



11230
3

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

POSIBLE EFECTO PROTECTOR DEL ALFA-TOCOFEROL EN LA
INSUFICIENCIA RENAL AGUDA INDUCIDA EXPERIMENTALMENTE

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE:
NEFROLOGIA

PRESENTA:
DR. JOSE ALFREDO CRUZ TOLENTINO

TUTOR ACADEMICO:
DR. ALFONSO LUIS GONZALEZ SANCHEZ.

TUTOR METODOLOGICO:
DR. JOSE LUIS REYES SANCHEZ



IMSS

MEXICO, D.F.

OCTUBRE 2002

TESIS CON
TALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

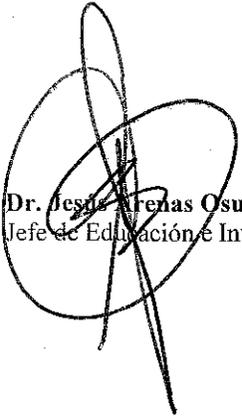


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

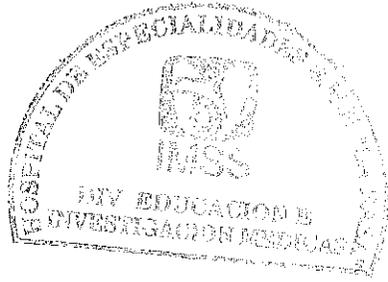
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

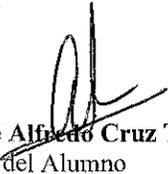
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



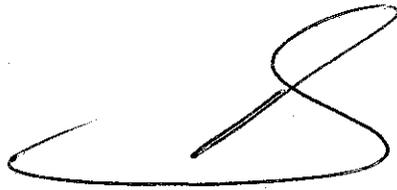
Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de Educación e Investigación médica.



Dr. Alfonso Luis González Sánchez
Medico Jefe de Servicio y Titular del curso de postgrado en Nefrología



Dr. José Alfredo Cruz Tolentino
Nombre del Alumno



Número definitivo del protocolo

2002-690-0160



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

AGRADECIMIENTOS:

Al Dr. Alfonso Luis González Sánchez por ser mi maestro.

Al Dr. José Luis Reyes Sánchez por su apoyo y paciencia en esta tesis.

Al Químico: Ma. Laura Ramírez Bricceño por su apoyo en esta tesis.

A mis padres, a Cristy mi esposa por su apoyo incondicional.

CONTENIDO

Página

Resumen.....	5
Abstract.....	6
Antecedentes	7
Objetivo.....	10
Material y Métodos	11
Resultados	12
Discusión.....	16
Conclusión.....	17
Bibliografía.....	18
Anexos.....	20

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN

Título: POSIBLE EFECTOR PROTECTOR DEL ALFA-TOCOFEROL EN LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA INDUCIDA EXPERIMENTALMENTE.

Objetivo:

Evaluar el posible papel protector de la vitamina E (alfa-tocoferol) en la insuficiencia renal aguda inducida experimentalmente.

Material y Métodos: El estudio se realizó en el servicio de nefrología del HE CMN "LA RAZA" se utilizaron ratas adultas hembras Wistar, con peso de 200-250g, estudiadas por un periodo total de 19 días; induciéndose insuficiencia renal aguda (IRA) con dicromato de potasio subcutáneo, en dosis única y pretratadas por 5 días con vitamina E vs. vehículo; formándose dos grupos experimentales: A) IRA + Vitamina E y B) IRA + Vehículo (aceite de cacahuete), con determinación sérica y urinaria de creatinina, Na⁺ y K⁺, depuración de creatinina, FeK, FeNa, depuración de agua libre y depuración osmolar en los días 0, 1, 3, 5, 7, 10 y 14.

Resultados: La administración de dicromato de potasio induce Insuficiencia renal aguda en animales que recibieron este compuesto. Se observaron efectos benéficos con la administración de vitamina E sobre la creatinina sérica, en la FeNa, sobre la depuración de sodio, potasio y depuración osmolar. No hubo diferencias entre los dos grupos en depuración de creatinina y depuración de agua libre.

Conclusiones: El pretratamiento con vitamina E aminora las alteraciones funcionales inducidas por la administración de dicromato de potasio en ratas hembras Wistar.

PALABRAS CLAVE:

Insuficiencia renal aguda, vitamina E, alfa-tocoferol

ABSTRAC

Title: ON THE POSSIBLE PROTECTIVE ROLE OF VITAMIN E ON A MODEL OF ACUTE RENAL FAILURE IN RATS.

Objective: The aim of this study was to evaluate to protective effect of administration of vitamin E in an experimental model of acute renal failure induced by potassium dichromate in Wistar female rats

Material and Methods: This study was performed in Wistar female adult rats, 200 to 250 g BW, in which acute renal failure (ARF) was induced by subcutaneous administration of potassium dichromate (15mg/kg body weight, single dose). Animals were allotted in two groups: A) ARF + vitamin E; B) ARF + vehicle (peanut oil). Animals were treated for 19 days. After 5 days of pretreatment, either with vitamin E or vehicle, potassium dichromate was administered. Creatinine, sodium, potassium and free-water clearances were performed on days 0, 1, 3, 7, 10 y 14.

