

11262  
12  
29



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
E INVESTIGACION

PARTICIPACION DEL OXIDO NITRICO  
COMO MEDIADOR DE LA RESPUESTA  
HEMODINAMICA RENAL SECUNDARIA A  
LA ADMINISTRACION DE AMINOACIDOS  
Y MODIFICADA CON CAPTOPRIL EN  
NIÑOS CON DIABETES MELLITUS  
INSULINODEPENDIENTE

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

**MAESTRA EN CIENCIAS MEDICAS**

P R E S E N T A

**MA. PILAR OSORIO BRETON**

TUTOR ACADEMICO DR. DANTE AMATO MARTINEZ



**IMSS**

MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE DE 1996

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**TESIS CON  
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).

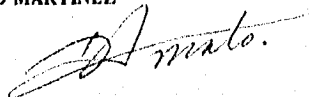
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

Participación del óxido nítrico como mediador de la respuesta  
hemodinámica renal secundaria a la administración de  
aminoácidos y modificada con captopril en niños con diabetes  
mellitus insulino dependiente.

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRA EN CIENCIAS MEDICAS  
**P R E S E N T A**  
MA. PILAR OSORIO BRETON

TUTOR ACADEMICO.  
DR. DANTE AMATO MARTINEZ



MEXICO, D.F.

SEPTIEMBRE DE 1996

INDICE		PAGINA
SECCION		
INDICE .....	2	
AGRADECIMIENTOS .....	3	
DEDICATORIA.....	4	
RESUMEN .....	5	
ANTECEDENTES.....	6 - 8	
PLANTEAMIENTOS GENERALES Y PARTICULARES...	8	
HIPOTESIS GENERALES Y PARTICULARES.....	9	
OBJETIVOS GENERALES Y PARTICULARES.....	10	
MATERIAL Y METODOS.....	11 - 18	
RESULTADOS.....	18 - 20	
DISCUSION.....	21 - 25	
CONCLUSIONES.....	26	
BIBLIOGRAFIA.....	27 - 33	
TABLA 1.....	34	
FIGURA 1 .....	35	
FIGURA 2 .....	36	
FIGURA 3 .....	37	
FIGURA 4 .....	38	
FIGURA 5 .....	39	
FIGURA 6.....	40	

**Agradecimientos.**

**Gracias a Dios y nuestra madre la vírgen María, pude concluir el presente trabajo de investigación, ya que el ser esposa, madre y especialista es una tarea muy difícil.**

Ahora bien gracias a todas aquellas personas que en una u otra forma colaboraron en el siguiente trabajo de investigación.

Al Dr. Dante Amato Martínez, por su ayuda y comprensión.

Al Dr. Rodrigo Muñoz Olvera, quien calculo la filtración glomular y flujo plasmático renal.

Al Químico. Narciso Méndez Molina, por su colaboracion para la realización de las mediciones de medicina nuclear.

A la Dra. Gabriela García Espinoza, quien midió los metabolitos de ON.

Al Dr. Fernando Mendoza Morfin al permitimos realizar el estudio en su departamento, y su corrección en la sintaxis y ortografía de la presente tesis.

A la Dra: María Oliva Curiel, por su gran ayuda para conseguir a la mayoría de los pacientes, y todo su apoyo moral.

A las siguientes químicas que participaron en la medicion de la Dcr, Creatinina sérica, microalbuminúria, hemoglobina glucosilada.

QFB. Ma. Esther Doria Guevara.

QFB. Ma. Laura Ramírez Briseño.

QFB. Guadalupe García Bulnes.

QFB. Matilde Reyna.

**Así como al Jurado por sus sugerencias.**

dedicatoria:

***En especial:***

A mis padres: Ricardo Osorio Suárez y Delfina Bretón de Osorio. Ya que desde siempre me han apoyado en todo. Y a mi segunda madre la Sra: Raquel Gutierrez Herrera, por toda su ayuda en nuestros momentos difíciles.

***Ahora bien a los que sin su apoyo no podría haber hecho nada***

A ti Pedro mi esposo y tu María del Pilar mi hija:

Gracias por su apoyo y comprensión desde que inicie el curso de posgrado hasta el momento actual y aún más para esos días difíciles cuando estaba realizando los estudios de reserva funcional renal en que solo nos veíamos por la mañana al decirnos buenos días y por la noche para decirnos hasta mañana. Así como a María Krista que estuvo en mi ser durante todo el proyecto y actualmente tiene 8 meses de edad. Por otra parte quiero darte las gracias Pedro desde el punto de vista profesional ya que no sólo me apoyastes como pareja, con nuestras hijas y en nuestro hogar sino por tu gran aporte científico para el análisis de resultados; ya que como siempre desde que me enamore de ti, sigo siendo tu mas sincera admiradora por tu gran calidad científica que aunado a tu capacidad clinica, estoy segura que eres uno sino el mejor nefrologo de México.

#### Resumen.

La historia natural de la nefropatía diabética inicia con hiperfiltración glomerular, debido por un lado a la pérdida de la autorregulación renal atribuida a sustancias vasoactivas que incluyen entre otras al óxido nítrico y por otro lado al aumento del tono arteriolar eferente producido por la Angiotensina II. La hiperfiltración glomerular es confirmada mediante la abolición de la reserva funcional renal. El incremento en la producción de óxido nítrico se ha demostrado en ratas diabéticas inducidas con estreptozotocina en estado de hiperfiltración, sin embargo estos hallazgos son controvertidos ya que la estreptozotocina por sí misma estimula la liberación de óxido nítrico. Por lo tanto los objetivos del presente trabajo son: 1) Demostrar en pacientes diabéticos tipo I en hiperfiltración, el restablecimiento de la reserva funcional renal con la administración de captopril. 2) Determinar en estos pacientes los metabolitos de óxido nítrico en orina y sus modificaciones con carga aguda oral de proteínas y el uso de captopril. Estudiamos 11 pacientes con Diabetes Mellitus Insulino Dependiente y nefropatía diabética en estado I-II (cuatro mujeres y siete hombres) de  $14 \pm 1.67$  años de edad,  $36.1 \pm 27.8$  meses de evolución y  $10.3 \pm 2.6\%$  de hemoglobina glucosilada. Se les midió flujo plasmático renal y filtrado glomerular con ortodiodiurético de sodio marcado  $^{125}$ I y yodotalamato de sodio marcado con  $^{125}$ I respectivamente antes y después de la carga aguda oral de proteínas a 1.5 g/kg (prueba de reserva funcional I), se les administró diariamente 12.5 mg de captopril a 10 y en otro 0.25 mg durante 15 días, y se evaluó nuevamente la reserva funcional renal (prueba de reserva funcional II). Se determinaron los metabolitos de óxido nítrico en orina en todos los estudios. Se obtuvieron los siguientes resultados en la prueba de reserva funcional I: flujo plasmático renal basal fue de  $404.45 \pm 121.96$  ml/min, posterior a la carga oral de proteínas de  $482.12 \pm 145.39$  ml/min y posterior al tratamiento con captopril la basal fue de  $433.80 \pm 130.87$  ml/min y posterior a la carga aguda oral de proteínas  $454.79 \pm 137.15$  ml/min, (todos reportados como Error Standard de la media) por lo tanto sin modificaciones aparentes. La filtración glomerular en la prueba de reserva funcional I de  $163.10 \pm 42.7$  ml/min y  $160.23$  ml/min  $\pm 41.0$  ml/min sin diferencia significativa después de la carga aguda oral de proteínas. En la prueba de reserva funcional II: la filtración glomerular basal  $119.53 \pm 28.7$  ml/min ( $p < 0.01$  vs filtración glomerular basal de prueba de reserva funcional renal I) y  $135.4 \pm 15.3$  ml/min ( $p < 0.04$  vs filtración glomerular basal de reserva funcional renal II) después de la carga aguda oral de proteínas y no se observaron cambios en la presión arterial. Los valores de óxido nítrico (todos reportados como Error Standard de la media) en orina fueron en la prueba de reserva funcional renal I: óxido nítrico basal de  $418.32 \pm 125.54$  y  $1681.95 \pm 507.22$  nmol/ml ( $p < 0.01$ ) después de la carga aguda oral de proteínas, y no correlacionaron con la hiperfiltración glomerular y en la prueba de reserva funcional renal II (después del captopril): óxido nítrico basal de  $1081.24 \pm 328.06$  nmol/ml (sin diferencia significativa vs óxido nítrico basal de la prueba de reserva funcional I) y  $1611.80 \pm 486.06$  nmol/ml, posterior a la carga aguda oral de proteínas (sin diferencia significativa vs óxido nítrico basal de la segunda prueba de reserva funcional renal II). En base a los resultados se resume que estos pacientes tienen abolida la reserva funcional renal y se restablece con la administración de dosis bajas de captopril sin ningún efecto en la presión arterial, y se confirma en humanos el incremento urinario de metabolitos de óxido nítrico posterior a la carga aguda oral de proteínas previamente demostrado en animales de experimentación, sin embargo, no hubo correlación con los estados de hiperfiltración. Concluimos que la administración de dosis bajas de captopril en pacientes con diabetes mellitus insulino dependiente y nefropatía diabética en hiperfiltración, restablece la reserva funcional renal por lo tanto debe ser una alternativa de tratamiento en esta etapa para retardar la progresión de la historia natural de la nefropatía diabética y el leve incremento de niveles urinarios de óxido nítrico posterior a la administración de captopril podría estar en relación a la estimulación de cininas por este medicamento, al cual requerirá de mayor estudio para evaluar un probable doble efecto nefroprotector.

