% . directamente de la aorta (FINE, 1966).

La arteria polar inferior, suele ser una rama directa de la aorta en el 60% de los casos o nace de la prepiélica en el otro 40%. Tiene gran importancia en la isquemia renal, porque en ésta se originan las ramas ureterales superiores (DOUVILLE, 1955).

La arteria polar superior, puede nacer del segmento hiliar o del segmento proximal de la arteria renal en el 80% de los casos, o bien directamente de la aorta.

En un 26 % de casos, existen arterias renales múltiples que proceden directamente de la aorta (Figura 2).

A nivel de la pelvis renal, se forma un plexo arterial muy importante, que se ha formado de ramas que proceden del uréter lumbar, de la arteria renal principal y de las arterias interlobares (BOIJSEN, 1959). Estas interconexiones (Figura 1), explicarían la posibilidad de la existencia de una circulación "lenta" intrarrenal, la cual puede corroborarse cuando en un autotrasplante, el riñón queda solo unido a la circulación por el uréter. Si éste no se clampa, podremos observar como hay un drenaje hemático mínimo, por la vena renal (SERRALLACH y col. 1965, 1966, 1978). Este hecho, lo corrobora la formación de circulación colateral hipertrófica en casos de estenosis de arteria renal (ANSON y col. 1955).

Después de ramificarse en el interior del hilio, dichas ramas se introducen en el interior del parénquima. En primer lugar ocupan el espacio comprendido entre dos pirámides medulares: de aquí el nombre de arterias interpiramidales o interlobares. Una vez que las arterias

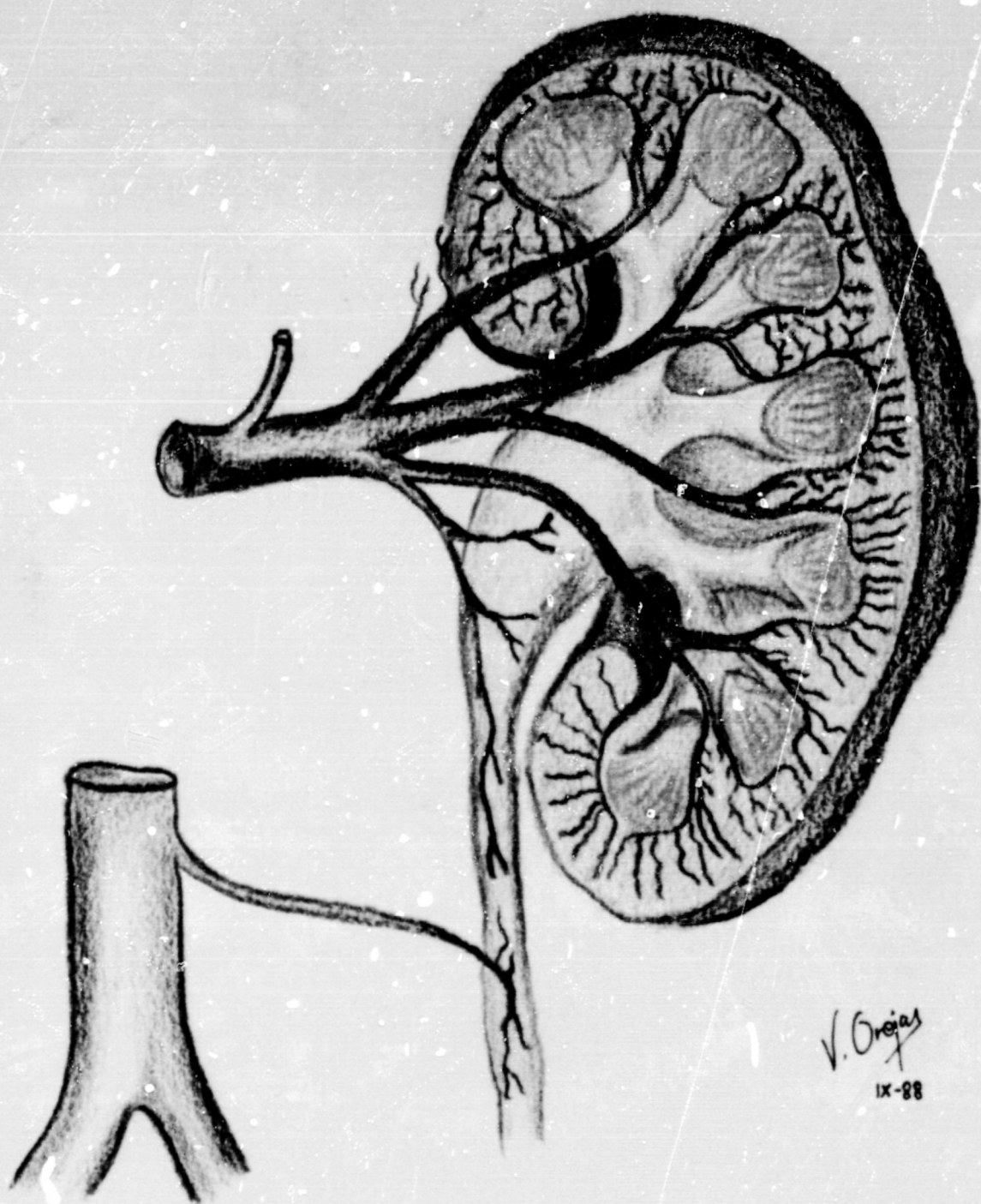


Fig. 1.- Circulación segmentaria arterial renal y ureteral de suplencia.

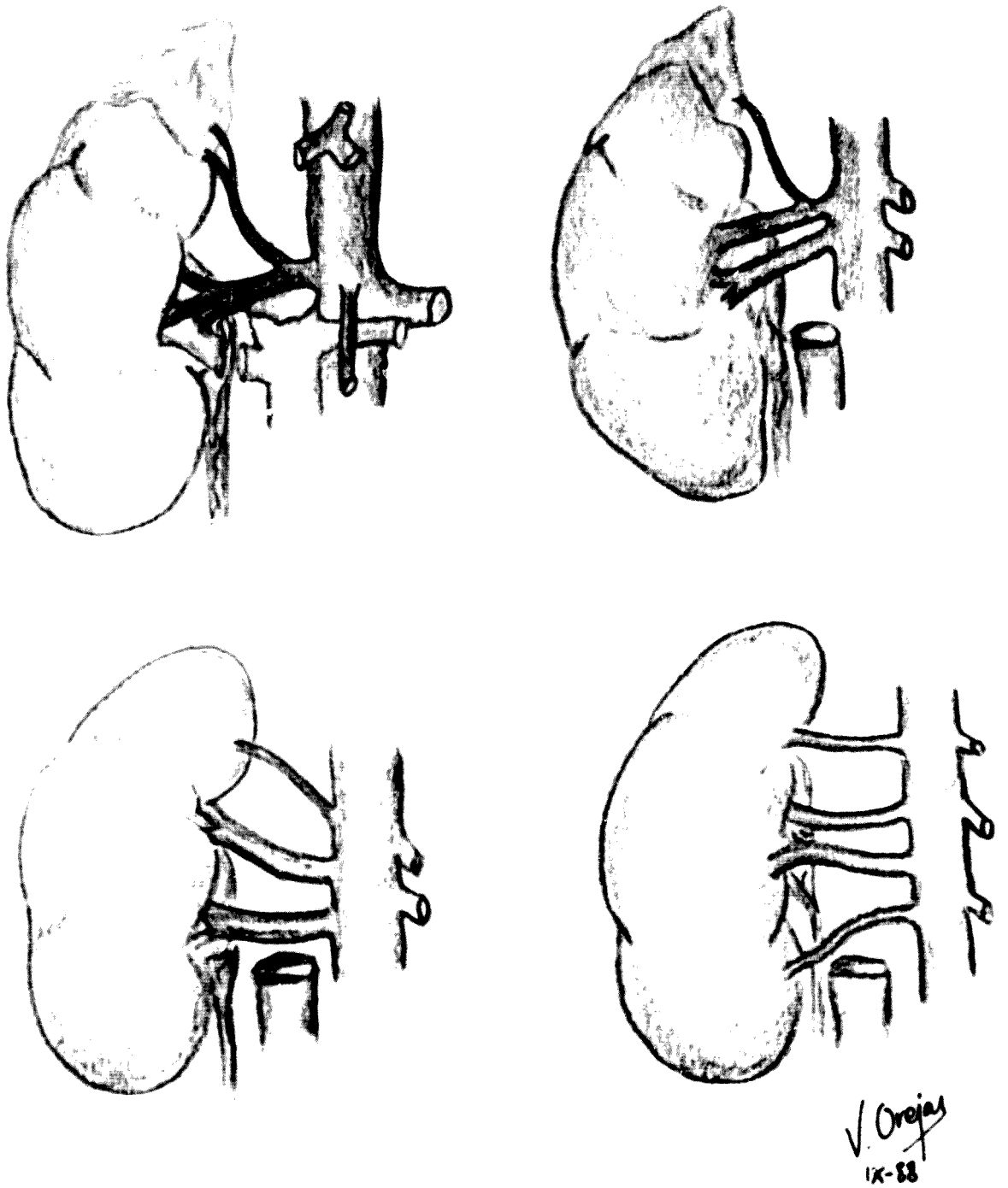


Fig. 2.- Variaciones anatómicas de la circulación arterial renal.

interlobares alcanzan la base de la pirámide, se incurvan sobre la misma, describiendo arcos incompletos (recorren sólo la mitad de la pirámide); por ello, no es correcto el término de arterias arciformes como se las conoce. Desde la convexidad de estos arcos arteriales incompletos, emergen radialmente hacia la corteza renal, las arterias corticales radiadas situadas en el centro de cada uno de los lobulillos. A todo lo largo de su trayecto las arterias radiadas van emitiendo, de un modo seriado, arteriolas aferentes para los glomérulos. Después de revolverse en el ovillo vascular glomerular, la arteria abandona el glomérulo con el nombre de arteriola eferente; éstas se capilarizan muy pronto, distribuyéndose por la cortical del riñón.