Results: Administration of potassium dichromate induced acute renal failure in the animals that received this compound plus vehicle. Beneficial effects of the simultaneous administration of vitamin E were observed on serum creatinine, fractional sodium excretion, on sodium, potassium and osmolar clearances. There were not differences between these two groups in creatinine and free-water clearances.

Conclusions: Pretreatment with vitamin E ameliorated the renal functional alterations induced by the administration of potassium dichromate in female Wistar rats.

Key word: Acute renal failure, vitamin E, nephrotoxicity, alphotocopherol.

TESIS CON
TALLA DE ORIGEN

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS:

La Insuficiencia Renal Aguda (IRA) es un síndrome caracterizado por una disminución en la velocidad de filtración glomerular y por retención de los productos nitrogenados de degradación y de la creatinina ¹ y es resultado de diversos trastornos (toxemia gravídica, choque posquirúrgico, nefrotoxicidad de xenobióticos, etc.).

La IRA tiene una presentación común en pacientes hospitalizados ocurriendo con una frecuencia aproximada del 5% y en unidades de cuidados intensivos más de 30% , aunque las causas pueden ser múltiples y en muchos casos es multifactorial. Las causas prerrenales comprenden hasta un 60%, y en un 35-40% las causas son intra renales y en menor porcentaje se presentan las postrenales. La tasa de mortalidad de pacientes hospitalizados con IRA se establece en un rango del 40-50% siendo más alta en aquellos pacientes con presentación oligúrica (gasto urinario <400mL/d) o que requieren terapia sustitutiva de la función renal con alguna forma de diálisis. La población de sujetos con esta patología es muy heterogénea e incluye desde los que presentan predominantemente IRA prerrenal, hasta los que presentan necrosis tubular aguda². Las modalidades terapéuticas disponibles para tratar la IRA comprenden diálisis peritoneal y hemodiálisis principalmente y presentan mortalidad alta a pesar de mejoría en el tratamiento, por lo que se han intentado nuevas terapias en el manejo de IRA.

La lesión oxidante se ha implicado como un efector importante de lesión celular. Las especies reactivas de oxígeno (ROS) tienen múltiples efectos deletéreos sobre las células incluyendo la peroxidación lipídica, oxidación de proteínas celulares y daño al DNA, y esto pueden resultar en pérdida de la integridad de la membrana plasmática y mitocondrial, alteración en función proteica e inhibición de la proliferación y reparación

celular¹, por lo que la actividad antioxidante de la vitamina E, ha persuadido a investigadores para estudiar su capacidad para prevenir enfermedades renales agudas y crónicas, sobre todo aquellas que tienen un estrés oxidativo alto³, se ha documentado que la deficiencia de vitaminas (Ej. Vitamina A) induce daño renal en riñones de ratas intactas⁴ y en el periodo embrionario daño irreversible, con complicaciones como la disgenesia renal. Un factor importante en el daño renal es la liberación de radicales libres como el ion súperoxido, por lo que se ha propuesto eliminar estos oxidantes celulares mediante terapia con antioxidantes como es la vitamina E.

Estudios con suplementación de vitamina E han demostrado que este fármaco reduce la lesión renal pero no la hipertensión⁵, y se ha intentado probar su beneficio en glomerulosclerosis focal⁶, en uropatía obstructiva⁷, en la nefrotoxicidad por adriamicina⁸, en lesión por reperusión⁹, en nefropatía membranosa¹⁰, otros estudios han medido la nefrotoxicidad inducida por metales, basados en la proteinuria y en la concentración renal del metal estudiado, en ratas pretratadas con LLU-alfa un metabolito de gamma tocoferol, en comparación con alfa y gama tocoferol, en animales intoxicados con dicromato de sodio o sulfato de talio, observando que el pretratamiento con alfa-LLU protege en mayor grado contra la nefrotoxicidad, pero no tiene influencia sobre la concentración del metal en tejido renal¹¹. Se ha utilizado también en la nefrotoxicidad inducida por gentamicina manejadas con vitamina E y/o probucol, observándose un papel protector contra la nefrotoxicidad por gentamicina¹²; y sólo existe un antecedente de manejo con vitamina E en insuficiencia renal aguda para aminorar la lesión renal¹³.

La enfermedad renal es frecuentemente citada como uno de los efectos adversos del cromo y todavía el daño renal crónico debido a exposición ocupacional o del medio ambiente no ha sido reportada¹⁴. La exposición aguda y masiva de cromo causa insuficiencia renal aguda (IRA), clínicamente manifestada como una reducción en el flujo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

urinario, si el paciente sobrevive algunas horas y posteriormente una fase poliúrica y subsecuentemente restablecimiento de la función renal en 3 semanas aproximadamente, y la administración y/o exposición crónica de cromo se manifiesta por proteinuria y evoluciona a daño renal irreversible. Dependiendo de la ruta de exposición predominara la sintomatología (Ejem. pulmonar, gastrointestinal)¹⁵. El dicromato de potasio administrado parenteralmente reproduce NTA en animales ¹⁶, y este modelo experimental ha permitido un análisis detallado de la patofisiología de NTA nefrotóxica. EL dicromato de potasio produce necrosis en la porción contorneada del tubulo proximal, la necrosis celular es precedida por alteración de la actividad enzimática y enzimuria ^{17,18}. La restauración de la función renal puede ser incompleta, conduciendo a nefritis intersticial crónica en este modelo experimental ¹⁹.