### **Antecedentes.**

La nefropatía diabética (ND) se presenta en 25-30% de los pacientes con diabetes mellitus insulinodependiente (DMID). De estos el 30-40% evolucionarán a enfermedad renal terminal<sup>1</sup>. En nuestro medio no se conoce la incidencia de ND; sin embargo, es una de las principales causas de insuficiencia renal crónica<sup>2</sup>. La historia natural de la ND se clasifica en cinco estadios<sup>3,4</sup> I) o de hiperfiltración glomerular (Hfg), presente desde la instalación de la DMID hasta los tres años de evolución; II), persiste la Hfg pero con alteraciones estructurales de las membranas basales del glomerulo y del tubulo; comprende de tres a seis años en la evolución de la DMID. Después hay un período silencioso, hasta los 10 años de la DMID, que se caracteriza por filtración glomerular (FG) en valores normales; III), además de la FG normal se agrega la microalbuminuria (albuminuria de 28 a 208 ug/minuto)<sup>1</sup> y se determina entre otras técnicas, mediante nefelometría con rayo láser<sup>5</sup>, este periodo comprende de 10 a 15 años después del diagnóstico de la enfermedad y precede al estadio IV), que se caracteriza por FG disminuida, macroalbuminuria (> 208 ug/min ó bien > 300 mg de albumina en orina de 24hrs)<sup>1</sup>, cuya duración varia de uno a cinco años y precede al estadio V), o de sustitución de la función renal ya sea por diálisis o trasplante renal. Existen factores genéticos y adquiridos<sup>1,4</sup>, para el desarrollo de la ND. Dentro de los adquiridos la hiperglucemia (Hg) es el más importante para la iniciación del daño renal<sup>1,6-11</sup>. Su mecanismo principal es el factor hemodinámico<sup>3,4,6</sup>, que se manifiesta por Hfg debido a un incremento en el flujo plásmatico por nefrona única e hipertensión intraglomerular (HPg) secundaria a



vasoconstricción arteriolar eferente y vasodilatación aferente<sup>12</sup>. Existen diferentes sustancias vasoactivas que alteran las resistencias arteriolares; por un lado la angiotensina II produce vasoconstricción arteriolar eferente<sup>13</sup> y por otro lado diversas sustancias y mecanismos originan vasodilatación arteriolar aferente<sup>6</sup>, e incluyen las prostaglandinas vasodilatadoras, falta de respuesta a la acción del tromboxano A2, acción intrarenal del péptido atrial natriurético<sup>14</sup>, pérdida del mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular<sup>6</sup>, insulinopenia<sup>6</sup>, disminución del calcio citosólico<sup>6</sup> y alteración del papel modulador del factor relajante derivado del endotelio u óxido nítrico (ON) en la reactividad vascular arteriolar aferente<sup>15</sup>, las cuales en conjunto conducen a la pérdida de la autoregulación renal<sup>6</sup>. En ratas diabéticas inducidas con estreptozotocina (STZ), se ha demostrado, incremento en los niveles séricos y urinarios de los metabolitos estables del ON, que correlacionaron positivamente con la Hfg<sup>16</sup>. En otro modelo experimental similar<sup>17</sup> con resultados semejantes se propuso que la hiperglucemia activa a la proteína cinasa C, misma que estimula la producción de sintasas de ON, con el consecuente aumento de los metabolitos de ON. Por lo tanto el conocimiento de la fisiopatogenia y el diagnóstico oportuno de la Hfg en la ND permitirán la prevención y retardo en la progresión del daño. El diagnóstico de Hfg se confirma mediante la prueba de reserva funcional renal (PRFR)<sup>18</sup>, que consiste en la realización de una hemodinámica renal antes y después de una carga aguda oral de proteínas (CAOP) de 1.5 gr/Kg/dosis, que en sujetos normales produce un aumento de un 25 a 45%<sup>19,20</sup> y en el caso de pacientes con DMID hiperfiltrantes la reserva funcional renal está abolida<sup>21,22</sup>. En la Hfg posterior a la

CAOP se han involucrado diversos mecanismos<sup>23</sup> como la estimulación sistémica para la producción de glucagon, hormona del crecimiento etc, así como como mecanismos de estimulación a nivel renal entre ellas el ON, que en conjunto favorecen pérdida de la autorregulación renal y por lo tanto Hfg.

En el paciente diabético insulino dependiente con Hfg es factible la utilización de inhibidores de la enzima convertidora de de angiotensina (I-ECA) para mejorar la resistencia arteriolar eferente<sup>24</sup> y así mejorar Pg, y prolongar aun más la evolución hacia los estadios III, IV y V de la ND. Por lo anterior se plantearon las siguientes preguntas de investigación, con sus respectivas hipótesis y objetivos.

**Problemas generales.**

1. ¿Se modifica la excreción urinaria de óxido nítrico con los cambios en la filtración glomerular y flujo plasmático renal, causados por la administración de una (CAOP) en niños con DMID, sin hipertensión arterial (HTA)?

2. ¿Restablece el captopril la reserva funcional renal en la ND incipiente?