TRUETA y col. (1947) demostraron que en el riñón puede tener lugar un doble circuito sanguíneo, de acuerdo con los tipos de glomérulos, cortical y yuxtamedular. La sangre que llega a un glomérulo cortical, cuya arteriola aferente es de mayor calibre que la eferente, al salir del glomérulo se distribuye por la red capilar cortical interglomerular; pasa luego a los capilares venosos corticales, para seguir por las venas corticales radiadas, interlobulares, arciformes y salir, finalmente,

del riñón por la vena renal. En cambio, la sangre que circula por el glomérulo yuxtamedular (arteria eferente de mayor calibre por su especial orientación), forma los radios medulares, estando ordenados en haces densos. De modo general, puede afirmarse que los haces de vasos rectos, se agrupan en torno de las asas de henle de los glomérulos yuxtamedulares (glomérulos largos). Gran parte de los vasos rectos, después de recorrer un determinado trayecto en el espesor de la medular del riñón, se doblan en forma de U, con las ramas dirigidas hacia la corteza renal, desembocando la rama ascendente de la U en una de las venas arciformes. Otros grupos de vasos rectos, en lugar de acodarse, se resuelven en una red capilar en el interior de la medular, drenando la sangre que circula por la red, en el mismo sistema de las venas arciformes.

Hay, pues, dos tipos de circulación renal: cortical y yuxtamedular; por esta segunda vía, que Trueta llama corto-circuito renal, la sangre puede pasar directamente desde el glomérulo yuxtamedular hasta los vasos rectos y desde éstos, a las venas arciformes correspondientes, sin necesidad de atravesar la red cortical, lo cual sucede en situaciones anormales para el organismo (estados de shock).

2.- FISIOLOGIA RENAL

Mediar en la formación de orina, los riñones están realizando dos funciones primordiales para el organismo: mantener la constancia del medio interno y efectuar una depuración de sustancias tóxicas de desecho.

Partiendo de un proceso fisico-químico relativamente simple, (la filtración glomerular), se produce un ultrafiltrado del plasma (orina primitiva), que va a ser sometido a complicados procesos de reabsorción y nivel tubular. El transporte tubular en uno y otro sentido, será activo en muchos casos, con consumo de energía, y empleando sistemas intracelulares de transporte específico para cada sustancia, sometidos a múltiples controles: hemodinámicos, físicos, hormonales, etc., muchos de los cuales no son totalmente conocidos en la actualidad. Otros serán meramente pasivos como consecuencia de los anteriores.

Resultado de todo ello, será la eliminación de una orina, cuya composición definitiva es consecuencia de esos procesos tubulares, cuyo objetivo es mantener constante el agua y los distintos electrolitos del organismo (sodio, potasio, cloro, calcio, magnesio, fosfato, bicarbonato e hidrogeniones), así como eliminar una serie de productos de desecho del metabolismo.

Característica fundamental del riñón normal es la capacidad de autorregular sus funciones, aunque existen variaciones hemodinámicas que alteren la presión o volumen de la sangre que a ellos afluye. Esta regulación existe para el flujo sanguíneo renal, el filtrado glomerular y la proporción entre filtración glomerular y reabsorción tubular (el balance glomérulo-tubular).

Pero, con independencia de estas funciones, el riñón es una glándula endocrina de primer orden. En efecto, no solo es lugar de catabolización de hormonas polipeptídicas (insulina, PTH, etc.) y órgano diana de numerosas hormonas que actúan sobre él, regulando la eliminación de agua, sodio, calcio, etc., sino que es un importante productor de hormonas. Unas son vasoactivas (renina, prostaglandinas, kininas) y actúan regulando el flujo renal y a nivel general, en el mantenimiento de la presión arterial.

La eritropoyetina es fundamental en la producción de hematíes por la médula ósea. Por último, al efectuar el último paso en el metabolismo de la vitamina D, interviene el riñón sobre el hueso y el intestino, regulando a otro nivel el metabolismo mineral.

Revisaremos someramente los aspectos de la fisiología renal, que puedan tener relación con la isquemia renal o su evaluación.

2.1. FLUJO PLASMÁTICO RENAL

El flujo plasmático renal puede ser cuantificado mediante diversas técnicas. Las técnicas de aclaramiento (C), se basan en la aplicación del principio de Fick, según el cual, la cantidad de una sustancia hallada en la orina que no sea metabolizada ni formada en el riñón, será igual a la diferencia entre la cantidad que llega por la arteria y la cantidad que sale por la vena:

$$U \times V = \text{FPR} (A - V_e)$$

U = concentración urinaria.

V = volumen minuto.

FPR = flujo plasmático renal

A = concentración arterial.

V_e = concentración venosa.

de donde

$$\text{FPR} = \frac{U \times V}{A - V_e}$$

Para medir el flujo plasmático renal, podemos emplear el aclaramiento de ácido paraaminohipúrico (PAH). El ácido

paraaminohipúrico perfundido por vía intravenosa para mantener una concentración arterial constante, es prácticamente eliminado en su totalidad por el riñón mediante filtración glomerular y secreción tubular, con lo que la concentración venosa se aproxima a 0, y en esas circunstancias el aclaramiento (C) de PAH es igual al flujo plasmático renal.

Una medición correcta, comportaría calcular el coeficiente de extracción $E = \frac{A - V}{A}$. De tal manera que el flujo plasmático renal sería $C - E$.

Podemos calcular el flujo sanguíneo renal a partir del flujo plasmático renal del siguiente modo.

$$FSR = \frac{FPR}{1 - Hcto.}$$

Existen otros métodos de medición del flujo plasmático renal más exactos, algunos de los cuales solo pueden ser empleados en animales o en la práctica experimental. Tales son, la captación de microesférulas radiactivas, las técnicas de lavado con gases inertes (xenon) o el empleo de medidores electromagnéticos de flujo.

El flujo sanguíneo renal en los varones, se estima en 1.220 ml/min +/- 250 y en hembras, 980 ml/min +/- 180.

El flujo plasmático sería de 650 ml/min +/- 160 en varones y 590 ml/min +/- 150 en hembras.

El empleo de técnicas de lavado con gases inertes, como el xenon o el kriptón, ha permitido distinguir cuatro componentes en el flujo intrarrenal. Son los siguientes:

- Flujo plasmático cortical, que representa un 80 por 100 del total.
- Flujo de la medular externa, 15 por 100.
- Flujo de la medular interna, 3 por 100.
- Flujo perirrenal y de la grasa hilar, 2 por 100.

Estos datos también han sido comprobados usando microesférulas radiactivas, con la extracción medular de albumina marcada con iodo radiactivo (RISA), con rubidio radiactivo o midiendo el tránsito medular de hematíes.

De especial importancia es la redistribución del flujo sanguíneo cortical, que ocurre después de un periodo de isquemia, observándose una marcada disminución del flujo cortical, con aumento del flujo medular, especialmente a nivel de la medular externa.

Este hecho, fué puesto de manifiesto por primera vez por TRUETA, que supuso era debido a la existencia de unos "shunts" que se abrirían en estas circunstancias, disminuyendo el flujo cortical y aumentando el flujo medular. Esto no se ha demostrado, aunque sin embargo, la redistribución del flujo que sucede en circunstancias de deplección salina o hemorragia, dan lugar a las mencionadas alteraciones, que pueden considerarse como un "shunt" funcional.

