



11230
2 of 4

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios Superiores

CURSO DE ESPECIALIZACION EN NEFROLOGIA INSTITUTO NACIONAL
DE CARDIOLOGIA IGNACIO CHAVEZ

FACTORES HEMODINAMICOS DE LA NEFROPATIA
LUPICA

Tesis de Postgrado

Que para obtener el título de
ESPECIALISTA EN NEFROLOGIA

Presenta

DR. GERMAN ANIBAL LOPEZ MAÑAY



México, D. F.

1985





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad caracterizada por la presencia de autoanticuerpos y de lesiones inflamatorias que pueden afectar una gran parte de la economía (1). Afecta con mayor predilección a mujeres jóvenes en quienes se presenta con una frecuencia ocho veces mayor que en los hombres. La frecuencia de presentación en mujeres entre los 15 y 64 años es de uno por 700. Se presenta en todas las razas, con predilección en la raza negra. La prevalencia estimada en EEUU tiene un rango de 0.002 a 0.5% (2).

La etiología de ésta enfermedad es aún desconocida, pero se cree que está influenciada por factores genéticos, inmunológicos, hormonales y ambientales; en la actualidad tiende a cobrar importancia una interpretación multifactorial en el sentido de que estímulos ambientales podrían desencadenar la enfermedad en algunos genotipos.

Se dice que el LES es en parte una enfermedad genética con concordancia del 70% en gemelos monocigotos. La tipificación del HLA también corrobora el papel genético en ésta patología, ya que existe una asociación definitiva entre LES y HLA B8, HLA DRW2 y DRW3. Se asegura además que ésta enfermedad está relacionada con estados heredados de deficiencia de complemento incluyendo C2, Clq, Clr, Cls, C4, C5, C8 y C1 esterase inhibidor (3).

La inmunidad celular en el LES presenta un defecto cuantitativo funcional en las células T supresoras y un aumento en la capacidad de las células B para proliferar y producir anticuer-

pos. Existe también alteración de la inmunidad humoral traducida por hipergammaglobulinemia, secundaria a la mencionada proliferación de linfocitos B, formación de autoanticuerpos de variedad muy amplia e hipocomplementemia (4).

Existe evidencia de que algunas hormonas como los estrógenos favorecen a la presentación del LES y los andrógenos desempeñan el papel de protectores. Se ha identificado hiperestrogenemia relativa en pacientes masculinos y femeninos con LES (1).

La idea de que ésta enfermedad es debida a un defecto en la respuesta del huésped frente a un antígeno infeccioso (viral-bacteriano) se ha discutido por varios años, pero aún no se ha demostrado plenamente ésta hipótesis (5).

La afectación renal en el LES es una de las manifestaciones mas graves y la insuficiencia renal es la principal causa de muerte en éstos pacientes. La frecuencia de alteración renal varia con el criterio utilizado para definir ésta. Cuando se usan criterios clínicos tales como proteinuria, disminución de la depuración de creatinina y anormalidades en el sedimento urinario la incidencia es de 40 al 75%. Sin embargo cuando se consideran los hallazgos de la biopsia renal, realmente la frecuencia es del 90-95% e incluso existen reportes recientes de pacientes lúpicos con o sin evidencias de alteraciones renales en los que se encontraron anormalidades morfológicas mediante inmunofluorescencia y microscopía electrónica en el 100% de las biopsias de éstos pacientes (2).

La nefropatía lúpica (NL) si bien no es más que la localiza

ción particular de la enfermedad, adquiere una especial relevancia por ser la causa de muerte en un porcentaje elevado de enfermos, y en la mayoría de los casos el índice pronóstico de mayor valor (6).

El mecanismo más importante de daño renal en el LES es la acumulación de complejos antígeno-anticuerpo en el riñón. El análisis de las lesiones glomerulares en la NL ha demostrado la presencia de depósitos granulares de anticuerpo y complemento. Estos patrones de daño glomerular son muy parecidos a los observados en modelos experimentales de glomerulonefritis por complejos inmunes (CI) de ahí la idea de que la NL sea un ejemplo en el humano de glomerulonefritis por CI.

En el LES se han encontrado depósitos de CI en glomérulos, membrana basal tubular, piel, tejido nervioso, vasos sanguíneos, corazón, pulmón, intestino, peritoneo, y otros, además se han encontrado CI circulantes lo que aunado a lo anterior ha llevado a considerar al LES como una enfermedad por CI (7).

Los CI depositados en los glomérulos pueden determinar daño en la pared capilar y desencadenar proteinuria a través de los siguientes mecanismos: 1. Anticuerpos dirigidos contra ciertos componentes antigénicos de la pared capilar. 2. Aumento de la permeabilidad de la pared del capilar glomerular por efecto directo del complemento. 3. Reclutamiento de macrófagos mediado por células T sensibilizadas que determinan daño de la pared capilar e inducen proliferación mesangial (8).

Por otra parte recientemente se han reconocido que además -

de los mecanismos inmunológicos existen otros factores que pueden contribuir a la progresión de ésta y otras nefropatías. Estos factores son de tipo hemodinámico y consisten basicamente en alteraciones de la microcirculación glomerular las cuales a su vez parecen estar determinados por el nivel de presión arterial sistémica, el contenido de proteínas y el tipo de grasas de la dieta, y por factores hormonales sistémicos e intrarenales. Las alteraciones microcirculatorias consisten principalmente en aumento del flujo sanguíneo a los glomérulos, lo cual aumenta la presión intraglomerular y la filtración; eventualmente ésto lleva a dilatación y ruptura de capilares que más tarde se traducen en esclerosis glomerular (9).

En la NL experimental en ratones NZW/NZB al igual que en otras nefropatías experimentales se ha demostrado que es posible retardar la progresión de la lesión renal a través de manipulaciones dietéticas, mediante la disminución de ingesta de calorías o de proteínas (10).

El mecanismo por el cual la restricción proteica retarda la progresión de la enfermedad renal, parece ser a través de atenuar las alteraciones hemodinámicas que acompañan a la disminución de la masa renal y a la hipertrofia de la nefronas remanentes.

La NL generalmente se asocia a hipersecreción de renina y aumento en la síntesis de prostaglandinas, ambas alteraciones hormonales están relacionadas entre sí, pues las prostaglandinas estimulan la secreción de renina y angiotensina II estimula sín-

tesis de prostaglandinas. La participación de estas alteraciones hormonales en la patogenia de la NL no se conoce, sin embargo en estudios experimentales en los que se modifica la síntesis de prostaglandinas a través de la dieta, se retarda la progresión y la severidad de la nefropatía.

Con estos antecedentes experimentales, el objetivo de este trabajo es evaluar si existe hiperfiltración glomerular en la NL y su relación con la síntesis de PG, para lo cual se midió la respuesta de la filtración glomerular y flujo plasmático renal a la ingesta aguda de proteínas antes y después de bloquear la síntesis de PG con indometacina. Un segundo objetivo es confirmar la hiperreninemia descrita en este tipo de pacientes y también su relación con la síntesis de PG.

MATERIAL Y METODOS

A) Estudios en individuos normales.