**Problemas particulares.**

1a. ¿La concentración urinaria de metabolitos del ON (nitritos y nitratos) después de la CAOP aumenta, respecto a la basal, en niños con DMID y sin HTA?

1b. ¿El incremento en la concentración urinaria de metabolitos del ON (nitritos y nitratos) causada por la CAOP, en niños con DMID sin HTA correlaciona, con el incremento de la FG y del flujo plasmático renal (FPR) ?

2a. ¿La administración de captopril por 15 días, restablece la reserva funcional renal en niños con DMID, sin HTA?

2b. ¿La administración de captopril por 15 días, reduce la excreción de metabolitos de ON al normalizar la hiperfiltración glomerular y restablecer la reserva funcional renal en niños con DMID, sin HTA?

**Hipotesis.**

**Hipotesis generales.**

1. La excreción urinaria de ON se modifica con los cambios en la FG y FPR causados por CAOP en niños con DMID.

2. La administración de captopril restablece la reserva funcional renal en la ND incipiente.

**Hipotesis particulares.**

1a. La concentración urinaria de metabolitos del ON (nitritos y nitros) aumenta después de la CAOP, respecto a la basal, en niños con DMID.

1b. El incremento en la concentración urinaria de metabolitos del ON (nitritos y nitros) causada por la CAOP, en niños con DMID, correlaciona con el incremento de la FG y del FPR.

2a. La administración de captopril por 15 días, restablece la reserva funcional renal en niños con DMID, sin HTA.

2b. La administración de captopril por 15 días, reduce la excreción urinaria de metabolitos de ON, al mejorar la Hfg en niños con DMID, sin HTA.

**Objetivos.**

**Objetivos generales.**

1. Demostrar que la excreción urinaria de ON se modifica con los cambios de FG y FPR, causados por la CAOP en los pacientes con DMID.
2. Demostrar que la administración de captopril restablece la reserva funcional renal en la ND incipiente.

**Objetivos particulares.**

- 1a. Demostrar que la concentración urinaria de metabolitos de ON (nitritos y nitratos) aumenta después de la CAOP, en niños con DMID.
- 1b. Demostrar que el incremento en la concentración urinaria de metabolitos del ON (nitritos y nitratos) causada por la CAOP, en niños con DMID, sin HTA, correlaciona con el incremento de la FG y FPR.
- 2a. Demostrar que la administración de captopril por 15 días, restablece la reserva funcional renal en niños con DMID, sin HTA.
- 2b. Demostrar que la administración de captopril por 15 días, reduce la excreción urinaria de metabolitos de ON (nitritos y nitratos), al mejorar la Hfg en niños con DMID, sin HTA.

## **Material y Métodos.**

### **Pacientes.**

Se estudiaron 19 pacientes con diagnóstico de DMID y ND en estadio I-II.

**Criterios de inclusión:** Pacientes de ambos sexos, de 6 a 16 años que aceptaran participar en el estudio, con DMID de menos de 7 años de evolución, con función renal normal, sin microalbuminuria en dos determinaciones de orina de 24 hrs, sin hipertensión arterial (tablas pediátricas de percentilas para edad y sexo entre la 50 a 95<sup>26</sup>), hemoglobina glucosilada (HbA1c)  $\leq$  a 14%. Se excluyeron tres por mala técnica, tres falta de cooperación durante el estudio, uno por abandono al tratamiento y otro por proceso infeccioso agudo el día del estudio, siendo al final del estudio once pacientes motivo del trabajo.

**Criterios de no inclusión:** pacientes con proceso infeccioso, hipertensos (percentila  $\geq$  a 95 de tablas pediátricas para edad y sexo<sup>26</sup>), con insuficiencia renal (creatinina sérica  $\geq$  1.3mg/dl), pacientes con microalbuminuria, pacientes con insuficiencia cardíaca, descontrol metabólico clínico (hipoglucemia o hiperglucemia) corroborado por glucemia capilar ( $<$  de 50 o  $>$  240mg respectivamente), HbA1c  $>$  14%. Al ser menores de edad, se les invitó así como a sus padres o tutores a participar en el estudio, se platicó en forma personal e individual a cada familia y se les leyó la carta de consentimiento informado en la que se hizo notar los riesgos y beneficios del estudio y se les insistió en el compromiso de internarse en dos ocasiones con un lapso de 15 días cada uno

para la realización de la primera y segunda PRFR, así como tratamiento con captopril y su compromiso de asistir cada 72 hrs para la toma de presión arterial. Se les dió el teléfono del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza del IMSS servicio de Endocrinología Pediátrica así como el número particular del investigador principal para localización en caso de cualquier molestia. Si se aceptaba participar en el estudio el paciente y el familiar o tutor así como dos testigos y el investigador principal firmaron de consentimiento. El protocolo fué aprobado previamente en el comité local de investigación del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza del IMSS.

**Tipo de estudio.**

Cuasi experimental. (siendo el propio paciente su control posterior al tratamiento con captopril).

**Mediciones de laboratorio.**

**Hemoglobina glucosilada:** Medida por radioinmunoensayo, conceptuando buen control metabólico de 6 a 8%; realizada en el laboratorio clínico del hospital General del Centro Médico Nacional la Raza IMSS.

**Creatinina sérica :** Normal menor de 1mg/dl..

**Depuración de creatinina (ml/min):** mediante la recolección de orina de 24 hrs con vejiga vacía y de inició el día previo a la toma de sangre para la medición de creatinina sérica, (valores normales de  $120 \pm 20$  y corregida a  $1.73m^2$  SC). Ambas pruebas realizadas en el laboratorio del Nefrología y Terapia Intensiva del Hospital

de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza del IMSS.

**Microalbuminuria (ug/ml):** Mediante la recolección en dos ocasiones de orina de 24 hrs en recipientes limpios y mantenidos en refrigeración, para su procesamiento en el laboratorio de Investigaciones Nefrológicas del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, donde se midió el volumen urinario de 24 hrs de cada colecta, y se tomó la alícuota para la realización de microalbuminuria mediante nefelometría con rayo láser<sup>5</sup>

**Filtración Glomerular y Flujo Plasmático (ml/min).**

La FG y el FPR medidos con Iodotalamato (IT) de sodio marcado con <sup>125</sup>I de laboratorios Amersham, Chicago, IL y con Ortoiodohipurato (OIH) de sodio marcado <sup>131</sup>I de laboratorios Mallinckrodt Medical, Saint Louis, Mo, respectivamente. Se utilizó una dosis de impregnación de IT de 10 uCi y la de mantenimiento de 20 uCi, la dosis de impregnación de OIH fué de 40 uCi y la de mantenimiento de 80 uCi. El día del estudio mediante la colocación de un catéter en vena antecubital de cada brazo, con llave de dos vías que se mantenía permeable con la perfusión de 20 a 30 ml de solución salina. A elección del paciente, se utilizó el brazo para la infusión de los radioisótopos. Previo a la administración de los mismos, se preparó la bomba de infusión continua con una solución salina de 250ml hasta dejar 200 ml con la que se diluyó las dosis de mantenimiento del IT y OIH, se continuó agitando la solución en 3 ocasiones y se conectó a una entrada de la llave de dos vías misma que se mantuvo cerrada,