2.2. REGULACION DE LA FUNCION RENAL

Varios factores pueden influir en el mantenimiento constante del flujo plasmático renal, independientemente de las variaciones de presión arterial y gasto cardiaco. En este sentido, debemos tener en cuenta la distribución del músculo liso a nivel de los vasos intrarrenales. Efectivamente, la regulación de la circulación renal será mediada por factores humorales o factores físicos intrarrenales; en definitiva, depende de los cambios de resistencia consecutivos a la contracción o relajación del músculo liso vascular.

Todas las arterias renales , hasta las interlobulillares, poseen varias capas de músculo liso entre la adventicia y la elástica interna. (Las arteriolas aferentes, sólo contienen una o dos capas y la mayor parte de las arteriolas eferentes, también poseen una o dos capas de músculo liso). Sin embargo, algunas arteriolas eferentes, que se dividen rápidamente en la red capilar peritubular, son de una variedad que puede denominarse endotelial y que carece de musculatura lisa, especialmente a nivel del cortex superficial.

Las células mesangiales con capacidad contráctil, así como los pericitos que se encuentran próximos a los vasos rectos, deben tenerse en cuenta por las variaciones que pueden producir en el flujo sanguíneo renal.

La musculatura de los vasos aferentes y eferentes responde a los estímulos, tanto de la noradrenalina como de la angiotensina II, aunque parece que los vasos aferentes responden con más intensidad a la noradrenalina, mientras que los eferentes lo hacen más intensamente a la angiotensina II.

La respuesta primaria a la estimulación nerviosa renal es una contracción del músculo liso arteriolar, con una reducción correspondiente del flujo sanguíneo renal.

Experimentalmente, puede comprobarse por la administración de noradrenalina, que disminuye el flujo renal, siendo abolido su efecto por el uso de bloqueantes alfa-adrenérgicos. Sin embargo, existen receptores intrarrenales beta-adrenérgicos y dopaminérgicos.

La activación de los baroreceptores provoca un efecto parecido al de la hemorragia, con redistribución del flujo sanguíneo que disminuye en la cortical, aumentando en la medular externa.

Siendo indudable que el sistema nervioso autónomo juega algún papel en la regulación del flujo intrarrenal, lo que es cierto, es que el riñón denervado conserva la capacidad de autorregulación del flujo.

Esta autorregulación, puede definirse como el mantenimiento constante del flujo sanguíneo renal y también del filtrado glomerular, a pesar de variaciones en el gasto cardíaco o la presión arterial dentro de ciertos límites.

Esta autorregulación, parece consecuencia de mecanismos intrarrenales no totalmente conocidos, y para explicarla, se han elaborado diversa teorías.

Una de ellas, es la teoría miogénica, según la cual, la musculatura lisa vascular sería capaz de

contraerse y relajarse, en respuesta a aumentos y disminuciones en la tensión sobre su pared. De esta forma, un aumento en la presión de perfusión que inicialmente distiende la pared vascular, se seguiría de una contracción del vaso, resultando una recuperación del flujo sanguíneo después de una elevación inicial.

Otra, es la teoría metabólica, según la cual, cambios en la presión de oxígeno, el pH o la concentración local de distintos metabolitos, darían lugar a alteraciones de la resistencia vascular. Por último, se ha tratado de explicar la autorregulación del flujo renal, por medio del "balance glomerulo-tubular". En este balance, estaría implicado el sistema renina-angiotensina, de tal forma que, estímulos tanto a nivel de la arteriola aferente como a nivel de la carga de sodio en el túbulo distal, modularían la secreción de renina y a través de la angiotensina II, se produciría la variación correspondiente.

Es posible que, en esta regulación intrarrenal del flujo, no solo tenga un papel importante el sistema renina-angiotensina en el sentido de la constricción, sino que influyan también las prostaglandinas y el sistema kalicreina-kininas como vasodilatadores.

3. - FISIOPATOLOGIA DE LA ISQUEMIA RENAL

El pionero en el inicio de la investigación sistemática sobre los cambios que se producen en el riñón de mamífero sometido a variables periodos de isquemia, fué Litten en 1881. Posteriormente estudios notables fueron los de EISENDRATH y STRAUSS (1910), KOLETSKY (1954), SHEEHAN y DAVIS (1959), WICKHAM (1967), BALINT (1976), TANNER (1976), FRECA (1976), EISEMBERGER (1977), McLOUGHLIN (1978), entre otros. Asimismo, los pioneros más notables en estudios fisiológicos sobre función renal del riñón isquémico fueron con McEMERY (1926), SELKURT(1945), SEMB (1956) y LEARY (1963), entre otros.

Desde 1960, con el inicio de la trasplatación renal y la conservación de órganos, los estudios sobre isquemia renal, tanto desde el punto de vista fisiológico como histológico, han sido múltiples y cada vez más sofisticados. No obstante, permanecen oscuros muchos mecanismos causales del fracaso renal agudo post-isquemia y de su prevención.

Cuando células altamente diferenciadas, tales como las del cortex renal, corazón o hígado, son privadas del flujo sanguíneo, comienza rápidamente el metabolismo anaeróbico y disminuyen o cesan las funciones celulares que requieren cantidades significativas de energía. Si la noxa

isquémica persiste y es de larga duración, las funciones celulares cesan, comenzando un proceso irreversible por el cual, aunque se restablezca la perfusión, las células afectadas mueren. Por el contrario, si la isquemia es de corta duración, las funciones celulares pueden recuperarse.

La experimentación animal ha demostrado que el riñón es vulnerable a la isquemia, a la temperatura corporal, dependiendo del tiempo. Después de 15 minutos de isquemia, se observa una alteración transitoria de la función y para algunos autores, una lesión permanente debe esperarse después de una isquemia superior a una hora (WICKHAM, 1967). Los perros unilateralmente nefrectomizados, no sobreviven después de 2 horas de isquemia, aunque el aplazamiento en la nefrectomía contralateral, pueda en ocasiones proveer el suficiente tiempo de recuperación, para que pueda tolerarse un tiempo de tres horas (PORCH y col. 1959).

El efecto de la oclusión de la arteria renal sobre la función y el tiempo tomado por el riñón para recuperarse de la isquemia, son proporcionales a su duración y la mejoría, puede continuar durante seis semanas (WICKHAM, 1967).

WICKHAM y col. en 1967, crearon una escala de tiempo

ISQUEMIA NORNOTERMICA

TIEMPOS LIMITE SEGUN DIVERSOS AUTORES

<u>Autor</u>	<u>Año</u>	<u>Tiempo</u>	<u>Especie</u>	<u>Recuperacion</u>
Eisendrath	1910	45 min.	conejo	lesión severa
Marshall	1923	25 min.	perro	lesión severa
McEmery	1926	30 min.	perro	lesión severa
Dole	1944	10 min.	perro	total
Badenoch	1947	120 min.	conejo	lesión severa
Semb	1955	20 min.	humano	total
Wickham	1967	120 min.	humano	lesión irrever.
Wickham	1967	30 min.	humano	total
Diethelm	1971	120 min.	rata	tota
Daugharti	1974	60 min.	rata	60 %
Hoffman	1974	60 min.	perro	buena
Hoffman	1974	120 min.	perro	lesión severa
Riley	1975	60 min.	perro	buena
Balint	1976	60 min.	perro	buena
Unit. Kingdown Rep.	1977	45 min.	humano	total
Eisemberger	1977	120 min.	perro	lesión severa
Eisemberger	1977	40 min.	humano	total
Bilde	1977	120 min.	conejo	total
McLoughlin	1978	30 min.	perro	total
Finn	1979	60 min.	rata	total
Gaston de Iriarte	1982	50 min.	perro	total
Jablonsky	1983	60 min.	rata	lesión severa

TABLA 2

aproximada, que indica el grado de depresión de la función renal, temporal o permanente, que debe esperarse siga a un periodo de isquemia determinado (TABLA 3).

Tiempo de isquemia en minutos	Grado depresión funcional	Tiempo de recuperación
10	justo medible	1 h
20	40-50 %	6-7 días
30	60-70 %	8-9 días
60	70-80 %	10-14 días
120	completa	parcial, pero nunca completa
180	completa	irrecuperable

TABLA 3. Depresion funcional y tiempo de recuperación después de una isquemia renal normotérmica, según WICKHAM y col., 1967.

3.1 ISQUEMIA Y FLUJO RENAL

El primer cambio morfológico que podemos observar después de la oclusión de la arteria renal, es una disminución del volumen renal en un 50-60 %, adquiriendo la

superficie un color amarfilado. En períodos de isquemia cercanos a los 60 minutos, observamos un cambio de coloración hacia el rojo azulado, por reflujo venoso, observándose asimismo, un ligero incremento del volumen renal. Después del periodo de isquemia, al retirar el clamp, se observa en pocos segundos una vuelta a la normalidad del volumen renal, estando el riñón turgente. Asimismo, se recupera la coloración, observándose primero zonas atigradas y posteriormente un color homogéneo. A los 5-10 minutos de iniciada la revascularización se observa en ocasiones, un aumento de la turgencia, que para algunos autores se explicaría por la existencia de una fase de hiperemia, con aumento del gasto cardíaco (FAJERS 1955, FLEMMING y OLIN 1975, HINSHAW 1963, HONDA y col. 1968-1972, aunque otros LEARY y col. 1963), sostienen que, a partir de un tiempo de isquemia, sea esta continua o intermitente, el flujo renal post isquemia queda deprimido. WILSON y col. (1971), encontraron deprimido el flujo sanguíneo renal después de una isquemia intermitente, en perros, mientras que con la oclusión continua, encontraron una hiperemia.