OBJETIVO:

Determinar el efecto de la vitamina E en la evolución de la Insuficiencia Renal Aguda inducida experimentalmente con una dosis de dicromato de potasio.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Es un estudio experimental, que se desarrolló en el Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional "LA RAZA".

Para el estudio se utilizaron ratas adultas, hembras, Wistar, con un rango de peso de 180 a 220g.

Criterio de inclusión: ratas adultas, hembras Wistar con un peso de 180-220gr.

Criterios de exclusión: Fallecimiento de ratas durante el periodo de estudio.

Dos series de ratas se estudiaron induciéndoles IRA mediante la administración de dicromato de potasio, vía subcutánea en dosis única, a 15mg/Kg de peso corporal^{16, 19} considerándose éste como el día cero, y tratadas por 5 días previos al día cero con el vehículo o Vitamina E y un seguimiento posterior de 14 días. Periodo total de estudio de 19 días. Cada serie consta de 36 ratas.

En la serie 1: inducción de IRA más administración de vehículo (aceite de cacahuete)

La serie 2: IRA + vitamina E. Se administró la vitamina E (alfa-tocoferol) por vía oral durante cinco días previos a la inducción de IRA y durante todo el tiempo de estudio (dosis de 25mg/Kg.). En los días cero, uno, tres, siete, diez y catorce las ratas se colocaron en cajas metabólicas por 24hr para recolección de orina; con acceso libre al agua y sin administración de alimento, manteniendo la administración de vitamina E. Se sacrificaron en grupos de seis (en los días establecidos) mediante la administración de pentobarbital vía intraperitoneal para posterior toma de muestras sericas.

Se medirán creatinina (cr), Na⁺, K⁺ en suero y en orina

Determinación de Fracción excretada de sodio (FeNA): (Dep. Na⁺/Dep. de cr x 100),

Fracción excretada de K⁺ : (Dep. de k⁺/Dep. cr x 100),

Depuración . de creatinina: [UrinariaCr]x Vol. urinario/Cr plasmática,

Dep. de Agua Libre: Volumen minuto – Dep. osmolar.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS:

La vitamina E inhibió el aumento en la concentración de creatinina sérica inducida por dicromato de potasio.

La administración de dicromato de potasio indujo un incremento máximo en el nivel de creatinina (Cr) sérica en el día 3 con disminución progresiva y alcanzó un valor similar al basal en el día 14. En el grupo manejado con vitamina-E también se elevó la Cra con un pico máximo en el día 3 en menor proporción que el grupo control, y con una recuperación más rápida al día 7 para posterior restablecimiento al valor inicial en el día 14 . sugiriendo el beneficio de la vitamina E en este modelo experimental (Figura 1)

La vitamina E favoreció la recuperación en la depuración de creatinina (Ccr) secundaria a dicromato de potasio.

La administración de dicromato de potasio disminuyó la Ccr alcanzando nivel máximo en el día 3 con recuperación posterior hasta en el día 14 y discretamente por debajo del valor basal. La administración de vitamina E no mejoró significativamente, el descenso presentado en el día 3, pero indujo una recuperación total en la Ccr en el día 14 (Figura 2)

La vitamina E evita la alteración en la depuración de sodio, inducida por el dicromato de potasio

La administración de dicromato de potasio indujo un aumento en la depuración de sodio (CNa), como era de esperarse en este modelo de IRA y de manera similar a lo que sucede en los humanos que presentan esta patología. En los animales que recibieron

pretratamiento con vitamina E no se observo el aumento en CNa, lo cual sugiere que este medicamento tiene un efecto protector contra la nefrotoxicidad inducida por el dicromato (Figura 3).

La vitamina E disminuyo el incremento en la FeNa, secundario a la administración de dicromato.

EL aumento en la FeNa, en ausencia de diuréticos, es un indicador de falla renal. Como era de esperarse, la administración de dicromato de potasio aumento la FeNa, con efecto máximo en el día 3, presentándose una disminución posterior, paulatina hasta un valor similar en el día 14. En el grupo que recibió la vitamina E el aumento en la FeNa fue gradual con un pico máximo en el día 7 con disminución posterior alcanzando un valor similar inicial al del día 14 (Figura 4)

La vitamina E evito el incremento en la depuración de potasio, secundario a la administración de dicromato

La administración de dicromato aumento la depuración de potasio, con un efecto máximo en el día 3 A partir de ese día hubo disminución paulatina en este parámetro y en el día 14 se encontró en valores semejantes al día cero (previos a la administración del dicromato). De manera semejante a lo observado en la depuración de sodio, el pretratamiento con vitamina E evito la alteración en la excreción de potasio, confirmando el efecto benéfico de la vitamina E en las alteraciones del manejo tubular de este cation (Fig. 5).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La Vitamina E retarda y disminuye la alteración en la fracción de excreción de potasio (FeK) inducida por el dicromato de potasio.

