

11230

243



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES**

**Curso de Especialización en Nefrología
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez**

**RESPUESTA HEMODINAMICA RENAL A UNA CARGA AGUDA
DE PROTEINAS EN HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL**

TESIS DE POSTGRADO

**Que para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN NEFROLOGIA**

p r e s e n t a

DR. JULIO F. MOSCOSO TOBAR

México, D. F.

1984

FALLA DE ORIGEN



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.

INTRODUCCION

En 1955, Perera y colaboradores (1) demostraron que después de 20 años de evolución el 50% de los pacientes con hipertensión arterial esencial desarrollaban proteinuria y 20% de ellos insuficiencia renal. Estos cambios han sido tradicionalmente asociados con arterio y arterioesclerosis, lesiones que son capaces de producir esclerosis glomerular e insuficiencia renal (2).

Esta asociación entre esclerosis glomerular e hipertensión ha sido también enfatizada en otro tipo de patología renal como en la mayoría de las glomerulonefritis (3) siendo bien conocido que la progresión a la insuficiencia renal en la glomerulonefritis postestreptocócica es debida a la presencia de hipertensión y glomeruloesclerosis (4).

Recientemente Hostetter y Brenner (5) demostraron en un modelo disminución de la masa renal que la progresión de la lesión a la esclerosis glomerular y a la insuficiencia renal es mediada por un incremento en el flujo plasmático renal, en la presión hidrostática transcápilar y en la filtración glomerular. Esto sugiere que la hipertensión glomerular podría ser un mecanismo de daño importante capaz de producir destrucción capilar y esclerosis glomerular (6) lo cual abre la posibilidad de que el daño renal secundario a la hipertensión pueda ser mediado por un incremento en la presión glomerular. Basados en esta teoría se han iniciado estudios para demostrar la presencia de hiperfiltración en diferentes enfermedades en humanos. Bosch y colaboradores (7) han demostrado recientemente que la ingestión de proteínas tanto aguda como crónicamente aumenta la tasa de filtración glomeru-

lar. El incremento agudo en la tasa de filtración glomerular después de la ingestión de proteínas representa por lo tanto un indicador de la reserva funcional renal y permite detectar la presencia de hiperfiltración.

El objetivo de este estudio es evaluar la respuesta de la tasa de filtración glomerular a una carga aguda oral de proteínas en un grupo de voluntarios normales y de pacientes con hipertensión arterial esencial mientras estaban hipertensos y después de haberles normalizado la presión arterial con diferentes esquemas antihipertensivos.

MATERIAL Y METODOS

A). Estudios en individuos normales.

Se estudiaron cuarenta individuos para servir de control. Este grupo incluyó a 17 mujeres y 23 hombres con una edad que varió entre 19 y 50 años con una media de 28.7 ± 1.5 años. Luego de permanecer en ayuno por 12 horas, los voluntarios fueron admitidos en la unidad metabólica a las 8am. donde permanecieron acostados hasta el final del estudio.

Se les canalizaron dos venas periféricas, la primera para obtener las muestras de sangre y la segunda para infundirles una solución de 131 Iodotalamato a la dosis $1.2\mu\text{Ci}/\text{kg}$ diluidos en 300 ml de solución glucosada al 5% a razón de $60\text{ml}/\text{hr}$. Inmediatamente antes de iniciar la infusión se les inyectó un bolo de $0.8\mu\text{Ci}/\text{kg}$ de la misma sustancia diluida en 5ml. de solución glucosada. En 12 de estos sujetos también se midió el flujo plasmático renal añadiendo 125 I-hipuran (1.4 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$) a la solución y (0.7 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$) como bolo. Después de una hora de equilibrio se pidió a los voluntarios que vaciaran completamente la vejiga para iniciar la recolección de 3 depuraciones de 30 minutos. Durante todo el estudio se les administró suficiente cantidad de agua por vía oral para mantener un volumen urinario mayor a $5\text{ml}/\text{min}$.

Una vez obtenidas las depuraciones basales se les administró una carga oral aguda de proteínas (COAP) de $1\text{gr}/\text{kg}$ constituida de caseinato de calcio diluido en 400-800ml. de leche. El equivalente nutricional de la COAP es de 600 calorías, 10 mEq de sodio y 14 mEq de potasio.

Sesenta minutos después de la COAP se recolectaron otras 4 depuraciones de 30 minutos.

Para verificar si la diferencia en los resultados de la depuración antes y después de la COAP no se debió a -- expansión de volumen o incremento en el flujo urinario (lavado medular) 5 de estos sujetos recibieron una carga oral aguda de agua (COAA) en un volumen similar en lugar de la -- COAP.

En la figura 1 se aprecia el protocolo de estudio -- utilizado para determinar la respuesta hemodinámica renal -- tanto a la COAP como a la COAA.

B). Pacientes Hipertensos.

Se estudió la respuesta a la COAP en 16 pacientes -- con hipertensión arterial esencial. Todos los pacientes fueron admitidos en la Unidad Metabólica por un período de 10 -- días y una semana antes del internamiento se les retiró toda medicación antihipertensiva. Durante la hospitalización los -- pacientes recibieron una dieta constante de 2000 cal -- rías, 34 mEq de sodio, 100 mEq de potasio y 30 gr. de proteí -- nas. Todos los pacientes fueron sometidos previamente a una -- cuidadosa evaluación clínica para descartar una posible hi -- pertensión secundaria que incluyó: urografía excretora cron -- ometrada, gammagrafía renal, electrocardiograma, ecocardiogr -- ma, rayos X de tórax y exámenes de laboratorio de rutina com -- pletos.

Una vez que los pacientes lograron un balance meta -- bólico (3 a 4 días después de su ingreso) se determinó la --

respuesta a la COAP en las mismas condiciones que a los voluntarios. Después de terminar el estudio, se inició medicación antihipertensiva hasta disminuir la presión arterial a niveles normales.