De los estudios de FLEMMING y col. (1975) y de FREGA y col. (1976), se puede deducir que el flujo sanguíneo renal después de la oclusión temporal, aumenta, pero la

Clampaje arterial

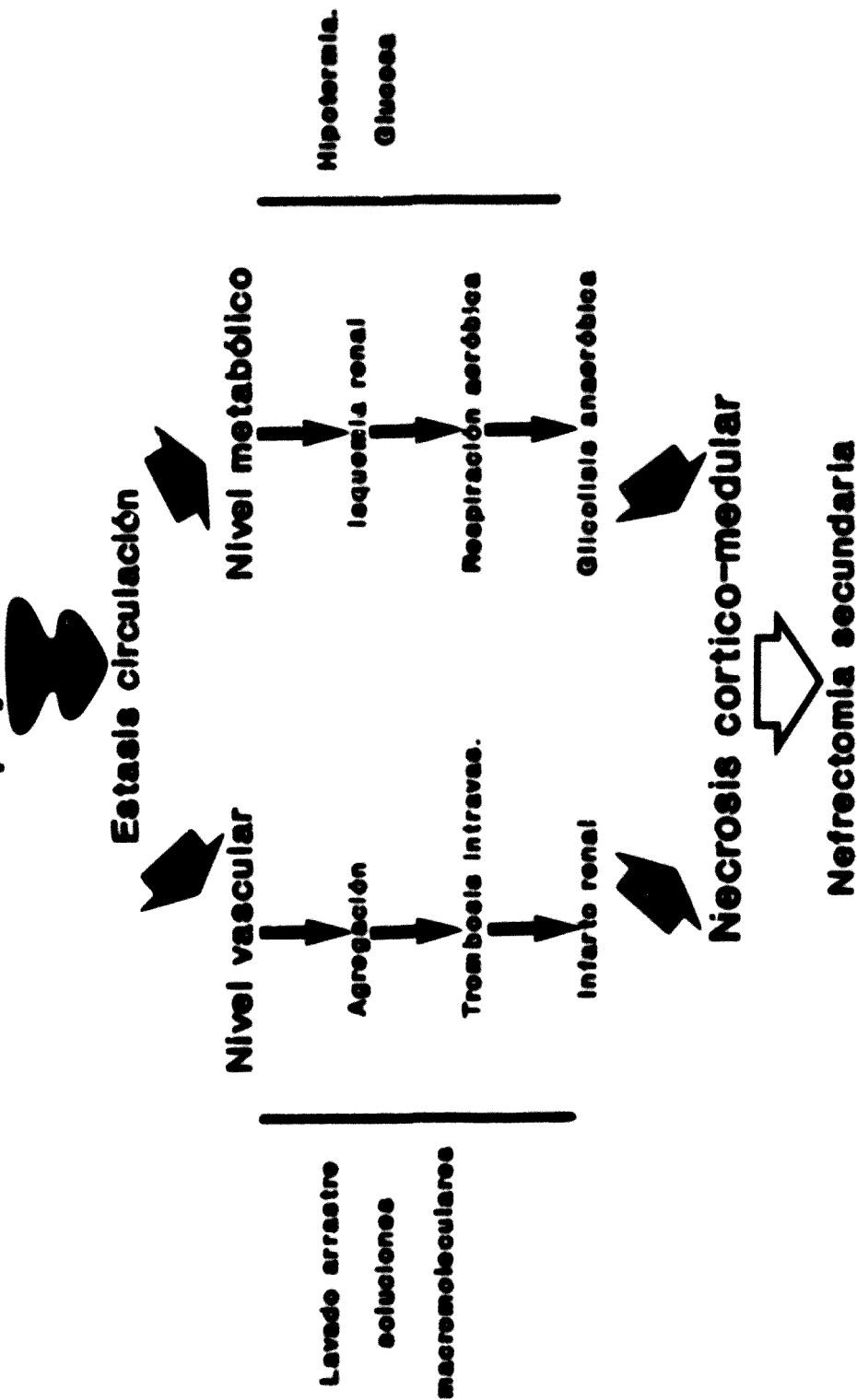


Tabla 3.1. Interpretación de la acción de la isquemia según SCHIRMER en 1966.

función disminuye. Estos resultados se explicarían por una lesión tubular y glomerular causada por la isquemia "per se", por la existencia de shunts intrarenales o por ambos. Para EISEMBERGER y col. (1977), el fracaso renal es atribuible a una lesión isquémica "per se" de la nefrona. Para WILSON y col. (1971), existen una serie de shunts que permanecen abiertos varios días. TRUETA y col. (1947), como ya comenté anteriormente, sugirió la existencia de un shunt córtico-medular, lo cual podría ser una respuesta. Sin embargo, KAHN y col. (1950), niega la existencia de este shunt en la isquemia. PALMLOV (1949), observó una buena vascularización de la médula, después de 40 minutos de isquemia, pero no pudo dar una evidencia concluyente de este shunt.

Durante los últimos 20 años, se ha enfatizado en el lugar que ocupa la hemodinámica renal alterada, en la patogénesis del fracaso renal agudo en general y post-isquemia, COX y col. (1974). Muchos grupos de investigadores, usando diferentes modelos experimentales, han señalado a la isquemia cortical, como el factor más importante en la génesis y mantenimiento de la marcada reducción en los niveles de filtración glomerular, que caracterizan esta condición (OKEN y col. 1966, RUIZ GUINAZO y col. 1967, FLANIGAN y OKEN 1971, FLAMENBAUM y col. 1972 y OKEN 1975).

Observaciones similares han sido realizadas en el hombre (HOLLEMBERG y col. 1968, HOLLEMBERG 1970 , y REUBI y col. 1973).

3.2. ISQUEMIA Y AGENTES VASOACTIVOS

La angiotensina II generada por el sistema Renina-angiotensina, ha sido repetidamente invocado como el agente vasoactivo responsable de la isquemia; pero, aunque se han encontrado evidencias indirectas en su favor (THIEL y col. 1970, FLAMENBAUN y col. 1973, HENRY y col. 1968), RAUH Y col. 1975, conclusiones definitivas no hay en este aspecto (FLAMENBAUN 1972b y OKEN y col. 1975). Otros autores han postulado que, un fallo en la regulación del volumen celular secundario o severos disturbios en el proceso metabólico celular, han sido un factor importante en la mala revascularización en diferentes tejidos, observada después de una interrupción temporal de la circulación (LEAF, 1970), (BURKE, 1987).

3.3. ISQUEMIA RENAL Y ANESTESIA.

Se ha demostrado que, además de la duración de la isquemia, otras varias condiciones pueden influir en el curso del fracaso renal agudo post-isquémico. Si los animales eran profundamente anestesiados y el riñón clampado durante dos horas, los síntomas clínicos eran escasos, la insuficiencia renal normalmente no se presentaba y el animal sobrevivía. Por otra parte, si el clampaje se realizaba bajo anestesia superficial, se observaba un fracaso renal agudo con marcada oliguria y muerte del animal (BALINT y col. 1960, SHEEHAM y DAVIS 1960). Para BALINT y col. 1964, la denervación quirúrgica ejerce un efecto protector similar. A pesar de estos estudios, no hay otros datos posteriores que pudieran hacer pensar en que la anestesia per se, pudiera influir en la N.T.A. post-isquémica. Lo que si influye, son los cambios hemodinámicos que pueden acontecer durante la misma.