Se estudiaron 13 individuos para servir de control. Este grupo incluyó 10 mujeres y 3 hombres con una edad que varió entre 19 y 34 años con una media de 25 ± 0.9 años. Luego de permanecer en ayunas por 12 horas, los voluntarios fueron admitidos en la Unidad Metabólica a las 7:30 AM 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 de 1.2 uCu/Kg, diluidos en 300 ml de solución glucosada al 5% a razón de 60 ml/hr. Inmediatamente antes de iniciar la infusión se les inyectó un bolo de 0.8 uCu/Kg de la misma substancia diluida en 5 ml de solución glucosada. En todos estos sujetos también se midió el flujo plasmático renal añadiendo 125 I-Hipuran (1.4 uCu/Kg) a la solución y (0.7 uCu/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 ml/min.

Una vez obtenida las depuraciones basales, se tomó una muestra de sangre en congelación para medir actividad de reninas periféricas (ARP), y se les administró una carga oral aguda de protefnas (IAP) de 1 gr/Kg constituida de caseinato de calcio

diluido en 400-800 ml de leche. El equivalente nutricional de la IAP es de 600 calorías, 10 mEq de sodio, y 14 mEq de potasio.

Sesenta minutos después de la IAP se recolectaron otras 4 depuraciones de 30 minutos y se repitió la toma de muestra para medir ARP.

Después de terminar el estudio de filtración glomerular se inició la administración oral de indometacina 150 mg/día durante 4 días consecutivos, y además una dieta constante de 2000 calorías, 80 mEq de sodio y 1 gr. de proteínas/Kg de peso corporal. Posteriormente se repitió el estudio de filtración glomerular con IAP siguiendo el mismo protocolo.

Los exámenes de laboratorio realizados previo a su ingreso a la Unidad Metabólica incluyeron: Hemoglobina, hematocrito, cuenta leucocitos, nitrógeno ureico, creatinina, glucosa, sodio, potasio y cloro séricos.

B) Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES).

Diez pacientes con LES se estudiaron, la tabla I presenta las características clínicas de éstos pacientes y la dosis de prednisona que recibían al momento del estudio. Como se puede observar éste grupo incluye a 10 mujeres con una edad que varió entre 19 y 38 años con una media de 28 ± 2 años. El tiempo de evolución de LES varió entre 4 y 16 años con una media de 7 ± 1 años. Todos los pacientes permanecieron normotensos durante su hospitalización. La TAM fué de 86 ± 2 mmHg y después de la admi-

TABLA 1. PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES)

NOMBRE	SEXO	EDAD	DURACION DE LES (AÑOS)	T.A.M. SIN INDO* mmHg	T.A.M. CON INDO* mmHg	TRATAMIENTO PREDNISONA mg/dfa
D.L.	F	30	5	91	88	12.5 c/3 dfa
L.E.	F	20	5	95	87	10-15 c/dfa
M.L.	F	19	4	83	89	15 c/dfa
B.J.	F	20	6	98	95	10-15 c/dfa
D.C.	F	38	5	78	76	5 c/3 dfa
M.I.A.	F	35	9	76	78	15 c/3 dfa
E.V.	F	37	16	94	93	10-7.5 c/dfa
M.G.	F	28	6	85	88	5 c/3 dfa
C.C.	F	32	4	85	74	7.5 c/3 dfa
M.C.L.	F	25	10	79	72	10 c/dfa

$\bar{X} = 28.4$ $\bar{X} = 7$ $\bar{X} = 86.4$ $\bar{X} = 84$
 ± 2.2 ± 1.1 ± 2.4 ± 2.5

*Indometacina.

nistración de indometacina fué de 84 ± 3 mmHg ($p > .05$).

Se estudió la respuesta a la IAP en 10 pacientes con LES. Los criterios de selección de éstos pacientes fueron los siguientes:

- 1.- Enfermos con diagnóstico establecido de LES (más de 4 criterios propuestos por la Asociación Reumatológica Americana).
- 2.- Con nefropatía moderada. Creatinina sérica menor de 2.5 mg/dl, Proteinuria de 24 horas menor de 3 gramos.
- 3.- Presión arterial normal o menor de 150/100 sin tratamiento antihipertensivo.
- 4.- Actividad clínica: Rothfield II con menos de 15 mg. de prednisona/día, dosis estable al menos tres semanas.

Todos los pacientes fueron admitidos en la Unidad Metabólica por un período de 8 días, y 2 semanas antes del internamiento se les suspendió todo medicamento antiinflamatorio no esteroideal. Durante la hospitalización los pacientes recibieron una dieta constante de 2000 calorías, 80 mEq de sodio y 1 gr. de proteínas por Kg de peso corporal. Todos los pacientes fueron sometidos previamente a una cuidadosa evaluación clínica para detectar patologías sobreañadidas que incluyó: Biometría hemática completa, glucosa, nitrógeno de urea, creatinina, ácido úrico, albúmina, globulina, sodio, potasio, cloro, CO_2 , proteína C reactiva, anticuerpos antinucleares y complemento; además Rx de tórax y electrocardiograma. A las 48 horas de su ingreso se tomó muestras de sangre en refrigeración para medir ARP en -

reposo y luego de 4 horas de ortostatismo.

Una vez que los pacientes lograron un balance metabólico (3 días después del ingreso) y después de haber recolectado orina de 24 horas en refrigeración para medir prostaglandinas (PG), se determinó la respuesta de la filtración glomerular a la IAP y se tomó también muestras de sangre para medir ARP en iguales condiciones que a los voluntarios. Después de terminado el estudio se inició la administración de indometacina 150 mg/día.

Cuatro días después de la administración de indometacina se repitió la recolección de orina en refrigeración para medir PG, se determinó la respuesta de la filtración glomerular a la IAP siguiendo el mismo protocolo.

Diariamente se determinó: peso corporal (7:00 A.M. a 7:00 P.M.) volumen urinario, sodio, potasio, urea y creatinina urinaria. La presión arterial se midió cinco veces al día (7:00 A.M., 11:00 A.M., 3:00 P.M., 7:00 P.M. y 11:00 P.M.) en tres diferentes posiciones (acostado, sentado y parado). Los exámenes de laboratorio de rutina establecidos en el protocolo fueron realizados a su ingreso y el día de los estudios de respuesta a la IAP.

C) Determinación de la Filtración Glomerular y Flujo Plasmático renal.

Se estudió 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 1 ml de plasma y orina en un contador de radiaciones gamma (Ames Gammacord) por un periodo de 5 minutos. Se usaron variaciones en la ventana para contar secuencialmente ^{131}I -iodotalamato (200 - 1 Kew y ^{125}I -I-Hipuran (0 - 50 Kew). Como los dos espectros de radiación se interfieren mutuamente fué necesario determinar una constante de correlación 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 actividad de renina plasmática (ARP)

La ARP fué medida por radioinmunoensayo de acuerdo al método de Haber y colaboradores (11) usando un kit comercial (New England Nuclear, Boston Mass). Se tomaron las muestras con una jeringa previamente fría y conteniendo EDTA a la concentración de 1 mg/ml. Las muestras colectadas se mantuvieron en baño de hielo antes de la separación del plasma en centrifuga refrigerada.

El plasma se guardó bajo congelación a - 20 grados centígrados durante el tiempo en que se realizó el ensayo. Cada muestra se ensayó por cuadruplicado. Se elaboró una curva stan

dard para cada grupo de muestras; el rango de la curva fué de - 0.1 ng/ml a 6.5 ng/ml.