La administración de dicromato de potasio aumenta la FeK alcanzando un pico máximo en el día 3 con restablecimiento gradual posterior, normalizándose en el día 14. La vitamina E incrementa la FeK gradualmente, con un pico máximo menor al grupo control, en el día 7 y normalizándose en el día catorce (Figura 6).

La vitamina E no modifica las concentraciones séricas de sodio ni de potasio en la IRA inducida por dicromato de potasio.

La administración de dicromato de potasio mantiene estable la concentración sérica de sodio (Figura 7) y potasio (Figura 8), durante todo el periodo de estudio. La vitamina E no modifica por sí misma las concentraciones de estos iones en el suero.

La Vitamina E reduce el grado de poliuria inducida por dicromato de potasio.

La administración de dicromato de potasio induce poliuria con un pico máximo en el día 3 con reducción posterior y restablecimiento el día 14. la vitamina E reduce el grado de poliuria manteniéndose estable durante el periodo de estudio (Figura 9)

La vitamina E mejora la alteración en la osmolaridad urinaria inducida por dicromato de potasio.

La administración de dicromato de potasio induce un aumento en la osmolaridad urinaria en el día 3 manteniéndose elevada hasta el día 7 y restablecimiento al valor basal en el día 14. La vitamina E evita el cambio en osmolaridad urinaria presente en el día 1

con restablecimiento de este parámetro en el día 3 por arriba del valor inicial manteniéndose este cambio durante todo el estudio (Figura 10).

La vitamina E no modificó significativamente la alteración en la depuración de agua libre inducida por el dicromato de potasio.

En la IRA inducida por el dicromato de potasio, se observó tendencia a que la depuración de agua libre fuera menos negativa, sugiriendo alteración en la capacidad renal para concentración. La vitamina no modificó significativamente esta tendencia (Figura 11)

DISCUSION:

Se ha descrito el uso de vitamina E en diversas patologías renales, que incluyen gloméruloesclerosis focal ⁶ y en la nefropatía membranosa idiopática ¹⁰. Otros usos terapéuticos son relacionados con su capacidad antioxidante.⁹ Encontramos que el pretratamiento con vitamina E disminuye la severidad del daño renal inducido por el dicromato de potasio por vía subcutánea. El efecto protector fue evidente sobre todo en la alteración en creatinina sérica, en la depuración de sodio, en la excreción fraccional de sodio, en la depuración de potasio y en la excreción fraccional de potasio. En el flujo urinario el pretratamiento con vitamina E evitó la fase de poliuria, presente sobre todo en el tercer día. Este efecto protector de la vitamina E en un modelo de IRA inducido por cromato no ha sido reportado

No se observaron diferencias atribuibles a la administración de vitamina E en la depuración de creatinina, ni en la depuración de agua libre, lo cual sugiere. Que el efecto protector de esta vitamina tiene efecto selectivo sobre algunas funciones renales y no en otras.

No se estudió la capacidad antioxidante de esta vitamina en relación al curso temporal y a la severidad de las alteraciones funcionales, por lo que no puede sugerirse que el efecto protector éste relacionado únicamente con sus propiedades antioxidantes.

Será necesario ampliar la información obtenida en esta tesis, con el propósito de conocer si el tratamiento con vitamina E disminuye el riesgo de nefrotoxicidad en individuos expuestos laboralmente a este metal. Sin embargo es posible que este tratamiento sea útil en esos individuos.

Con relación a la utilidad de la vitamina E en la insuficiencia renal humana, serán necesarios estudios dirigidos n ese sentido para sustentar esta proposición



CONCLUSIÓN:

El pretratamiento con vitamina E aminora las alteraciones funcionales inducidas por la nefrotoxicidad del dicromato de potasio en este modelo experimental, pero se requieren de estudios complementarios para determinar su uso en humanos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFÍA:

1. Brady H. Acute Renal Failure. THE KIDNEY sixth Edition 2000.28,1201-1262.
2. Venkatesan J. Consideraciones sobre diálisis en el paciente en insuficiencia renal aguda. Diálisis segunda Edición 2001. 25, 416-426.
3. Brigelius-flohé R. Vitamin E. FASEB J.1999.13, 1145-1155
4. Nath KA, Salahudeen Ak. Induction of renal growth and injury in the intact rat kidney by dietary deficiency of antioxidants. J Clin Invest 1990.86: 1179-1192.
5. Attia D. Vitamin E alleviates renal injury, but not hypertension, during chronic nitric oxide synthase Inhibition in rats. J Am Soc Nephrol 2001.12:2585-2593.
6. Washio M. Alpha tocopherol improves focal glomerulosclerosis in rats with adriamycin-induced progressive renal failure. Nephron 1994;68:347-352.
7. Saborio P. Alpha-tocopherol modulates lipoprotein cytotoxicity in obstructive nephropathy. Pediatr Nephrol 2000; 14:740-746.
8. Görgun M. Effect of Vitamin E on Adriamycin-induced nephrotoxicity at the ultrastructural level in guinea pigs. Nephron 1999; 82:155-163.
9. Demirbas A. et al. Effect of alpha-tocopherol on the prevention of reperfusion injury caused by free oxygen radicals in the canine kidney autotransplantation model. Transplantation proceedings.1993; 25(3), 2274.
10. Braun Norbert, et al. Antioxidative E treatment retards progression of idiopathic membranous nephropathy. Nephron 2000; 86:208-209.
11. Appenroth D. Karge E. et al. LLU-alpha, an endogenous metabolite of gamma-tocopherol, is more effective against metal nephrotoxicity in rats than gamma-tocopherol. Toxicology Letters. 2001. 122(3): 255-65.