previo a ello la bomba de infusión modelo IV No de serie 05903 de laboratorios Abbott se programaba para la infusión continua a una velocidad de 0.10 ml/min. Por la otra entrada de la llave de 2 vias se introdujo la dosis de impregnación del IT y del OIH, mismos que se encontraban en dos jeringas diferentes; la misma maniobra se realizó para cada radioisótopo y cada paciente; después se abrió la vía previa colocación de la punta de la jeringa que contenía al IT, se introducía el material radiactivo y posterior a ello se aspiraban 2 ml de sangre en la misma jeringa, sin despegarla de la unión a la vía, en tres ocasiones con la finalidad de no dejar nada de material radioactivo en las paredes de la jeringa. Terminada la administración de la dosis de impregnación de los dos radioisótopos, se sellaba dicha entrada y se abrió de inmediato la vía para la bomba de infusión. En el otro brazo se mantenía una entrada cerrada y sólo se abrió para la toma de muestra sanguínea; una vez tomada se cerraba y se abrió la otra entrada para mantener la vena permeable con solución salina al 0.9% (200-300ml). Un día antes del internamiento se les indicó a cada paciente tomar agua ad libitum a las 5.0 am del día del estudio y a las 8.0 am se iniciaba la ingesta de 15 a 30 ml/kg/8hrs, con la finalidad de asegurar los volúmenes urinarios y por tanto la toma de muestra en cada periodo.

No se colocó sonda Foley por ser pacientes pediátricos con DMID y por el riesgo de inducir infección de vías urinarias; por lo que las tomas de orina fueron con la colaboración del paciente y el familiar, al ingerir agua el primero y con la



colocación de una bolsa de agua caliente en región suprapúbica, así como de abrir una llave de agua, por el familiar o el propio investigador, para que el paciente, al escuchar el chorro de agua se estimulará la micción de cada periodo de la PRFR (Fig 1). Una vez terminada la toma de muestras de los dos periodos, uno antes de la CAOP y el otro después a ello, se transportaban al servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, donde se centrifugaron y pipetearon para pasar a tubos de ensayo y medir en el contador de pozo; una vez que se tenía la lectura de ambas muestras y de cada periodo se calculó según fuera el radioisótopo la FG o el FPR mediante la fórmula de depuración renal de una sustancia corregido a  $1.73 \text{ m}^2 \text{ SC}$ ; al término se promediaron y se determinó la FG y el FPR pre y pos CAOP del primer estudio. Al comprobarse Hfg se inició la administración de captopril (Lote N° 95030134 de laboratorios Bristol Myers Squibb de México) a dosis de  $12.5 \text{ mg}^{26}$  en 10 pacientes y de  $6.25 \text{ mg}$  en uno por cursar con hipotensión y sintomatología clínica; dosis única nocturna por un período de 15 días; con monitoreo de la presión arterial cada 72 hrs, en caso de no haber ninguna complicación se internaban nuevamente para la realización de la segunda PRFR.

#### **Prueba de Reserva Funcional Renal fig 1.**

Sin datos de deshidratación se administraron ambos radioisótopos en dosis de impregnación y en dosis de mantenimiento como se menciona antes. A los 60 min se vació la vejiga para iniciar la primera fase de PRFR, a los 75 min se tomó la

primera muestra de sangre; a los 90 min la primera muestra de orina; a los 105 min la segunda muestra de sangre y se les administró su dosis habitual de insulina de acción intermedia más un 10% de esa dosis de insulina de acción rápida, para evitar hiperglucemia postprandial a la CAOP de proteínas; a los 120 min la segunda muestra de orina; a los 135 min la tercera muestra de sangre y se inició el desayuno ( 1.5 gr de proteínas por Kg en dosis unica ajustada a sus kilocalorías, como se aprecia en la Fig 1, marcado con una flecha), mismo que se tomó aproximadamente en 15 minutos, con prioridad en el licuado con caseinato de calcio y el emparedado que contenia uno o dos huevos (fuente de proteínas) según fuera el peso del paciente. A los 150 min se tomó la tercera muestra de orina y última de esta primera fase, lo anterior fué con el fin de dar tiempo a la absorción de las proteínas y el efecto de incremento de la FG en aproximadamente 1.5 a 2.5 hrs<sup>19</sup> después a la ingesta proteica. A los 60 min de haber terminado el desayuno se inicio el 2o vaciamento de vejiga, y la toma de muestras fué en forma semejante a la primera fase. Se les monitoreó glucémia capilar pre-estudio, pre-carga, y post-carga, así como al finalizar el estudio. Por otra parte se monitoreó la presión arterial al iniciar y al finalizar el estudio. Se externaron con la indicación de ingerir la dosis de captopril antes mencionada y se monitoreó cada 72 hrs la presión arterial, y a los 15 dias se internaban nuevamente para el segundo estudio realizado en forma similar.

**Metabólitos de Oxido Nítrico (nmol/ml).**

Se tomaron alícuotas de cada muestra de orina en cada periodo de ambas fases de la primera y segunda PRFR se congelaron de inmediato, y en una caja de poliuretano con hielo seco se enviaron a la Division of Nephrology-Hypertension, University of California, San Diego School of Medicine, Veterans Affairs Medical Center, La Jolla, California 92161, USA, en donde se determinaron los metabolitos de ON. La actividad de oxido nítrico se determinó midiendo la concentración urinaria de nitritos ( $\text{NO}_2^-$ ) utilizando la reacción de Griess, como se ha descrito previamente<sup>26,27</sup>. La concentración urinaria de nitratos ( $\text{NO}_3^-$ ) se determinó a través de la reducción de  $\text{NO}_3^-$  a  $\text{NO}_2^-$  con la enzima bacteriana nitrato reductasa de *Escherichia coli* (ATCC 25922, amablemente proporcionada por la Dra Carolyn J. Kelly, La Jolla CA)<sup>28</sup>

#### **Métodos estadísticos.**

Los resultados son expresados en promedios  $\pm$  DS, excepto el flujo plasmático renal y los metabolitos de ON los cuales se reportan como media  $\pm$  SEM.

Se utilizó para la comparación de los promedios de todas las mediciones de la PRFR y metabolitos de ON (MON) la prueba de Wilcoxon, y así se comparó la primera PRFR (PRFR1) el filtrado glomerular FG basal (FG1) vs la FG postcarga (FG2); para corroborar abolición de la reserva funcional renal. En la segunda PRFR (PRFR2) el FG basal (FG3) en relación a la FG1 para valorar el descenso y por último el FG3 y el FG post-carga de proteínas de esta misma (FG4) para corroborar el restablecimiento de la reserva funcional renal después del tratamiento con captopril. De igual manera comparamos MON1 vs MON2 así como MON1 vs MON3 y por último MON3 VS MON4. Para correlacionar la Hfg de la PRFR1 con los MON respectivos así como restablecimiento de la reserva funcional renal con la glucemia del día de la segunda PRFR con la r de Spearman.

#### **Resultados.**

##### **Datos generales. Tabla 1.**

De 11 pacientes con diagnóstico de DMID en estadio I y II de la ND, 4 fueron mujeres y 7 hombres, la edad promedio fue de  $14 \pm 1.67$  (12.8 - 15.1), el tiempo de evolución de la DMID en meses fue  $36.1 \pm 27.6$  (3-84). El promedio de hemoglobina glucosilada (HbA1c) fue de  $10.3 \pm 2.6$  (4.3- 14)

**Flujo plasmático renal (FPR) fig 2.**

En la PRFR1, el FPR basal fué de  $404.45 \pm 121.96$  ml/minuto, posterior a la CAOP de  $482.12 \pm 145.39$  ml/minuto sin modificación significativa. Posterior al tratamiento con captopril la basal es de  $433.80 \pm 130.87$  ml/minuto sin apreciarse un incremento en forma significativa posterior a la CAOP en PRFR2 que fué de  $454.79 \pm 137.15$  ml/minuto.