3.4 OBSTRUCCION TUBULAR E ISQUEMIA.

En 1.875, PONFICK sugirió que la obstrucción tubular puede jugar un papel importante en el fracaso renal agudo. Posteriores autores, OLIVER (1944), MASON y col. (1963), dieron soporte a esta teoría basándose en el hallazgo histológico de moldes tubulares y tumefacción renal, con obstrucción de los túbulos. Los primeros estudios de micropunción experimental tubular, apoyaron esta teoría obstructiva. Sin embargo, en fracasos renales agudos inducidos por la administración de mercurio (FLANIGAN, 1965) o glicerol (OKEN, 1966) en ratas, se encontró que la presión tubular proximal no estaba alterada como debía esperarse, si la obstrucción distal contribuía a la insuficiencia renal. OKEN y col. 1966 y FLAMENBAUN y col. 1971, comunicaron que moldes intratubulares pueden descender de la nefrona a bajas presiones. En observaciones directas, ESTEINHAUSEN (1966), demostró que los moldes de hemoglobina pueden ser fácilmente expulsados mediante la administración de manitol. Estos estudios concluían con que la obstrucción intratubular, no juega un papel primario en el fracaso renal agudo post-isquémico. Sin embargo, TANNER y col. (1973), comunicó que, después de una hora de isquemia, la

presión tubular proximal (P.T.P), estaba elevada y muchos túbulos contenían cilindros hialinos. DONOHE y col. (1978), mediante estudios estructurales funcionales, demuestra que grandes moléculas pueden pasar a través de las células epiteliales lesionadas, apoyando ésto, la teoría de que el reflujo tubular del filtrado glomerular es un hecho significativo del fracaso renal agudo postisquémico. Esto dió lugar, a una base para el desarrollo de una teoría, basada en la obstrucción tubular descrita por varios autores (TANNER, 1976 y ARENDSHORST, 1975), como el hecho clave que sigue inmediatamente a un tiempo largo de isquemia renal completa. Las alteraciones de los microvilli de los túbulos proximales, es otro factor que se ha invocado en la patogénesis del proceso obstructivo tubular precoz (RICHARDS 1929, OLIVER 1953, OLIVER y col. 1951, TANNER 1973, BLANZT 1975).

La composición de los moldes tubulares no se conoce con exactitud, pero se piensa que están compuestos de restos celulares y elementos glicoproteicos, particularmente proteínas de Tamm-Horsfall (PATEL y col. 1964).

ARENDSHORST (1975), cree que la obstrucción es un factor importante en el fracaso renal agudo postisquemia, pero que generalmente se suma a la reducción del filtrado glomerular.

Para FREGA (1976), se produce un rápido retorno del flujo sanguíneo a nivel del cortex, después de desclampar la arteria renal. La tumefacción celular que se produce en el período de isquemia y que es máxima al final del mismo, desaparece rápidamente en el cortex, después de desclampar y sigue entonces una necrosis celular zonal. Solamente en la zona cortico-medular la tumefacción celular persiste, incluso después de 24 horas de revascularización. En esta reducida zona, debido a la tumefacción celular, la resistencia vascular está incrementada, con lo cual disminuye la perfusión sanguínea, produciéndose una necrosis celular cuyos detritus colaboran a la obstrucción tubular. La combinación de la necrosis de las células epiteliales tubulares, más la obstrucción tubular, serían las bases morfológicas para el deterioro de la función renal.

Para TANNER (1976), varios factores juegan un papel importante en la génesis de la obstrucción tubular. El primero serían los acumulos intratubulares, corroborado por otros autores (OLIVER 1951, KOLETSKY 1965). El segundo, una compresión de los túbulos debido a un incremento de la presión intersticial (GOTTSCHALK 1957) y el tercero sería la tumefacción de las células tubulares (BURBELL 1955) que por disminución de la luz tubular,

daría lugar a la obstrucción. De los tres, TANNER (1976), considera como factor principal los acúmulos intratubulares, los cuales han sido encontrados frecuentemente en fracasos renales agudos experimentales (MERONEY y RUBINI 1959, FLANIGAN 1965, FLAMENBAUN y col. 1971, RUIZ-GUINAZU 1967, DIBONA y col. 1971) y clínicos (OLIVER y col. 1951, BRUN y MUNCK 1957, PATEL y col. 1964). Asimismo, considera que los diuréticos, al incrementar el flujo plasmático renal y la presión tubular, son beneficiosos. Este último aspecto lo han corroborado otros autores (FLORES y col. 1972), que consideran que la administración de manitol, disminuye significativamente la afectación de la función renal producida la isquemia. Esto se explicaría, porque la elevación de la osmolaridad extracelular que produce el manitol, disminuye la tumefacción intracelular que genera la isquemia, la cual, genera a su vez más tumefacción. Con el manitol se rompe este círculo vicioso.

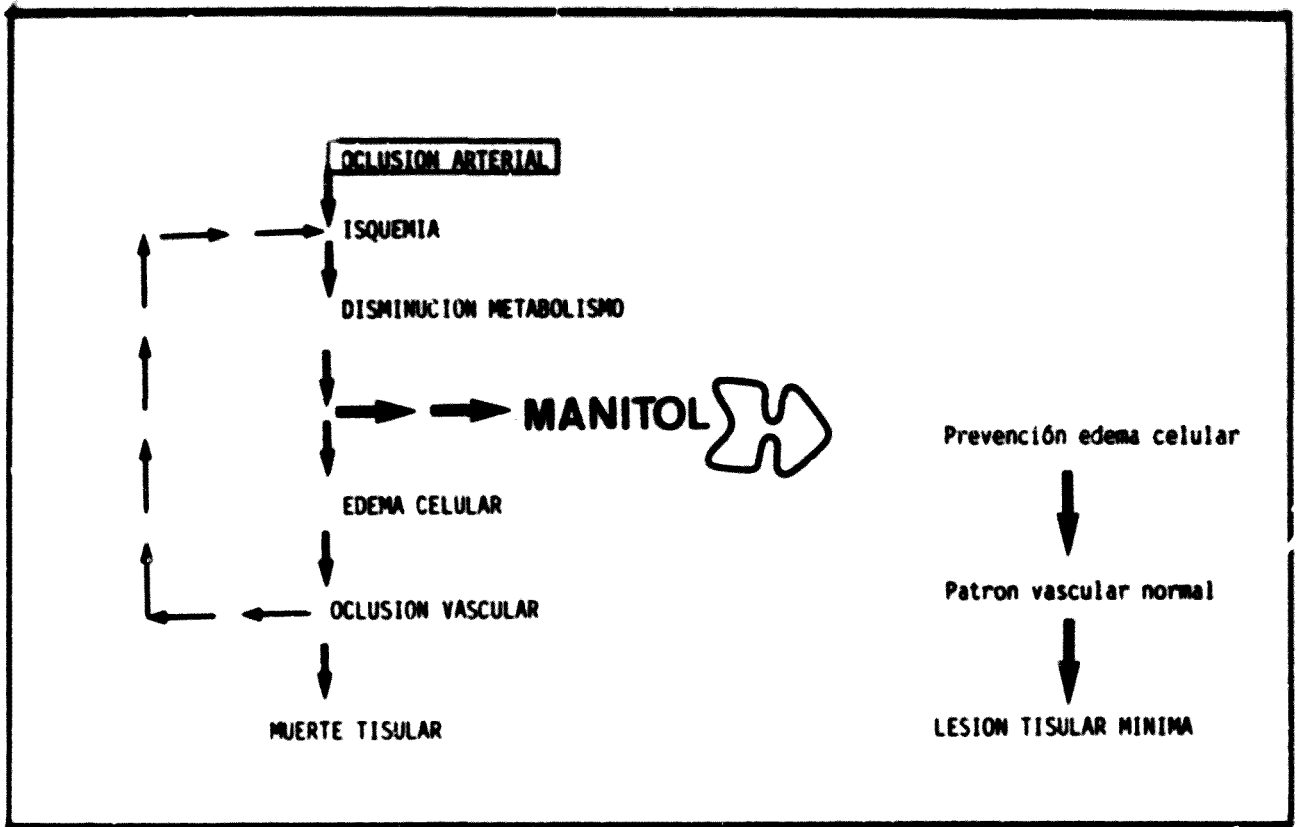


GRAFICO 1. Efecto de la oclusión arterial sobre el parénquima renal y el papel protector del manitol. (Tomado de FLORES y GIBONA).