El mismo día que se tomó sangre para ARP se colectó orina de 24 horas para determinar sodio. Los valores normales de nuestro laboratorio fueron obtenidos en 10 voluntarios normales y el rango fué de 0.9 a 6.5 ng/ml/hr con una media de 3.0 ± 1 ng/ml/hr para una excreción de sodio de 88 a 160 mEq/24 horas con una media de 120 ± 4 mEq/24 hrs.

E) Determinación de Prostaglandinas (PG).

La determinación de PG se realizó por radioinmunoensayo utilizando un kit comercial (NEN Prostaglandin E2 125 I) a través - del método de Frolich modificado.

Se colectó orina de 24 horas, la que permaneció en refrigeración durante la recolección. Inmediatamente después se tomó - una alícuota de cada una de las muestras y se mantuvo en congelación a -20 grados centígrados durante el tiempo que tardó en - efectuarse el ensayo. Cada muestra se ensayó por duplicado. Se elaboró una curva standard para cada grupo de muestras. El rango de la curva standard fué de 0.25 a 25 pg de $PGE_2/0.1$ ml.

Los valores controles en nuestro laboratorio fueron obtenidos en tres voluntarios normales y el rango fué de 4.89 ng/hr a 6.80 ng/hr con una media de $5.78 \pm .5$ ng/hr.

F) Análisis estadístico.

Los resultados están expresados como media \pm error standard.

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 cuando $p < .05$.

RESULTADOS

A) Efecto de indometacina sobre prostaglandinas (PG).

La excreción de PG se muestra en la figura 1. En tres controles se determinó la excreción de PGE_2 en orina de 24 horas - cuyos resultados oscilaron entre 4.89 y 6.80 ng/hr con una media de 5.78 ± 0.56 ng/hr.

En los pacientes lúpicos la determinación de PGE_2 en orina de 24 horas se practicó en todos los casos. En éstos los valores oscilaron entre 6.25 ng/hr y 34.9 ng/hr con una media de 15 ± 3 ng/hr. Es evidente que esta cifra resulta significativamente más alta que los valores control ($p < .05$). Después de la administración de indometacina la excreción de PGE_2 disminuyó drásticamente en todos los casos, el rango de valores después del fármaco fué de 0.46 a 2.75 ng/hr con un promedio de 1.27 ng/hr, la diferencia fué estadísticamente significativa ($p < .05$).

B) Efecto de indometacina sobre ARP.

En la figura 2 se muestra los valores de ARP en sujetos normales y lúpicos. En los sujetos normales la ARP basal varió entre 0.9 y 6.5 ng/ml/hr con un promedio de 2.9 ± 0.6 ng/ml/hr para una excreción de sodio en orina de 119.5 mEq/día. La administración de indometacina produjo una supresión muy evidente en todos los casos y el promedio disminuyó a 0.5 ± 0.1 ng/ml/hr ($p < .05$).

En los pacientes con LES la ARP basal osciló entre 3 y 29 ng/ml/hr, destacándose que 6 de los pacientes alcanzaron valo--

EXCRECION DE PGE₂ (ng/hr)

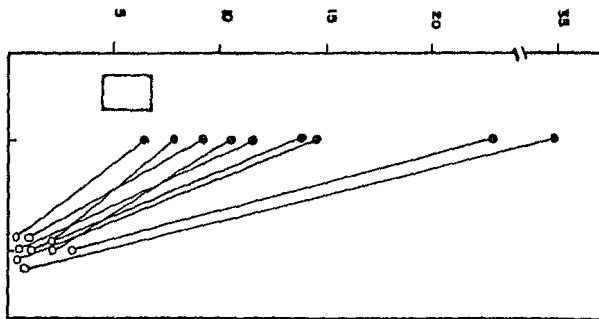


Fig. 1

ACTIVIDAD DE RENINA PLASMÁTICA (ng/ml/hr)

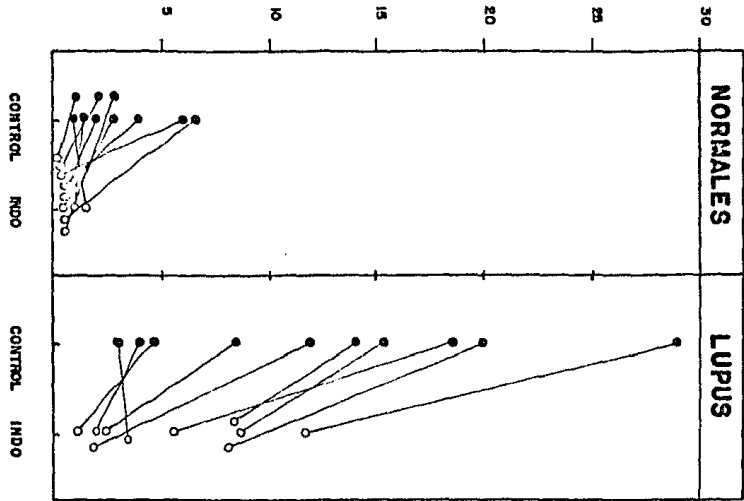


Fig. 2

res muy superiores a los normales (29, 15.3, 14.2, 18.7, 19.6, 15.9 ng/ml/hr) para una excreción de sodio de 58 mEq/día, el valor promedio basal fué de 12.8 ± 2.6 ng/ml/hr lo cual fué estadísticamente mayor que en los normales ($p < .05$). Como puede verse en la figura 2 la ARP después de indometacina disminuyó - marcadamente en todos los casos y el valor promedio disminuyó - significativamente.

C) Respuesta hemodinámica renal a la IAP en sujetos normales antes y después de indometacina.

En la figura 3 y tablas II y III se muestran los cambios de FG y FPR en respuesta a la ingesta de proteínas (IP) antes y durante la administración de indometacina. Los valores basales son el promedio de tres depuraciones obtenidas antes de la IP.

Como se puede observar tanto la FG como el FPR aumentaron en forma similar después de la IP. Los incrementos de FG alcanzados a los 90 y 120 minutos fueron estadísticamente significativos (110 ± 2.4 ml/min VS 121 ± 4.9 , 126 ± 4.2 ml/min - respectivamente) respecto al valor control ($p < .05$). Los valores de FPR obtenidos a los 90, 120 y 150 minutos también aumentaron significativamente (401 ± 11 ml/min VS 433 ± 18 , 477 ± 18 , 435 ± 18.8 ml/min). La respuesta de FG y FPR a la IP presentaron un incremento de 15 y 11% respectivamente.

Durante la administración de indometacina los valores ba

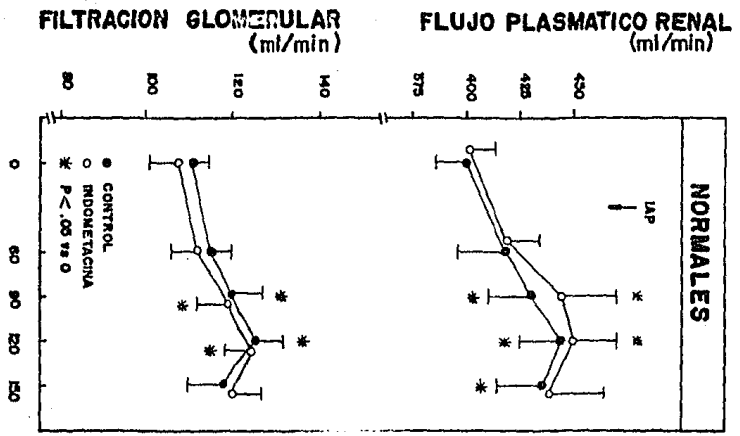


Fig. 3

TABLA II FILTRACION GLOMERULAR (FG) EN
CONTROLES NORMALES.

