

## Características morfoestereológicas del glomérulo renal en fetos humanos

### Autores:

Dra. Elida Mendoza Jorge<sup>1</sup>, Dra. Nadia Blanco Figueredo<sup>2</sup>, Dra. Danae Cecilia Jiménez Mendoza<sup>3</sup>, Dr. Liuviset Soler Mesa<sup>4</sup>, Dr. Luis Mario Garcés Olivé<sup>5</sup>

1 Instructor, Facultad de Ciencias Médicas Celia Sánchez Manduley, Manzanillo, Cuba.

2 Instructor, Hospital Materno Infantil Fe del Valle Ramos, Manzanillo, Cuba

3 Policlínico Genaro Brito San Ramón, Campechuela, Cuba

4 Policlínico Genaro Brito San Ramón, Campechuela, Cuba

5 Asistente, Facultad de Ciencias Médicas Celia Sánchez Manduley, Manzanillo, Cuba

danyrafe@ucm.grm.sld.cu

### RESUMEN

Introducción: La relación apropiada entre la edad gestacional y el peso del feto constituyen variables que reflejan el desarrollo intrauterino y el bienestar fetal. Existen trabajos que intentan establecer las dimensiones morfoestereológicas del glomérulo renal en relación con la edad gestacional y el peso al nacer; y que reportan disímiles valores. Objetivo: determinar los parámetros morfoestereológicos del glomérulo renal en relación con la edad gestacional y el peso fetal. Métodos: estudio descriptivo, observacional, realizado en el periodo comprendido desde enero a diciembre 2010 en Hospital Materno Infantil Fe del Valle Ramos de Manzanillo. La muestra estuvo constituida por 80 fetos fallecidos a las 28, 32, 34, 35, 37 semanas de edad gestacional, que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión del estudio. Se utilizó como medidas estadísticas la distribución de frecuencia en valores absolutos y por ciento; media, desviación estándar. Resultados: se observó un aumento progresivo del número de glomérulos en relación con mayor edad gestacional y el peso fetal. Se observó una disminución en el volumen de los glomérulos por semanas de estudio. Los valores promedios del número de glomérulos en los fetos bajo peso son menores con respecto al de los normopesos. Conclusiones: se determinaron las dimensiones morfoestereológicas del glomérulo renal y se evidenció el aumento progresivo del número de glomérulo con la edad gestacional y el peso fetal.

**PALABRAS CLAVE:** [Glomérulo renal, riñón, feto, morfoestereología, morfometría]

## INTRODUCCIÓN

El diagnóstico intrauterino de las anomalías del aparato urinario ha cambiado en los últimos años de forma radical el pronóstico fetal. La ecografía permite hoy visualizar y medir el crecimiento renal y su producción urinaria desde las 16 a las 40 semanas y por tanto diagnosticar precozmente varias malformaciones fetales, algunas incompatibles con la vida, otras cuyo diagnóstico precoz permitirá su tratamiento intrauterino.<sup>1</sup>

Sin embargo, la Embriología moderna es cada vez más una ciencia morfofisiológica que utiliza nuevos métodos de trabajo aportados por el progreso de las ciencias. El estudio de embriones y fetos constituye desde siglos pasados una fuente de obtención de conocimientos sobre la anatomía del desarrollo. Aún hoy profundizar en su morfología es necesario para comprender mejor los acontecimientos del desarrollo y los fallos que engendran las malformaciones congénitas.<sup>2, 3</sup>

En este sentido han surgido nuevas perspectivas al aplicar reglamentemente métodos matemáticos y geométricos al estudio de la forma y de la estructura del cuerpo humano. Delesse introdujo las técnicas morfométricas clásicas mediante superposición de retículas de puntos.<sup>4</sup> Weibel<sup>5</sup> definió con mayor precisión las aplicaciones del método de recuento de intersecciones en histología, para medir superficie y el recuento de puntos para estimar volúmenes.

El riñón es un órgano que realiza una amplia variedad de funciones para mantener la homeostasis, siendo su unidad funcional la nefrona. Tanto en condiciones normales como patológicas, es posible detectar modificaciones ya sean macro o microscópicas, cambios que pueden ser cuantificados a través de estudios estereológicos.