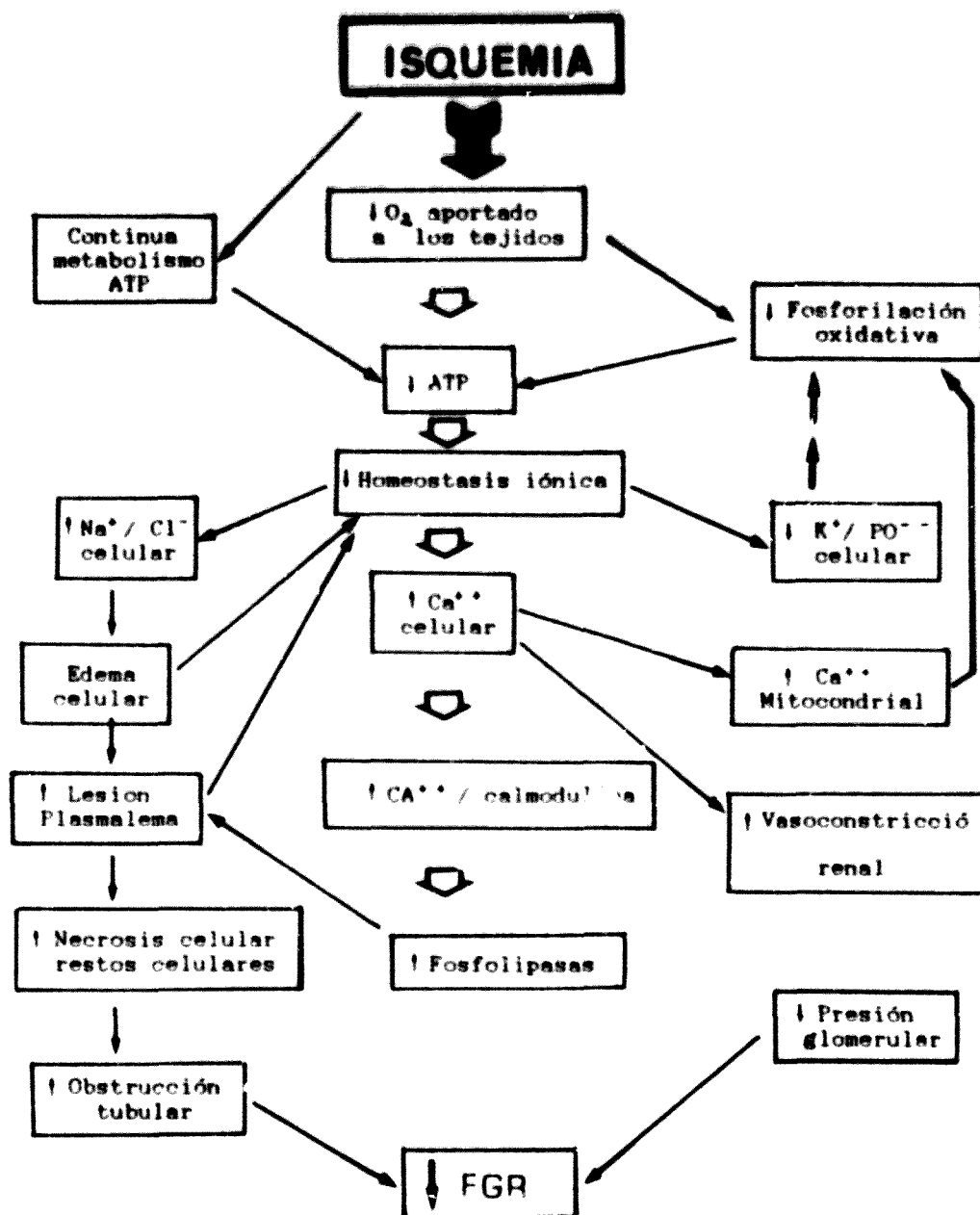


Grafico 1b.- Secuencia de hechos que acontecen en la patogénesis de la agresión isquémica, a nivel celular y su relación con el desarrollo de N.T.A despues de la reperfusión. (Tomado de BURKE, 1986).

3.5. ISQUEMIA Y ALTERACIONES ESTRUCTURALES

En el campo estructural, los vasos del pedículo renal no son significativamente dañados por la presión del clamp, (SHEEHAN ,1959), incluso después de más de dos horas de isquemia. Las lesiones vasculares ostensibles, las podemos encontrar en las arteriolas aferentes (dilataciones aneurismáticas) y capilares peritubulares (hematomedia). Si el clampaje es prolongado, la lesión más importante es la desaparición completa de la media de las arterias interlobulillares.

A nivel glomerular, las lesiones son mínimas y para algunos autores (OLIVER y col. 1951) inexistentes. Cuando el período de isquemia ha sido suficientemente largo, las lesiones glomerulares son ostensibles a partir de la segunda hora de revascularización, observándose desde éstasis y formación de aneurismas capilares, hasta trombosis y necrosis completa (SHEEHAN 1959).

Los procesos de reparación glomerular comienzan al tercer día. En glomérulos con pequeña lesión inicial, el epitelio capsular prolifera formando acúmulos epiteliales o pseudotúbulos, los cuales están bien desarrollados en una semana. En los glomérulos más dañados, el epitelio visceral se regenera para formar a continuación, como una túnica sobre la superficie de los restos necróticos.

La muerte celular que sigue a la isquemia renal temporal, es más acusada cerca del segmento terminal del túbulo contorneado proximal, localizándose cerca del cortex (KOLETSKY 1954). Si la isquemia es de larga duración, los túbulos contorneados distales y túbulos colectores, también se necrosan (SHEEHAN 1958). En los túbulos colectores se observa una regeneración del epitelio a los dos días y medio de la isquemia, siendo completa la regeneración a las dos semanas.

3.6. RADICALES LIBRES DE OXIGENO.

A pesar de todas las teorías descritas, la naturaleza del insulto celular que produce toda esa serie de cambios descritos, es desconocida (HARVIG y col. 1981). Una disminución en el aporte energético de fosfato, incremento de la concentración libre intracelular de calcio, pérdida de la función celular de síntesis, activación de los procesos degradativos de membrana y génesis de toxinas endógenas de membrana, son algunos de los factores que han sido postulados para explicar el daño celular secundario a la isquemia.

Para clínicos acostumbrados a pensar en el oxígeno como un sustrato metabólico beneficioso, puede ser difícil aceptar que el oxígeno, ocasionalmente, puede producir toxicidad celular severa, aún a concentraciones normales. Sin embargo, el concepto de que la isquemia, que se caracteriza más, por bajas, que por altas tensiones de oxígeno, pueda producir lesiones debido a la toxicidad del propio oxígeno, parece paradójico.

Interesantes indicios de que el oxígeno podría actuar como una toxina general, pueden encontrarse en los orígenes de la vida en nuestro Planeta. Hasta que aparecen las algas verde-azules fotosintéticas, la atmósfera fué totalmente anaeróbica. Por esta razón, las decisiones más fundamentales de la "evolución", fueron realizadas sin contar con la potencialidad tóxica del oxígeno. Estas, incluyen la adopción de una "vida química" basada en aminoácidos, lípidos y nucleótidos. Sin embargo, estos bloques universales plásticos, son químicamente inestables en presencia de oxígeno, reaccionando , para formar dióxido de carbono y otros productos de oxidación. Las bajas concentraciones de oxígeno que se daban entonces en la atmósfera, dieron lugar a dos opciones de vida:

- a) Anaeróbica, prescindiendo de la necesidad de oxígeno
- b) Aeróbica, desarrollando defensas específicas contra los efectos tóxicos del oxígeno. Nosotros evolucionamos de

organismos que adoptaron esta última estrategia.

Los mecanismos de toxicidad del oxígeno están actualmente bien estudiados. La toxicidad se cree está producida, no por la molécula de O_2 per se, sino por estructuras reactivas conocidas como radicales libres, que derivan del oxígeno por medio de reacciones químicas simples, que se dan dentro de la célula (DEL MAESTRO 1980).

Un radical libre es simplemente una molécula, átomo ó ión, que contiene un número suelto de electrones en su valencia exterior de la corteza. Los radicales tienden a ser buenos oxidantes y reductores.

Los radicales libres derivados del oxígeno, que juegan un papel más importante en la toxicidad, son los radicales superóxido. (O_2^-). Este radical se forma cuando un simple electrón se añade a la molécula de oxígeno y el radical hidroxilo OH, que se forma cuando el radical superóxido reacciona con el peróxido de hidrógeno, en presencia de ciertos iones metálicos (DEL MAESTRO, 1980; BARON, 1987).

Estos especímenes reactivos pueden atacar y dañar importantes moléculas biológicas. Dentro de las membranas celulares, los radicales OH pueden iniciar una cadena de reacciones conocidas como peroxidación lipídica, por la