NOMBRE	SIN INDOMETACINA					CON INDOMETACINA				
	CONTROL F.G. ml/min	60' ml/min	POST- 90' ml/min	IAP - 120' ml/min	FG 150' ml/min	CONTROL F.G. ml/min	60' ml/min	POST - 90' ml/min	IAP - 120' ml/min	FG 150' ml/min
R.S.	117	143	104	132	122	132	126	148	153	131
A.M.	115	121	130	116	114	124	126	110	137	138
I.G.	103	124	98	138	131	123	122	162	144	127
A.R.	110	118	134	113	113	118	120	131	121	126
G.R.	103	117	120	116	117	117	112	131	120	111
C.O.	115	110	113	132	121	128	146	125	119	116
G.V.	123	93	140	115	165	101	121	122	116	125
E.B.	96	86	125	98	90	93	87	92	110	107
A.G.	113	124	129	131	96	104	109	125	130	107
M.A.G.	113	99	145	150	89	103	104	105	107	126
A.A.	91	101	85	109	107	89	59	71	142	59
A.G.N.	113	112	130	141	124	69	113	138	109	120
R.H.	114	130	139	142	127	93	113	117	120	148
\bar{X} =	110	114	121*	126*	117	\bar{X} = 107	112	122*	125*	119
	\pm 2.4	\pm 4.3	\pm 4.9	\pm 4.3	\pm 5.5	\pm 5	\pm 5.8	\pm 6.5	\pm 4	\pm 5.9

* P < .05 Vs. CONTROL

TABLA. 111 FLUJO PLASMÁTICO RENAL (FPR) EN
CONTROLES NORMALES.

NOMBRE	SIN INDOMETACINA					CON INDOMETACINA					
	CONTROL FPR ml/min	60' ml/min	90' ml/min	POST - IAP - 120' ml/min	FPR 150' ml/min	CONTROL FPR ml/min	60' ml/min	90' ml/min	POST - IAP - 120' ml/min	FPR 150' ml/min	
R.S.	384	492	438	487	439	453	457	519	517	448	
A.H.	451	419	454	464	450	430	472	421	380	440	
I.G.	381	425	329	503	484	419	401	534	488	434	
A.R.	414	387	485	349	368	398	429	435	444	435	
G.R.	337	512	481	490	505	392	364	380	349	348	
C.O.	440	447	422	421	419	432	486	444	393	387	
G.V.	436	328	474	402	548	352	406	388	377	443	
E.B.	330	337	335	320	325	371	385	348	414	397	
A.G.	358	440	413	420	320	352	332	395	498	362	
M.A.G.	422	352	493	498	391	397	433	419	432	503	
A.A.	403	434	341	414	448	445	332	388	540	307	
A.G.N.	437	354	420	480	471	427	467	587	477	519	
R.H.	420	535	545	561	483	344	374	554	546	641	
\bar{X} =	401	420	433*	447*	435*	\bar{X} =	400	418	447*	450*	436
	± 11	± 18	± 18	± 18	± 10.8		± 10.2	± 14.7	± 23.7	± 18.1	± 23.6
	* P < .05 Vs. CONTROL										

TABLA IV FRACCION DE FILTRACION (F.F.) EN

CONTROLES NORMALES

NOMBRE	SIN INDOMETACINA					CON INDOMETACINA				
	CONTROL F.F. ml/min	60' ml/min	POST 90' ml/min	IAP - 120' ml/min	F.F. 150' ml/min	CONTROL F.F. ml/min	60' ml/min	POST - 90' ml/min	IAP - 120' ml/min	F.F. 150' ml/min
R.S.	.30	.29	.23	.27	.28	.29	.27	.28	.29	.29
A.H.	.25	.28	.28	.25	.25	.29	.26	.26	.36	.29
I.G.	.29	.29	.29	.27	.27	.29	.30	.30	.30	.29
A.R.	.27	.30	.27	.32	.31	.30	.27	.30	.27	.29
G.R.	.27	.23	.25	.21	.23	.31	.31	.34	.34	.32
C.O.	.22	.24	.27	.26	.29	.31	.30	.28	.30	.29
G.V.	.26	.28	.29	.28	.30	.30	.29	.31	.30	.28
E.B.	.29	.26	.37	.28	.27	.24	.22	.26	.26	.26
A.G.	.31	.28	.31	.28	.30	.31	.32	.31	.26	.29
M.A.G.	.27	.28	.29	.25	.23	.27	.24	.25	.25	.25
A.A.	.25	.23	.25	.26	.24	.18	.18	.18	.19	.18
A.G.	.27	.32	.31	.29	.26	.16	.24	.24	.23	.23
R.H.	.29	.24	.26	.25	.26	.26	.24	.21	.22	.23
\bar{X}	.27	.27	.28	.27	.27	.27	.26	.27	.27	.27
	$\pm .005$	$\pm .008$	$\pm .01$	$\pm .008$	$\pm .008$	$\pm .01$	$\pm .01$	$\pm .01$	$\pm .01$	$\pm .01$

sales de FG y FPR no se modificaron, ni tampoco se modificó la respuesta a la IP, el incremento de FG y FPR a los 90 y 120 minutos fue significativo en ambos parámetros ($p < .05$). La FG aumento de 107 ± 5 ml/min a 122 ± 6.5 y 125 ± 4 ml/min respectivamente. El FPR incrementó de 400 ± 10.2 ml/min a 447 ± 23.7 y 450 ± 18.1 ml/min a los 90 y 120 minutos ($p < .05$). Este aumento fué del 17% para FG y del 13% para FPR.

Por consiguiente en sujetos normales la IP determinó un incremento significativo tanto de FG como de FPR; esta respuesta no se modificó durante la administración de indometacina.

La determinación simultánea de FG y FPR nos permitió calcular la fracción de filtración (FF). Los resultados calculados se muestran en la tabla IV. Debido al incremento proporcional de FG y FPR antes y durante indometacina la FF no se modificó significativamente en ninguna de las situaciones.

D) Respuesta hemodinámica renal a la IAP en pacientes lúpicos antes y después de indometacina.

En la figura 4 y tablas V y VI se representa la respuesta de FG y FPR antes y durante la administración de indometacina.