12. Abdel-Naim AB., Abdel Wahab MH, Attia FF. Protective effects of vitamin E and probucol against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Pharmacological Research*.1999. 40(2):183-187.
13. Fryer MJ. Treatment of acute renal failure with antioxidant vitamin E *Renal Failure*. 1999. 21(2): 231-3. 21(2): 231-3.
14. Agency for Toxic Substances and Disease registry. Toxicological Profile for Chromium. ATSDR/TP-88/10. U.S. Department of Health and Human Services. Public health Service. Atlanta, GA. July. 1989.
15. Wedeen R P., Qian L. Chromium-Induced Kidney Disease. *Environ Health Perspect* 1991. 92:71-74.
16. Biber T.U., Mylle M, Bains A.D., Gottschalk C.W., Oliver J.R., and Mac Dowell M. A Study by micropuncture and microdissection of acute renal damage in rats. *Am J Med* 1968.44:664-704.
17. Baines A.W. Cell renewal following dichromate induced renal tubular necrosis. *Am J Pathol*. 1965.47:851-876.
18. Kirschbaum B.B., Sprinkel P.M. and Oken D.E. Proximal tubule and brush border alterations during the course of chromate nephropathy. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1981.58:19-30.
19. Kramp R.A., Mac Dowell M., Gottschalk C.W., and Oliver J.R., A study by microdissection and micropuncture of the structure and the function of the kidneys and the nephrons of rats with chronic renal damage. *Kidney Int* 1974.5:147-176.

ANEXOS:

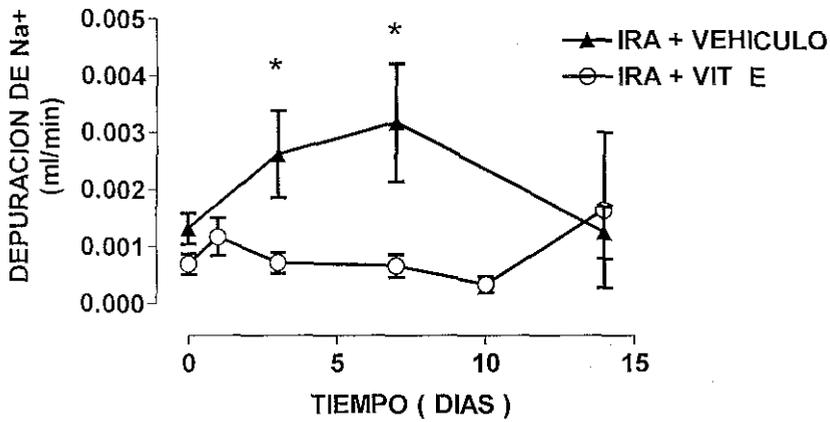


Figura 1. La vitamina E inhibió el aumento en la concentración de creatinina sérica inducida por dicromato de potasio. La administración de dicromato de potasio indujo un incremento máximo en el nivel de creatinina sérica en el día 3 con disminución progresiva y alcanzó un valor similar al basal en el día 14 (Triangulo oscuros). En el grupo manejado con vitamina E también se levo la Cr con un pico máximo en el día 3 en menor proporción que el grupo control (círculos vacíos) (* p < 0.0001 día 3 y 7 vs. control)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