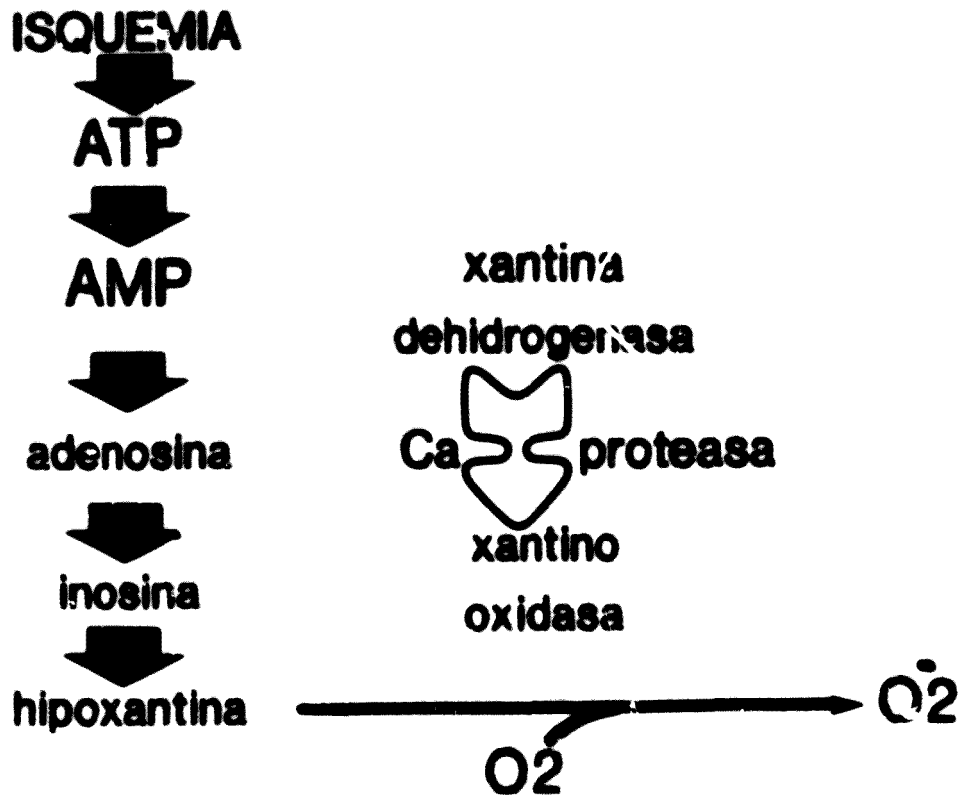
cual, los ácidos grasos poliinsaturados son transformados en productos hidrosolubles, con la consiguiente ruptura de la membrana celular. La peroxidación de las membranas lisosomales, puede conducir a la muerte celular, a través de la liberación de hidrolasas lisosomales del citoplasma (McCOY y col. 1988, McCORD 1985). Los radicales libres pueden producir mutaciones en DNA (HASSAN 1983). En la infección, los fagocitos activos generan radicales de oxígeno para destruir las bacterias y, en el proceso, se destruyen ellos mismos. Estos radicales pueden contribuir a la destrucción tisular asociada a infección, como se demuestra en un reciente estudio de hepatitis inducida por endotoxina (ARTHUR 1985).

La isquemia renal produce una rápida pérdida de ATP tisular (Hems 1970) y un incremento de los productos de degradación del ATP, adenosina, inosina, hipoxantina (OSWALD 1977, MILLER 1978a, MAESSEN 1987). El descenso de adenosina en las células por degradación durante la isquemia, se cree es debido a la deplección de nucleótidos (COLLINS y col. 1977), los cuales persisten durante algún tiempo después del restablecimiento del flujo renal. Otro efecto de la acumulación de hipoxantina durante la isquemia renal, puede ser la generación de alta cantidad de RADICALES LIBRES DE OXIGENO, secundarios a la conversión enzimática

de hipoxantina a xantina por la xantino oxidasa, generándose radicales superóxidos (O_2^-) como un producto de reducción del oxígeno molecular. Los radicales superóxido y sus productos de reducción, peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y radical hidroxilo (OH^-), pueden producir daño celular a través de la peroxidación de lípidos de las mitocondrias, lisosomas y membranas plasmáticas, los cuales pueden alterar la estructura y función de ambas membranas (FRIDOVICH 1978) .

Se ha demostrado en animales de experimentación, que los radicales libres de oxígeno, juegan un papel en el daño, después de un insulto hipóxico en el cerebro, corazón e intestino, (FLAMM y col. 1978 , GUARNIERI y col. 1980, GRANGER y col. 1981, BAKER y col. 1985 y KOGURE 1982).

Normalmente, los tejidos contienen suficientes depuradores endógenos, para protegerse contra la lesión de los radicales libres de oxígeno. La superoxidodismutasa elimina rápidamente los O_2^- ; la catalasa y glutatión peroxidasa inactivan los H_2O_2 . Existen además, depuradores de los OH^- , incluyendo el triptófano, histidina, ascorbato, alfa tocoferol (DEMOPOULOS, 1980 y TAKENAKA y col. 1981).



MECANISMO DE FORMACION DE SUPEROXIDO POR LA ISQUEMIA

GRAFICO 2. Mecanismo propuesto para explicar la formación de radicales superóxido secundariamente a la isquemia. Tomado de McCORD (1965)

Durante la isquemia, sin embargo, dichos depuradores pueden estar agotados, produciéndose el daño tisular por los radicales libres de oxígeno, especialmente cuando la perfusión de los tejidos y el aporte de oxígeno se reanudan. En apoyo a esta hipótesis, están los hallazgos después de un tiempo de isquemia cerebral, en el que se observa una disminución en los niveles de ácido ascórbico (FLAMM 1978), y después de una hipoxia cardíaca, la disminución de la superoxidodismutasa y glutatión peroxidasa (GUARNIERI, 1980). A nivel renal, se han obtenido conclusiones parecidas (PALLER, 1984, HANSSON, 1983, OURIEL, 1985, GREEN y col. 1986), pero siempre de forma indirecta, ya que la vida media de dichos radicales es muy corta y ello mediante enzimas que bloqueen los efectos de dichos radicales (KOYAMA, 1985, BOSCO, 1988).

PARKS y col. (1983), BERGSLAND y col. (1987), han sido capaces de demostrar que el allopurinol, un inhibidor específico de la xantina oxidasa, ha sido efectivo en la prevención de la lesión tisular. La perfusión de tejidos no isquémicos con xantina-oxidasa más hipoxantina, duplica las lesiones.

Estas teorías conducen a pensar, que la isquemia renal per se, no es la única causa de las lesiones

2
tisulares (ROMERO ALVIRA y col. 1988). Lo sería, si el tiempo de isquemia fuera muy prolongado, pero cuando esto no es así, la formación de radicales libres parece ser que juega un gran papel y el uso de agentes bloqueantes de los mismos o el Allopurinol, podrían ser una esperanza de futuro.

4. - SUSTRATO MORFOLOGICO DE LA N.T.A. POST-ISQUEMIA

Las lesiones histológicas del F.R.A., secundario a la isquemia, pueden afectar a todas las estructuras que componen la nefrona.

a) Lesiones tubulares :

Después de los estudios de microdissección de OLIVER y col. (1951), se habló de dos tipos de lesiones. En la nefrotoxicidad, se afectan primordialmente los túbulos contorneados proximales (TCP). La lesión oscila, desde la tumefacción de las células y disolución de las mitocondrias citoplasmáticas, hasta la necrosis celular con picnosis y destrucción de los núcleos (cariorrhexis). La membrana basal tubular (MBT), se conserva generalmente intacta. Todas las nefronas parecen uniformemente lesionadas.

La lesión "isquémica" se caracteriza por ruptura tubular (tubulorrhexis). En estos casos, la necrosis tubular es infrecuente y de distribución en áreas, focal. Los túbulos proximales están dilatados y la afectación predomina en los túbulos contorneados distales (TCD).

Los cambios que más precozmente se visualizan en el M.E., consisten en la pérdida del borde ciliado del epitelio tubular, con disolución de las mitocondrias (DALGAARD y col. 1961), y desarrollo de vacuolas

intracitoplásmicas o "cuerpos de inclusión". Las células más afectadas muestran desintegración nuclear (restos nucleares). A los pocos días, podrán aparecer signos de regeneración, con mitosis de los núcleos y granulaciones basófilas en el citoplasma, sin que se desarrollen organelos, tales como las microvellosidades o mitocondrias, hasta fases más tardías, (KEMPCZINSKI y col. 1968). En áreas de mayor afectación de la MBT, el epitelio puede ser reemplazado por tejido fibroso. En los TCD y TC aparecen cilindros hialinos o granuloso, pigmentos, células necrosadas y restos celulares.

b) Lesiones Intersticiales :

El intersticio aparece edematoso, con separación entre los túbulos, pudiendo desarrollarse un cierto grado de fibrosis. Puede observarse infiltración de linfocitos o células plasmáticas.

c) Lesiones vasculares :

Las lesiones vasculares ostensibles, las podemos encontrar en las arteriolas aferentes (dilataciones aneurismáticas) y capilares peritubulares (hematomedia).

Si el clampaje es prolongado, la lesión más importante es la desaparición completa de la media de las arterias interlobulillares.

d) Cambios glomerulares :

A nivel glomerular, las lesiones son mínimas y para algunos autores, inexistentes (OLSEN, 1976). Cuando el período de isquemia ha sido suficientemente largo, las lesiones glomerulares son ostensibles a partir de la segunda hora de revascularización (BARNES y col. 1981), observándose desde éstasis y formación de aneurismas capilares, hasta trombosis y necrosis completa (SHEKHAN, 1959).

5. - METODOS DE VALORACION DE LA FUNCION RENAL

Las técnicas establecidas para la valoración de la función renal global, incluyen el aclaramiento de inulina, técnicas radioisotópicas, aclaramiento de creatinina o simplemente la determinación del nitrógeno ureico plasmático (BUN) o creatinina plasmática. La exactitud de estas técnicas es inversamente proporcional a su facilidad de uso (FIG 3).