En los pacientes lúpicos la FG basal fué menor que en los normales (86 ± 3.8 ml/min VS 110 ± 2.4 ml/min) al igual que el FPR (377 ± 32.3 ml/min VS 401 ± 11 ml/min); estas diferencias fueron significativas ($p < .05$); sin embargo la respuesta a la IP fue muy similar, pues la FG aumentó en todos los casos y el

FILTRACION GLOMERULAR
(ml/min)

FLUJO PLASMATICO RENAL
(ml/min)

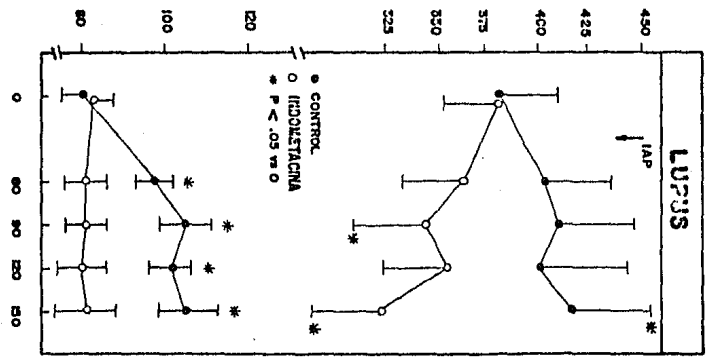


Fig. 4

LUPUS

IAP

TABLA V FILTRACION GLOMERULAR (FG) EN PACIENTES
CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

NOMBRE	SIN INDOMETACINA					CON INDOMETACINA				
	CONTROL FG ml/min	60' ml/min	POST - IAP - FG			CONTROL FG ml/min	60' ml/min	POST - IAP - FG		
			90' ml/min	120' ml/min	150' ml/min			90' ml/min	120' ml/min	150' ml/min
D.L.	77	97	91	98	112	80	84	77	91	85
L.E.	97	101	112	104	119	100	95	101	103	98
M.L.	80	90	79	109	129	76	77	75	73	91
S.J.	88	89	125	113	86	86	89	92	103	93
D.C.	73	82	96	92	89	67	74	76	72	56
M.I.A.	109	103	125	120	139	86	80	93	89	96
E.V.	77	116	95	94	91	95	86	83	71	70
M.G.	99	107	130	117	108	111	100	114	98	113
C.C.	73	85	80	83	99	65	61	56	54	61
A.C.L.	89	99	112	86	84	105	114	89	98	95

$\bar{X} = 86$ $\bar{X} = 97^*$ $\bar{X} = 105^*$ $\bar{X} = 102^*$ $\bar{X} = 106^*$
 ± 3.8 ± 3.3 ± 5.9 ± 4.0 ± 6.0

$\bar{X} = 87$ $\bar{X} = 86$ $\bar{X} = 86$ $\bar{X} = 85$ $\bar{X} = 86$
 ± 4.9 ± 4.6 ± 5 ± 5.2 ± 5.5

* P < 0.05 Vs. CONTROL

TABLA VI. FLUJO PLASMÁTICO RENAL (FPR) EN PACIENTES
CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

NOMBRE	SIN INDOMETACINA					CON INDOMETACINA				
	CONTROL FPR ml/min	60' ml/min	POST - 90' ml/min	IAP - 120' ml/min	FPR 150' ml/min	CONTROL FPR ml/min	60' ml/min	POST - 90' ml/min	IAP - 120' ml/min	FPR 150' ml/min
D.L.	357	460	375	420	434	331	362	332	409	335
L.E.	367	363	407	365	380	426	461	444	451	436
M.L.	347	425	445	526	503	373	282	315	295	307
B.J.	435	501	601	556	504	276	277	199	230	197
D.C.	184	178	208	198	225	268	252	268	261	220
M.I.A.	569	476	585	483	617	435	364	374	363	377
E.V.	337	437	305	232	329	431	359	337	264	238
M.G.	487	448	409	493	506	535	503	555	595	539
C.C.	347	408	369	385	377	413	330	310	329	212
M.C.L.	399	353	412	330	314	329	440	317	371	387

\bar{X} = 377.9 \bar{X} = 404.9 \bar{X} = 411.6 \bar{X} = 398.8 \bar{X} = 418.9*
± 32.3 ± 29.1 ± 36.9 ± 41.3 ± 36.7

\bar{X} = 381.7 \bar{X} = 363 \bar{X} = 345.1* \bar{X} = 358.8 \bar{X} = 324.8*
± 26 ± 26.3 ± 30.7 ± 33.9 ± 35.4

P < 0.05 Vs. CONTROL

TABLA VII FRACCION DE FILTRACION (F.F.) EN
PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

NOMBRE	SIN INDOMETACINA					CON INDOMETACINA				
	CONTROL F.F. ml/min	60' ml/min	POST - I.A.P. - F.F.			CONTROL F.F. ml/min	60' ml/min	POST - I.A.P. - F.F.		
			90' ml/min	120' ml/min	150' ml/min			90' ml/min	120' ml/min	150' ml/min
D.L.	.29	.21	.24	.23	.26	.24	.23	.23	.25	.22
L.E.	.26	.27	.28	.28	.24	.23	.20	.22	.22	.22
M.L.	.21	.21	.17	.20	.20	.20	.27	.23	.24	.24
B.J.	.19	.17	.20	.20	.17	.40	.30	.45	.40	.42
D.C.	.39	.46	.46	.46	.39	.24	.29	.28	.25	.26
M.I.A.	.19	.21	.21	.24	.22	.19	.21	.24	.24	.25
E.V.	.22	.26	.31	.40	.27	.21	.23	.24	.26	.29
M.G.	.20	.23	.31	.23	.21	.19	.19	.20	.19	.20
C.C.	.21	.20	.21	.21	.23	.16	.18	.18	.17	.28
M.C.L.	.26	.28	.27	.26	.27	.28	.26	.28	.26	.25

$\bar{X} = .24$ $\bar{X} = .25$ $\bar{X} = .27$ $\bar{X} = .27$ $\bar{X} = .25$
 ± 0.018 ± 0.025 ± 0.025 ± 0.028 ± 0.018

$\bar{X} = .23$ $\bar{X} = .24$ $\bar{X} = .26^*$ $\bar{X} = .25$ $\bar{X} = .27^*$
 ± 0.022 ± 0.012 ± 0.025 ± 0.018 ± 0.018

*P < 0.05 Vs. CONTROL

promedio aumentó de 86 ± 3.8 ml/min VS 97 ± 3.3 , 105 ± 5.9 , 102 ± 4 , 106 ± 6 ml/min a los 60, 90, 120 y 150 minutos, todos los incrementos fueron significativos. El FPR siguió el mismo patrón que la FG, después de la IP se observó un incremento a los 60, 90, 120 y 150 minutos, sin embargo solamente el aumento a los 150 minutos fue significativo ($p < .05$). Esta respuesta a IP correspondió a un incremento del 23% para FG y del 11% para FPR.

Durante la administración de indometacina, los valores basales de FG y FPR no se modificaron significativamente, sin embargo a diferencia de los normales, la respuesta de FG se suprimió drásticamente. El valor basal no se modificó en ninguno de los períodos de estudio (87 ± 4.9 ml/min VS 86 ± 4.6 , 86 ± 5 , 85 ± 5.2 , 86 ± 5.5 ml/min). Cambios semejantes ocurrieron en FPR, el cual inclusive descendió significativamente a los 90 y 150 minutos (381 ± 26 ml/min VS 345 ± 30 , 324 ± 35 ml/min) respecto al valor control ($p < .05$).

En resumen, en los pacientes lúpicos el incremento de FG y FPR en respuesta a IP es muy similar a la observada en los sujetos normales, sin embargo durante la administración de indometacina esta respuesta se suprimió en forma muy evidente.

En estos pacientes el incremento tanto de FG como de FPR después de IP, no modificaron los valores de FF. Los resultados calculados se muestran en la tabla VII. Durante la indometacina la FG se mantuvo constante, y el FPR disminuyó a los 90

y 150 minutos, lo que produjo un incremento de FF en estos períodos.