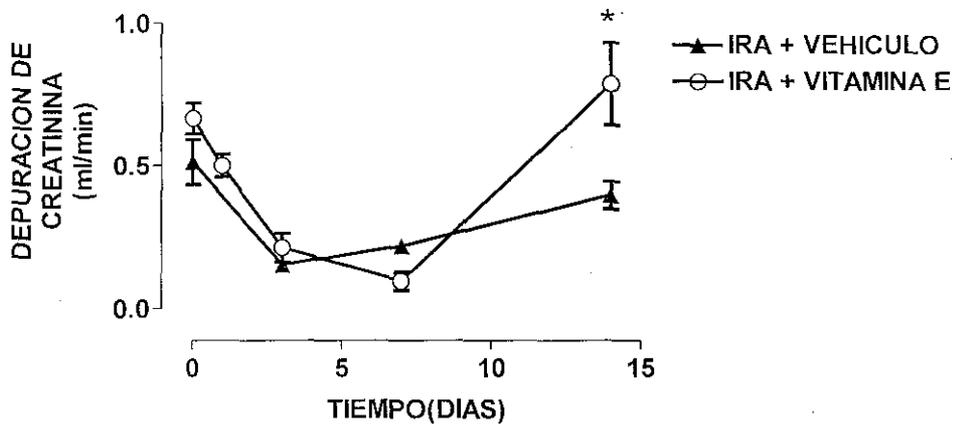


Figura 2. La vitamina E favoreció la recuperación en la depuración de creatinina (Ccr) secundaria a dicromato de potasio. La administración de dicromato de potasio disminuyó la Ccr alcanzando un efecto máximo al día 3 con recuperación posterior (triángulo oscuros). La vitamina E no mejoró significativamente este descenso (círculos vacíos), pero indujo una recuperación total al día 14 (* $p < 0.05$ vs. control)

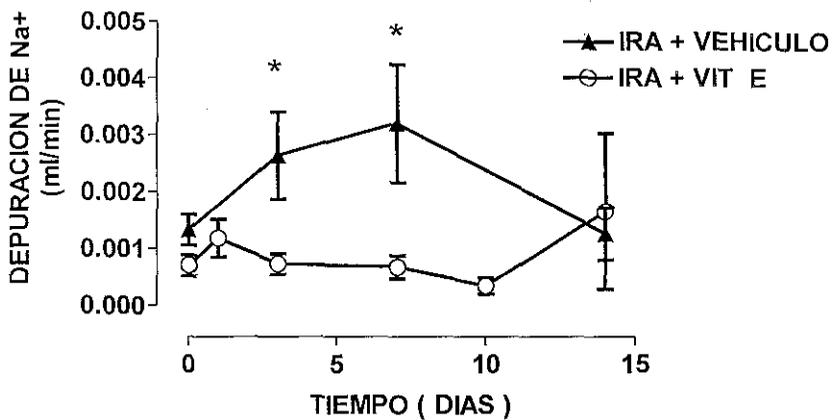


Figura 3. La vitamina E evita la alteración en la depuración de sodio, inducida por el dicromato de potasio. La administración de dicromato de potasio induce un aumento en la depuración de sodio (Triangulo obscuros). En el grupo que recibió vitamina E no se observa este efecto (círculos vacíos) (* Día 3 y 7 con una $p < 0.05$ vs. control)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

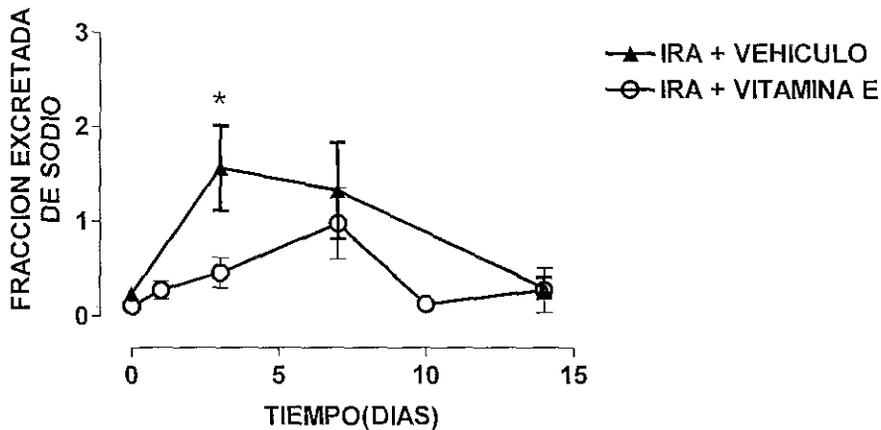


Figura 4. La vitamina E disminuyo el incremento en la FeNa, secundario a la administración de dicromato. La administración de dicromato de potasio aumento la FeNa, con efecto máximo en el día 3, presentándose una disminución posterior, paulatina hasta un valor similar en el día 14 (triángulos oscuros). En el grupo que recibió la vitamina E el aumento en la FeNa fue gradual con un pico máximo en el día 7 con disminución posterior (círculos vacíos)(* $p < 0.05$ en el día vs. control)

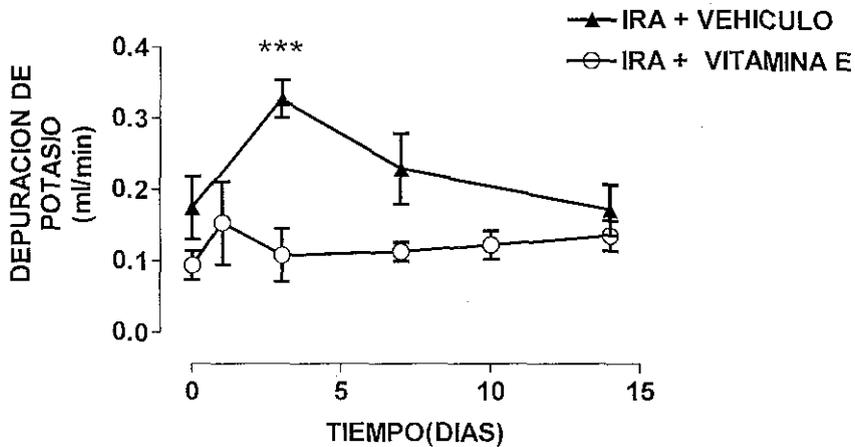


Figura 5. la vitamina E evito el incremento en la depuración de potasio, secundario a la administración de dicromato. El dicromato de potasio aumento la depuración de K con un efecto máximo en el día 3 con disminución paulatina (triángulos oscuros). La vitamina E evitó la alteración en la excreción de potasio (círculos vacíos) (***) $p < 0.001$ en el día 3 vs. valor control)