	Exactitud		USO
Aclaramiento inulina	++++	↓	↑ +
Radioisótopos 99 Tc DTPA 51 Cr EDTA	+++	↓	↑ ++
Aclaramiento Cret.	++	↓	↑ +++
Urea plasma/creatinina	+		++++

Fig. 3. Exactitud versus uso, de los métodos para determinar la función renal global. O'REILLY (1988).

El aclaramiento de inulina es difícil de obtener y su análisis químico es difícil, siendo su uso complejo para su utilización cotidiana. El aclaramiento de creatinina y la determinación de BUN y creatinina plasmática, son más

fáciles de realizar, pero menos exactos y en los casos de valoración de un riñón isquémico, solo son útiles si el paciente es monorreno.

El cateterismo ureteral bilateral y el estudio subsiguiente de la emisión de orina por separado, es un método poco útil por lo engorroso para el paciente, por los riesgos que conlleva y por la inexactitud de los resultados.

El estudio de orina a través de una nefrostomía dejada en el acto quirúrgico, puede ser útil para valorar la evolución de la NTA post-isquémica, pudiéndose distinguir dos situaciones:

1.- En la IRF secundaria a disminución de la perfusión renal, se mantiene correcta la función tubular. De ahí que la concentración de urea y creatinina sea elevada, la natriuresis sea inferior a 20 - 30 mEq/l, se invierta el cociente Na/K y la osmolaridad urinaria sea alta. El cociente Na/K es inferior a 1, el de urea orina/plasma inferior a 10, el de creatinina orina/plasma superior a 40 y la osmolaridad orina/plasma es superior a 1,3 (BASTL y col. 1980 ; ELIANOU y BATA, 1965).

2.- En el FRA establecido, se eleva el Na urinario ante la incapacidad tubular de reabsorción (Na superior a 30 mEq/l), descende la concentración urinaria de urea y creatinina, así como la osmolaridad. La relación urea orina/plasma es inferior a 5. creatinina orina/plasma menor de 20, el cociente Na/K es superior a 1 y la relación osmolaridad orina/plasma inferior a 1,1. (EVANS, 1978).

El parámetro más fiable para diferenciar FRA de IRF, lo constituye el cálculo de la fracción excretada de Na filtrado -FENA- (MILLER, 1978b); ESPINEL, 1976) que relaciona Na y creatinina en plasma y orina.

La eliminación urinaria de enzimas como indicador de la IRA post-isquemia, ha sido ampliamente estudiada (RAAB 1972). La detección de cantidades aumentadas de N-acetil-glucosaminidasa-NAG- (PRICE, 1972) o gammaglutamil transpeptidasa-GGPT-, pueden tener un valor diagnóstico pronóstico relativo (RUIZ MARCELLAN y col. 1985a y 1985b).

La Urografía i.v. se ha de tener en cuenta a la hora de valorar la morfología y función de ambos riñones por separado. Para BEURTON y col. (1981), existe una buena correlación entre la UIV y la gammagrafía isotópica, manifestando que se puede afirmar con pequeño margen de

error, que una atrofia del parénquima de 1 cm. en la U.I.V corresponde a una pérdida de función de un 10% en la gammagrafía. FIGURA. 3 a.

Altura del riñón	Valor Gammagrafia
0,5 a 1,5 cm	5% a 15%
2 a 3 cm	20% a 40%

Media: 1 cm	= 10%

FIGURA 3 a. Correlación funcional entre la UIV y gammagrafía en la litiasis coraliforme según BEURTON, (1981).

Ultimamente O'REILLY y col. (1988), correlacionan la medida de la filtración glomerular durante la UIV, con la obtenida mediante estudio isotópico con ^{99}Tc DTPA, encontrando un coeficiente de correlación de 0.95.

El método que se considera más útil para el estudio de la función renal unilateral, es el estudio gammagráfico

en sus diversas modalidades (LARSSON y col. 1984 ; DALY y col. 1981). Si comparamos los resultados del clearance renal por métodos radioisotópicos, con los métodos clásicos, obtendremos lo siguiente:

a) Flujo plasmático renal:

Los valores del clearance obtenidos con el ^{131}I -OIH (orto-yodo hipurato sódico), son algo menores que los obtenidos con el PAH (ac. paraaminohipúrico). Como causa de esta diferencia, se ha encontrado un índice de extracción renal diferente para ambas sustancias, una diferente unión de ambas a las proteínas séricas y la presencia de más del 3% de ^{131}I libre en el ^{131}I -IOH.

Numerosos autores han encontrado una muy buena correlación de los valores de clearance obtenidos con ambos fármacos, publicándose para el cociente $\text{clearance } ^{131}\text{I}\text{-IOH} / \text{clearance PAH}$, valores que oscilan entre 0,71 y 0,98 (MAILLOUX y GAGNON, 1972 ; PABST y HOR, 1978 ; THOMPSONN y col. 1983).

HOR y col. (1974), tomando los datos publicados por 7 autores, consideró un valor medio de 0,84 para dicho cociente. Este autor recomienda multiplicar el valor del F.P.R. obtenido con el ^{131}I -IOH, por el factor de corrección

1'2 , para obtener el valor del F.P.R. que se hubiese obtenido con el P.A.H. Dado que por su mayor dificultad técnica, la determinación del F.P.R con P.A.H ha caído en desuso, se aceptan los valores del clearance con ^{131}I -IOH, sin practicar corrección alguna, como los verdaderos del flujo plasmático renal efectivo.

b) Filtrado glomerular:

Tomando como patrón del filtrado glomerular, los valores obtenidos con el clearance de inulina, también se han encontrado diferencias sistemáticas entre éstos y los valores obtenidos usando radiofármacos, que se eliminan exclusivamente o de modo muy predominante, por filtración glomerular, si bien prácticamente, la mayoría de los autores han comunicado una muy buena correlación entre los valores obtenidos con los diversos trazadores y con las distintas técnicas (BIANCHI ,1972 ; NGEH y BARRITAUULT, 1981 ; BUESCHEN y col. 1974 ; SIGMAN y col. 1965-1966). OESTER y col. (1968) y COHEN y col. (1969), han publicado unos resultados satisfactorios del F.G. obtenido con el clearance de Iodothalamato.

Igual que sucede con el F.P.R, y no siendo hoy día habitual calcular el F.G. empleando el clearance de

inulina, se aceptan los valores del F.G. obtenidos por técnicas radioisotópicas como auténticos, renunciándose a practicar corrección alguna.

Para el cálculo de la función renal de cada riñón, se utiliza el renograma isotópico, que puede realizarse con diversos trazadores (^{131}I -hipuran, DTPA 99 Tc, etc.). El método consiste en sumar las actividades de ambos riñones, desde que finaliza la fase de perfusión (entre 30 y 60 seg. p.i.) y el inicio de la fase de eliminación (entre 2,5 y 3 min). La suma se considera al 100% de función y el cociente de la actividad de cada riñón por la suma de ambos, representa la contribución relativa de cada riñón a la función renal total o eficiencia renal relativa (E.R.R.) Seguidamente el F.P.R de cada riñón, se obtiene multiplicando la E.R.R del mismo, por el valor del F.P.R total.

HIPOTESIS DE TRABAJO

Basándonos en anteriores trabajos y publicaciones que consideraban 15 minutos, como tiempo límite de isquemia renal normotérmica, para que el grado de depresión de la función renal sea mínimo y transitorio, decidí iniciar un estudio experimental en Septiembre de 1977, finalizándolo en julio de 1978.

Dicho estudio se realizó en el Centro de Cirugía Experimental de la Mutua Sabadellense de Seguros. Se utilizó el perro como animal de experimentación.

El estudio buscaba valorar:

- 1.- La afectación renal producida secundariamente a una isquemia inducida en normotermia.
- 2.- Las lesiones producidas en el tronco principal de la arteria renal, por la compresión del clamp empleado, estudiando la posibilidad de una estenosis y consecuentemente la aparición de una hipertensión secundaria.
- 3.- Si existían diferencias significativas entre la isquemia continua o intermitente.

Una vez sentados los parámetros experimentales, desarrollamos la técnica en clínica humana, indicándola solamente en los actos quirúrgicos que por su dificultad así lo requerían, siendo fundamentalmente estos casos, litiasis complejas o complicadas, nefrectomías parciales por litiasis o tumores. Posteriormente, se fueron controlando dichos enfermos, para que una vez recopilados los datos del control evolutivo, pudieramos contestar prácticamente a las mismas preguntas que en la parte experimental, pero con una gran diferencia: en la experimentación, los riñones eran sanos y en clínica humana partíamos de riñones que siempre tenían una patología más o menos severa asociada, lo cual hemos de tenerlo presente a la hora de valorar los resultados finales.