DISCUSION

La relación que existe entre la ingesta de proteínas y la función renal se conoce desde hace tiempo. En los años treinta Pitts y colaboradores (12) demostraron que la ingestión de proteínas producía un aumento de FG y FPR en animales de laboratorio. Más tarde Pullman (13) en 1954 demostró en humanos que el aumento de proteínas en la dieta de 0.3 gr/Kg/día a 2.6 gr/Kg/día era capaz de producir un aumento de 22 ml/min/1.73 m² en la FG y de 102 ml/min/1.73 m² en el FPR. Más recientemente Bosch y colaboradores (14) han caracterizado ésta relación en cinco sujetos normales, los cuales fueron sometidos a dietas de 40, 70 y 90 gramos de proteínas por día; en éstos la depuración de creatinina aumentó de un valor basal de 101.4 ml/min a 107.5 y 127 ml/min con dieta de 70 y 90 gramos respectivamente; además en cuatro de éstos sujetos se estudió la respuesta de FG a la ingesta aguda de proteínas mediante depuración de creatinina e insulina en forma simultánea y se observó un incremento de 115 a 171 ml/min después de IAP. Con éstos resultados Bosch y colaboradores propusieron la existencia de una reserva funcional que pueden ser evaluada mediante el incremento de la FG después de la ingestión de proteínas.

La respuesta de FG y FPR obtenida en nuestros sujetos normales, está de acuerdo con los estudios de Bosch ya que después de la IAP se observó un incremento del 15% en la FG y 11% en FPR, en nuestro estudio éste incremento fué evidente después de los 60 hasta los 150 minutos, mientras que el incremento observado por Bosch ocurrió más tardíamente a los 120 minutos y fué

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

de menor duración. Es posible que ésta diferencia se deba al tipo de proteínas empleado y al tiempo de absorción intestinal. En el estudio de Bosch se utilizó carne lo cual puede explicar una absorción relativamente lenta de proteínas; en nuestro estudio se utilizó caseína disuelta en leche la cual se absorbe rápidamente, pues en un grupo de sujetos normales a los que se midió el nivel plasmático de alfa-amino-nitrógeno, este alcanzó su nivel máximo 30 minutos después de IAP, lo cual está de acuerdo con una respuesta hemodinámica más temprana. Por otra parte la elevación de FG se acompañó de un incremento proporcional de FPR sin que cambiase la FF lo cual permite afirmar que la IAP aumentó la FG por vasodilatación renal; éstos resultados son similares a los obtenidos previamente por Pullman y colaboradores (13) quienes observaron que la ingestión crónica de proteínas no modificó la fracción de filtración.

El mecanismo responsable de la vasodilatación renal permanece aún desconocido, sin embargo, se ha postulado diversos mediadores para explicar la respuesta renal a la ingestión de proteínas. Entre éstos se encuentran algunas hormonas tales como glucagon (15), la hormona del crecimiento (16) y prostaglandinas (17); éstos últimos constituyen una de las más importantes, ya que son capaces de influenciar una variedad de funciones fisiológicas en el riñón humano, en forma directa o modulando la acción de otras hormonas (17,18).

En nuestros sujetos normales la administración de 150 mg de indometacina/día por cuatro días no modificó la respuesta de

FG, FPR a la IAP. En éstos no se midió la excreción de PG, sin embargo, la supresión de ARP inducida por indometacina sugiere que efectivamente hubo inhibición de la síntesis de PG, pues - las prostaglandinas, en especial PGI_2 son un mediador indispensable para la liberación de renina (19,20). En los sujetos normales la ARP disminuyó de 2.9 a 0.5 ng/ml/hr después de indometacina, lo cual sugiere por tanto que la síntesis de PG disminuyó.

Al respecto Ruilope y Rodicio (21) observaron en sujetos normales que el incremento de la FG y FPR inducido por infusión parenteral de aminoácidos determinó un incremento de 64% en la FG y 63% en FPR; éste incremento se suprimió después de la administración de indometacina por lo que sugieren que la vasodilatación renal producida por la infusión de aminoácidos en sujetos normales depende en gran parte de la síntesis de PG. Estos resultados no coinciden con los obtenidos en nuestros sujetos normales y no hay una explicación satisfactoria para esta diferencia, sin embargo, es posible que en el estudio de Ruilope el mayor tiempo de duración y la administración intravenosa de aminoácidos hubiérase determinado una vasodilatación renal - más intensa y prolongada que requiere liberación de prostaglandinas; en nuestro estudio por el contrario se utilizó la ingestión oral de proteínas, la duración del estudio fué considerablemente más corta y la vasodilatación de menor intensidad local posiblemente no requiere liberación de prostaglandinas. - Con estos datos se puede concluir que la vasodilatación renal

asociada a la ingestión de proteínas en sujetos normales no depende enteramente de PG.

Por otra parte nuestros resultados están de acuerdo con los estudios de Donker y Arisz (22) quienes demostraron que la administración oral de indometacina no produce efectos deletéreos sobre FG y FPR en sujetos normales. Otros autores como Muther y Bennet (23) en voluntarios normales no pudieron documentar cambios en la depuración de creatinina después de la inhibición de la síntesis de PG con aspirina.

Independientemente del mecanismo por el cual se produce la respuesta renal a la ingestión de proteínas, ésta puede representar una medida indirecta de la reserva funcional renal que permite conocer el estado funcional de las nefronas individualmente; la ausencia de respuesta a las proteínas es compatible con un estado de hiperfiltración en el cual la perfusión a las nefronas remanentes se encuentra aumentada, la presión en los capilares glomerulares es más alta y la filtración glomerular se acerca a su capacidad máxima; por el contrario una respuesta normal sugiere que la función de las nefronas residuales se encuentra aún por debajo de su capacidad máxima (14). En un paciente con nefropatía es importante conocer el estado funcional de las nefronas residuales ya que la presencia de hiperfiltración constituye por si misma un mecanismo importante de progresión de la lesión renal (24).

En la nefropatía lúpica el mecanismo más importante de daño renal parece ser el depósito de complejos antígeno anticuer-

po en el glomérulo, los cuales pueden dañar la pared capilar y desencadenar proteinuria (8). Sin embargo, estudios recientes en ratones NZW/NZB con nefropatía lúpica demuestran que es posible retardar la progresión de la lesión renal a través de manipulaciones dietéticas a base de restricción proteica o bien con dietas ricas en ácido eicosapentanoico que interfiere en la síntesis de prostaglandinas. Estas observaciones sugieren que en la progresión de la nefropatía lúpica puede intervenir factores hemodinámicos relacionados a la ingestión de proteínas y otros no necesariamente inmunológicos relacionados a la síntesis de prostaglandinas (25).