TESIS CON
PALLA DE ORIGEN

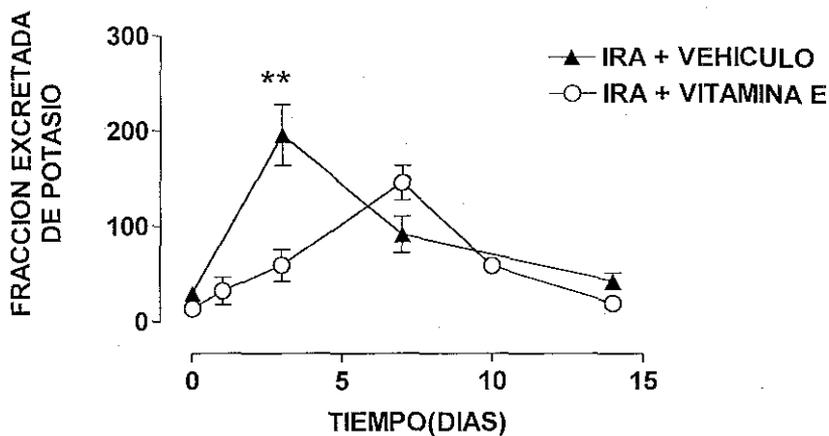


Figura 6. La Vitamina E retarda y disminuye la alteración en la fracción de excreción de potasio (FeK) inducida por el dicromato de potasio. La administración de dicromato de potasio aumenta la FeK alcanzando un pico máximo en el día 3 con restablecimiento gradual posterior, normalizándose en el día 14 (triángulos oscuros). La vitamina E incrementa la FeK gradualmente, con un pico máximo menor al grupo control, en el día 7 y normalizándose en el día catorce (círculos vacíos) (**p < 0.005 en el día 3 vs. control)

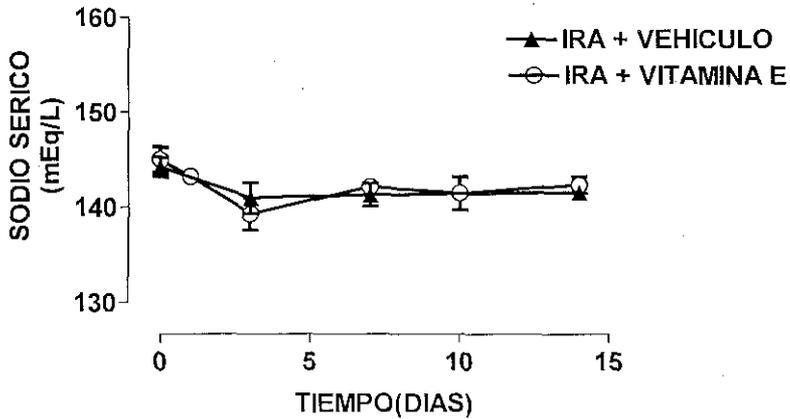


Figura 7. La vitamina E no modifica las concentraciones séricas de sodio en la IRA inducida por dicromato de potasio. La administración de dicromato de potasio mantiene estable la concentración sérica de sodio, durante todo el periodo de estudio (triángulos oscuros). La vitamina E no modifica por sí misma las concentraciones de estos iones en el suero (círculos vacíos).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

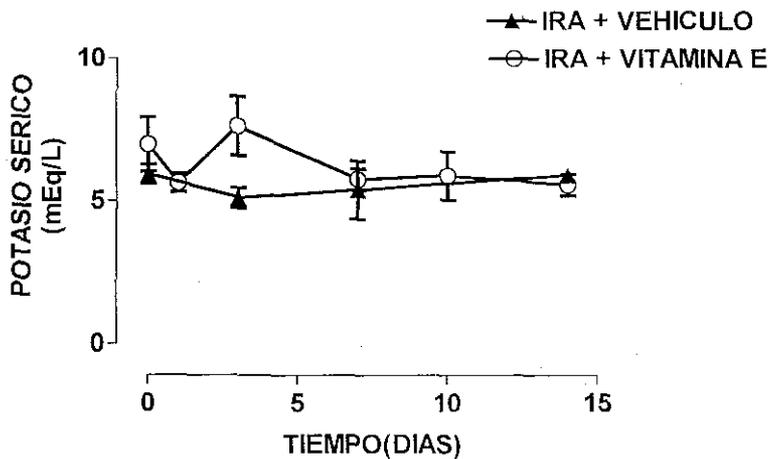


Figura 8. La vitamina E no modifica las concentraciones séricas de potasio en la IRA inducida por dicromato de potasio. La administración de dicromato de potasio mantiene estable la concentración sérica de potasio durante todo el periodo de estudio. La vitamina E no modifica por si misma las concentraciones de este ion en el suero.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