Mediante la Morfoestereología de la corteza renal se puede medir objetivamente el número, tamaño, y distribución de nefronas y otros componentes celulares que la integran lo que permite detectar las eventuales modificaciones estructurales sufridas por este órgano en diferentes condiciones.<sup>6, 7</sup> Habitualmente, el número de nefronas se estima como una medida subrogada del número de glomérulos (Ng).

Estudios recientes indican que existe una gran variabilidad en el número de

nefronas de la población humana sana. Este número está determinado desde el nacimiento dado que no se forman nuevas nefronas en la vida extrauterina y la dotación de nefronas que alcance será aquella con la que el individuo afrontará el resto de su vida.<sup>8</sup> De acuerdo a lo señalado por varios autores, un bajo número de nefronas heredado o adquirido se relaciona con un mayor riesgo de desarrollo de hipertensión e insuficiencia renal en la edad adulta.<sup>9</sup>

Frente al número de autores que han estudiado aspectos relacionados con estereología renal aplicados a diferentes biomodelos como ratas<sup>10, 11</sup> conejos<sup>12, 13</sup> y ovejas,<sup>14, 15</sup> son escasos los que han realizado estudios en fetos humanos,<sup>16, 17</sup> estos últimos relacionados con el peso de los fetos y los efectos de la ingestión de medicamentos sobre el desarrollo del riñón.

A pesar de que muchos autores resaltan la repercusión que tienen diferentes factores de riesgo maternos (desnutrición materna, hipertensión arterial, hábitos tóxicos, ingestión de medicamentos), fetales (edad, sexo, el bajo peso al nacer, CIUR, enfermedades congénitas (obstrucción urinaria unilateral, displasia renal y riñón poliquístico)<sup>18, 19</sup> no existen estudios que presenten las dimensiones morfoestereológicas del glomérulo renal en fetos humanos, por lo que se decidió realizar esta investigación con el objetivo de determinar los parámetros morfoestereológicos del glomérulo renal en relación con la edad gestacional y el peso fetal.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo en el Hospital Materno Infantil Fe del Valle Ramos de Manzanillo, en una muestra constituida por 50 fetos fallecidos comprendidos entre las 25 y 37 semanas de gestación, obtenida mediante muestreo intencional, en el periodo de enero a diciembre 2010.

Criterios de inclusión:

- Feto nacido muerto a las 28, 32, 34, 35 y 37 semanas.
- Procedente de madres clínicamente sanas.

Criterios de exclusión del feto para ambos grupos:

- Fetos macerados en cualquier caso.
- Presencia de malformaciones fetales de cualquier tipo.

- Mala calidad de las imágenes en examen microscópico de la serie histológica obtenida.

El peso fetal se determinó mediante una balanza una balanza Atom con rango de 5000 gramos.

Los riñones fueron sumergidos durante 24 horas en un recipiente con formalina al 10%. Luego se realizaron cortes transversales al eje longitudinal del órgano, se tomaron lascas alternas y se seleccionó un fragmento para procesamiento histológico que incluyó todo el espesor del órgano, los fragmentos de cada riñón fueron fijados en formalina al 10% durante 24 horas previamente identificadas las muestras. Cada fragmento se lavó con agua corriente y fueron sometidos al procesamiento por el método de inclusión en parafina. Los bloques fueron cortados con micrótopo horizontal de la Leitz. Se cortó una sección histológica de cada bloque y se empleó la tinción de hematoxilina y eoxina.<sup>20</sup> Se prepararon dos láminas histológicas por cada feto fallecido con dos muestras de riñón en cada una de ellas.

Para la cuantificación de las dimensiones morfoestereológicas del glomérulo renal se aplicó el método estereológico de contaje de puntos de intersección de Weibel y Gómez (W&G). Para la aplicación del método se utilizó el lente ocular que contiene en su interior un retículo de 25 puntos equidistantes (Anexo 1). Para las mediciones se utilizó un microscopio óptico binocular (instrumento Rosbach s.a).