En los pacientes con lupus incluidos en éste estudio, la actividad clínica del padecimiento era muy leve pues requerían dosis bajas de esteroides y las manifestaciones de nefropatía eran poco importantes, sin embargo, en la mayoría había cierto grado de compromiso en la función renal; la filtración glomerular promedio fué 86 ± 3.8 ml/min lo cual representa una disminución de 22% respecto al grupo control. Esto está de acuerdo con la alta frecuencia de nefropatía lúpica aún en ausencia de alteraciones del sedimento urinario; y que en algunas series alcanza el 100% cuando se utiliza la biopsia renal (2). En nuestros pacientes la lesión renal sin embargo no parece haber sido de magnitud suficiente para inducir hiperfiltración en las nefronas residuales pues la ingestión de proteínas aumentó la FG hasta un máximo de 106 ml/min a los 150 minutos, es decir un incremento de 23% lo cual es ligeramente mayor que el observado

en los sujetos normales en quienes aumentó solo 15% a los 120 minutos. Los cambios en FG al igual que en el grupo control se acompañaron de cambios proporcionales en el flujo plasmático renal indicando que la capacidad de vasodilatación de la circulación renal se encuentra conservada en éstos pacientes. Estos resultados sugieren que cuando menos en las condiciones de nuestro estudio no existe un componente hemodinámico de hiperfiltración que pudiese contribuir a la progresión de la lesión renal; sin embargo, éstos resultados no permiten excluir que ésta alteración hemodinámica ocurra en otras condiciones como la ingestión de una dieta hiperproteica, la presencia de hipertensión asociada o en etapas más avanzadas de la nefropatía, situaciones que son capaces de inducir hiperfiltración por sí mismas - (14,26).

En los pacientes lúpicos la respuesta hemodinámica a la IAP requiere que la síntesis de prostaglandinas esté conservada, pues a diferencia de lo observado en sujetos normales la inhibición de la ciclooxigenasa con indometacina previno la elevación de la filtración glomerular después de IAP; además el flujo plasmático renal no solo no aumentó después de IAP sino que mostró tendencia a disminuir. Estos resultados sugieren que en la nefropatía lúpica existe cierto grado de dependencia de la función renal a la síntesis de prostaglandinas cuando menos en situaciones que requieren un incremento en la función renal como ocurre después de la ingesta de proteínas. Previamente Kimberly y colaboradores (27) habían señalado ésta relación entre

síntesis de PG y función renal en pacientes con nefropatía lúpica más avanzada en quienes la administración de aspirina aumentó los niveles séricos de creatinina y urea en 13 de 23 pacientes. Observaciones semejantes han sido informadas por Tiggler (28) en pacientes con otro tipo de nefropatía.

Esta dependencia de la función renal a la síntesis de prostaglandinas está de acuerdo con la elevación de prostaglandinas en orina observada en nuestros pacientes con LES; en ellos el promedio de PGE₂ en orina fue de 15 ± 3 ng/hr lo cual resulta notablemente más elevado que los valores que hemos obtenido en unos cuantos sujetos normales en nuestro laboratorio y que oscilaron entre 4 y 7 ng/hr. Previamente Kimberly y colaboradores (29) demostraron elevación de PG en 7 pacientes con LES y lesión renal de grado semejante a nuestro grupo y sugieren que en estos pacientes la síntesis de PG puede tener una influencia mayor en el control del flujo renal que en sujetos normales y por ello la mayor sensibilidad de la función renal a la droga.

La hipersecreción de prostaglandinas en los pacientes con lupus muy probablemente está relacionada con la elevación de los niveles plasmáticos de renina que se observó en ellos mismos (30). Normalmente existe una interrelación entre prostaglandinas y sistema renina angiotensina (31,32), por una parte las PG a través de estimular adenociclasa y liberar AMP cíclico intervienen en la liberación de renina inducida por los distintos estímulos (31,33,34) de manera que el aumento en la sín-

tesis de PG induce una mayor liberación basal de renina. Por otra parte angiotensina II es un potente estimulador de fosfolipasa A₂ (32,35) la cual actúa sobre los fosfolípidos de la pared celular para liberar ácido araquidónico el cual es convertido en prostaglandinas a través de ciclooxigenasa. Nuestros resultados no nos permiten distinguir si el aumento en PG o el aumento en liberación de renina es el evento primario. Estudios previos de nuestro grupo en pacientes con LES de iguales características que las del presente estudio (36) sugieren que la hiperreninemia puede ser secundaria a un defecto tubular en la reabsorción de sodio que se acentúa al suprimir la secreción de renina con indometacina. De acuerdo con esto el aumento en la síntesis de PG sería el resultado de la mayor producción de angiotensina II (37) inducida por la depleción de sodio que produce el defecto tubular.

El aumento de la síntesis de prostaglandinas por otra parte puede ser producido por la actividad inflamatoria propia de la nefropatía lúpica (38) y ser por tanto el evento primario que a su vez da lugar a la hiperreninemia e inclusive podría explicar el defecto tubular en la reabsorción de sodio a través de la inhibición en el transporte de sodio que la PG producen en los segmentos distales del nefron (37,38).

El mecanismo por el cual la actividad inflamatoria produce aumento en la síntesis de prostaglandinas y el papel que éstas tienen en la progresión de la nefropatía no ha sido completamente aclarado, sin embargo, nuevos estudios recientes sugieren -

una participación importante (39,40). Al respecto Hurd y colaboradores (41) demostraron que la dieta deficiente en ácidos grasos esenciales, la cual es una situación en que los substratos de ciclo oxigenasa están disminuidos, previene el depósito de complejos inmunes, el desarrollo de glomerulonefritis y prolonga significativamente la vida en el lupus murino. Por otro lado Prickett y Robinson (42) mediante estudios experimentales en ratones NZB/W demostraron que la administración de dietas ricas en ácido eicosapentanoico, el cual es precursor selectivo de PGE₃ produce un sorprendente efecto protector, previene la proteinuria y prolonga la supervivencia de éstos animales. MacCarthy y colaboradores (43) han demostrado que las prostaglandinas constituyen un mediador importante en la proliferación mesangial inducida por macrófagos y que las células mesangiales estimuladas producen PGE. Por otra parte Kelley (44) ha demostrado en ratones NZB/W con nefritis lúpica aumento en la síntesis de tromboxano que correlacionó con la severidad de la lesión histológica y el grado de proteinuria; además observó que el retardo en la progresión de la lesión renal obtenido con administración de PGE o dieta rica en ácido eicosapentanoico se asoció a disminución en la síntesis de tromboxano.

Estos resultados sugieren que la síntesis de prostaglandinas juega un papel muy importante en la nefropatía lúpica como mediadores de proliferación mesangial (43), de actividad inflamatoria (45) y como vasodilatadores capaces de mantener la función renal en presencia de estímulos vasoconstrictores (46,47).

REFERENCIAS

- 1.- Rodman G & Shumacher R: Systemic lupus erythematosus. En Primer on the rheumatic disease. 8th ed. Arthritis foundation, USA, 1983.
- 2.- Heptinstall R H: Pathology of the kidney. 3rd ed. Little Brown & Co, 1983.
- 3.- Kelly H & Ruddy S: Textbook of Rheumatology. 1st ed Saunders, 1981.
- 4.- Steinberg A, Smith H, Laskin C, Steinberg B & Smolen J: Studies of immune abnormalities in systemic lupus erythematosus. Am J Kid Dis 2 (supp 1): 101, 1982.
- 5.- Christian CH: Role of viruses in etiology of systemic lupus erythematosus. Am J Dis 2 (supp 1): 114, 1982.
- 6.- Martínez Maldonado M & Rodicio: Nefropatía de lupus eritematoso diseminado. En Tratado de Nefrología. 1a ed. Salvat, España, 1982.
- 7.- Wadgymer JA: Nefropatías asociadas a enfermedades inmunológicas. Tesis UNAM, México, 1984.
- 8.- Couser W, Salant D, Madaio M, Adler S & Groggel G: Factors influencing glomerular and tubulointerstitial patterns of injury in SLE. Am J Kid Dis 2 (supp 1): 126, 1982.
- 9.- Brenner BM, Meyer TW & Hostetter T: Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease. N Engl J Med 307:652, 1982.