**Filtración glomerular Fig 3.**

FG1 de  $163.1 \pm 42.77$  ml/minuto, FG2 de  $160.23 \pm 41.01$  ml/minuto sin diferencia a la CAOP. La FG3 fué de  $119.53 \pm 28.79$  ml/minuto y la FG 4 de  $135.45 \pm 15.3$  ml/minuto; comparando los valores se corrobora el descenso en forma significativa del FG3 en relación al FG1 con una  $p < 0.01$  y el incremento en forma significativa con una  $p < 0.04$  del FG4 en relación al FG3, después del tratamiento con captopril.

**Metabolitos de Oxido Nitrico Fig 4.**

En la PRFR1 los resultados basales (MON1) fueron de  $416.32 \pm 125.54$  nmol/ml con un incremento significativo ( $p < 0.01$ ) en la postcarga de proteínas (MON2) a  $1681.95 \pm 507.22$  nmol/ml. En la PRFR2, posterior al tratamiento con captopril se observa un incremento en los niveles basales de los MON3 a  $1081.24 \pm 326.06$  nmol/ml en relación a los MON1 (NS), y un incremento postcarga aguda de proteínas a  $1611.8 \pm 486.06$  nmol/ml (NS).

No existe correlación entre Hfg basal en la PRFR 1 y los MON 1, Fig 5, ni entre

MON 3 y MON 4 con las FG de la PRFR2.

La presión arterial, no se modificó durante y después del tratamiento con captopril,  
en relación al basal del estudio.

### **Discusión.**

Los resultados de este trabajo demuestran que esta población pediátrica de pacientes con DMID se encuentra en estadio I-II de la nefropatía diabética con abolición de su reserva funcional renal y que se restableció con la administración de captopril. Por otra parte confirmamos el incremento de los MON posterior a la CAOP en la PRFR1, sin correlación positiva entre Hfg y MON (Fig. 5) en la orina de estos pacientes. El incremento basal de la FG se observó por primera vez después de la infusión de glicina y proteínas<sup>29</sup>, y se expresó en porcentaje después de una CAOP, definiéndose como reserva funcional renal<sup>19</sup>. Esta respuesta se atribuyó a la reacción de nefronas en reposo ante un estímulo proteico, que puede utilizarse como prueba diagnóstica<sup>30</sup>. En este grupo de pacientes que se demostró Hfg mediante la abolición de la reserva funcional renal, concuerda con lo publicado en otras series<sup>21,22</sup>. El día de la PRFR1, en este estudio, todos los pacientes se encontraban controlados con una glucemia promedio de  $106.45 \pm 23$  mg/dl pero con HbA1c previa la mayoría > 9.2%, lo que refleja un control metabólico inadecuado y por tanto ser probablemente el factor evidente que contribuyó a la Hfg. Esta es el resultado de un incremento en la Pg debido por un lado a la pérdida de la autoregulación renal atribuida a diferentes sustancias vasoactivas<sup>6</sup>, que incluyen entre otras el ON<sup>6,16</sup> y por otro lado al aumento del tono arteriolar eferente producido por AgII<sup>6</sup>. La utilidad del captopril ha sido demostrada por la reversión de la microalbuminuria y de la detención en

la progresión del daño en la ND<sup>31,32</sup>, al mejorar la Pg y disminuir la microalbuminuria por su acción preferentemente a nivel de la arteriola eferente<sup>33</sup>, además de su capacidad antioxidante<sup>34</sup>. Sin embargo no hay estudios que evalúen su utilidad en estadios incipientes (I-II). Existen escasos informes en pacientes diabéticos<sup>35,36</sup> en los que se ha utilizado el captopril a dosis diferentes en forma aguda; en el primero comparan pacientes sanos y diabéticos de reciente diagnóstico ambos con FG normal que, al administrar el I-ECA (12.5mg) produjo, posterior a una infusión de aminoácidos un incremento en la FG y el FPR sólo en el grupo de pacientes diabéticos. En el otro estudio al realizarles una PRFR y FG posterior a una dosis única de 25mg de captopril, en dos grupos de pacientes, uno con reserva funcional renal y otro con abolición de la misma, encontraron que la FG descendió en los que estaban hiperfiltrando y sin modificación de la FG en el grupo de pacientes que conservaban la reserva funcional renal después del I-ECA. Lo que hace diferente a este estudio en relación a las dos publicaciones previas es el de ser un cuasi experimento en el que a un grupo de pacientes diabéticos tipo I en estadios I-II de la ND por tiempo de evolución del padecimiento. Se les realizó una PRFR (PRFRI) en la que se corroboró Hfg, se les midieron MON en cada período de la misma y posterior a ello 10 fueron tratados con 12.5mg y uno con 6.25mg de captopril diarios por la noche, por 15 días, tomando en cuenta que el efecto agudo del captopril en forma aguda ya ha sido demostrado; por lo tanto al término de este período se les realizó la segunda



PRFR con el fin de demostrar el restablecimiento de la reserva funcional renal en la PRFR II. Esto fue demostrado ( $p < 0.04$ ) en los resultados referidos, además de los obtenidos en la titulación de los MON, pudiendo valorar los niveles basales de los mismos y sus modificaciones con la CAOP y con el uso de captopril, Fig 4. Ahora bien la hiperglucemia favorece además la Hfg, por alteración del metabolismo de los aminoácidos, se favorece el aumento en la producción intrarenal del ON<sup>16</sup>, o bien por aumento a nivel intracelular de diacilglicerol, y activación de la proteína cinasa, la cual a su vez activa la producción de sintasas de ON<sup>37</sup>. El ON es un gas incoloro, de PM de 30 D, muy lábil con una vida media de sólo segundos, múltiples efectos biológicos a concentraciones fisiológicas (1 a 100 nmol/L)<sup>38</sup>, y puede ser detectado mediante sus metabolitos estables en orina y/o sangre, es decir los nitritos y nitratos ( $\text{NO}^2$ ,  $\text{NO}^3$ )<sup>16,26,28</sup>. Por tal motivo se pensó que al encontrar a estos pacientes con Hfg, los MON estarían aumentados como lo referido en otro estudio<sup>16</sup> y que posterior a la CAOP habría un incremento mayor, al mejorar la Pg con el uso del captopril y restablecer la RFR se consideró que los MON disminuirían, y que el incremento posterior a la CAOP sería mayor. Sin embargo nuestros resultados no concuerdan con lo encontrado en animales de experimentación, es decir no hubo correlación positiva con el grado de Hfg (Fig 5), y lo anterior puede ser debido en primer lugar al hecho de ser diferente un modelo animal que el ser humano y por otra parte podría quedar en controversia ya que los animales de experimentación se hacen

diabéticos con STZ que por si misma favorece la producción de ON<sup>39</sup>; siendo los niveles basales de la FG1 de la PRFRI los primeros informes de MON en pacientes diabéticos hiperfiltrando. Los resultados obtenidos en ambos PRFR concuerdan y confirman en humanos diabéticos, lo ya informado en animales de experimentación, es decir el incremento posterior a la CAOP, siendo significativa en la PRFRI ( $p < 0.01$ ); y en la PRFRII, no se encontró diferencia significativa tal vez por la tendencia al incremento de los MON basales en la misma, posterior al uso de captopril. Tratando de explicar la disparidad de los resultados de los MON, que inicialmente estaban bajos y posterior al captopril aumentaron, aun cuando sin diferencia significativa, se involucra al mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular. Este último en la Hfg del diabético puede favorecerla o limitarla; aunque es poco claro como ocurre esto, se ha considerado a un efecto directo o indirecto de la insulina al favorecer la hipokalemia<sup>41-43</sup>, o bien por alteración del sistema renina angiotensina<sup>6</sup>. Por lo anterior, el aporte de volumen en la nefrona distal, desencadena una señal luminal que activa el mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular. Esta señal es enviada a la microvasculatura preglomerular desde la macula densa<sup>43</sup>, el mediador que trasmite esta señal permanece desconocido. Existen diversas sustancias a las que se les ha atribuido ser las responsables de esta señal luminal, como el adenosin<sup>44</sup>, el tromboxano<sup>45</sup> y algunos otros se han involucrado en la modulación del mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular e incluyen a la la AgII<sup>46</sup>, péptido atrial

natriurético<sup>47</sup>, prostaglandinas<sup>48</sup> y ON<sup>49</sup>. Ya que el ON es el antagonista natural de la AgII<sup>50</sup>, se esperaría un descenso de los MON al inhibir la ECA y quitar uno de los estímulos para mayor liberación de ON por la interrelación que existe entre estos. Sin embargo se encontró una tendencia al incremento de los MON (Fig 4); lo cual pudiera ser explicado por el hecho de que el captopril estimula la producción de ON por activación de la vía de las cininas, ya demostrado en un modelo animal<sup>51</sup>. Después de la CAOP en la reserva funcional renal se observa el incremento de la FG sin modificación en el FPR y sin ser significativo en ambas pruebas. En lo que respecta al FPR no tuvo modificaciones antes y después de la CAOP, lo cual concuerda con otro informe<sup>52</sup> y es atribuido a la cantidad de proteínas, por sí mismas, sin tener importancia, ya que lo que nos da el diagnóstico de Hfg y por tanto porcentaje de reserva funcional renal es la FG. A pesar de que la Hfg forma parte de la evolución en la historia natural del padecimiento, ésta pudo haber sido favorecida por la propia hiperglucemia. En nuestro medio, es difícil por problemas culturales y socioeconómicos lograr un adecuado control metabólico, pero a pesar de ello se corroboró en esta población pediátrica el restablecimiento de la reserva funcional renal, mediante la utilización de dosis bajas de captopril, con una correlación negativa con el grado de hiperglucemia (Fig 6,  $p < 0.01$ ), lo que confirmó una de las hipótesis del presente trabajo de investigación.

### **Conclusiones.**

En base a lo anterior se concluye que la administración de dosis bajas de captopril, en esta población pediátrica con DMID, ND en estadio I - II y mal control metabólico restablece la reserva funcional renal, sin efectos colaterales y modificaciones de la presión arterial. Por otra parte se informa los niveles basales de MON de la FG basal de la RFRI y el incremento en forma significativa posterior a la CAOP demostrada en animales de experimentación y confirmada en estos pacientes diabéticos. La tendencia al incremento de los niveles urinarios de MON posterior a la administración de captopril, podría estar en relación a la estimulación de la vía de las cininas por este medicamento, ya que a pesar de haberse demostrado la recuperación de la FG en un modelo animal con insuficiencia renal severa por nefrectomía<sup>51</sup>, debe tomarse en cuenta el efecto benéfico de la administración de L-arginina; para ello se requiere de mayores estudios para poder considerar un doble efecto nefroprotector.

#### **Referencias.**

1. The DCCT Research Group. Effect of intensive therapy on development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int* 1995; 47: 1703-20.
2. Su-Hernandez L, Abascal-Macias A, Méndez-Bueno J, Paniagua R, Amato D. Epidemiologic and Demographic Aspects of Peritoneal Dialysis in México. *Peritoneal dialysis International* 1996; 16 in press.
3. Mauer M. Diabetic nephropathy. En RW Schrier and CW Goltchak (Eds). *Disease of the kidney*, ed: Little Brown, Boston USA, 1993: 2153-88.
4. De Fronzo RA (1994). Diabetic nephropathy-histology. Eleventh comprehensive nephrology review course, UCLA (University of California Los Angeles, USA) pags 159-170.
5. García-Bulnes G, González-Barcena D, Ibarra A, Pérez-López A, Exaire JE. Un método inmunonefelométrico con rayo láser para la determinación de microalbuminuria. *Nefrología Española*. 1994 XIV, pags 341-344.
6. Bank N. Mechanism of diabetic hyperfiltration. *Kidney Int* 1991; 40: 792-807.
7. The DCCT Research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
8. Stackhouse S, Miller PL, Park SK, Meyer TW. Reversal of Glomerular Hyperfiltration and Renal Hypertrophy by Blood Glucose Normalization in Diabetic

Rats. Diabetes 1990;39:989-95.

9. Tuttlé K, Lewis Bruton J, Perusek M, Lancaster J, Kopp D y cols. Effect of strict glycemic control on renal hemodynamic response to amino acids and renal enlargement in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1991;324:1626-32.

10. Kreisber J, Kreisber S. High glucose activates protein kinase C and stimulates fibronectin gene expression by enhancing a c AMP response element. Kidney Int 1995;48 S51: S3-S11.

11. Cosio F, Wilmer W. Effects of high concentration on c-fos: Role of protein kinase C. Kidney Int 1995;48, Suppl 51: S12-S17.

12. Burton DR. Renal circulation and glomerular filtration rate. En Burton Davis Rose (Eds) Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders, ed: Mc Graw Hill, New York, USA, 1994:33-65.

13. Wilkes B, Vernace MA. Angiotensin Responsiveness in Hyperfiltering and Nonhyperfiltering Diabetics rats. J Am Soc Nephrol 1993;4:1346-1353.

14. Zhang P, Mackenzie H, Troy J, Brenner BM. Effects of an Atrial Natriuretic Peptide Receptor Antagonist on Glomerular Hyperfiltration in Diabetic Rats. J Am Soc Nephrol 1994;4:1564-1570.

15. Pfeilschifter J. Does nitric oxide, and inflammatory mediator of glomerular mesangial cells, have a role in diabetic nephropathy. Kidney Int. 1995; 48 Suppl. 51: S50-S60.

16. Bank N, Aynedjian H. Role of EDRF (nitric oxide) in diabetic renal hyperfiltration. *Kidney Int* 1993;43:1306-1312.
17. Derubertis F, Craven P. Activation of Protein Kinase C in Glomerular Cells in Diabetes. *Diabetes* 1994;43:1-8.
18. Komers R, Allen T, Cooper M. Role of Endothelium-Derived Nitric Oxide in the Pathogenesis of the Renal Hemodynamic Changes of Experimental Diabetes. *Diabetes* 1994; 43: 1190-1197.
19. Bosch J, Saccagi A, Lauer A, Ronco C, Belledonne M y cols. Renal Functional Reserve in Humans. Effect of Protein Intake on Glomerular Filtration Rate. *Am J Med* 1983; 75: 943-950.
20. Woods L. Mechanisms of Renal hemodynamic regulation in response to protein feeding. *Kidney Int* 1993; 44: 659-675.
21. Bosch J, Lew S, Glabman Sh, Lauer A. Renal Hemodynamic Changes in Humans. Response to Protein Loading in Normal and Diseased Kidneys. *Am J Med* 1986; 81: 809-815.
22. Soto-Pueyo N, Amato D, Mendoza-Guevara L, Pérez-Pasten E, Muñoz-Olvera JR, y cols. Reserva funcional renal en niños con diabetes mellitus insulinodependiente. *Bol Med Hosp Infant México* 1994; 51: 79-84.
23. King A, Levey A. Dietary and Renal Function. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1723-1737.
24. Tolins J, Raji L. Angiotensin converting enzyme inhibitors and progression of

chronic renal failure. *Kidney Int* 1990;38 Suppl 30: S118-S122.

25. Seikaly MG, Arant Jr B. Hypertension. En Barakat Amin Y (Ed). *Renal Disease in Children. Clinical Evaluation and Diagnosis*. Ed. Springer-Verlag, New York, USA. 1990, p 310-11.

26. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS y cols: Analysis of nitrate, nitrite, and [<sup>15</sup>N] Nitrate in biological fluids. *Anal Biochem* 1982; 126: 131-138.

27. Garcia GE, Hammond TC, Wead LM, Mendonca MM, Brown MR y cols Effect of angiotensin II on the renal response to aminoacid in rats. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 115-123.

28. Bartholomew B. A rapid method for assay of nitrate in urine using the nitrate reductase enzyme of escherichia coli. *Food Chem Toxicol* 1984; 22: 541-543.

29. Pitts R: The effects of infusing glycine and of varying the dietary protein on renal hemodynamics in the dog. *Am J Physiol* 1944; 142: 355-65.

30. Thomas D, Coles G Williams J. What does the renal reserve mean? *Kidney Int* 1994; 45: 411-16.

31. Lewis E, Hunsicker L, Bain R, Rohde R. for the collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *New England J Med* 1993; 329: 1456-62.

32. Mathiensen E, Hommel E, Giese, Parving H. Efficacy of captopril in postponing nephropathy in normotensive insulin dependent diabetic patients with



ESTA TESIS NO TIENE  
VALOR DE LA BIBLIOTECA

microalbuminuria. *British Med J* 1991; 303:81-87.

33. Keane W, Anderson Sh, Aurell M, Zeeuw D, Narins R y cols. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Progressive Renal Insufficiency. *Ann Int Med* 1989; 111: 503-16.

34. Westlin W, Mullane K: Does Captopril attenuate reperfusion induced myocardial dysfunction by scavenging free radicals ? *Circulation*. 1988. 77 (Suppl I): 130-139.

35. Slomowitz L, Hirschberg R, Kopple J. Captopril augments the renal response to an amino acid infusion in diabetic adults. *Am J Physiol*. 1988;255: F755-F762.

36. Eisenhauer T, Jungmann E, Warneboldt D, Ansorge G, Scherberich J, y cols. Behavior of the renal functional reserve in type I diabetic patients. *Klin-Wochenschr*. 1990; 68: 750-7.

37. Tilton R, Chang K, Hasan KS, Smith S, Petrash J, y cols. Prevention of diabetic vascular dysfunction by guanidines: Inhibition of nitric oxide synthase versus advanced glycation end-product-formation. *Diabetes*. 1993; 42: 221-232.

38. Bachmann S, Mundel P. Nitric Oxide in the Kidney : Synthesis, 38. Localization , and Function. *Physiology and Cell Biology Update. Am J Kidney D*. 1994; 24: 112-129.

39. Kwon N, Lee S, Choi C, Kho T, Lee H. Nitric oxide generation from streptozotocin. *FASEB-J*. 1994; 8: 529-33.

40. De Fronzo R, Goldberg M, Agus Z. The effects of glucose and insulin on

- renal electrolyte transport. *J Clin Invest* 1976; 58: 83-90.
41. Gutsche H-U, Peterson L, Levine D. In vivo evidence of impaired solute transport by thick ascending limb in potassium-depleted rats. *J Clin Invest* 1984; 73: 908-916.
  42. Friedberg C, Van Buren M, Bijlsma J, Koomans H. Insulin increases sodium reabsorption in diluting segment in humans: Evidence for indirect mediation through hypokalemia. *Kidney Int* 1991; 40: 251-256.
  43. Braam B, Mitchell K, Koomans H, Navar G. Relevance of Tubuloglomerular Feedback Mechanism in Pathophysiology. *J. Am Soc Nephrol.* 1993; 4:1257-74.
  44. Schnermann J, Weihprecht H, Briggs J. Inhibition of tubuloglomerular feedback during adenosine 1 receptor blockade. *AM J Physiol* 1990; 258: F553-F561.
  45. Welch W, Wilcox C. Potentiation of tubuloglomerular feedback in the rat by thromboxane mimetic: Role of the macula densa. *J Clin Invest.* 1992; 89: 1857-1865.
  46. Plath D, Roy N. Renin-angiotensin influences on tubuloglomerular feedback activity in the rat. *Kidney Int* 1982;38 (Suppl 12): S-114-S121.
  47. Huang C, Cogan M. Atrial natriuretic factors inhibits maximal tubuloglomerular feedback response. *Am J Physiol* 1987; 252: F 825-F828.
  48. Franco M, Bell P, Navar L. Evaluation of prostaglandins as mediators of tubuloglomerular feedback. *Am J Physiol* 1988; 254: F642-F649.

49. Raji L, Baylis Ch. Glomerular actions of nitric oxide. *Kidney Int* 1995; 48: 20-32.
50. De Nicola L, Blantz R, Gabbai F. Nitric Oxide and Angiotensin II. *J Clin Invest* 1992; 89: 1248-1256.
51. Ashab I, Peer G, Blum M, Wollman Y, Chemihovsky T, y cols. Oral administration of L-arginine and captopril in rats prevents chronic renal failure by nitric oxide production. *Kidney Int* 1995; 47: 1515-21.
52. Rodríguez-Iturbe B, Hu U, Herrera J, Garcia R. Relationship between glomerular filtration rate and renal blood flow at different level of protein-induced hyperfiltration in man. *Clin Sci.* 1988; 74: 11-15.

TABLA 1. DATOS GENERALES

No. Pac.	Edad (años)	Sexo ( F- M )	Tiempo DM ( meses )	HBA1c%
1	13	F	29	14
2	15	M	43	7.1
3	15	M	18	0.4
4	15	M	72	10.2
5	12	M	3	12
6	15	F	36	13
7	10	M	12	4.3
8	15	M	15	10.8
9	15	F	72	11
10	15	M	20	10
11	15	F	84	11
Promedio	14 ± 1.6	4F / 7M	36.1 ± 27.6	10.3 ± 2.6

Fig. 1

### PRUEBA DE RESERVA FUNCIONAL RENAL

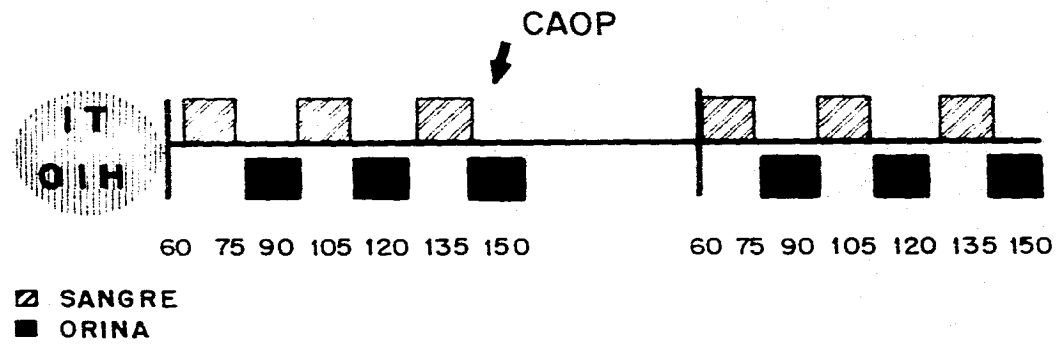
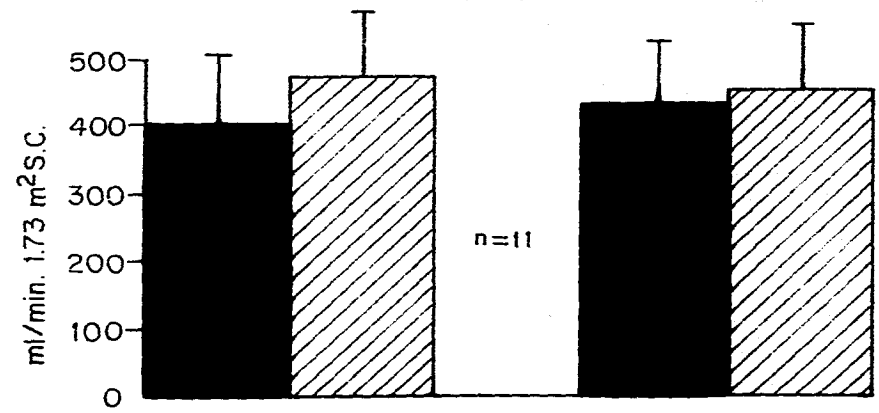


Fig. 2

Modificaciones del FPR con la CAOP y uso de captopril



No hay diferencia significativa entre ninguno de los grupos

media  $\pm$  SEM

Fig. 3

Modificaciones de la filtración glomerular con CAOP  
y uso de captopril

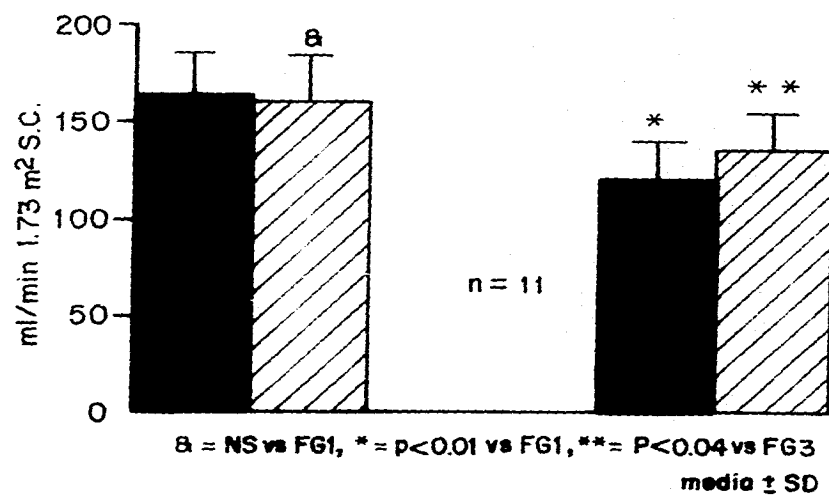


Fig. 4

Modificaciones de los metabolitos de óxido nítrico, con la carga aguda oral de proteínas y uso de captopril

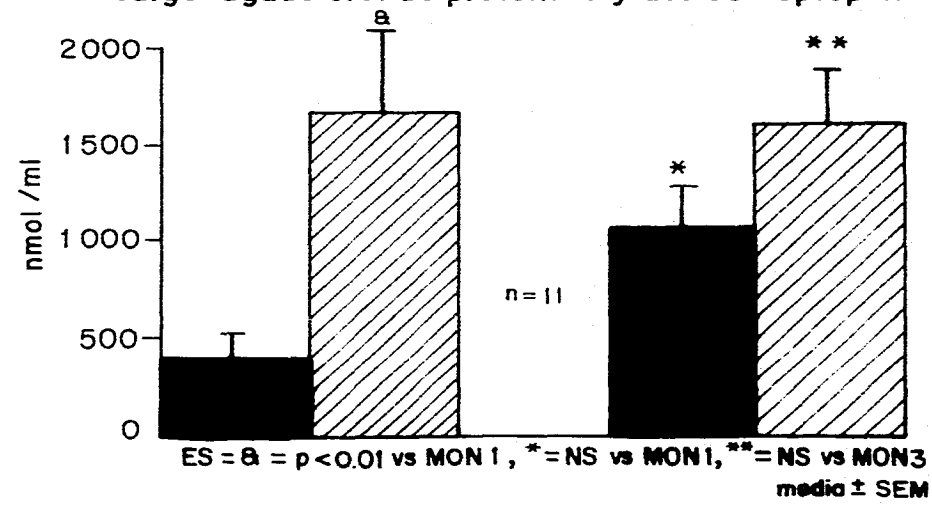
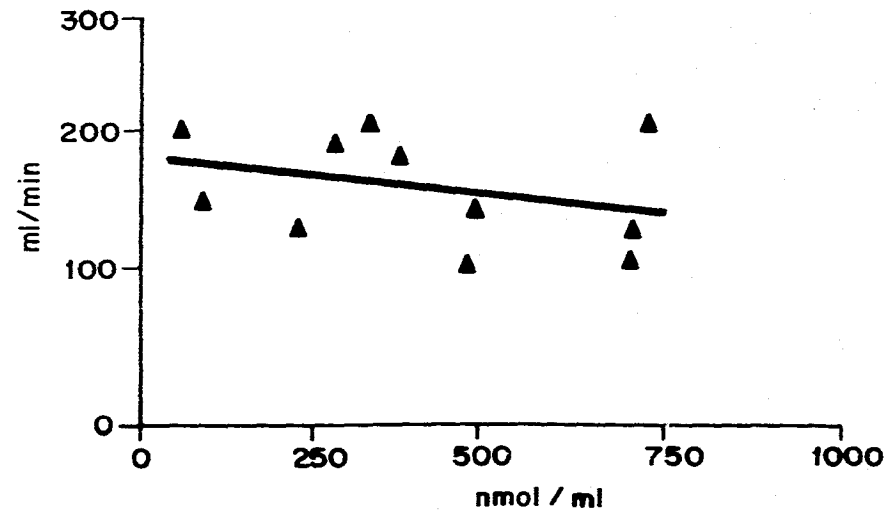




Fig. 5

Filtración glomerular y NO<sub>2</sub> basal de la RFRI.



No hay correlación entre Hfg y NO<sub>2</sub> en la RFRI.

Fig. 6