Para el análisis morfoestereológico se seleccionó la lámina más representativa por feto. En cada muestra de riñón se midieron 5 campos consecutivos por cada zona de la corteza renal medido desde el borde de la capsula renal hasta el límite con la medula y moviendo la lámina en una misma dirección para evitar el sesgo. Se desecharon aquellos campos poco representativos. Se observaron un total de 20 campos por cada feto con un conteo de 500 puntos por estudio escogido.

Los cálculos se efectuaron de la siguiente forma: Se sumaron todos los puntos por campos, luego cada total se promedió y se dividió por 25 (número de puntos del retículo) se determinó así la fracción de elementos según (W&G).

$PC / 20 = P$  (Promedios de puntos contados).

$P / 25 =$  Fracción de elementos.

Luego el total de cada una de estas fracciones obtenidas se multiplicó por el área del lente para 10x ( $72253,44 \mu\text{m}^2$ ) obteniéndose el área relativa que ocupa cada glomérulo renal.

Así para la determinación del número absoluto de glomérulos visibles por milímetro cuadrado ( $\text{mm}^2$ ): Con una lente objetivo de 10x y ocular 10x (ampliación 100) se contaron en cada campo los glomérulos visibles que cumplieron la condición de estar completamente dentro del retículo y que no estuvieron completamente dentro del retículo pero contactaron con las líneas (superior e inferior). (Figura 1) El volumen glomerular (Vg) se tomó como el valor de la superficie de la corteza renal ocupada por un glomérulo. Con un lente objetivo de 10x y ocular 40x (ampliación 400) se contaron los puntos que se superponen sobre cada glomérulo visible completo. Se consideró el contorno del glomérulo visible incluido completamente en el retículo. Se estudiaron 10 glomérulos de cada zona de la corteza (20 por feto fallecido).

Los parámetros estereológicos medidos en el glomérulo renal de los fetos fueron: número de glomérulos (Ng) y volumen glomerular (Vg). Se calcularon el promedio, la desviación estándar y se realizó análisis de correlación para medir el grado de asociación entre las variables Ng, Vg y peso fetal.

## RESULTADOS

Se pudo apreciar un incremento sostenido de los valores promedio del número de glomérulos por semanas y peso fetal. Se observó una disminución en el volumen de los glomérulos por semanas de estudio. Tabla 1.

Según el peso fetal se encontró que los valores promedios del número de glomérulos en el grupo de fetos bajo peso para su edad gestacional son menores ( $108,000 \pm 40,880/\text{mm}^2$ ) con respecto al grupo de los fetos normopesos ( $130,333 \pm 43,457/\text{mm}^2$ ); en relación al volumen las medias de estos valores fueron mayores ( $20478,69 \pm 4111,00 \mu\text{m}^2$ ) en los fetos bajo peso en relación a los normopesos ( $17950,97 \pm 773,53 \mu\text{m}^2$ ) Tabla 2.

## DISCUSIÓN

El incremento sostenido del número de glomérulos por semanas está en correspondencia con el incremento rápido que se produce en esta etapa del desarrollo, en el que se forma la mayor parte de las nefronas.<sup>21</sup> Moore plantea que

el número de glomérulos aumenta de manera gradual entre la décima y décimo-octava semanas de la gestación y a continuación se incrementa con rapidez hasta la semana 32, cuando se alcanza el límite superior, aumentando más del doble desde las 20 hasta las 38 semanas. <sup>22</sup>

La disminución encontrada en los valores promedios del volumen de los glomérulos puede ser explicada por la relación inversa que existe entre el número de glomérulos y su volumen ya descrito por Manalich y colaboradores. <sup>20</sup>

La influencia del peso al nacer ya ha sido descrita como parte de las posibilidades de un recién nacido de experimentar un crecimiento y desarrollo satisfactorio, radicando su importancia no solo en la morbilidad y mortalidad infantil, sino en las múltiples secuelas del desarrollo físico e intelectual, ya sea en periodo perinatal, la niñez o en la adolescencia, lo que se considera un indicador de maduración biológica del cual depende la salud del recién nacido. <sup>11</sup>

Ortega López PJ plantea que el riñón fetal en desarrollo es sensible a la masa corporal fetal de tal forma que el tamaño renal al nacer y el peso fetal están íntimamente relacionados. <sup>23</sup>