El tratamiento antihipertensivo incluyó: sólo diurético (furosemide 80mg/día) en un paciente, diurético (clortalidona 50mg/día) más inhibidores de la enzima convertidora (captopril 75 a 150mg/día) en trece pacientes, clortalidona (50mg/día) en 1 paciente y a un paciente se le normalizó la presión arterial solamente con dieta baja en sal (10mEq/día).

Tres a cuatro días después de normalizar la presión arterial se volvió a determinar la respuesta a la COAP siguiendo el mismo protocolo.

Diariamente se determinó: peso corporal (7am, 7pm), volumen urinario, sodio, potasio y creatinina urinaria. La presión arterial se midió cinco veces al día (7am, 11am, 3pm, 7pm y 11pm) en tres diferentes posiciones (acostado, sentado y parado). Los exámenes de laboratorio de rutina fueron realizados a su ingreso y el día de los estudios de respuesta a la COAP e incluyeron: hemoglobina, hematocrito, cuanta de leucocitos, nitrógeno uréico, creatinina, ácido úrico, glucosa, sodio, potasio, cloro y urianálisis.

D). Determinación de la Filtración Glomerular y Flujo Plasmático Renal.

Se calculó la tasa de filtración glomerular y el flujo plasmático renal usando la fórmula de la depuración:

$$D = \frac{(U) V}{P}$$

(U) = cuentas en orina

V = volumen urinario por minuto

P = cuentas en plasma

Para lo cual se contaron muestras de un ml de plasma y de orina en un contador de radiaciones gamma (Ames Gamma cord) por un periodo de 5 minutos. Se usaron variaciones en la ventana para contar secuencialmente ^{131}I -iodotalamato -- (200 - 1 MKew) y ^{125}I -hipuran (0-50 Kew). Como los dos espectros de radiación se interfieren mutuamente fue necesario determinar una constante de corrección la que permitió calcular las cuentas de ^{131}I y ^{125}I con la siguiente ecuación:

$$^{131}\text{I} = ^{131}\text{I} - (^{125}\text{I} \times 0.0019)$$

$$^{125}\text{I} = ^{125}\text{I} - (^{131}\text{I} \times 0.0518)$$

D). Determinación de la Absorción de Proteínas

Para determinar si las proteínas fueron abasorbidas en igual proporción y analizar la relación entre la absorción de proteínas y el incremento en la tasa de filtración glomerular, se midió el alfa-amino-nitrógeno en muestras de plasma en 10 pacientes en hipertensión y 10 pacientes en normotensión. El alfa-amino-nitrógeno fue determinado por el método calorimétrico modificado de Moore, S. y Stein, W.H. (8) en 0.6 ml de muestras de plasma obtenidas en los 8 periodos de depuración.

E). Análisis Estadístico

Los resultados están expresados como media \pm error estandar. El análisis estadístico se llevó a cabo con la prueba T de Student ya sea pareada o no pareada y los resultados fueron considerados significativos cuanto $P < 0.05$

PROTOCOLO DE ESTUDIO DE RESPUESTA A COAP O COAA

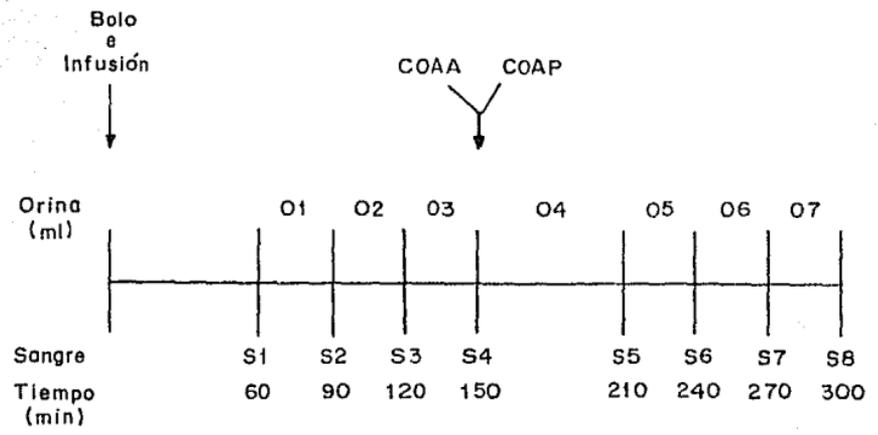


Fig. 1

RESULTADOS

A). Voluntarios Normales

La figura 2 representa la respuesta de la tasa de filtración glomerular (FG) a la COAP. Los valores basales son el promedio de las 3 depuraciones obtenidas antes de la COAP. Como se puede ver la FG aumentó de 108 ± 4 ml/min a 122 ± 5 ml/min a los 60 minutos después de la COAP y posteriormente siguió incrementándose a los 90, 120 y 150 minutos después de la COAP (123 ± 6 , 128 ± 5 y 126 ± 6 respectivamente). Todos estos valores fueron estadísticamente diferentes ($P < 0.05$) del valor control. En 12 de estos sujetos se analizó simultáneamente la respuesta de la FG y el flujo plasmático renal (FPR) (FIGURA 3). El incremento en la FPR siguió el mismo patrón que la FG, el incremento a los 60, 90, 120 y 150 minutos después de la COAP fue de 402 ± 29 ml/min Vs 454 ± 52 , 435 ± 41 , 448 ± 50 y 454 ± 50 ml/min respectivamente. Todos los valores excepto el obtenido a los 90 minutos fueron estadísticamente diferentes del control ($P < 0.05$). La determinación simultánea de la FG y FPR en estos 12 sujetos permitió evaluar los cambios en la fracción de filtración (FF). La COAP no modificó los valores basales de FF (0.25 ± 0.01 Vs 0.25 ± 0.02 , 0.26 ± 0.01 , 0.24 ± 0.01 y 0.24 ± 0.01 $P > 0.05$).

De este modo podemos decir que la COAP se asocia con un incremento en la FG y FPR en todos los sujetos normales. La administración de una COAA en lugar de la COAP siguiendo el mismo protocolo en 5 de estos sujetos no produjo cambios en la FG. (107 ± 8 ml/min Vs 110 ± 6 , 113 ± 9 , 104 ± 10 , 103 ± 5 ml/min $P > 0.05$) (FIGURA 4), lo cual permite afirmar que -- el incremento en FG es debido a la ingestión de proteínas y no a cambios en el flujo urinario.

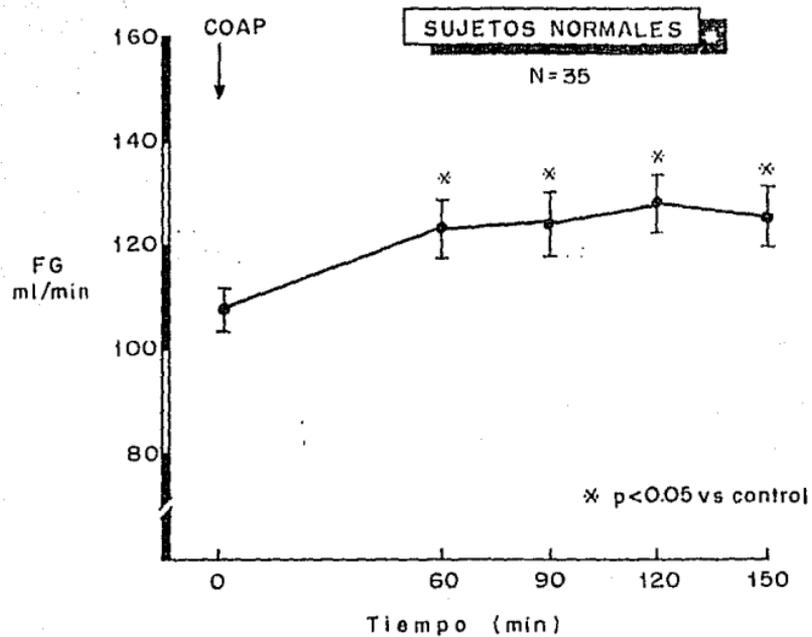


Fig. 2

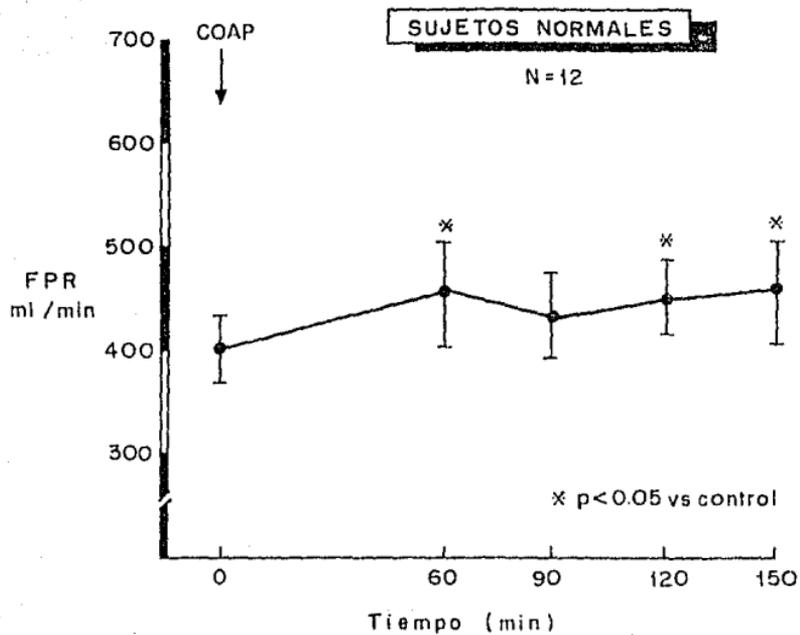


Fig 3

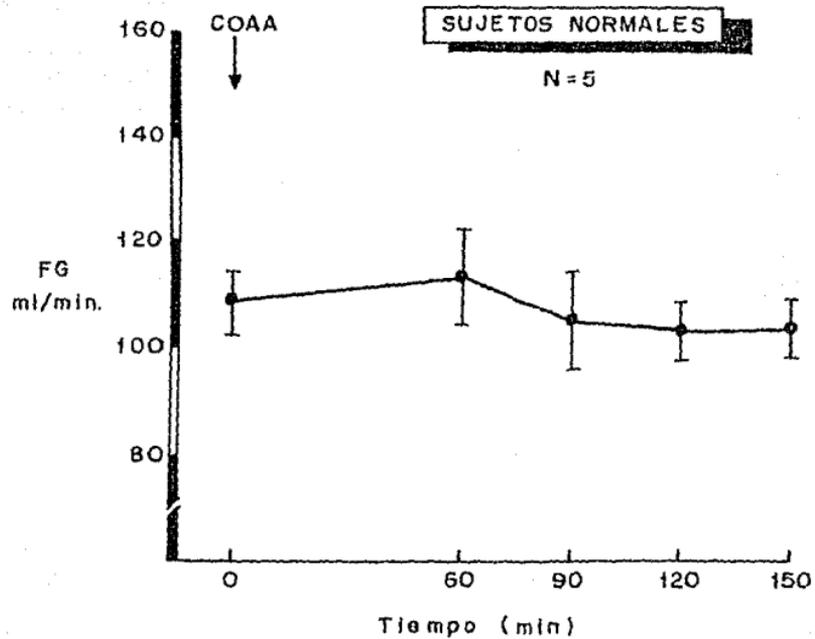


Fig.4

B). Pacientes Hipertensos

Dieciseis pacientes con hipertensión arterial esencial se estudiaron en la Unidad Metabólica. La tabla I presenta las características clínicas de estos pacientes y el tratamiento que se utilizó para disminuir la presión arterial. Como se puede ver este grupo incluye a 9 mujeres y 7 hombres -- con una edad que varió entre 30 y 61 años y una media de 46.4 ± 2 años. El tiempo de evolución de la hipertensión varió entre 3 y 25 años con una media de 13 ± 2 años. Todos los pacientes se encontraban hipertensos cuando ingresaron a la Unidad Metabólica. La presión arterial media (PAM) sin tratamiento osciló entre 107 y 155mmHg. Después de 3 días de tratamiento -- antihipertensivo, la PAM descendió en todos menos uno a valores normales (90 y 123 con una media de 100 ± 2 mmHg $P < 0.05$).

En relación a los otros parámetros clínicos y exámenes de laboratorio de rutina que se realizaron, podemos decir que el tratamiento antihipertensivo se asoció a cambios tanto el peso como el sodio y potasio séricos, los cuales descendieron (69 ± 2 kg Vs 67.5 ± 2 kg, 141.4 ± 0.6 mEq/l Vs 138.7 ± 0.4 mEq/l y 3.9 ± 0.1 mEq/l Vs 3.6 ± 0.1 mEq/l respectivamente $P < 0.05$); mientras que el nitrógeno uréico, ácido úrico y hematocrito se elevaron (7.5 ± 0.7 mg/dl Vs 9.1 ± 0.6 mg/dl, 4.8 ± 0.7 mg/dl Vs 7.2 ± 0.6 mg/dl y $45.8 \pm 2\%$ Vs $47.2 \pm 2\%$ respectivamente $P < 0.05$). La creatinina sérica no se alteró (0.9 ± 0.1 mg/dl Vs 0.9 ± 0.1 mg/dl $P > 0.05$), así como tampoco la glicemia, cuenta de leucocitos y el urianálisis.

Los valores de la FG antes y después de la COAP en presencia de hipertensión y con tratamiento antihipertensivo pueden verse en la tabla II y FIGURA 5. Cuando los pacientes se encontraban hipertensos no hubo incremento de la FG a los

60, 90, 120 y 150 minutos después de la COAP (84 ± 4 ml/min Vs 82 ± 8 , 89 ± 5 , 77 ± 6 , 82 ± 5 ml/min respectivamente $P > 0.05$). Con el tratamiento antihipertensivo los valores basales de FG descendieron significativamente (84 ± 4 ml/min Vs 66 ± 3 ml/min $P < 0.05$) y al administrar la COAP hubo incremento significativo a los 60, 90, 120 y 150 minutos. Es muy interesante el notar que los valores máximos de FG a los 150 minutos después de la COAP cuando los pacientes se encontraban normotensos son muy similares a los valores basales cuando los pacientes se encontraban hipertensos (89 ± 5 ml/min Vs 84 ± 4 ml/min $P > 0.05$).

En la tabla III (FIGURA 6) se muestran los resultados de 6 pacientes en los que se determinó simultáneamente la respuesta del FPR a la COAP. Los cambios en FPR fueron similares a los ocurridos con la FG cuando los pacientes estaban hipertensos, el FPR no se incrementó después de la COAP mientras que la normalización de la presión arterial se asoció a una disminución en los valores basales (315 ± 13 ml/min Vs 289 ± 16 ml/min $P < 0.05$) y un incremento a los 90, 120 y 150 minutos después de la COAP (289 ± 13 ml/min Vs 325 ± 20 , 331 ± 31 , 316 ± 28 ml/min respectivamente), sin embargo estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($P > 0.05$).

Los valores a los 150 minutos después de la COAP fueron similares a los valores basales en presencia de hipertensión (316 ± 28 ml/min Vs 315 ± 17 ml/min $P > 0.05$). Los valores de la FF se encuentran extresados en la tabla IV y se puede apreciar que fueron similares tanto en hipertensión como en normotensión, encontrándose un incremento a los 90 minutos después de la COAP cuando los pacientes estaban hipertensos.

sos ($0.27 \pm .11$ Vs 0.29 ± 0.07 $P < 0.05$) y a los 60 minutos - después de la COAP cuando los pacientes estaban normotensos - (0.26 ± 0.02 Vs 0.29 ± 0.07 $P < 0.05$).

Determinación de Alfa-Amino-Nitrógeno

La figura 7 muestra los resultados obtenidos con la determinación del alfa-amino-nitrógeno en los pacientes con hipertensión arterial esencial. Los valores basales se obtuvieron de las muestras tomadas antes de la COAP. Como puede verse la COAP se asoció con un incremento en los valores de alfa-amino-nitrógeno a los 30, 60 y 90 minutos posteriores a la ingestión ($P < 0.05$) mientras que los valores en plasma a los 120 y 150 minutos no fueron estadísticamente diferentes - del control. Este incremento en el alfa-amino-nitrógeno precedió a los cambios en la FG y fue semejante con y sin tratamiento antihipertensivo.

TABLA I. PACIENTES CON HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL

NOMBRE	SEXO	EDAD	DURACION DE H.T.A. (AÑOS)	T.A.M. SIN TX mlHg	T.A.M. CON TX mlHg	DIETA SODIO mEq	TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO mg/DIA
A.C.	M	32	6 años	115	102	34	Captopril 75 mg, CLORTALIDONA 50 mg
J.C.	M	59	25 años	129	123	34	Captopril 150 mg, CLORTALIDONA 50 mg
R.O.	M	47	6 años	117	90	34	Captopril 75 mg, CLORTALIDONA 50 mg
B.M.	F	50	20 años	115	106	34	Captopril 75 mg, CLORTALIDONA 50 mg
M.R.	M	49	3 años	107	100	34	- - - CLORTALIDONA 50 mg
D.L.	F	52	25 años	108	87	34	Captopril 75 mg, CLORTALIDONA 50 mg
C.S.	F	40	4 años	126	107	34	Captopril 75 mg, CLORTALIDONA 50 mg
R.G.	M	43	5 años	117	101	34	Captopril 75 mg, CLORTALIDONA 50 mg
D.J.	F	41	15 años	114	99	34	Captopril 75 mg, CLORTALIDONA 50 mg
M.G.	F	48	15 años	155	112	34	Minoxidil 10 mg, CLORTALIDONA 50 mg
G.M.	F	45	25 años	120	103	34	Captopril 75 mg, CLORTALIDONA 50 mg
I.G.	M	61	14 años	137	95	34	Captopril 150 mg, CLORTALIDONA 50 mg
L.M.C.	F	30	14 años	121	90	34	- - - FUROSEMIDE 80 mg
M.C.	M	53	7 años	112	96	34	Captopril 50 mg, CLORTALIDONA 50 mg
S.A.	F	48	3 años	125	100	54	Captopril 50 mg, - - -
M.G.C.	F	44	15 años	120	96	10	- - - - - -

\bar{X} = 46.4 \bar{X} = 12.6 \bar{X} = 121.1 \bar{X} = 100.4*
 \pm 2.0 \pm 2.0 \pm 3.0 \pm 2.2

* P 0.05 Vs. T.A.M. SIN TRATAMIENTO

TABLA II FILTRACION GLOMERULAR EN (F.G.)
 PACIENTES POR HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL

NOMBRE	SIN TRATAMIENTO					CON TRATAMIENTO				
	CONTROL F.G. ml/min	POST- 60'	C.O.A.P. - 90'	F.G. 120'	150'	CONTROL F.G. ml/min	POST- 60'	C.O.A.P. - 90'	F.G. 120'	150'
A.C.	94	69	91	57	61	69	73	76	97	98
J.G.	69	31	95	39	60	60	46	67	64	114
R.O.	76	77	80	70	72	66	72	72	79	76
B.M.	74	48	95	34	73	55	43	93	67	102
M.R.	99	120	117	104	91	49	89	52	47	116
D.L.	89	96	98	104	116	85	67	94	109	109
C.S.	80	85	83	94	94	64	67	69	90	90
R.G.	100	132	126	100	119	90	121	113	108	113
D.J.	73	73	64	76	86	57	62	82	48	57
M.G.	80	65	72	85	63	75	68	66	104	90
G.M.	85	106	83	83	86	66	74	89	89	74
I.G.	64	57	71	58	61	50	69	83	97	80
L.H.C.	65	51	58	57	57	41	48	48	58	56
M.C.	111	148	103	101	-	73	97	114	77	80
S.A.	72	66	84	61	59	73	114	78	75	73
M.G.C.	113	95	109	110	107	78	91	70	92	91
\bar{X} = 84	\bar{X} = 82.4	\bar{X} = 89.3	\bar{X} = 77.1	\bar{X} = 81.6		\bar{X} = 65.7*	\bar{X} = 75.1*	\bar{X} = 79.1*	\bar{X} = 81.3*	\bar{X} = 88.7*
+ 3.9	+ 8	+ 4.7	+ 6.1	+ 5.3		+ 3.3	+ 5.6	+ 4.6	+ 5.1	+ 4.8

* P 0.05 Vs. CONTROL

+ P 0.05 Vs. CONTROL SIN TRATAMIENTO

PACIENTES CON HTA ESENCIAL

N = 16

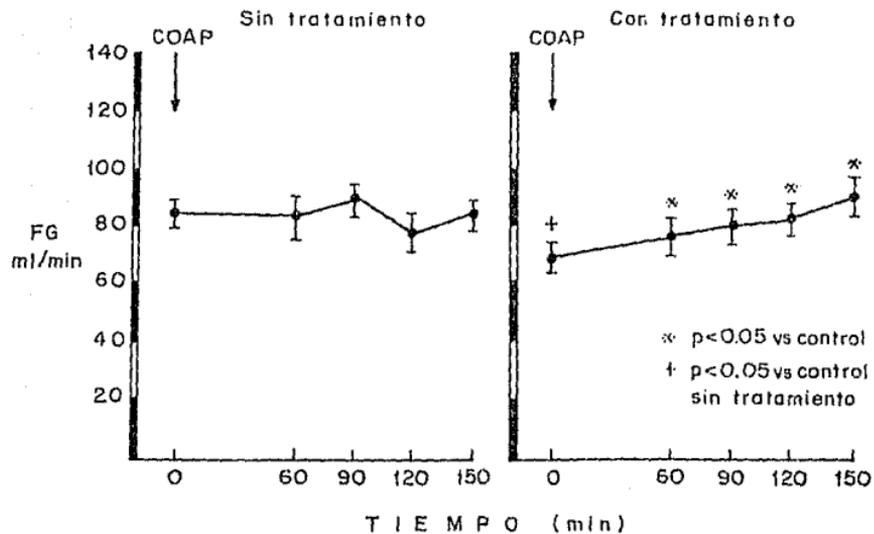


Fig. 5

TABLA III. FLUJO PLASMÁTICO EN (F.P.R.)
 PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL

NOMBRE	SIN TRATAMIENTO					CON TRATAMIENTO				
	CONTROL F.P.R. ml/min	POST- 60' ml/min	C.O.A.P.- 90' ml/min	F.P.R. 120' ml/min	150' ml/min	CONTROL F.P.R. ml/min	POST- 60' ml/min	C.O.A.P.- 90' ml/min	F.P.R. 120' ml/min	150' ml/min
D.L.	273	304	298	338	438	246	193	300	382	382
C.S.	326	338	371	356	356	266	258	253	290	263
R.G.	379	453	446	377	439	314	368	369	355	370
D.J.	268	261	210	267	271	273	228	316	192	207
M.G.	311	235	237	283	188	328	228	238	381	344
G.M.	336	217	342	342	361	304	312	386	386	331

\bar{X} = 315	\bar{X} = 301	\bar{X} =317	\bar{X} = 324	\bar{X} = 339	\bar{X} = 289*	\bar{X} = 265	\bar{X} = 325	\bar{X} =331	\bar{X} = 316
+ 17	+ 35	+ 36	+ 17	+ 40	+ 13	+ 26	+ 20	+ 31	+ 28

* P 0.05 Vs. CONTROL SIN TRATAMIENTO

PACIENTES CON HTA ESENCIAL

N= 6

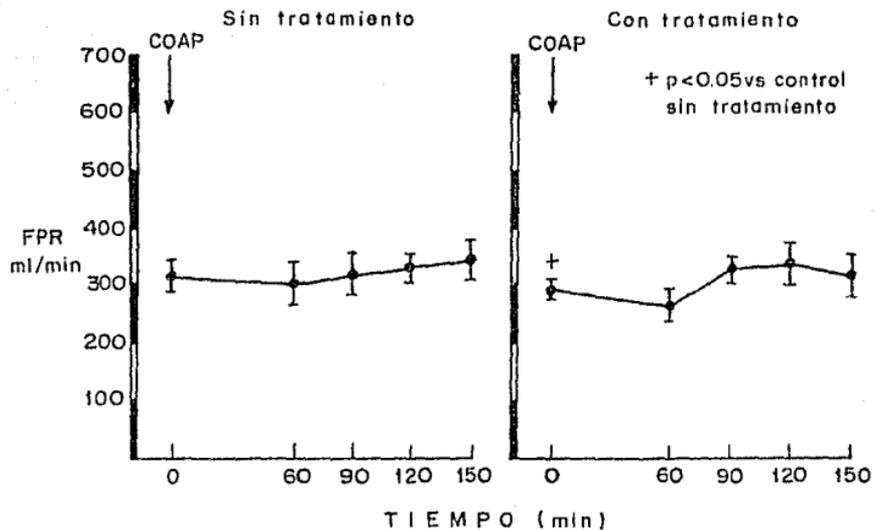


Fig. 6

TABLA IV. FRACCION DE FILTRACION (FF)
 PACIENTES CON HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL

NOMBRE	CONTROL	POST- C.O.A.P. - F.F.				CONTROL	POST- C.O.A.P. - F.F.			
	F.F.	60'	90'	120'	150'	F.F.	60'	90'	120'	150'
D.L.	.32	.31	.33	.30	.26	.35	.35	.31	.28	.28
C.S.	.24	.25	.22	.27	.28	.25	.26	.27	.31	.34
R.G.	.26	.29	.28	.26	.27	.29	.33	.31	.30	.30
D.J.	.27	.28	.30	.28	.32	.23	.27	.26	.25	.27
M.G.	.26	.28	.30	.30	.33	.24	.30	.28	.27	.26
G.M.	.25	.29	.29	.29	.24	.22	.24	.22	.24	.22

$\bar{X} = .27$	$\bar{X} = .28$	$\bar{X} = .29^*$	$\bar{X} = .28$	$\bar{X} = .29$	$\bar{X} = .26$	$\bar{X} = .29^*$	$\bar{X} = .28$	$\bar{X} = .28$	$\bar{X} = .28$
$\pm .11$	$\pm .08$	$\pm .15$	$\pm .07$	$\pm .14$	$\pm .02$	$\pm .07$	$\pm .02$	$\pm .01$	$\pm .02$

* P < 0.05 Vs. CONTROL

PACIENTES CON HTA ESENCIAL

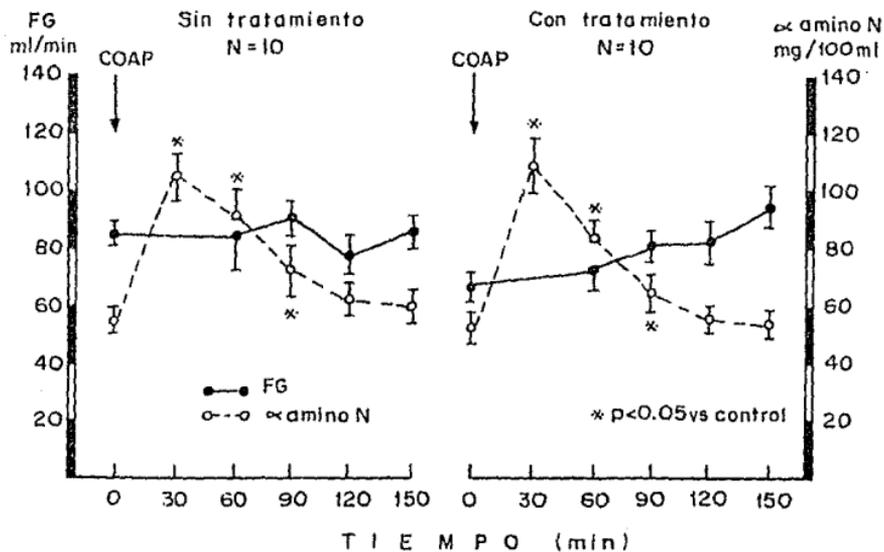


Fig.7

DISCUSION

Desde hace muchos años se ha propuesto la existencia de una relación entre la ingestión de proteínas y la función renal. Es así como Ambard (9) hace ya más de 80 años demostró que la ingestión alta de proteínas era capaz de empeorar los síntomas clínicos en pacientes urémicos. En la década de los veinte, estas observaciones fueron ampliamente confirmadas en diferentes modelos experimentales, tanto en conejos -- (10) como en ratas (11) en los cuales se demostró que un aumento en la ingestión de proteínas se asociaba a un daño estructural renal. Esta relación fue mejor caracterizada en los años treinta cuando se asoció la ingestión de proteínas con un aumento en la FG y en el FPR (12), y se propuso un posible mecanismo entre la ingestión de proteínas y el daño renal. -- Pullman en 1954 (13) estudió la respuesta renal a la ingestión de proteínas en humanos y demostró que un aumento de proteínas en la dieta de 0.3g/kg/día a 2.6g/kg/día era capaz de producir un aumento de 22ml/min/1.73m² en la FG y de 102ml/min/1.73m² en el FPR. Estas observaciones fueron recientemente confirmadas -- por Bosch y colaboradores (7), quienes demostraron que cuando se incrementa la ingestión de proteínas tanto aguda como crónicamente se produce un aumento significativo en la FG determinada ya sea por medio de la depuración de creatinina o de depuración de inulina. En base a estos datos, propusieron la existencia de una reserva renal en todo sujeto sano, la cual puede ser evaluada mediante la respuesta de la FG a la ingestión de proteínas.

Los resultados obtenidos en nuestros voluntarios normales estan de acuerdo con estos estudios, ya que la COAP se asoció con un incremento en la FG y en el FPR, mismo que fue

evidente a partir de los 60 minutos después de la ingestión de proteínas y se mantuvo durante los 150 minutos del estudio. Los cambios en la FG y el FPR fueron similares de tal forma que la FF permaneció constante, estos datos están acorde con lo previamente demostrado por Pullman y colaboradores (13) al analizar los cambios en FF con una ingestión crónica de proteínas. Con estas observaciones se puede deducir que la ingestión de proteínas tanto aguda como crónicamente está asociada con una vasodilatación renal.

El mecanismo responsable de la vasodilatación producida por la ingestión de proteínas es aún desconocido. La relación temporal entre alfa-amino-nitrógeno y la respuesta renal encontrada en pacientes normotensos, nos hace ver que dicha respuesta no depende de la persistencia de niveles elevados de alfa-amino-nitrógeno, ya que 120 minutos después de la ingestión de proteínas, la tasa de filtración glomerular permanece todavía elevada aún cuando los niveles sanguíneos de alfa-amino-nitrógeno han retornado a los valores basales. Estos resultados sugieren no sólo la existencia de un mediador entre la ingestión de proteínas y la respuesta renal. Entre estos posibles mediadores parecen encontrarse algunas hormonas (14). Se ha demostrado que el glucagón (15) produce vasodilatación renal e incrementa la tasa de filtración glomerular, lo cual hace de esta hormona un buen candidato a mediador. Sin embargo --- Brenner y colaboradores (16) han demostrado recientemente en un modelo de disminución de la masa renal que la hipofisintomía previene la progresión del daño renal inducido por la ingestión de proteínas, evidencias que sugieren la participación de las hormonas hipofisarias como mediadoras de la respuesta renal a la ingesta de proteínas.

Con estos datos podemos concluir que la ingestión de proteínas ya sea en forma aguda o crónica produce vasodilatación renal e incrementa la tasa de filtración glomerular. Este aumento puede ser interpre-

tado como una medida de la reserva funcional renal y por consiguiente -- la falta de esta respuesta sugiere una función renal máxima o hiperfiltración.

En nuestros pacientes hipertensos la ingestión de proteínas -- no aumentó la tasa de filtración glomerular ni el FFP, sugiriendo que -- cuando están hipertensos se encuentran con una función renal máxima. -- Cuando se disminuyó la presión arterial con diferentes tratamientos antihipertensivos, los valores basales de la tasa de filtración glomerular -- disminuyeron y al administrarseles la COAP se produjo un aumento en la -- tasa de filtración glomerular y de FFP. Es muy interesante notar que -- los valores máximos de la FG y FFP alcanzados después de la COAP fueron similares a los valores basales de la FG y FFP cuando los pacientes estaban hipertensos. Los valores en plasma de alfa-amino-nitrógeno fueron similares tanto en hipertensión como en normotensión, excluyendo así la posibilidad de que estas dos diferentes respuestas sean secundarias a diferentes estímulos. Estos datos apoyan por lo tanto el concepto de que la elevación de la presión sanguínea produce hiperfiltración en los pacientes con hipertensión arterial esencial, misma que es revertida cuando se normaliza la presión arterial independientemente del tratamiento -- antihipertensivo utilizado.

Algunas observaciones similares fueron reportadas por Chasis y colaboradores (17) en 1950, cuando demostraron que en pacientes hipertensos los cambios en la FG y en el FFP eran independientes de la ingestión de proteínas pero directamente relacionados con la ingestión de sal y con el nivel de la presión sanguínea.

Hesteter y Brenner (5) demostraron recientemente en un modelo de disminución de la masa renal, que la hiperfiltración está asociada con un aumento en flujo plasmático glomerular, en presión capilar -- glomerular y en presión hidráulica transcápilar. Aunque, estos resulta-

dos fueron obtenidos en animales normotensos, muchos modelos experimentales de hipertensión comparten estas características hemodinámicas. Azar y colaboradores (1978) (18) en estudios de micropunción realizados en ratas Holtzman post-ingestión de sal encontraron valores aumentados en la tasa de filtración glomerular por nefrona debidos a la combinación de los efectos producidos por una elevación del flujo plasmático glomerular y un aumento marcado en la presión hidrostática del capilar glomerular. Estos animales característicamente presentaron severo daño renal con glomerulosclerosis parcial o completa en un alto porcentaje de glomerulos (18). Resultados similares fueron encontrados en el modelo de hipertensión de Goldblatt de dos riñones y un clip (19) cuando se estudio al riñón contralateral. Se encontró igualmente que la elevación de la presión sanguínea está asociada con un incremento en la tasa de filtración glomerular por nefrona, en el flujo plasmático glomerular y en la presión hidrostática del capilar glomerular. Con estos datos parece muy claro que la hipertensión arterial puede inducir hiperfiltración y daño a la nefrona, por lo menos en algunos modelos experimentales de hipertensión tales como el post-sal y el renovascular.

Sin embargo, en ratas espontáneamente hipertensas, modelo -- que es considerado equivalente al de la hipertensión esencial en humanos los cambios hemodinámicos glomerulares no son tan claros (20-21). Estudios de micropunción realizados en glomerulos superficiales han demostrado la presencia de un flujo plasmático glomerular normal o disminuido y una -- presión hidrostática en el capilar glomerular normal con lo que no se -- puede poner en evidencia a pesar de la existencia de hipertensión la presencia de hiperfiltración en estos animales. Sin embargo, la función de las nefronas profundas parece ser muy diferente, Feld y colaboradores en 1977 (22) demostraron que las ratas espontáneamente hipertensas desarrollan daño renal en las nefronas profundas y que la lesión progresa de los glomerulos yuxtamedulares hacia los glomerulos superficiales. Para explicar este fenómeno se propuso el concepto de que las nefro-

nas profundas están sometidas a mayores presiones debido a un defecto en la autorregulación. Más recientemente (23) se ha demostrado que la presión hidrostática del capilar glomerular está efectivamente aumentada en las nefronas profundas y que no existe tal defecto en la autorregulación. Además Bank y colaboradores (24) han demostrado la presencia de hiperfiltración en ratas espontáneamente hipertensas uninefrectomizadas, presentando así un mecanismo fisiopatológico para explicar el daño de las nefronas en este tipo de ratas.

Estos datos experimentales van de acuerdo con nuestros datos obtenidos en pacientes con hipertensión esencial, lo que sugiere que la hiperfiltración puede representar un mecanismo de daño renal en humanos. El hecho de que actualmente la hipertensión esencial no sea una causa muy frecuente de insuficiencia renal (2) es probablemente el resultado de un tratamiento antihipertensivo efectivo.

BIBLIOGRAFIA

1. Perera G: Hipertensive vascular disease description and natural history. *J of Chronic Disease* 1:33-44, 1955.
2. Heptinstall R H: *Patology of the kidney. Hipertensión: II Hipertensión esencial, Third Edition. Little Brown,- Vol 1, Chap 5:181-246, 1983.*
3. Baldwin D S: Chronic glomerulonephritis: Nonimmunologic mechanisms of progressive glomerular damage. *Kidney Int* 1: 109-120, 1982.
4. Baldwin D S: Postsreptococcal glomerulonephritis. *Am -- J Med* 62:1-12, 1977.
5. Hostetter T H, Brenner B M: Hyperfiltration in remnant-nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 241:F85-F93, 1981.
6. Brenner B M, Meyer T W, Hostetter T H: Dietary protein-intake and the progressive nature of kidney disease. *N - Engl J Med* 307:652-659, 1982.
7. Bosch J P: Renal functional reserve in humans. *Am J Med* 75:943-950, 1983.
8. Moore S, Stein W H: A modified ninhydrin reagent for the photometric determination of aminoacids and related compounds. *J Biol Chem* 211:907-913, 1954.

9. Ambard L: *Physiologie Normale et Pathologique des Reins*. Paris. Masson et Cie 264, 1920
10. Newburgh LH, Clarkson S: Renal injury produced in rabbits by diets containing meat. *Arch Int Med* 32:850-869, 1923
11. Newburgh LH, Curtis AC: Production of renal injury in the white rat by the protein of the diet. Dependence of the injury on the duration of feeding, and the amount and kind of protein. *Arch Int Med* 42:801-821, 1928
12. Pitts RF: The effect of protein and amino acid metabolism on the urea and xylose clearance. *J Nutr* 9:657-666, 1935
13. Pullman TN, Alving AS, Dern RJ, Landowne M: The influence of dietary protein on specific renal functions in normal man. *J Lab Clin Med* 44:320-332, 1954
14. Dworkin LD, Ichikawa I, Brenner BM: Hormonal modulation of glomerular function. *Am J Physiol* 244:F95-F104, 1983
15. Farah, A E: Glucagon and the circulation. *Pharma Rev* 35: 181-217 1983
16. Meyer, TW: Preservation of renal structure and function by long term protein restriction in rats with reduced nephron mass. *Abstr. Am society Nephro: 125 A, 31, 1982*
17. Chasis, A.: Salt and protein restriction. *J.A.M.A.* 142: 711-715, 1950

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

18. Azar, S., Johnson, M.A., Hertel, B. & Tobian, L. (1977). Single nephron pressures, flows and resistances in hypertensive kidneys with nephrosclerosis. *Kidney Int* 12, 28-40
19. Schwietzer, G. & Gertz, K.H. (1979) Changes of hemodynamics and glomerular ultrafiltration in renal hypertension of rats. *Kidney Int* 15, 134-143
20. DiBona, G.F. & Rios, L.L. (1978) Mechanism of exaggerated diuresis in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* 235: 409-416
21. Azar, S., Johnson, M.A., Scheinman, J., Bruno, L. & Tobian, L. (1979). Regulation of glomerular capillary pressure and filtration rate in young Kyoto hypertensive rats. *Clin Sci* 56, 203-209
22. Feld, LG: Selectivity of renal injury and proteinuria in the spontaneously hypertensive rat. *Kidney int* 12: 332-343, 1977
23. Müller-suur, R: Tubuloglomerular feedback in juxtamedullary nephrons. *Kidney int* 22: 104-108, 1982
24. Banc, H: Selective deep nephron hyperfiltration in uninefrectomized spontaneously hypertensive rats. *Kidney int* 24: 185-191, 1983