- 10.- Dubbois EL & Strain L: Effect of diet on survival and nephropaty of NZW/NZB hybrid mice. *Biochem Med* 7:336, 1973.
- 11.- Haber E, Koerner T, Page L B & Kliman B: Application of a radioimmunoassay for angiotensin I to the physiologic measurements of plasma renin activity in normal human subjects. *J Clin Endocr Metab* 29:1349, 1969.
- 12.- Pitts RF: The effect of protein and amino acid metabolism on the urea and xylose clearance. *J Nutr* 9:657, 1935.
- 13.- Pullman TN, Alvin AS, Dern RJ & Landown M: The influence of dietary protein on specific renal functions in normal man. *J Lab Clin Med* 44:320, 1954.
14. Bosch JP, Saccaggi A, Lauer A, Ronco C, Belledona M & Glabman S: Renal functional reverse in humans. Effect of protein intake on glomerular filtration rate. *Am J Med* 75:943, 1983.
15. Farah AE: Glucagon and the circulation. *Pharma Rev* 35: 181, 1983.
- 16.- Meyer TW: Preservation of renal structure and function by long term protein restriction in rats with reduced nephron mass. Abstracts of the American Society of Nephrology: 125A, 1982.
17. Dunn MJ: Prostaglandins and the kidney. Abstracts of the American Society of Nephrology: 25A, 1983.

- 18.- Dworking LD, Ichikawa I & Brenner BM: Hormonal modulation of glomerular function. Am J Physiol 244: F95, 1983.
- 19.- Beierwalter WH, Schryver S, Arne E, Strand J & Romero JC: Specific stimulation of renin by PGI₂ in isolated rat glomeruli. Kid Int 19:164, 1981.
- 20.- Worton AR, Misona K, Hollifield J, Frolich JC, Inagami T & Oates JA: Prostaglandin and renin release. Stimulation of renin release from rabbit renal cortical slices by PGI₂. Prostaglandins 14:1095, 1977.
- 21.- Ruilope R, Rodicio J, Garcia Robles R, Sancho J, Hammond T, Knox FG & Romero JC: Indomethacin prevents increased glomerular filtration rate associated with amino acid infusion in humans. Abstracts of the American Society of Nephrology 339A, 1983.
- 22.- Donker AJ, Arisz L, Brentjens J, Van der Hem G & Hollemans H: The effect of indomethacin on kidney function and plasma renin activity in man. Nephron 17:288, 1976.
23. Muther RS & Bennett WM: Effects of aspirin on glomerular filtration rate in normal humans. Ann Intern Med 92:386, 1980.
24. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalan MA & Brenner BM: Hyperfiltration in remnant nephrons. A potentially adverse response to renal ablation. Am J Physiol 241:FB3, 1981.
- 25.- Klahr S, Buerkert J & Purkerson M: Role of dietary factors in the progression of chronic renal disease. Kid Int 24:

579, 1983.

- 26.- Baldwin DS: Chronic glomerulonephritis. Non immunologic mechanism of progressive glomerular damage. *Kid Int* 1: 109, 1982.
- 27.- Kimberly RP & Plotz PH: Aspirin induced depression of renal function. *N Engl Med* 296:418, 1977.
- 28.- Tiggeler R, Hulmex B & Wijdeveld P: Effect of indomethacin on glomerular permeability in the nephrotic syndrome. *Kid In* 16:312, 1979.
- 29.- Kimberly R, Gill JR, Bowden RE, Keiser HR & Plotz P: Elevated urinary prostaglandins and the effects of aspirin on renal function in lupus erithematosus. *Ann Int Med* 89:336, 1978.
- 30.- Dew ME & Michelakis AM: Effect of prostaglandins on renin release in vitro. *Pharmacologist* 16:198, 1974.
- 31.- Franco Saenz R, Susuki S, Tan SY & Muirow PJ: Prostaglandin stimulation of renin release. Independence of B adrenergic receptor activity and possible mechanisms of action. *Endocrinol* 106:1400, 1980.
32. Campbell WB, Graham RM & Jackson ER: Role of renal prostaglandins in sympathetically mediated renin release in the rat. *J Clin Invest* 64:448, 1979.
33. Brenner BW, Badr KF, Schor N & Ichikawa I: Hormonal influences on glomerular filtration. *Mineral Electrolyte Metab* 4:49, 1980.

- 34.- Beck H & Patak RU: Effects of prostaglandin E2 on cyclic AMP generation isolated dog glomeruli. Clin Res 26:540, 1978.
- 35.- Mc Giff JC, Croushaw H & Terragno HA: Release of a prostaglandin-like substance into renal venous blood in response to angiotensin II. Clin Res 26-27 (suppl 1) I, 121, 1970.
- 36.- Re N: Cellular biology of the renin-angiotensin systems. Arch Inter Med 144:2037, 1984.
- 37.- Tobian L, Ganguli M, Azar S & O'Donnell M: Evidence that renal prostaglandins affect the net transport of Na and Cl in renal medulla. Abstracts of the American Society of Nephrology: 50, 1976.
- 38.- Dunn MJ, Lianos EA & Stork JE: Glomerular arachidonic acid metabolism in nephrotoxic serum nephritis. Symposium on prostaglandins and the kidney, 1984.
- 39.- Vane Jr: Prostaglandins as mediators of inflammation. Advances in prostaglandin and thromboxane research. ed by Samuelsson B & Paoletti R, Raven Press. New York. p: 791, 1976.
- 40.- Goodwin JS & Webb DR: Regulation of the immune response by prostaglandins. Clin Immunopathol 15:106, 1980.
- 41.- Hurd ER, Johnston JM, Okita JR, MacDonald PC, Ziff M & Gilliam JN: Prevention of glomerulonephritis and prolonged

- survival in NZW/NZB hybrid mice fed an essential fatty acid deficient diet. J Clin Invest 67:476, 1981.
- 42.- Prickett JD, Robinson DR & Steinberg AD: Dietary enrichment with the polyunsaturated fatty acid eicosapentaenoic acid prevents proteinuria and prolongs survival in NZW/NZB mice. J Clin Invest 68:556, 1981.
- 43.- Mac Carthy EP & Hsu A: Macrophage supernatans stimulate mouse mesangial proliferation by a prostaglandin E. Dependent mechanism. Abstracts of the American Society of Nephrology: 118A, 1984.
- 44.- Kelley VE: Increased renal thromboxane production in murine lupus nephritis. Abstracts of the American Society of Nephrology: 116A, 1984.
- 45.- Zurier RB: Prostaglandins immune responses and murine lupus Arthritis Rheum 25:804, 1982.
46. Sakr H M & Dunham EW: Mechanism of arachidonic acid induced vasoconstriction in the intact rat kidney. Possible involvement of thromboxane A_2 . J Pharmacol Exp Ther 221:614, 1982.
- 47.- Jackson EK, Heidemann HT, Branch RA & Gerkens JF: Low dose intrarenal infusions of PGE_2 PGI_2 and 6.keto- PGE_1 vasodilate the in vivo rat kidney. Circ Res 51:67, 1982.