Según Manalich y colaboradores, el feto humano necesita alcanzar los 2300 gramos de peso para completar la nefrogénesis. Estos autores con su estudio histomorfométrico de la corteza renal demostraron que los niños con peso menor a 2500 gramos al momento de nacer tienen un número significativamente menor de glomérulos que los niños con peso normal; además observaron que el Vg resultó significativamente mayor en los niños con bajo peso al nacer. <sup>20</sup>

La variabilidad de los resultados del Ng, dado por el grado de dispersión de los datos al obtener la desviación estándar, puede estar relacionado con un conjunto de factores que se asocian al proceso de formación de estas estructuras, crecimiento y desarrollo embriofetal y que están fuera de la acción de los investigadores. Entre ellos se encuentra el sexo del embrión, el que tiene influencias determinantes en las dimensiones de los riñones metanéricos e independientemente del peso corporal, el género masculino se asocia con riñones de mayor tamaño y hasta un 20 % más de nefronas. <sup>24</sup>

## CONCLUSIONES

Se determinaron los parámetros morfoestereológicos del glomérulo renal.

Se evidenció el aumento progresivo del número de glomérulo con la edad gestacional y el peso fetal.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Baquedano D. Paulina. Diagnóstico urológico prenatal. Rev. chil. pediatr. [revista en Internet]. 2005 Abr [citado 2009 Dic 22]; 76(2): 202-206. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062005000200013&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062005000200013&lng=es).
2. Sandy T. Células madres ¿Promesa de la ciencia? [artículo en Internet]. 2002 [citado 7 Sept 2009]; [aprox.8p.]. Disponible en: <http://www.fcs.es/fcs/esp/eidon/Introesp/Eidon5/caraacara/cara4b.html>
3. Romero M, Hernández M, Silva C, Fuenmayor M. Importancia del diagnóstico morfológico en anomalías congénitas renales fetales. Rev Obstet Ginecol Venez v.66 n.4 Caracas dic. 2006.
4. Cruz-Orive LM, Weibel, ER. Recent stereological methods for cell biology: brief survey. AM PHYSIOLOGY 1990; 258:148-156
5. Weibel E. Principles and methods for the morfometric study. [s.i]: [s.n] 1990 p. 131-55.
6. Nyengaard, J. R. Stereologic methods and their application in kidney research. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 70:1100-23, 1999.
7. Carrera JM, Cusí V, Torrents M, Muñoz A. Necropsia embrionaria y fetal temprana. En: Carrera JM, Kurjak A. Medicina del embrión. Barcelona: Masson; 1997. p. 587-92.
8. Unith Eight. The Urinary Sistem. In Pansky Ben. *Medical Embriology*. New York. Macmillan Publishing Co., Inc; 2002; 238-53.
9. Cullen-McEwen, L. A.; Drago, J. & Bertram, J. E Nephron endowment in glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) heterozygous mice. *Kidney International*, 60: 31-6, 2001.
10. Zapata Barrera José Luis, del Sol Mariano, Vásquez Bélgica. Estereología Renal en el Cobayo (*Cavia porcellus*). *Int. J. Morphol.* [revista en Internet]. 2009 Jun

- [citado 2011 Mar 18]; 27(2): 420-424. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S071795022009000200018&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071795022009000200018&lng=es)
11. Cruz Álvarez Yainet, Tomé López Orlando, Selva Silva Selma, Cruz García María A.. Estudio morfométrico de los órganos de crías de rata con crecimiento intrauterino retardado. Rev Cubana Invest Bioméd [revista en la Internet]. 2007 Mar [citado 2010 Nov 21]; 26(1): Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03002007000100004&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002007000100004&lng=es)
  12. Peña Czischke Ewert, Romero Méndez Ingrid, Vásquez Bélgica, del Sol Mariano. Determinación de Parámetros Estereológicos en el Riñón de Conejo (*Oryctolagus cuniculus*). Int. J. Morphol. [revista en Internet]. 2008 Sep [citado 2011 Mar 18]; 24(3): 331-334. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S071795022006000400006&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071795022006000400006&lng=es).
  13. Bassan H, Rejo N, Kariv M, Bassan M, Berger A, Fattal A, et al. Experimental intrauterine growth retardation alters renal development. *Pediatr Nephrol* 2000;15:192-5.
  14. Massmann GA, Zhang J, Rose JC y Figueroa JPZhang J, Rose J, Figueroa J, Massmann G. Acute and Long-Term Effects of Clinical Doses of Antenatal Glucocorticoids in the Developing Fetal Sheep Kidney. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* Abr 2006;13(3):174-180
  15. Wintour, E. M.; Moritz, K. M.; Johnson, K.; Ricardo, S.; Samuel, C. S. & Dodic, M. Reduced nephron number in adult sheep, hypertensive as a result of prenatal glucocorticoid treatment. *J. Physiol.*, 549(3):929-35, 2003.
  16. Marchand MC, Langley-Evans SC. Intrauterine programming of nephron number: the fetal flaw revisited. *J Nephrol* 2007;14(5):327-31.
  17. Daikha-Dahmane F, Levy-Beff E, Jugie M, Lenclen R. Foetal kidney maldevelopment in maternal use of angiotensin II type I receptor antagonists. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 729-32.
  18. Alwan S, Polifka JE, Friedman JM. Angiotensin II Receptor Antagonist Treatment

during Pregnancy. Teratogen Update. *Birth Defects Research (Part A)* 2006; 73: 123-30.

19. Manalich R, Reyes L, Herrera M, Melendi C, Fundora I. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric study. *Kidney Int* 2000;58(2):770-3.
20. Mc. Manus J, Mary RW. Técnica histológica. Premisa. Ed Barcelona: Editorial Atika s.a.; 1986 p67-64.
21. Rodríguez MM, Gómez AH, Abitbol CL, Chandar JJ, Duara S, Zilleruelo GE. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. *Pediatr Dev Pathol* 2004; 7: 17-25.
22. Moore Keith L. Persaud T.V.N. Aparato Urogenital. En: *Embriología Clínica*. 6<sup>a</sup>. Ed. México: Mc Graw- Gill Interamericana editores; 1999. p. 13 321-368.
23. Ortega López PJ, Zamora Martí I. Peso al nacer y su repercusión nefrológica. *NefroPlus* 2011; 4(1):1-10
24. Singer MA. Of mice and men and elephants: metabolic rate sets glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis*. 2001;37-1:164-78.

#### ANEXOS

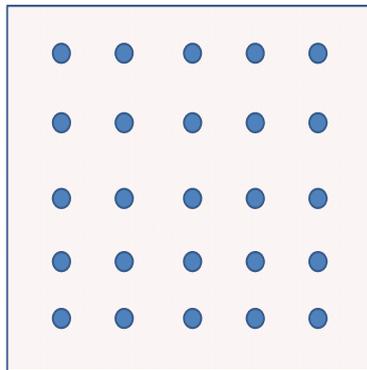
Tabla 1. Parámetros morfoestereológicos del glomérulo fetal según edad gestacional y peso fetal.

Edad gestacional	Peso fetal (gramos)		Ng/mm <sup>2</sup>		Vg µc <sup>2</sup>	
	X	DS	X	DS	X	DS
28	1019,00	67,89	110,100	14,630	19595,13	1684,18
32	1998,24	152,96	183,294	12,941	12546,60	836,76
34	2425,00	95,74	202,500	9,147	10621,26	433,52
35	2508,33	120,07	212,000	8,672	10789,85	746,23
37	2716,67	189,3	221,333	9,866	9633,79	929,05
Nivel medio	2133,45	125,2	161,280	10,700	14826,41	4196,04

Tabla 2. Relación de la variable peso fetal con el Ng visibles y el Vg.

	Ng/mm <sup>2</sup>		Vg $\mu\text{c}^2$	
	X	DS	X	DS
Bajo peso	108,000	40,880	20478,69	4111,00
Normo peso	130,333	43,457	17950,97	4773,53

Anexo 1



A=72253.44 mc<sup>2</sup>

Figura No.2: Reticulo de Delesse de 25 puntos insertados en lente ocular de 10x