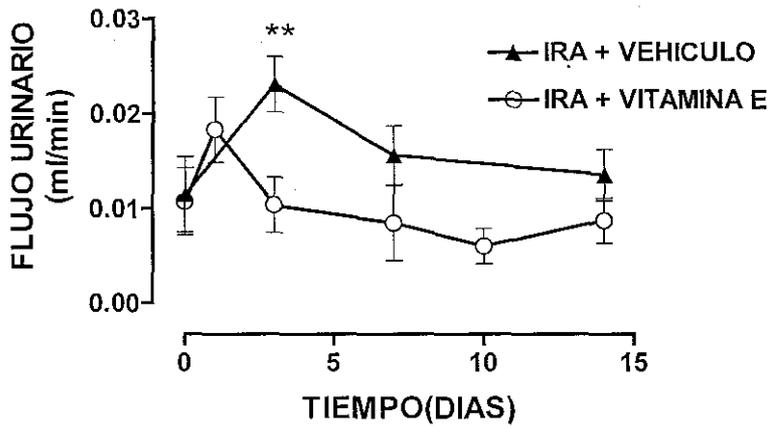


Figura 9. La Vitamina E reduce el grado de poliuria inducida por dicromato de potasio. La administración de dicromato de potasio induce poliuria con un pico máximo en el día 3 con reducción posterior y restablecimiento el día 14.(triángulos oscuros). La vitamina E reduce el grado de poliuria manteniéndose estable durante el periodo de estudio (Círculos vacíos) ($p < 0.001$ en el día 3 vs. control)

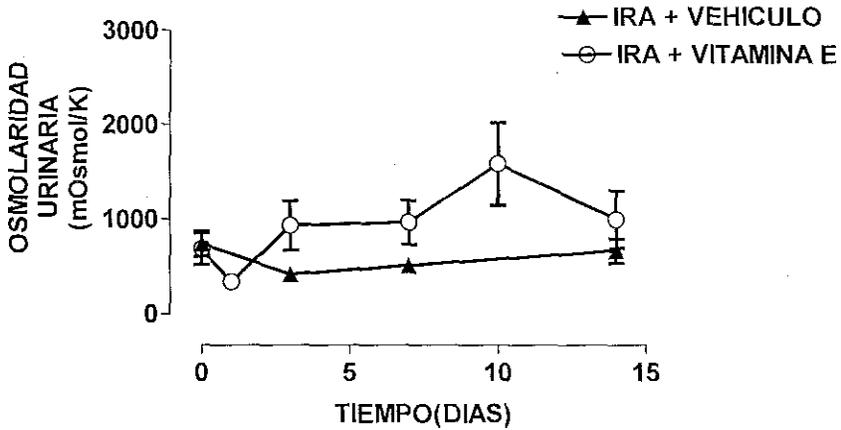


Figura 10. La vitamina E mejora la alteración en la osmolaridad urinaria inducida por dicromato de potasio. La administración de dicromato de potasio induce un aumento en la osmolaridad urinaria en el día 3 manteniéndose elevada hasta el día 7 y restablecimiento al valor basal en el día 14 (Triángulos oscuros) .La vitamina E evita el cambio en osmolaridad urinaria presente en el día 1 con restablecimiento de este parámetro en el día 3 por arriba del valor inicial manteniendo este cambio durante todo el estudio(círculos vacíos)..

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

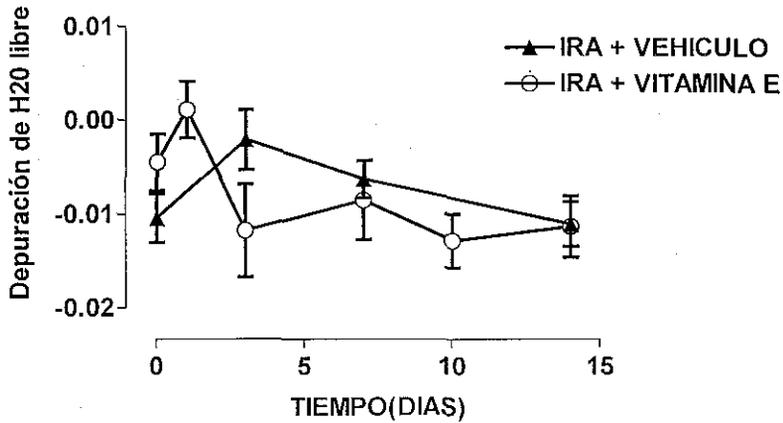


Figura 11. La vitamina E no modificó significativamente la alteración en la depuración de agua libre inducida por el dicromato de potasio. En la IRA inducida por el dicromato de potasio, se observó tendencia a que la depuración de agua libre fuera menos negativa, (Triángulos oscuros). La vitamina no modificó significativamente esta tendencia (Círculos vacíos)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN