

17.703

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
SECRETARÍA GENERAL

Queda registrado el Tesis Doctoral
n.º 216 número 67 del libro
de tesis, admitido el 27 SET. 1990
Sevilla,

El Jefe del Negociado de Tesis,

Paula Laflite



**UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE MEDICINA**

TD
S/69

**VALORACION DE LA FUNCION RENAL
EN NIÑOS,
TRAS SOBRECARGA DE PROTEINAS**

X



Trabajo presentado para optar al grado de
Doctor en Medicina y Cirugía

ANA MARIA SANCHEZ MORENO

Sevilla 1990

FACULTAD DE MEDICINA
EDRA DE PEDIATRIA Y PUERICULTURA
Prof. Dr. JOSE GONZALEZ HACHERO

41009 - SEVILLA

HOSPITAL UNIVERSITARIO
«VIRGEN MACARENA»
AVDA. DR. FEDRIANI S/N
TELEF. 37 84 00. EXT. 1364

JOSE GONZALEZ HACHERO, CATEDRATICO DE PEDIATRIA Y PUERICULTURA
DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA Y JUAN
JOSE MARTIN GOVANTES, PROFESOR ASOCIADO DE PEDIATRIA DEL HOSPI-
TAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCIO.

C E R T I F I C A N:

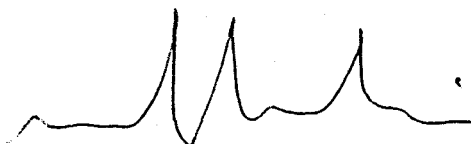
Qué D^a ANA M^a SANCHEZ MORENO, ha realizado bajo nuestra
dirección el trabajo titulado "VALORACION DE LA FUNCION
RENAL EN NIÑOS TRAS SOBRECARGA DE PROTEINAS", por el que
opta al grado de Doctor.

Y para que conste donde convenga firmo el presente en Se-
villa a treinta de Julio de mil novecientos noventa.

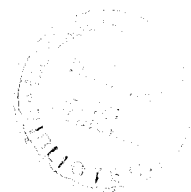
D I R E C T O R E S



Fdo: Prof. J. Gonzalez Hachero



Fdo: J.J. Martín Govantes





UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE MEDICINA
41009 - SEVILLA

DEPARTAMENTO DE
FARMACOLOGIA Y TERAPEUTICA
TELEF. (954) 37 05 78 *
INT. 1417

SR. PRESIDENTE DE LA COMISION DE DOCTORADO DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA.

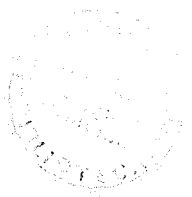
Muy. Sr. mio:

JOSE SERRANO MOLINA, Director del Departamento de Farmacología
Pediatria y Radiología, AUTORIZO que el trabajo realizado por
D^a ANA MARIA SANCHEZ MORENO, titulado "VALORACION DE LA FUNCION
RENAL EN NIÑOS CON SOBRECARGA DE PROTEINAS", dirigido por el
Prof. José González Hachero, Catedrático de Pediatria y Pueri-
cultura y D. Juan José Martín Govantes Profesor Asociado de Pe-
diatria del Hospital Universitario Infantil Virgen del Rocio,
sea presentado como Tesis Doctoral.

Reciba un afectuoso saludo

Sevilla 30 de Julio de 1990

Fdo: Prof. J. Serrano Molina
Director del Departamento



A Jose y a Beatriz.

A mi madre.

Al recuerdo de mi padre.

AGRADECIMIENTOS

Mi primer agradecimiento quiero dirigirlo al Dr. D. Juan José Martín Govantes, director e impulsor de este trabajo, por su entusiasmo y por introducirme en el campo de la informática, que tan útil me ha resultado para la realización de este trabajo.

Al Profesor D. José Gonzalez Hachero por su acogida, sus consejos y sobre todo por el trato cordial con que me distinguió en todo momento.

Al Dr. D. José Molina Miró, por su inestimable colaboración en la realización de las determinaciones bioquímicas.

A mis compañeros de la Unidad de Nefrología Pediátrica el Dr. D. Rafael Bedoya Pérez, y el Dr. D. Antonio Moreno Vega, por su amistad y su ayuda en la realización de los gráficos.

A mi amiga y compañera la Dra. Julia Fijo Lopez-Viota, por compartir conmigo las dificultades que conlleva la realización de una tesis doctoral.

A todo el personal de la Unidad de Nefrología y Pediatría General del H. Infantil Virgen del Rocío, que aceptó gustosamente la sobrecarga de trabajo que este estudio les ocasionó. El cariño que dan a los niños, ha sido fundamental para la colaboración de los mismos y sus familiares.

A mi familia, por su comprensión y su ayuda.

A TODOS. MI AGRADECIMIENTO MAS SINCERO.

INDICE



<u>I. INTRODUCCION</u>	4
A. ASPECTOS MORFOLOGICOS RENALES.....	5
B. ASPECTOS FISIOLOGICOS RENALES.....	12
1. Filtrado glomerular.....	12
2. Determinantes de la ultrafiltración glomerular.....	13
3. Autorregulación del flujo sanguíneo renal y de la filtración glomerular.....	15
4. Reabsorción y secreción tubular.....	17
5. Regulación glomérulo-tubular y hemodi- námica renal.....	21
a) Mecanismos intrínsecos.....	21
b) Retroalimentación túbulo-glomerular Aparato yuxtaglomerular Sistema renina-angiotensina.....	24
c) Otros sistemas hormonales renales.....	30
* Sistema calicreína-cinina.....	30
* Prostaglandinas.....	30
* Hormonas natriuréticas.....	33
C. FISIOPATOLOGIA DE LA INSUFICIENCIA RENAL. HIPOTESIS DE LA NEFRONA INTACTA. HIPERFILTRACION.....	38

D. VARIACIONES DE LA FILTRACION GLOMERULAR (FG).	
1. Variaciones de la FG en animales.....	43
2. Variaciones de la FG en humanos.....	45
E. CONCEPTO DE RESERVA RENAL.....	48
F. MEDIADORES HORMONALES DE LA HIPERFILTRACION.....	50
G. ACLARAMIENTO ENDOGENO DE CREATININA, COMO MEDIDA DE LA TASA DE FG.....	58
<u>II. PLANTEAMIENTO DEL TEMA. OBJETIVOS.....</u>	<u>63</u>
<u>III. MATERIAL Y METODOS.....</u>	<u>66</u>
<u>IV. RESULTADOS.....</u>	<u>86</u>
<u>V. DISCUSION.....</u>	<u>101</u>
<u>VI. CONCLUSIONES.....</u>	<u>125</u>
<u>VII. RESUMEN.....</u>	<u>128</u>
<u>VIII. GRAFICOS.....</u>	<u>132</u>
<u>IX. BIBLIOGRAFIA.....</u>	<u>146</u>

INTRODUCCION

A. ASPECTOS MORFOLOGICOS RENALES.

La unidad estructural y funcional del riñón es la nefrona. Los dos riñones contienen alrededor de 2.400.000 de estas unidades. La nefrona está constituida básicamente por un corpúsculo renal, y un complejo sistema tubular. El corpúsculo renal o corpúsculo de Malpighi, está compuesto por un ovillo capilar, el glomérulo, que está incluido en una dilatación sacular epitelial, de la porción proximal del sistema tubular, denominada cápsula de Bowman (1).

La red capilar glomerular parte de la arteriola aferente y se reagrupa en la arteriola eferente. Cada capilar glomerular está recubierto internamente por un endotelio y externamente por un epitelio especializado, llamado epitelio visceral. Las células epiteliales viscerales conocidas como podocitos, tienen una estructura peculiar y compleja: a partir del cuerpo central de la célula, surgen unas prolongaciones o pedicelos, que cubren la membrana basal glomerular, situada entre endotelio y epitelio visceral, dejando abundantes huecos entre ellos. La cápsula de Bowman está internamente tapizada por un epitelio, el denominado

epitelio parietal, que se continúa con el epitelio visceral de los capilares y con el epitelio tubular (2).

El último tipo de células del corpúsculo renal son las mesangiales, situadas entre las asas capilares. Estas pertenecen al sistema retículo-endotelial. Tienen propiedades contráctiles y fagocíticas y su función, no bien conocida y cada vez más extensa, parece ser la de limpiar el glomérulo de detritus celulares, aunque no pueden descartarse otras funciones como la modificación de la superficie de ultrafiltración (3).

El componente tubular de la nefrona, forma una unidad continua desde la cápsula de Bowman, hasta su orificio distal en el área cribosa de la papila. Pueden distinguirse cuatro segmentos histológica y funcionalmente distintos: túbulo contorneado proximal, asa de Henle, túbulo contorneado distal y túbulos colectores. A su vez en cada uno de estos segmentos se han descrito varios tipos celulares. Cabe destacar en el túbulo proximal, tres partes en base a sus características citológicas: a) segmento S1, con células altas, con interdigitación lateral entre células adyacentes muy compleja, borde en cepillo muy desarrollado, y gran abundancia de mitocondrias. Además la membrana

plasmática de la cara basal de la célula, presenta una gran cantidad de invaginaciones. b) las células del segmento S2, presentan menor complejidad estructural y funcional, y aún menos las del segmento S3. Todas estas células se apoyan sobre una membrana basal similar a la glomerular, y que se continua con ella y con la del asa de Henle. Las células del epitelio tubular proximal, están unidas entre sí por unas estructuras especiales de anclaje, situadas en todo el perímetro de la célula, y que se denominan uniones estrechas; estas separan el espacio intercelular, del tubular. Este espacio es de una gran complejidad en los segmentos S1 y S2 del túbulo proximal y juega un papel muy importante en la reabsorción del fluido. Dispersas en las membranas del espacio intercelular, se encuentran otras estructuras de anclaje más puntuales, los desmosomas. Con respecto a las células del resto de los segmentos tubulares, existen diferencias concernientes a las características estructurales, actividad enzimática y sensibilidad a distintas hormonas. Estas diferencias traducen el papel que juega cada segmento en la formación de orina y que analizaremos más adelante (4,5).

La nefronas pueden clasificarse en superficiales y

yuxtamedulares, según la localización del corpúsculo renal en la cortical. Ambos tipos están constituidos por los mismos elementos, pero se distinguen en su longitud total. Las nefronas corticales son en general más cortas y su asa de Henle no se extiende más allá de la la medular externa. Por el contrario las nefronas yuxtamedulares, cuyos glomérulos se encuentran en la profundidad de la corteza renal, cerca de la medular, tienen asas de Henle más largas que penetran en la profundidad de la médula casi alcanzando la papila (1).

La irrigación renal tiene como objeto, no solamente satisfacer las necesidades metabólicas del riñón, sino también facilitar los intercambios de líquidos y metabolitos entre elementos urinarios y vasculares, asegurando el mantenimiento de volumen y composición electrolítica de los líquidos orgánicos.

Por las ramificaciones sucesivas de la arteria renal (arterias segmentarias, lobares, arcuatas, e interlobulillares), la sangre llega a los glomérulos por las arteriolas aferentes. La disposición de esta arteriola con respecto a las interlobulillares, es distinta para las nefronas corticales, en la que forma ángulo recto, y para las nefronas yuxtamedulares, en las que

son prolongación una de otra. Esta diferente arquitectura parece tener consecuencias en cuanto a la distribución del flujo sanguíneo.

Las arterias eferentes glomerulares, dan lugar a una segunda red de capilares, que se desarrolla alrededor de los túbulos contorneados, constituyendo la red peritubular. La mayor parte de la redcilla peritubular, se encuentra en la corteza renal, a lo largo del túbulo proximal, túbulo distal y túbulo colector. Desde las porciones más profundas de esta redcilla peritubular, se extienden vasos capilares largos y rectos, llamados vasos rectos, hacia abajo en dirección a la médula, localizandose al lado de las partes más inferiores de los segmentos delgados de las asas de Henle yuxtamedulares. Después vuelven, para vaciar en las venas corticales. Esta disposición favorece el reciclaje medular de ciertas sustancias como la urea, permitiendo aumentar la eficacia de procesos de concentración de la orina (5).

El retorno venoso de los plexos subcapsulares y peritubulares, se reúne en venas interlobulillares, que alcanzan las venas arciformes, las cuales siguen un recorrido similar a su contrapartida arterial hasta la vena cava inferior (6).

El aparato yuxtaglomerular, complejo celular que ha sido claramente relacionado con la secreción de renina, se sitúa en la zona del polo vascular de cada glomérulo y está constituido por tres tipos de elementos celulares:

a) células mioepiteliales-yuxtamedulares. Son células del músculo liso de las arteriolas tanto aferente como eferente. Están situadas en las zonas de las arteriolas más próximas al glomérulo. Su citoplasma se caracteriza por su doble diferenciación. Por un lado, muscular lisa al contener algunas miofibrillas, y por otro glandular endocrina, al contener gránulos de secreción, compuestos principalmente de renina inactiva.

b) células del lacis, llamadas también células de Goormaghtigh. Son células mesangiales extraglomerulares situadas en el espacio comprendido entre la arteria aferente, eferente, y el túbulo contorneado distal, que se prolonga en el glomérulo por el mesangio.

c) mácula densa, porción del túbulo contorneado distal, que por medio de su lámina basal, descansa sobre las células mioepitelioides de las arteriolas aferente y eferente y sobre el lacis. Estas células epiteliales del

túbulo contorneado distal son más densas que las otras células tubulares y parecen secretar alguna sustancia hacia las arteriolas, porque el aparato de Golgi, organito secretor intracelular, está dirigido hacia las arteriolas y no hacia la luz del túbulo (1,4).

B. ASPECTOS FISIOLÓGICOS RENALES.

Los riñones excretan los productos terminales del metabolismo y regulan la composición y el volumen de los líquidos corporales. Para ello están altamente vascularizados, recibiendo el 20 % del gasto cardíaco. Están divididos en unidades funcionales llamadas nefronas. En cada nefrona se producen tres funciones básicas: la filtración realizada en el glomérulo y los procesos de reabsorción y secreción, realizadas por los túbulos.

1. Filtrado glomerular.

Es el líquido que se filtra desde el glomérulo hacia la cápsula de Bowman, tras atravesar la membrana glomerular, la cuál es de 100 a 500 veces más permeable que la de cualquier capilar dada su especial estructura. A pesar de su enorme permeabilidad, la membrana glomerular tiene un grado elevado de selectividad para los tamaños de las moléculas que permite pasar. Este proceso está relacionado con las características físico-químicas de dicha membrana, dotada de abundantes radicales aniónicos, debido a la elevada concentración de ácido siálico y aspártico en los glucopéptidos que la



componen. Además tanto las células endoteliales como las epiteliales, están recubiertas por una capa mucosa con fuerte carga eléctrica negativa, causada por radicales carboxilo de ácido siálico. Por lo tanto se produce repulsión electrostática de las proteínas plasmáticas, que también cuentan con cargas eléctricas negativas. De este modo, a pesar de su enorme permeabilidad, la membrana basal glomerular, dispone de un grado elevado de selectividad para las moléculas que permite pasar(7).

El filtrado glomerular contiene escaso número de glóbulos rojos y menos del 0.03 % de proteína, siendo su composición en electrolitos y otros solutos similar a la del plasma.

2. Determinantes de la ultrafiltración glomerular.

La filtración glomerular es el resultado de la acción de distintas fuerzas que actúan a partir de la luz capilar y del espacio urinario, y está sometida a mecanismos de regulación intrínsecos y extrínsecos al riñón. Los factores que condicionan la filtración glomerular (FG), son los siguientes:

* Presión hidrostática (PH) a nivel glomerular, que corresponde a la diferencia entre la presión en el

capilar glomerular, y la presión en el espacio de Bowman. La PH en el capilar glomerular favorece la FG.

* Presión oncótica (PO) en el glomérulo, que es igual a la presión oncótica en el capilar glomerular, menos la existente en el espacio de Bowman, que es prácticamente cero. La PO en el capilar glomerular se opone a la FG.

* Flujo plasmático en el capilar glomerular (QA). A medida que se realiza la filtración, aumenta la concentración de proteínas en el capilar glomerular y la PO, igualándose a la PH antes de llegar el extremo eferente del capilar, cesando la FG en ese momento. Cuanto más reducido sea el flujo o mayor el porcentaje que se filtra (Fracción de Filtración = FF), antes se alcanzará el equilibrio de la filtración. Cuanto mayor sea el flujo plasmático renal, más alto es el porcentaje de plasma que se puede ultrafiltrar en el glomérulo.

* Coefficiente de ultrafiltración (Kf), que tiene dos componentes: la superficie disponible para la filtración (S) y su coeficiente de permeabilidad (8).

El mecanismo de regulación intrínseco de la filtración glomerular, se origina y actúa a nivel

glomérulo-tubular y es independiente de señales hormonales y nerviosas. El mecanismo extrínseco incluye los efectos de modulaciones nerviosas, debidas a eferencias del simpático, y a las producidas por hormonas, principalmente el sistema renina-angiotensina, prostaglandinas, bradiquininas, ADH y serotonina.

3. Autorregulación del flujo sanguíneo renal y de la filtración glomerular.

El riñón tiene la capacidad de mantener una constancia relativa del flujo sanguíneo y de la filtración glomerular, a pesar de amplias variaciones en la presión de perfusión arterial. Este fenómeno denominado autorregulación del flujo sanguíneo renal y de la filtración glomerular, se ha demostrado en preparados renales denervados y aislados, y por lo tanto parece estar mediado por sucesos intrínsecos al riñón (9). Los estudios de Robertson (10,11), indican que la autorregulación de la FG, es una consecuencia de la autorregulación del flujo plasmático renal y la presión hidráulica capilar glomerular. Anatómicamente, dado que las arteriolas aferente y eferente están dispuestas en serie, antes y después de los capilares glomerulares, están ubicadas idealmente para controlar estos dos

determinantes de la FG. Ellas controlan el flujo y la presión intraglomerular. Un aumento en la resistencia de la arteriola aferente, disminuye el flujo y la presión intraglomerular; un incremento de la eferente, hace descender el flujo sanguíneo renal, pero aumenta la presión en el capilar glomerular. En la rata el mantenimiento del índice de FG en niveles casi normales ante una reducción de la presión de perfusión arterial renal, es el resultado de que la resistencia arteriolar aferente disminuye mientras que la eferente permanece casi constante. Esto ocurre probablemente, por un mecanismo intrínseco tal vez de carácter miógeno, que consiste en cambios en el tono de las arteriolas. Durante la administración de papaverina, un potente relajador de músculo liso, se anulan las respuestas autorreguladoras, aferente y eferentes a reducciones de la presión de perfusión arterial. Disminuye el gradiente de presión hidráulica transcapilar, el índice de FG y el flujo plasmático capilar glomerular (8).

Se ha demostrado que la interferencias de la síntesis de prostaglandinas y Angiotensina II, altera la autorregulación del FG por nefrona única, presumiblemente por modificación del tono vasomotor pre y postglomerular (12).

4.Reabsorción y secreción tubular.

Una vez que el filtrado llega al sistema tubular, algunas sustancias se reabsorben o se secretan de manera selectiva por el epitelio tubular.

Los mecanismos de transporte tubular de mayor interés, están relacionados con el transporte de agua, electrolitos fuertes como el sodio, y materiales orgánicos como la glucosa, los aminoácidos etc.

A través del límite externo de la célula tubular proximal, membrana basolateral, se produce transporte activo por la acción de la ATPasa Na-K, en dirección a los espacios intersticiales y capilares peritubulares. Este transporte hacia el exterior de la célula, establece un voltaje intracelular muy negativo, al igual que una baja concentración de sodio intracelular. Estos dos factores juntos, constituyen el gradiente "electroquímico" (1).

A nivel de la membrana apical de las células del túbulo proximal, se produce difusión de sodio desde la luz tubular hacia el interior de la célula. Esta rápida difusión es facilitada por el mencionado gradiente electroquímico y por la gran permeabilidad para el sodio de

la membrana del borde ciliado, sobre todo por la enorme superficie de millares de microvellosidades que existen a este nivel. Otro factor que facilita esta permeabilidad, es la fijación de iones de sodio a la proteína transportadora de membrana. Tanto la glucosa como los aminoácidos, se fijan a la misma molécula portadora, y una vez dentro de la célula, se separan del sodio, siendo transportadas por difusión facilitada a los capilares peritubulares. La afinidad del transportador para el sodio, es mayor cuando está presente otro soluto y así el sodio y la glucosa, por ejemplo, se aumentan mutuamente la capacidad de transporte. Otros solutos ligados al transporte activo de sodio en el túbulo proximal son los aminoácidos, el bicarbonato, los uratos, los fosfatos, el calcio y el potasio (13).

El agua por un mecanismo de ósmosis, sigue el movimiento de los solutos desde la luz tubular, primero a través de la membrana apical y después de la basolateral hacia los capilares intercelulares y el espacio intersticial. Finalmente y como consecuencia de las proteínas plasmáticas de la red peritubular, continúa su movimiento hasta el interior de los vasos, en oposición a la presión hidrostática de los mismos. Sin embargo algunas porciones del sistema tubular

(porción descendente del asa de Henle, túbulo contorneado proximal y túbulo colector), son mucho más permeables al agua que otras, hecho que tiene importancia en el mecanismo de concentración de la orina tal como recordaremos más adelante.

El resultado de la reabsorción de agua y sodio en el túbulo proximal, es que el volumen de fluido tubular se va reduciendo, manteniendose constante la osmolaridad y la concentración de cloro, lo que produce una difusión pasiva de este ión al exterior del túbulo.

Así pues conforme el filtrado avanza por los túbulos proximales, el sodio es reabsorbido activamente, el cloruro sigue pasivamente al sodio y el agua es reabsorbida por ósmosis. De este modo aunque se reabsorbe el 80% del volumen filtrado, al llegar al segmento grueso descendente del asa de Henle, la osmolaridad sigue siendo 300 mosm/l, la misma que en comienzo del túbulo proximal.

El manejo del cloruro sódico, agua y urea por el asa de Henle, juega un papel fundamental en los mecanismo de concentración y dilución urinarios. Al avanzar el filtrado por la porción descendente delgada del asa de Henle, se pierde agua hacia el espacio



intersticial hipertónico de la médula, aumentando la osmolaridad del líquido tubular hasta 1200 mosm/l. No hay evidencia de transporte activo en la rama descendente. Este segmento es muy permeable al agua, pero poco al cloruro sódico y a la urea. El segmento ascendente es impermeable al agua y más permeable al sodio y a la urea, por lo que hay un tránsito pasivo de sodio y cloro. El líquido que llega al túbulo contorneado distal es hipotónico respecto al intersticio. En esta porción el sodio reabsorbido activamente, arrastra agua siguiendo los gradientes osmóticos. En el túbulo contorneado distal y colector, en presencia de ADH, el agua abandona pasivamente el túbulo hacia el intersticio, por lo que la orina que llega a la pelvis renal tiene la misma osmolaridad, que el líquido intersticial a nivel de la papila. Cuando el título de ADH es bajo, el túbulo contorneado distal y el túbulo colector se hacen impermeables al agua.

En el túbulo colector y distal en presencia de Aldosterona, se ve favorecida la reabsorción activa de sodio y así mismo se induce la excreción activa de potasio e hidrogeniones en relación con el sodio reabsorbido (14).

5.Regulación glomérulo-tubular y hemodinámica renal.

a) Mecanismos intrínsecos.

La reabsorción en el túbulo proximal, es regulada por dos mecanismos intrínsecos e independientes de señales hormonales y nerviosas, que actuando juntos, producen fenómenos que son conocidos como balance glomérulo-tubular.

La consecuencia final del balance glomérulo-tubular es impedir que las modificaciones del filtrado glomerular renal (FG), produzcan cambios en la carga tubular distal de sodio, que puedan sobrepasar los límites normales, asegurando con ello que a los segmentos distales de los túbulos renales, llegue un volumen de sodio adecuado para el balance corporal de los líquidos.

El primer mecanismo intrínseco para el balance glomérulo-tubular, depende de la presión hidrostática y oncótica plasmática. El avance del plasma sanguíneo a lo largo de los capilares, desde la arteriola aferente, supone una disminución progresiva de la filtración, a medida que se va aproximando a la arteriola eferente. La pérdida gradual de líquido, supone un aumento en la

concentración de las proteínas plasmáticas y, con ello de la presión oncótica, que en los capilares peritubulares es máxima, ya que estos capilares son continuación anatómica de la arteriola eferente.

A mayor presión oncótica de la red capilar peritubular, mayor será la reabsorción tubular, dependiendo así mismo de la presión hidrostática que se opone a ella. Por tanto el porcentaje de reabsorción tubular, varía directamente con la concentración de proteínas plasmáticas de la red capilar peritubular (15, 16).

Lo indicado supone que cuando aumenta la presión capilar glomerular, se incrementa la FG. Como consecuencia se elevan la presión oncótica peritubular y el volumen de líquido de los túbulos, consiguiendo una mayor reabsorción tubular.

De esta manera, el juego de presiones modula directamente la reabsorción proximal isotónica del líquido tubular y se adapta a los cambios de filtración glomerular.

El segundo mecanismo responsable del balance glomérulo-tubular, es el valor del flujo del líquido tubular. El transporte de sodio a través de las

membranas celulares del túbulo renal, está mediado por una proteína transportadora y acoplado al de otras sustancias como la glucosa y los aminoácidos. Por tanto el transporte de sodio depende parcialmente, de la cantidad de estas moléculas existentes en el líquido tubular, que está a su vez influida por el valor del flujo tubular. Cuanto más elevado sea el FG, más alta será la carga de glucosa y mayores serán los porcentajes de reabsorción de sodio y líquidos (15, 16).

Estos dos mecanismos de regulación intrínseca descritos, amortiguan los cambios de cloruro sódico y flujo de agua, que podrían ser causados por las modificaciones del FG, ajustando automáticamente los porcentajes de reabsorción a los de filtración. El resultado final del balance glomérulo-tubular, es mantener la oferta de agua y sodio desde el túbulo proximal al asa de Henle, dentro de límites estrechos, con objeto de que los mecanismos reabsortivos que actúan en los segmentos tubulares distales, sean capaces de operar dentro de un rango dinámico normal para asegurar el balance hidrosalino adecuado. Ello implica que el 90% del sodio sea reabsorbido antes de que el filtrado llegue a los túbulos distales.

No obstante, aunque el concepto de equilibrio glomérulo-tubular es importante para explicar como se ajustan la filtración glomerular y la reabsorción tubular, se ha demostrado mediante mediciones muy precisas, que el equilibrio glomérulo-tubular del 100%, se logra muy rara vez. Un ligero desequilibrio origina aumento de la diuresis, cuando se incrementa la intensidad de la FG (1).

b) Retroalimentación túbulo-glomerular. Aparato yuxta-glomerular. Sistema renina-angiotensina.

La región de la mácula densa del túbulo distal inicial, está en yuxtaposición con el glomérulo y las arteriolas aferentes y eferentes del mismo nefrón. Se ha sugerido que esta posición anatómica es idealmente adecuada para un sistema de retroalimentación intranefronal, por el cual un estímulo percibido por la mácula densa, es transmitido a las estructuras vasculares con objeto de mantener constante el índice de FG. No existe acuerdo general respecto al estímulo percibido en la mácula densa que inicia la señal del mecanismo de retroalimentación, pero en la actualidad los estudios experimentales atribuyen mayores posibilidades al índice de flujo luminal ó a la

concentración iónica de cloro en el líquido luminal. De acuerdo con esta teoría, la carga de solutos que llega a la mácula densa, inicia una señal a las arteriolas glomerulares para aumentar o disminuir su resistencia, lo que a su vez provoca un cambio en el índice de filtración. Así, un incremento en la oferta de solutos a la mácula densa, provoca una reducción del filtrado glomerular, mientras que lo contrario ocurre con una reducción en la oferta de sal a la mácula densa (17).

El mecanismo bioquímico envuelto en la retroalimentación túbulo-glomerular, no ha sido bien establecido. Se ha postulado, que la producción local y la acción vasoconstrictora, resultante del sistema renina-angiotensina, es el principal mediador hormonal del sistema de retroalimentación túbulo-glomerular.

La renina es una proteína con actividad enzimática de peptidasa, que separa del gran precursor glucoprotéico denominado Angiotensinógeno, la secuencia deca péptida N-terminal Angiotensina I (I). La AI solo tiene efectos fisiológicos menores, además de servir como substrato para la segunda enzima de la cascada, enzima conversora de la AI (ECA). Esta enzima es sintetizada por todas las células endoteliales vasculares y

transforma la AI en la hormona fisiológicamente activa, el octapéptido Angiotensina II (AII). La descomposición del N-terminal del ácido Aspártico de la A II lleva a la formación del hexapéptido A III (18).

La Angiotensina II y la Angiotensina III interactúan con receptores específicos de los tejidos blanco, para regular acciones bien conocidas, como la contracción de las células del músculo liso vascular y la secreción de Aldosterona de la glomerulosa suprarrenal, actuando como reguladores importantes de la homeostasis de volumen y la presión sanguínea.

La interacción de la Angiotensina II con receptores altamente específicos de la membrana plasmática, inicia una serie de hechos que provocan la respuesta fisiológica. Se han encontrado receptores para la A II de alta afinidad, en los principales tejidos blanco, incluyendo el músculo liso vascular de la Aorta y vasos mesentéricos, las capas glomerular y fasciculada suprarrenales, los glomérulos renales, membranas basolaterales del túbulo proximal, hepatocitos y algunas localizaciones dentro del sistema nervioso central (19).

Se sabe que la A II influye directamente sobre la resistencia vascular periférica y contractilidad

cardíaca, hemodinamia renal y reabsorción renal de sal y agua, la secreción de mineralocorticoides y catecolaminas de la suprarrenal, la sensación de sed, secreción de hormonas y liberación de neurotransmisores en el SNC, liberación de catecolaminas de las terminaciones nerviosas simpáticas periféricas, funciones metabólicas de los hepatocitos y absorción de sal y agua por el intestino. La integración de estas acciones de la A II, provoca básicamente el mantenimiento del volumen de plasma y la homeostasis de la presión sanguínea en el organismo normal.

La función predominante del sistema renina-angiotensina, es modificar la resistencia vascular y la excreción renal de sal en respuesta a alteraciones en el volumen extracelular. La secreción de renina se estimula por las reducciones agudas de volumen de sangre circulante, por la deplección de volumen o las reducciones de la ingesta de sal, y por los estados de hipovolemia funcional como la insuficiencia cardíaca congestiva severa, cirrosis hepática y síndrome nefrótico. Aún cuando la reducción de volumen extracelular, sea mínima el sistema renina-angiotensina actúa a través de una gran cantidad de mecanismos para retornar el volumen circulante efectivo hacia lo normal.

La liberación de renina está regulada básicamente por tres mecanismos. Uno es la AII, que ejerce una acción de retroalimentación negativa sobre la suelta de renina. El segundo se efectúa a través de los receptores beta-simpáticos, cuya estimulación por los impulsos nerviosos ó catecolaminas circulantes, favorece su secreción. El último se realiza mediante la prostaglandinas, activadas mediante la distensión de la arteriola aferente y las modificaciones del cloruro sódico a nivel de la mácula densa, ó bien actuando directamente sobre el aparato yuxtaglomerular.

Alteraciones hemodinámicas renales.- La perfusión de A II provoca una reducción en el flujo sanguíneo renal (QA) y el índice de filtrado glomerular (IFG) debido a un aumento de la resistencia vascular renal. Las reducciones del QA tienden a ser desproporcionadamente mayores que las observadas en el IFG, y en consecuencia se acompañan de un aumento de la fracción de filtración (FF) (20). La A II provoca un aumento mayor en las resistencias arteriolas eferentes que en las aferentes. Esta mayor resistencia arteriolar eferente, modifica las fuerzas de Starling, que gobiernan la reabsorción de líquido tubular. Un aumento en la presión oncótica capilar peritubular debido a un aumento en la

presión de filtración glomerular, favorece la reabsorción de líquido y sal proximal (21).

También se demostró acción directa de la A II sobre el glomérulo, provocando contracción de las células mesangiales glomerulares, y una reducción del coeficiente de ultrafiltración (Kf). Se cree que los cambios mediados por la A II sobre el Kf, se debe a una reducción de la superficie capilar glomerular disponible para la filtración, con la consiguiente disminución del Kf, sobre la base de la contracción de las células mesangiales (22, 23).

Recientemente se ha comunicado que la A II en determinadas circunstancias, podría incrementar la permeabilidad de la membrana glomerular (24).

La reducción del IFG en respuesta a la depleción de volumen severa, mediada en parte por los efectos vasoconstrictores renales de la A II, provoca una reducción de la carga filtrada de sodio, que sirve como mecanismo adicional para reducir la excreción renal de sal.

La A II estimula directamente la secreción suprarrenal de Aldosterona a través de un proceso mediado por receptores de alta afinidad. La Aldosterona

actúa sobre el túbulo colector para estimular la reabsorción de sodio.

c) Otros sistemas hormonales renales.

Sistema calicreína-cinina.— Las calicreínas son proteasas que actuando sobre un precursor proteico, los cininógenos, liberan unos péptidos vasoactivos: las cininas, entre las que se encuentran la bradiquinina.

Las cininas son potentes vasodilatadores renales. Aumentan el flujo plasmático renal sin aumentar el filtrado glomerular. Su papel fisiológico no está todavía claro. Intervienen en la regulación de la circulación renal y en la excreción de electrolitos.

El sistema calicreína-cinina y renina-angiotensina, están morfológica y funcionalmente ligados y ambos sistemas se interaccionan. La Angiotensina II puede estimular la liberación de calicreínas. Por otro lado la calicreína urinaria humana transforma en un medio ácido la prorenina inactiva en renina, pudiendo ser aquella un activador fisiológico del sistema (25).

Prostaglandinas (PG).— Componen un gran grupo de productos químicos de bajo peso molecular y de estructura lipídica. Se sintetizan a partir del ácido araquidónico.

Las prostaglandinas de acción fisiológica en el riñón son la PG E 2, PG I 2, PG D 2, PG F 2 α y el tromboxano A 2 (Tx A 2). En la mayoría de las investigaciones las PG E 2, PG D 2, y PG I 2, reducen la resistencia vascular renal, aumentan el flujo sanguíneo renal y disminuyen la contracción de las células mesangiales, originando un aumento del coeficiente de ultrafiltración, cuando se las perfunde en riñones de perros conejos y ratas (26). Son por lo tanto vasodilatadores potentes. Parte de la liberación de renina está mediada por las prostaglandinas (27). Probablemente actúen también modulando el fenómeno de autorregulación del flujo glomerular. La PG F2 α puede ser un vasoconstrictor débil. El tromboxano A2 es un potente vasoconstrictor renal y disminuye el flujo sanguíneo renal.

Las prostaglandinas se sintetizan fundamentalmente en las células intersticiales de la médula y del túbulo colector, aunque también pueden sintetizarse en la corteza. Desde el intersticio penetran en el túbulo mediante transporte activo. Son parcialmente reabsorbidas en el asa de Henle ascendente y túbulo distal. Las prostaglandinas presentes en sangre arterial se filtran y pueden ser reabsorbidas, metabolizadas ó excretadas (28).

La síntesis de prostaglandinas por el riñón, está estimulada por la vasopresina, angiotensina II, bradiquinina, isquemia, norepinefrina y estímulos α -adrenérgicos. La Indometacina, otras drogas antiinflamatorias no esteroideas, algunos corticoides y bloqueantes de la entrada de calcio, inhiben su síntesis. Casi todos los agentes que provocan vasoconstricción ó disminución del flujo plasmático renal (hemorragia, traumatismo quirúrgico, hipotensión) pueden estimular la síntesis de PG y por lo tanto aumentar el flujo plasmático renal, creando así un mecanismo compensador de estas alteraciones (29). Hallazgos experimentales en animales, han hecho pensar que quizás las PG juegan un papel fundamental en el mantenimiento de la función glomerular en condiciones de estrés, pero no en condiciones normales (30).

Son de interés la interrelaciones entre las PG y el sistema renina-angiotensina:

- La A I generada intrarrenalmente, induce de forma local una disminución del flujo plasmático medular y del cortex interno, pero estimula la síntesis de PG que contrarresta estas acciones.

- El aumento de ácido araquidónico disponible, estimula la liberación de renina.

- La prostaciclina (PG I₂), el tromboxano A₂ (Tx A₂), y la PG E₂ estimulan la liberación de renina.

- La PG F_{2α} inhibe la liberación de renina.

Hormonas natriuréticas.- La regulación del volumen extracelular, es realizada por la interacción de alteraciones físicas y sistemas hormonales. Mientras que son bien conocidos los sistemas que se activan al disminuir el volumen extracelular (sistema renina-angiotensina, hormona antidiurética y norepinefrina), son menos conocidos los sistemas que se activan ante aumentos del volumen extracelular.

Desde los años cincuenta diversos investigadores, han estudiado la existencia de un factor natriurético. Al final de los años setenta se especulaba sobre la existencia de una hormona natriurética, y la búsqueda se centraba en hallar un inhibidor endógeno de la sodio-potasio ATPasa. En 1981 se describió un factor natriurético de los extractos de aurícula de rata (31). Este factor denominado péptido natriurético atrial (PNA), que no inhibe la sodio-potasio ATPasa, puso de manifiesto la existencia de al menos dos sistemas hormonales natriuréticos.



En la actualidad se han identificado dos sustancias natriuréticas, que poseen una estructura química y mecanismos de acción muy diferentes.

Por una parte el péptido natriurético atrial (PNA), consiste en realidad en una familia de péptidos de entre 23 y 100 aa, de vida media bastante corta como corresponde a las hormonas polipeptídicas. Los mecanismos de liberación del PNA no están completamente dilucidados. Es completamente seguro que la distensión de la aurícula, produce su liberación (32), y es posible que este sea el mecanismo principal por el cuál la expansión de volumen extracelular, induce un aumento considerable de los niveles circulantes de PNA. Se han propuesto otros mecanismos de liberación a través del SN autónomo, catecolaminas, acetilcolina, y ADH, pero su papel fisiológico no está claro (33). Los dos efectos más llamativos del PNA, son una elevación rápida, potente y transitoria de la excreción de agua y sodio (34) y una disminución de la presión arterial, inhibiendo la contracción del músculo liso vascular, y no vascular (35).

El mecanismo por el que se producen estos efectos, está todavía en investigación. Parece que su acción renal, está mediada por la unión a receptores específicos.

Tales receptores, se han encontrado sobre todo en el glomérulo, menor concentración se han visto en el túbulo colector y arteriolas y ninguno en el túbulo proximal (36).

Muchos autores sugieren que gran parte de los efectos del PNA, están mediados por aumentos del filtrado glomerular (37). Otros investigadores, no han comprobado esta modificación del FG (38). La mayor parte de los estudios han demostrado que el PNA induce un aumento de la fracción de filtración. De acuerdo con esto se ha demostrado mediante técnicas de micropunción, que el PNA, causa una vasodilatación aferente y vasoconstricción eferente, lo cual induciría a un aumento de la presión hidrostática capilar y, por lo tanto, de la fuerza neta de ultrafiltración (39). Un mecanismo complementario, sería el efecto sobre el coeficiente de ultrafiltración (K_f), a través de modificar la superficie efectiva de ultrafiltración, previniendo la contracción de las células mesangiales en cultivo, inducida por la Angiotensina II (40).

El efecto del PNA no está solamente basado en un aumento de la FG, sino también en una reducción de la reabsorción tubular. Los mecanismos y lugares de acción tubular del PNA están aún en investigación.



En resumen: el PNA parece configurarse como una hormona clave en la regulación del volumen extracelular, actuando mediante la coordinación entre la adaptabilidad del sistema vascular y la producción de orina por parte del riñón (36).

Por otra parte existe un factor natriurético que inhibe la bomba de sodio, que se ha podido detectar en plasma y orina, aunque aún no ha podido ser aislado químicamente. Si bien las primeras evidencias sugirieron que se originaba en el hipotálamo, recientes investigaciones aportan pruebas en favor de que se origine en las adrenales (41). Este factor o factores son al menos dos sustancias, que poseen reacción cruzada con la digoxina en el radioinmunoensayo y por esto se las ha denominado factor endógeno similar a la digoxina (FESD), e inhibe la sodio-potasio ATPasa.

El FESD se trata de una molécula más pequeña que el PNA, de naturaleza no peptídica, que produce diuresis y natriuresis; además es vasoconstrictora y promueve una elevación de la presión arterial (42).

Ambos sistemas hormonales presentan diferencias en su efecto sobre el riñón. El PNA produce una respuesta natriurética rápida en unos cinco minutos, y su acción

dura aproximadamente treinta minutos. Los FESD son al menos dos sustancias. Una de ellas de bajo peso molecular produce una respuesta natriurética en sesenta minutos, y la otra de alto peso molecular, promueve una respuesta natriurética lenta en unas tres horas (43).

El PNA estaría involucrado en el ajuste rápido de la natriuresis, y el FESD sería responsable de la fase crónica de la regulación del volumen extracelular. Ambos podrían estar interrelacionados ya que se ha observado que la administración de PNA provoca una disminución de FESD en plasma y en orina (44).

C. FISIOPATOLOGIA DE LA INSUFICIENCIA RENAL.

HIPOTESIS DE LA NEFRONA INTACTA. HIPERFILTRACION.

Diversas enfermedades renales pueden dar lugar a un mismo patrón de alteraciones funcionales en la insuficiencia renal. Observaciones clínicas y experimentales, indican que la base estructural y funcional común para la insuficiencia renal en el hombre, es la reducción progresiva del número de nefronas. El resto de las unidades supervivientes responden para compensar esta pérdida de función, mostrando una gran capacidad de adaptación a las necesidades orgánicas. Esta hipótesis apoyada por los trabajos de Bricker, ha sido denominada hipótesis de la nefrona intacta (45,46).

Cuando, independientemente de los factores causales, se destruye una cierta proporción de nefronas, el resto de las unidades funcionales sufren modificaciones diversas, con hipertrofia glomerular o de algunas porciones de los túbulos, de forma heterogénea, resultando un conjunto de entidades deformes con escasa similitud entre ellas. La hipótesis del nefrón intacto propuesta por Bricker, sugiere que pese a la distorsión de la arquitectura renal y a la ampliación de los límites del índice de filtración glomerular por nefrón

individual, las funciones glomerular y tubular permanecen tan estrechamente integradas en el riñón enfermo como en el órgano normal. El comportamiento fisiológicamente apropiado del riñón enfermo, es el comportamiento apropiado de cada nefrón restante como unidad. Cada nefrón restante transporta presumiblemente agua y solutos, en proporción a su índice individual de filtrado glomerular, reducido por procesos de enfermedad o elevado por hipertrofia compensatoria (47,48).

Un rasgo crucial de función apropiada en el nefrón restante, es el mantenimiento del equilibrio glomérulo-tubular. La elevación compensatoria del índice de filtrado glomerular por nefrón, debe acompañarse de mayor reabsorción proximal de agua y solutos; de otro modo, la mayor provisión de filtrado, excedería la capacidad de transporte del nefrón distal y le impediría contribuir a la elaboración de orina de volumen y composición apropiados. Esto ha sido demostrado en estudios de micropuntura, comprobándose que la reabsorción proximal se relaciona estrechamente con el índice de filtración por nefrón. Las alteraciones en la ley de Starling que gobiernan la reabsorción capilar peritubular de líquido, explican este acople apropiado de reabsorción proximal y filtración (49). La adaptación

del equilibrio glomérulo-tubular en el curso evolutivo de la reducción nefrónica, permite mantener durante largo tiempo una constancia del medio interno, compatible con un estado clínico y biológico satisfactorio.

Esta hipótesis puede aceptarse con ciertas reservas, ya que en la etapa final de la insuficiencia renal crónica, empieza a tener importancia la heterogeneidad de la arquitectura y la función de glomérulos y túbulos.

Cuando se han destruido un número excesivo de nefronas, las restantes no pueden llevar a cabo las funciones normales. Por motivos aún no aclarados, el flujo de sangre por glomérulo y la cantidad de filtrado glomerular que se forma en cada nefrona residual, se incrementan notablemente. Este aumento de filtrado junto con concentraciones elevadas de productos de desecho acumuladas en plasma, provocan cargas tubulares incrementadas, que se compensan mediante el incremento de la reabsorción tubular, hasta que este aumento de la función tubular es insuficiente para equilibrar las cargas. Los solutos no reabsorbidos, actúan como diurético osmótico, y se incrementa la diuresis. Como consecuencia de la rápida circulación de líquido por los túbulos, no es posible que actúe debidamente el mecanismo de concentración y se desarrolla isostenuria (1).

Por otra parte la hiperfiltración es perfectamente tolerada hasta un determinado momento, a partir del cuál adquiere un carácter patológico per se, dañando las estructuras glomerulares todavía intactas y acelerando la progresión a la insuficiencia renal terminal (50,51).

Se desconocen los factores responsables de la aparición de la hiperfiltración compensatoria, ante la destrucción de determinado número de nefronas. Determinadas sustancias procedentes de la dieta como son las proteínas y el fósforo, aceleran el proceso de destrucción del tejido residual renal funcionando. De hecho una manipulación tendente a reducir estos productos, ha reducido en muchas ocasiones el ritmo de progresión de la lesión renal (52).

Los mecanismos responsables de las lesiones renales en situación de reducción nefrónica, son desconocidos. Sin embargo se sabe que la reducción nefrónica entraña, como ya hemos comentado, un aumento de la filtración glomerular por nefrona con incremento de la presión hidrostática transcapilar acompañada de una modificación de la carga eléctrica y de la permeabilidad de la membrana basal. Estas modificaciones funcionales están asociadas a alteraciones morfológicas

de las células mesangiales y epiteliales. Se ha podido comprobar que la reducción nefrónica entraña menores alteraciones morfológicas en animales que reciben un régimen alimenticio hipoproteico (50). Esto sugiere que el aporte proteico y las modificaciones metabólicas y hormonales ligados a este aporte, están relacionados con la hiperfiltración y sus consecuencias (52, 53).

D. VARIACIONES DE LA FILTRACION GLOMERULAR. Efectos de la composición de la dieta y de los patrones de ingesta sobre la función renal.

En general se acepta que la tasa de filtración glomerular (FG) en personas sanas es notablemente estable de un día a otro durante un período de años (10). Se han encontrado cifras de FG relativamente estables, medida mediante aclaramiento de creatinina endógena, en sujetos sanos, de la misma edad, sexo y superficie corporal (54).

Sin embargo también se han observado variaciones de FG durante el día y la noche (55) y entre días distintos. Del mismo modo, se ha demostrado por múltiples investigadores, un efecto significativo del aporte proteico sobre FG tanto en animales como humanos.

1. Variaciones del filtrado glomerular en animales.

Estudios experimentales han demostrado que una dieta rica en proteínas, durante un periodo largo de tiempo, incrementa la masa renal en ratas (56).

La FG se incrementó en un 45% en ratas alimentadas durante 3 meses, con respecto al FG que presentaban después de 24 horas de ayuno (57).

El cambio en la dieta de perros de carbohidratos a carne, produjo un incremento en el flujo renal y en la FG por encima del 100%. Un aumento del 40% de FG ha sido observado en estos animales, después de una sola comida de carne. Del mismo modo, la cifra media de FG en ratas con un 35% de contenido proteico en la dieta, fue 70% superior al FG de otras ratas alimentadas con una dieta que contenía un 6% de proteínas. En focas, el flujo renal y la FG están por encima del 150% de la basal, después de la ingestión de pescado. La rápida respuesta renal a un aporte proteico es extrema en los vampiros, los cuales pueden consumir la mitad de su peso en sangre en una sola comida. Las tasas de agua y solutos excretados se incrementan enormemente entre dos y tres horas después de la comida (58).

Estos hallazgos hacen suponer, que las comidas ricas en proteínas dan lugar a un aumento del flujo renal y de la FG, produciéndose una hiperfiltración e hiperexcreción rápida de solutos de desecho. Este fenómeno se acompaña de una hipertrofia renal, si las comidas ricas en proteínas se mantienen en periodos prolongados (56,58).

Oconor y Summerill mostraron que la subida de la

FG en perros tras la ingestión de carne, no puede ser reproducida aportando urea, sulfato, ácidos equivalentes a los producidos por catabolismos de la carne (59,60).

Incrementos en el flujo renal y en la FG de similar magnitud en estos perros con comidas de carne se han alcanzado aportando glicina intravenosa u oral (61).

Otros estudios experimentales han mostrado que perfundiendo aisladamente el riñón con concentraciones elevadas de aminoácidos, se produce un pequeño efecto sobre la FG. Por esto parece probable que un factor circulante intermediario sea el responsable del aumento de perfusión y filtración inducidos por comidas ricas en proteínas (58).

2. Variaciones del filtrado glomerular en humanos.

Estudios experimentales realizados por BOSH, revelan que en sujetos sanos pueden demostrarse amplias variaciones del FG, medido mediante aclaramiento de creatinina. Estas variaciones son debidas, al menos en parte, al aporte proteico (62).

Las personas que ingieren una dieta vegetariana, tienen un aclaramiento de creatinina menor y una excreción menor de creatinina en orina, que los que ingieren una dieta con aporte de proteínas normal (62).

Por otro lado, el incremento progresivo del aporte proteico en voluntarios, da como resultado una significativa elevación del aclaramiento de creatinina.

Se han observado también variaciones del aclaramiento de creatinina a lo largo del día (63), en relación con el contenido proteico de las distintas comidas, encontrándose los valores superiores, unas horas después de los mayores aportes. Esta variación de la tasa de FG durante el día, sugiere en definitiva, un efecto a corto plazo de las proteínas sobre la función renal. Diferentes estudios recogen incrementos del FG por aporte proteico que varían del 20 al 100% con respecto al FG en ayunas (64-67).

La capacidad del riñón para incrementar la FG no está limitada al aporte de proteínas. Aumentos del FG se han descrito en quemados (68), durante el embarazo (69) y en mujeres embarazadas cuando se les somete a una dieta con 50 gramos de proteínas diarias (70), en diabéticos (71), y con la infusión intravenosa de amino-

ácidos (72, 73). Después de una nefrectomía unilateral, se han documentado incrementos de la tasa de FG por unidad renal del 30 - 60%, para alcanzar niveles de hasta el 65 - 85% del FG total previo a la nefrectomía (74).

Parece existir una clara correlación entre la carga proteica de la dieta y la hipertrofia renal. De hecho se ha comunicado que una dieta elevada en proteínas induce hipertrofia renal incluso en ausencia de reducción de masa renal (75).

E. CONCEPTO DE RESERVA RENAL.

La capacidad del riñón para aumentar su función bajo condiciones variables, presume una reserva funcional renal. Esta reserva puede ser considerada análoga a la reserva cardíaca. Cuando el riñón está sujeto a demandas mayores, éste puede responder con un incremento en la tasa de FG. Conceptualmente la reserva funcional renal representa la capacidad del riñón para incrementar la tasa de FG desde un valor basal a un valor máximo. La tasa de FG máxima obtenida, representa el límite superior de la reserva renal y esto se consigue, cuando la totalidad de las nefronas activas ó de trabajo, se acercan a su límite superior de función. La basal de FG depende de la carga de trabajo de las nefronas intactas y esto es consecuencia en parte de la cantidad de proteínas ingeridas en la dieta (62).

En la insuficiencia renal, la reserva permite a las nefronas residuales incrementar la tasa de filtración, reemplazando la pérdida de función y manteniendo intacta la tasa de FG global. Cuando las nefronas residuales no pueden compensar por más tiempo la pérdida de función, ocurren los cambios en la tasa de FG y en los niveles de creatinina en sangre (58).

Las variaciones de la tasa de FG con diferentes estímulos ya comentadas, así como la existencia de una reserva funcional renal, sugieren que la medición de la FG en reposo ó basal, puede no reflejar plenamente, el estado anatómico y funcional del parénquima renal (76).

Para medir la capacidad de filtración y la reserva renal, se han realizado en adultos estudios de sobrecarga proteica oral (62, 64, 65, 66, 67, 77) ó con aminoácidos intravenosos (72, 78, 79). La capacidad de filtración sería la máxima filtración que podíamos lograr al estimular al riñón. Este parámetro está relacionado con la integridad anatómica y funcional del parénquima renal, y representa la capacidad de las nefronas disponibles para alcanzar un nivel de función máximo. La tasa de FG basal sería la FG en reposo. La reserva renal la obtendremos, hallando la diferencia entre la tasa de FG basal, en reposo, y la tasa de FG tras la estimulación. Esta reserva renal por lo tanto es indicativa del potencial del riñón para incrementar su nivel de función.

F. MEDIADORES HORMONALES DE LA HIPERFILTRACION.

Los mediadores hormonales de la hiperfiltración glomerular inducida por proteínas son desconocidos. Las prostaglandinas, la angiotensina II, las catecolaminas, la vasopresina y las hormonas natriuréticas, son conocidos reguladores del flujo plasmático renal y de la filtración glomerular. El papel de estas sustancias como mediadores del aumento del FG inducido por proteínas, está siendo estudiado por múltiples investigadores en los últimos años.

Estudios realizados en un riñón aislado, perfundiendolo con soluciones de aminoácidos, obtienen un escaso efecto sobre la FG (58, 80). Por otra parte, el efecto del aumento de la FG tras el aporte de proteínas, se obtiene dos ó tres horas después (62). Estos hallazgos han hecho pensar que un factor intermediario circulante, es el responsable del incremento de la FG inducida por proteínas ó aminoácidos (80).

La secreción pancreática de glucagón, ha sido sugerida como mediadora de la respuesta de la FG a las proteínas, las cuales, al igual que la infusión de aminoácidos estimulan la secreción pancreática de

glucagón (81, 82). Por otra parte la infusión de glucagón a dosis fisiológicas, aumenta la FG y el flujo plasmático renal en humanos (83).

La somatostatina inhibe la liberación de glucagón y limita la respuesta de hiperfiltración tras la ingesta proteica (81). Se ha sugerido que la hiperglucagonemia presente en los diabéticos mal controlados, pueda contribuir a la elevada FG de estos pacientes (84); no hay que olvidar que las dietas ricas en proteínas, recomendadas tradicionalmente a estos pacientes, pueden jugar un papel importante en su hiperfiltración (80). Recientemente se ha comunicado la ausencia de respuesta al aporte proteico agudo en un sujeto pancreatectomizado, lo cual apunta a un origen pancreático del factor intermediario de esa respuesta (85).

Sin embargo la infusión directa de glucagón en ratas y perros, no produce efecto en la FG ni en el flujo plasmático renal (80).

Estudios experimentales en animales, han identificado en la vena hepática, una hormona llamada glomerulopresina, que incrementa la FG. La liberación de esta hormona es estimulada por la infusión de glucagón en la vena porta. Alvestrand propone que la

hiperfiltración de la diabetes, después de las dietas con proteínas ó de la infusión de aminoácidos ó de glucagón, puede estar mediada por la secreción de esta hormona (80).

En humanos no se ha demostrado que la ingestión de proteínas ó la infusión de aminoácidos, sea un estímulo para la secreción de esta hormona.

Otros autores han estudiado el papel del sistema renina-angiotensina en la hiperfiltración inducida por proteínas. Experimentos realizados en ratas han encontrado que la inhibición crónica de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), previene la hiperfiltración postprandial (86). Este hallazgo sugiere que es necesario la integridad del sistema renina-angiotensina para incrementar la FG después de un aporte proteico. La inhibición de la ECA con perindopril, previene la hiperfiltración postprandial en ratas alimentadas pero no afecta la función renal en ratas en ayuno (87). La inhibición con captopril, alteró la autorregulación normal de la FG en ratas, presumiblemente por bloqueo de la vasoconstricción arteriolar eferente. El bloqueo con perindopril, no interfiere con la autorregulación de la FG en el mismo estudio (88).

Estudios en humanos con inhibidores de la ECA (enapranil), muestran resultados contradictorios. Unos concluyen que el enapranil bloquea la hiperfiltración inducida por proteínas (89, 90). Otros investigadores no han encontrado en humanos, modificaciones significativas (91), ó han encontrado incrementos menos significativos que con el aporte proteico exclusivamente (66), de la FG ó del flujo sanguíneo renal en la respuesta a la ingesta proteica tras la inhibición de la A II con enapranil, aunque sí encontraron una elevación de la actividad de la renina plasmática (89, 66).

Desde hace años se sabe que la hormona de crecimiento (GH), puede aumentar la FG (92). Es bien conocido que en la acromegalia, la elevación crónica en plasma de GH, se asocia con tasas elevadas de FG. Por el contrario en pacientes con deficiencia de GH se observa comúnmente una FG reducida (91). En adultos con deficiencia de GH, tratados con hormona de crecimiento a dosis convencionales sustitutivas, se observó un incremento de la tasa de FG y de flujo plasmático renal, sin cambios en la fracción de filtración (93).

La ingestión de proteínas y la administración de aminoácidos estimulan la secreción de hormona de

crecimiento (94). Contrariamente la somatostatina, que inhibe la secreción de varias hormonas polipeptídicas, incluyendo a la GH, bloquea el ascenso de la FG inducido por ingestión de proteínas (81).

Sin embargo la presencia de niveles fisiológicos de GH, no son necesarios para que se incremente la FG tras el aporte de proteínas, ya que el aumento de la FG después de una sobrecarga aguda, fué similar en sujetos sanos, en sujetos con deficit de hormona de crecimiento, y en aquellos con deficit de GH tratados con GH exógena (95).

Los mediadores de la acción renal de la hormona de crecimiento, no se conocen. Recientes observaciones de Hirschberg y Kopple (96), derivadas de sus estudios experimentales, sugieren que el factor de crecimiento insulin-like I (IGF I), un mediador de la GH en algunos órganos diana, puede estar involucrado en la respuesta renal a la GH. El papel de otros mediadores como la AII, ha sido estudiado también recientemente por Haffner (91), el cual demuestra que la administración de la hormona de crecimiento recombinante (rh GH) incrementa la FG. Esta acción no es bloqueada por la inhibición de la ECA por enapranil. Luego, parece ser que el incremento de la FG producido por la GH, no está mediada por la A II.

En la actualidad, la mayoría de los investigadores de este tema, creen que las prostaglandinas juegan un papel decisivo como mediadores de la hiperfiltración inducida por proteínas.

Se ha podido comprobar que tras la administración proteica ó de aminoácidos, al tiempo que se produce un aumento del flujo y de la FG renales, se eleva la excreción urinaria de prostaglandinas (66, 73, 79, 82).

Para investigar la influencia de las prostaglandinas en respuesta a una sobrecarga proteica, se han realizado estudios tratando previamente a estos sujetos con Indometacina. Se observa una atenuación ó "embotamiento" del incremento de la FG y una disminución de la excreción de prostaglandinas (73, 79, 82, 97) sin modificaciones en el flujo plasmático renal, ni en las resistencias vasculares (66). No puede atribuirse el bloqueo de la hiperfiltración ejercido por la indometacina a una disminución de la función renal, ya que los valores basales (previos al aporte proteico) de FG y flujo renales, no se modificaron y se midieron una vez administrada la Indometacina.

Como conclusión, parece claro que las prostaglandinas participan de alguna manera en la

respuesta renal a la sobrecarga proteica. Incluso actualmente se discuten los efectos beneficiosos sobre la hiperfiltración, de los inhibidores de la ciclooxigenasa y tromboxano sintetasa (98).

Es conocido que las prostaglandinas pueden estimular la secreción de glucagón y esta hormona ha sido sugerida como mediador de la hiperfiltración inducida por proteínas. Cuando se han medido las concentraciones de glucagón tras aportes proteicos con y sin Indometacina, no se encontraron diferencias significativas en ambas situaciones (82).

Los valores del factor natriurético atrial, no se han modificado en estudios realizados en humanos antes y después de la ingesta proteica. Es improbable que el PNA esté involucrado en la hiperfiltración de las dietas ricas en proteínas (99).

Recientemente Jaffa (100), ha sugerido que las calicreínas y quininas renales, participan como mediadores de la vasodilatación renal tras un aporte de proteínas. Este investigador aporta caseína a ratas, y observa un incremento en la excreción urinaria de calicreínas y procalicreína al tiempo que un aumento en la FG y flujo plasmático renal. Cuando trata a estos

animales con aprotinin, un inhibidor de las calicreínas, la FG y el flujo plasmático renal, fueron significativamente menores que en las ratas no tratadas con aprotinin.

G. ACLARAMIENTO ENDOGENO DE CREATININA COMO MEDIDA DE LA TASA DE FILTRACION GLOMERULAR.

En la cuantificación de la filtración glomerular, se emplean técnicas basadas en el concepto de aclaramiento. Se llama aclaramiento plasmático la cantidad de plasma que es limpiada ó "aclarada" de una sustancia, por el riñón, en una unidad de tiempo que generalmente es el minuto.

El cálculo del aclaramiento es relativamente sencillo, pues basta conocer la cantidad de sustancia eliminada por minuto, obtenible al multiplicar su concentración urinaria por el volumen minuto, y dividirla por la concentración plasmática de esa sustancia. Naturalmente para aquellas que sean eliminadas exclusivamente por filtrado glomerular, su aclaramiento será idéntico al filtrado glomerular.

$$\text{Acl. plasmático} = \frac{\text{cantidad de orina por min.} \cdot \text{conc. en orina}}{\text{concentración en plasma}}$$

La inulina es un polisacárido (polímero de la fructosa), que se filtra con toda facilidad por la membrana glomerular, no se reabsorbe ni se secreta por

los túbulos. El filtrado glomerular contiene la misma concentración de inulina que el plasma y, toda la inulina persiste hasta la orina. Por lo tanto, todo el filtrado formado se aclara de inulina y el aclaramiento plasmático de inulina por minuto, equivale a la intensidad de filtrado glomerular (1).

El aclaramiento de inulina clásico, requiere una perfusión continua de inulina durante tres horas y la recogida de orina en periodos cortos, requiriéndose por lo tanto sondaje vesical. Es un método muy preciso para medir la FG, pero tiene los dos grandes inconvenientes de la punción-perfusión intravenosa y el sondaje vesical.

$$FG = \frac{U_{in} * V_m}{P_{in}}$$

Considerando que la concentración plasmática de inulina (P_{in}) es constante, y que el débito perfundido de inulina es igual al débito excretado, podemos reemplazar $U_{in} * V_m$ por el débito perfundido y se puede evitar la recogida de orina. El aclaramiento de inulina obtenido por este técnica tiene una correlación altamente significativa, con el aclaramiento de inulina con recogida de orina.

El FG puede medirse también mediante una inyección única de inulina; la concentración plasmática de esta disminuye tanto más rápido, cuanto más rápida sea la fuga renal (débito de FG). Se realizan varias extracciones (mínimo de tres) realizándose dos curvas semilogarítmicas y calculándose el aclaramiento mediante la aplicación de una fórmula (101,102).

Esta técnica puede ser utilizada de la misma manera con trazadores radioactivos. Los más utilizados son el iotalamato marcado con yodo y el EDTA ^{51}Cr . Recientemente se utilizan también el DTPA ^{99}Tc (103, 104, 105) y DMSA ^{99}Tc (106) y se investiga sobre otras sustancias marcadas con yodo radiactivo como el metrizoate, amidotrizoate, e iohexol (107).

Tanto el aclaramiento de inulina, iotalamato, EDTA ^{51}Cr ó DTPA ^{99}Tc , miden con gran exactitud el FG, pero tienen el inconveniente de precisar varias punciones venosas.

En la práctica clínica el método más extendido como medida de la FG, es el aclaramiento de creatinina. La creatinina es una sustancia endógena que no se reabsorbe y se secreta en pequeñas cantidades por los túbulos proximales. Es un producto de la creatina

muscular. Su producción en estado estacionario, es constante al igual que su eliminación urinaria.

Distintos autores han mostrado que el aclaramiento de creatinina, puede ser usado para medir la actividad glomerular, tanto en periodos cortos, como en periodos más largos (54, 55, 63). Se acepta generalmente que no es un método preciso de medición del FG. Sin embargo, diferentes autores, tras realizar determinaciones simultáneas de aclaramiento de creatinina y de inulina e iotalamato, han llegado a la conclusión, de que en niños sanos, el aclaramiento de creatinina se aproxima mucho al de inulina y al de iotalamato (68, 108). Con descensos progresivos del FG, hay un incremento progresivo de la secreción tubular de creatinina que conduce a una progresiva disparidad entre aclaramientos de inulina y creatinina y en consecuencia el error de sobreestimación de la FG con el aclaramiento de creatinina se incrementa (109).

Teniendo en cuenta estas consideraciones y utilizando la técnica de medición de la creatinina mediante autoanalizador (110), Brouard considera que el aclaramiento de creatinina es un método práctico y útil en estudios clínicos de niños (109).

En el niño la FG varía con la edad independientemente del método utilizado. Durante el primer trimestre de la vida, se sitúa entre 25-60 ml/minuto/1.73 m², para aumentar progresivamente hasta alcanzar 100 ml/min/1.73 m² a la edad de un año e igualándose generalmente hacia los dos años a los valores del adulto, sobre 120 ± 25 ml/min/1.73 m² (102). Es importante recordar que la dispersión de valores dados como normales en el niño es más grande y que es tanto más difícil de medir la FG, cuanto más pequeño es el niño (101).

PLANTEAMIENTO DEL TEMA. OBJETIVOS.

PLANTEAMIENTO DEL TEMA. OBJETIVOS.

En la introducción de este trabajo hemos analizado los conocimientos sobre las variaciones que puede sufrir la filtración glomerular (FG) ante distintos estímulos y en diversas situaciones, así como los mecanismos fisiológicos mediadores de las modificaciones del FG.

En síntesis, podemos establecer los siguientes conceptos sobre el estado actual de la cuestión:

a.- La función de filtración no es un parámetro fijo.

b.- De esta función de filtración variable surge el concepto de RESERVA RENAL que representa la capacidad del riñón de incrementar la filtración ante determinadas demandas o estímulos.

c.- Esta reserva renal está disminuida en determinadas enfermedades renales.

d.- El aporte de proteínas, así como la reducción del parénquima funcionante, dan lugar a un incremento del flujo y de la filtración glomerular, tanto en humanos como en animales. A este efecto se le ha denominado hiperfiltración.

e.- Se ha demostrado que la hiperfiltración mantenida,

acelera la progresión a la insuficiencia renal.

f.- Si se demuestra ausencia de reserva renal tras el estímulo del aporte proteico, cabe pensar que el riñón se encuentra en situación de hiperfiltración y sería recomendable disminuir la ingesta proteica con el propósito de frenar la progresión a la insuficiencia renal.

Teniendo en cuenta estas premisas, hemos diseñado un protocolo de estudio con los siguientes **OBJETIVOS**:

- 1.- Conocer si en niños sanos, de distintas edades y sexos, existe reserva renal.
- 2.- Establecer en niños sanos, las cifras normales de incremento de la FG tras una sobrecarga de proteínas.
- 3.- Investigar la posible pérdida de reserva renal en niños con insuficiencia renal.
- 4.- Averiguar el grado de reserva renal en niños con distintas enfermedades renales.
- 4.- Valorar si existe relación entre el grado de afectación renal y la pérdida de reserva renal.
- 5.- Relacionar los cambios de las funciones glomerular y tubular tras una sobrecarga proteica.

MATERIAL Y METODOS.

MATERIAL.

Estudiamos un conjunto de 55 niños con una edad media de 5 años (rango de 2 meses a 13 años) 20 niñas y 35 niños. Todos ellos han sido estudiados en el Hospital Infantil Virgen del Rocío en las salas de Pediatría General y en la Unidad de Nefrología Pediátrica de dicho Hospital.

Esta población está dividida en varios grupos:

I.- Grupo control: 20 niños.

II.- Grupo con patología renal: 35 niños, de ellos:

IIa.- sin insuficiencia renal: 18 niños, en los que se realizaron 21 pruebas. De estos niños:

* Enfermos con glomerulopatías: 9

* Enfermos con uropatías : 9

IIb.- con insuficiencia renal.- 17 niños, en los que se realizaron 20 pruebas.

El gráfico I de la página 133 recoge la distribución por grupos del número de casos estudiados.

Grupo I Control.

En este grupo hemos incluido 20 niños, seleccionados entre los ingresados por un proceso respiratorio reversible en la sala de Pediatría General, siempre que cumpliesen los siguientes criterios:

- 1.- Ausencia de Nefropatías agudas o crónicas, confirmada mediante la anamnesis.
- 2.- Buen estado nutricional, investigado mediante la exploración física y la medición de la talla y el peso.
- 3.- Estudio del sedimento urinario normal.
- 4.- Ausencia de cuadro séptico o febril de cualquier origen en el momento de estudio.
- 5.- Ausencia de cualquier enfermedad que pueda provocar alteraciones electrolíticas.

Se excluyeron expresamente del estudio niños con patología cuya incidencia sobre el flujo renal es conocida. La relación de criterios de exclusión es la siguiente:

- * Nefropatías agudas o crónicas.
- * Enfermedad gastrointestinal aguda o crónica.
- * Hepatopatías.
- * Cardiopatías.

* Endocrinopatías.

* Cualquier enfermedad que pueda provocar alteración hidroelectrolítica.

La tabla I de la página 70 recoge los datos relativos a la identificación, edad, sexo, peso y talla.

El gráfico II de la página 134 recoge el número de niños por cada año de edad. El rango de edades estuvo comprendido entre 2 meses y 10 años con una media de 4 años.

La distribución por sexos fue de 12 niños (60 %) y 8 niñas (40 %), representada en el gráfico III, pg. 135.

Tabla I. Grupo control.

Caso	Nombre	Sexo	Edad	Peso (Kg)	Talla (cm)
1	JMMR	V	2 m	4.8	57
2	JPF	V	3 m	6	66
3	MST	H	5 m	7	66
4	RRM	V	19 m	10	82
5	LCL	H	21 m	12	84
6	RBR	H	2 10/12 a	15.8	98
7	JDP	V	3 a	16	98
8	MIN	H	3 6/12 a	15.8	97
9	HVR	V	4 a	19.5	105
10	SLG	H	4 a	15.5	99
11	ASD	V	5 a	20	115
12	ROR	H	5 a	19	110
13	JDA	V	5 a	26.8	124
14	OGA	V	5 10/12 a	20.5	111.5
15	JMV	V	6 a	21.5	114
16	ERC	H	6 a	16.8	112.2
17	JJB	V	6 a	19	113
18	DCP	V	6 1/12 a	20.5	116.3
19	JAGB	V	6 10/12 a	22	118
20	MDST	H	10 a	26	133

Grupo II.

En este grupo se incluyeron 35 niños. Todos ellos han sido estudiados en la Unidad de Nefrología Pediátrica del Hospital Infantil Virgen del Rocío de Sevilla.

Hemos considerado en este conjunto de pacientes, dos subgrupos:

IIa.- Pacientes con enfermedad renal sin insuficiencia renal. Nueve niños corresponden a glomerulopatías y nueve a uropatías.

IIb.- Pacientes en insuficiencia renal. Diecisiete niños.

Para incluir a los pacientes en cada grupo, se valoraron los datos de la historia clínica de su enfermedad, biopsia renal y cifras de aclaramiento de creatinina previas al estudio. Conviene recordar que en el niño, el filtrado glomerular varía con la edad, independientemente del método utilizado. Además la dispersión de valores dados como normales en el niño, es mayor que en el adulto. Nosotros hemos utilizado como referencia de valores normales, la siguiente tabla tomada de Dechaux (102):

Edad	Filtración glomerular (ml/min/1.73 m ²)
1 - 6 meses	77 (39 - 114)
6 - 12 meses	103 (49 - 157)
12 - 19 meses	127 (62 - 191)
2 - 12 años	127 (89 - 165)

Hemos incluido en el grupo de insuficiencia renal a los niños mayores de 1 año con un filtrado glomerular por debajo de 60 ml/min/1.73 m² y a los niños con FG inferior a 40 ml/min/1.73 m² menores de 1 año.

En los 35 niños del grupo II se han realizado 41 exploraciones en total, ya que dos de ellos se han estudiado en dos estadios evolutivos distintos, lo que a efectos de estudios transversales los convierte en casos distintos (tabla III página 76 casos números 15 y 16, 17 y 18. En otros cuatro niños se han estudiado los riñones por separado, ya que se les había practicado previamente una urostomía bilateral como tratamiento de su uropatía (tabla II pg. 75 casos número 3 y 4, 9 y 10; caso nº 7 de la tabla II y caso nº 6 de la tabla III).

Las tablas II y III de las páginas 75 y 76 recogen los datos relativos a identificación, edad, sexo y diagnóstico de su enfermedad.

El gráfico IV de la página 136 recoge el número de niños por cada año de edad de todos los niños con enfermedad renal. Los gráficos V y VI de las páginas 137 y 138, aportan la misma información, separando el grupo de pacientes sin insuficiencia renal de los niños con ella.

El gráfico VII de la página 139, representa el nº de niños controles (Grupo I), con enfermedad renal sin insuficiencia renal (Grupo IIa), y con enfermedad renal e insuficiencia renal (Grupo IIb), por grupos de edades.

El rango de edades del grupo II está comprendido entre 5 meses y 13 años con una media de 5.8 años. en el subgrupo IIa la edad media es de 4.9 años con un rango de 5 meses a 11 años. En el subgrupo IIb la edad media es de 6.7 años con un rango de 5 meses a 13 años.

La distribución por sexos en el grupo de todos los niños enfermos renales fué de 28 niños (68.29 %) y 13 niñas (31.71 %). En el subgrupo IIa, 12 niños (57.14 %) y 9 niñas (42.86 %). En el subgrupo IIb,

16 niños (80 %) y 4 niñas (20 %). Todos estos datos están representados en los gráficos VIII, IX y X de las páginas 140, 141 y 142.

Tabla II. Grupo IIa. Niños con patología renal sin IR.

Caso	Nombre	Sexo	Edad	Diagnóstico
1	JAPR	V	5 meses	R. único hidronefrótico
2	AAP	V	15 meses	Hidronefrosis derecha
3	RRC (RD)	H	18 meses	Ureterohidronefrosis
4	RRC (RI)	H	18 meses	! bilateral por estenosis ! vesicoureteral bilateral. ! Ureterostomía cutánea bilat
5	FBG	V	18 meses	R. único hidronefrótico. Agenesia RD.
6	SCG	H	3 años	Hidronefrosis bilateral. Pielonefritis.
7	MBM (RD)	V	3 7/12 a	Hidronefrosis bilateral Válvulas U.P. Ureterostomía
8	GOR	V	3 8/12 a	Estenosis pieloureteral.
9	JAGR (RD)	V	4 años	Hidronefrosis bilateral Ureterostomía cutánea.
10	JAGR (RI)	V	4 años	Idem
11	RGS	H	4 7/12 a	Ureterohidronefrosis. Uretero- ureterostomía en Y.
12	RAL	H	5 años	Reflujo vesico-renal. Pielonefritis.
13	VMCS	V	4 años	Hipoplasia renal dcha.
14	JRVR	V	6 años	Hematuria. Hipercalciuria.
15	TGR	H	6 años	Hematuria familiar.
16	AMB	V	6 5/12 a	Sd. hemolítico-urémico. Necrosis cortical.
17	MDST	H	7 años	TBC renal.
18	GGG	H	8 años	Púrpura de Shönlein-Henoch Hematuria-proteinuria.
19	CVP	V	9 10/12 a	E. poliquística del adulto
20	ECO	V	10 años	Hematuria. Hipercalciuria.
21	IST	H	11 años	Hematuria. Hiperplasia mesangial.

Tabla III. Grupo IIb. Niños con patología renal con IR.

Caso	Nombre	Sexo	Edad	Diagnóstico
1	JJPA	V	5 meses	Ureterohidronefrosis. Válvulas U-P.
2	MMM	V	13 meses	Síndrome hemolítico-urémico
3	MTM	V	17 meses	Extirpación RI por piono- frosis. R. único.
4	IRB	V	2 años	Ureterohidronefrosis.
5	JAPR	V	2 8/12 a	Agenesia RD. R. único hi- dronefrótico.
6	MBM (RI)	V	3 7/12	Hidronefrosis bilateral por válvulas de u-p.
7	ORM	V	3 9/12 a	Hidronefrosis bilateral por válvulas de u-p.
8	AMGR	V	4 años	Estenosis ureterovesical bi- lateral. Pielonefritis crón- nica. Ureterostomía bilat.
9	AMGR	V	4 años	
10	EER	H	5 años	Hipoplasia-displasia.
11	MJML	H	8 7/12 a	Pielonefritis crónica bila- teral. HTA.
12	RGP	V	9 años	R.pélvico único hidronefrótico.
13	MASA	V	9 años	Síndrome de Alport.
14	MMB	H	10 años	Displasia. Reflujo V-R. Ne- frectomía dcha.
15	MSC	V	10 4/12 a	R. único hidronefrótico por válvulas de u-p.
16	MSC	V	11 4/12 a	Idem
17	JCM	V	11 años	Oligomeganefronia.
18	JCM	V	13 años	Idem.
19	ATA	H	12 años	Displasia quística. Sd. de Jeune.
20	FPR	V	13 años	R. único. Pielonefritis cr. 2ª a uropatía obstructiva.

PROTOCOLO DE ESTUDIO.

- Se inicia a las 8:00 a. m. En ayunas se administran 10 ml/kg de peso de agua para asegurar una diuresis adecuada. Durante el resto del estudio, se reponen las pérdidas urinarias con iguales cantidades de agua.

- Se recoge orina durante un periodo de dos horas, permaneciendo el niño en ayunas.

- A las 11 a.m. se realiza un aporte proteico a razón de 2 gramos/kg de peso, por vía oral en forma de proteínas lácticas, contenidas en un preparado comercial líquido con alto contenido en proteínas (Pentaplus), al que se añade un suplemento de proteínas en polvo (Nutricia Protein), hasta completar la cantidad necesaria para cada niño. Las tablas IV y V de las páginas 79 y 80 representan los aminogramas de ambos productos. Estos dos productos se obtienen de la leche descremada, mediante ultrafiltración, por lo que en ambos casos las proteínas son lácteas en proporción aproximada de 80% caseína y 20% seroproteínas.

- A continuación se realiza la extracción de sangre capilar.

- Una hora después de la ingesta proteica, se comienza la recogida de orina de otras dos horas, finalizando en este momento el estudio.

Tabla IV.

PENTAPLUS. AMINOGRAMA.

<u>Aminoácido:</u>	<u>mg/g proteína:</u>	
l-isoleucina.....	54	
l-leucina.....	101	
l-lisina.....	87	
l-metionina.....	27	: 36
l-cistina.....	9	
l-fenilalanina.....	51	: 100
l-tirosina.....	49	
l-treonina.....	46	
l-triptófano.....	14	
l-valina.....	65	
l-arginina.....	37	
l-histidina.....	30	
l-alanina.....	36	
l-ácido aspártico.....	80	
l-ácido glutámico.....	226	
glicina.....	21	
l-prolina.....	98	
l-serina.....	61	

Tabla V.

NUTRICIAPROTEIN. AMINOGRAMA.

<u>Aminoácido:</u>	<u>mg/g proteína:</u>
Isoleucina.....	4.9
Leucina.....	9.6
Lisina.....	10.1
Metionina.....	2.9
Cistina.....	2.1
Fenilalanina.....	3.5
Tirosina.....	5.0
Treonina.....	4.5
Triptófano.....	1.3
Valina.....	5.9
Arginina.....	3.1
Histidina.....	3.4

PROTOCOLO ANALITICO.

Determinaciones sanguíneas:

creatinina, sodio, potasio, fósforo, osmolalidad.

Determinaciones en orinas de dos horas:

creatinina, sodio, potasio, fósforo, osmolalidad.

Análisis sistemático de orina.

METODOS ANALITICOS.

Las determinaciones, en sangre y orina, de creatinina y fósforo, se efectuaron mediante métodos convencionales de laboratorio, utilizando un autoanalizador Hitachi, modelo 705.

El sodio y el potasio, en sangre y orina, fueron medidos mediante fotometría de llama (Instrumental Laboratory, modelo 243).

La osmolalidad, en sangre y en orina, se determinó mediante un osmómetro basado en el descenso del punto de congelación (Advanced Instruments, modelo 3D)

El análisis sistemático de orina se realizó con un autoanalizador Clinitek 200, utilizando tiras reactivas Multistix 10 SG (Ames).

A partir de los resultados obtenidos, procedimos al cálculo del aclaramiento de creatinina, excreción fraccional de sodio, excreción fraccional de potasio, reabsorción tubular de fosfatos, aclaramiento de agua libre, aclaramiento osmolal y eliminación de sodio por minuto.

FORMULAS UTILIZADAS

1.- Aclaramiento de creatinina:

$$Ccr = (CrO * Vm / CrS) * 1,73 \text{ m}^2 / SC$$

Donde: Ccr es el aclaramiento de creatinina en ml/min/1,73 m²; CrO es la concentración de creatinina en orina en mgr/dl; Vm es el volumen de orina en ml/min.; CrS es la concentración de creatinina sérica en mgr/dl. El signo de multiplicar está representado por el asterisco (*), y el de dividir por la barra inclinada hacia la derecha por su parte superior (/); el significado de ambos se sobreentiende a partir de ahora. El aclaramiento de creatinina se ha corregido por el área de superficie corporal (SC) y se ha expresado por 1,73 m². El área de superficie corporal fué calculada por el peso y la talla según el normograma del área superficial de Gehan y George (111)

2.- Excreción fraccional de sodio

$$EFNa = (CrS * NaO) / (CrO * NaS) * 100$$

Donde: EFNa es la excreción fraccional de sodio, definida como el porcentaje de sodio filtrado por los glomérulos que es excretado por la orina; NaO es la concentración de sodio en orina en mmol/l; NaS es la concentración de sodio en sangre en mmol/l; CrO y CrS ya han sido definidas con anterioridad en la fórmula previa y su significado se sobreentiende a partir de ahora.

3.- Reabsorción tubular de fosfatos:

$$RTP = [1 - ((CrS * PO) / (CrO * PS))] * 100$$

Donde: RTP es la reabsorción tubular de fosfatos, definida como el porcentaje de fósforo filtrado que es reabsorbido por los túbulos; PO es la concentración de fósforo en orina en mg/dl; PS es la concentración de fósforo en sangre en mg/dl.

4.- Excreción fraccional de potasio

$$EFK = (CrS * KO) / (CrO * KS) * 100$$

Donde: EFK es la excreción fraccional de potasio, que corresponde al porcentaje de potasio filtrado por los glomérulos que es eliminado por la orina. KO es la concentración de potasio en orina en mmol/l; KS es la concentración de potasio en sangre en mmol/l.

5.- Aclaramiento osmolal

$$\text{Cosm} = \text{oSm}_O * \text{Vm} / \text{oSm}_S$$

Donde: Cosm es el aclaramiento osmolal en ml/min; oSm_O es la osmolalidad urinaria en mOs/kg; oSm_S es la osmolalidad en sangre en mOs/kg; Vm es el volumen urinario en ml/min, sobreentendiéndose de significado a partir de ahora.

6.- Aclaramiento de agua libre

$$\text{CH}_2\text{O} = (\text{Vm} / \text{SC} * 1,73 \text{ m}^2) - \text{CoSm}$$

Donde: CH₂O es el aclaramiento de agua libre en ml/min/1,73 m².

7.- Eliminación de sodio por minuto

$$\text{Nae} = (\text{Vm} / \text{SC} * \text{Nao} / 1000) * 1,73 \text{ m}^2$$

Donde: Nae es la eliminación urinaria de sodio en mmol/min/1,73 m²

METODO ESTADISTICO

El análisis estadístico de los resultados obtenidos, fué realizado mediante ordenador, con el programa de aplicación estadística SIGMA (HORUS HARDWARE S.A.).

Realizamos en primer lugar las medias, desviación típica, cifras mínimas y máximas de las variables, en cada grupo, en los dos periodos del estudio.

La normalidad de cada serie de datos, ha sido investigada mediante el test de Kolmogorou-Smirnov, comprobándose que estos valores se distribuían según una curva de probabilidad normal.

Para analizar las posibles diferencias significativas de los valores obtenidos en los dos periodos del estudio, se han comparado las medias mediante el test de la t de Student para muestras pareadas.

Posteriormente hemos comparado las medias de los aumentos de las variables, para cada grupo, mediante la comparación de dos medias por contraste bilateral.

Por último se utilizó el análisis de la varianza, ANOVA dos factores, para investigar las influencias de la edad y el sexo sobre otras variables.

RESULTADOS

ACLARAMIENTO DE CREATININA

Grupo I. Control

Los resultados del aclaramiento de creatinina antes de la sobrecarga proteica (ClCr basal) y después de la misma (ClCr test), de los niños libres de enfermedad renal, se muestran en la tabla VI de la página 89 y gráficos XI, XII y XIII de las páginas 143, 144 y 145.

El valor medio del ClCr basal fué de 86 ± 22 ml/min/1.73 m², mientras que el valor medio del ClCr test fué de 117 ± 33 ml/min/1.73 m².

El aclaramiento de creatinina se incrementó significativamente ($P < 0.001$). El aumento porcentual del ClCr fué de 35 ± 22 %

La RESERVA RENAL media en estos niños, expresada mediante la diferencia entre el ClCr test y el ClCr basal, fué de 30 ± 19 ml/min/1.73 m², lo que supone que en situación de reposo los niños sin enfermedad renal, utilizan solo el 74 % de su capacidad de filtración.

Investigamos la posible influencia de la edad y el sexo sobre el incremento de la FG, mediante el test de la varianza para dos factores (ANOVA 2), no

encontrando cambios significativos en el incremento de la FG entre niños menores y mayores de 2 años, ni entre varones y hembras. Es decir: la edad y el sexo no influyeron en el incremento de la FG.

Tabla VI

Grupo I. Controles

Caso	Nombre	Sexo/Edad	Filtrado glomerular ml/min/1.73 m ²		△FG %
			basal	test	
1	JMMR	v / 2 m	57.18	97.39	70.30
2	JPF	v / 3 m	95.39	126.68	32.80
3	MST	h / 5 m	55.39	73.58	32.92
4	RRM	v / 19 m	79.72	89.04	11.68
5	LCL	h / 21 m	74.95	97.18	29.65
6	RBR	h / 2 10/12 a	76.27	90.89	19.15
7	JDP	v / 3 a	76.65	92.04	20.08
8	MIN	h / 3 6/12 a	139.79	164.69	17.81
9	HVR	v / 4 a	88.37	130.68	47.87
10	SLG	h / 4 a	71.85	68.92	- 4.07
11	ASD	v / 5 a	75.49	84.74	12.25
12	ROR	h / 5 a	81.94	122.92	50
13	JDA	v / 5 a	133.93	167.97	25.41
14	OGA	v / 5 10/12 a	95.15	164.45	72.84
15	JMV	v / 6 a	83.08	104.69	26.01
16	ERC	h / 6 a	78.34	103.08	31.57
17	JJB	v / 6 a	79.47	126.99	59.78
18	DCP	v / 6 1/12 a	91.58	118.21	29.08
19	JAGB	v / 6 10/12 a	122.01	186.84	53.12
20	MDST	h / 10 a	77.22	135.44	75.39
			86 ± 22	117 ± 33	35 ± 22%

Grupo IIa. Enfermos con patología renal sin insuficiencia renal.

Los resultados del ClCr antes de la sobrecarga proteica (ClCr basal) y después de la misma (ClCr test), se muestran en la tabla VII de la página 92 y gráficos XI, XII y XIII de las páginas 143, 144 y 145.

El valor medio del ClCr basal fué de 90 ± 40 ml/min/1.73 m² y el del ClCr test 86 ± 39 ml/min/1.73 m². No hubo cambios significativos entre los dos periodos, con una diferencia entre ellos de -4 ± 32 ml/min/1.73 m² lo que muestra globalmente la AUSENCIA DE RESERVA RENAL.

El aumento porcentual medio del ClCr, fué de $-1 \pm 36 \%$

Analizando los resultados, se pueden distinguir dos grupos de enfermos:

- a.1 - Enfermos con uropatías, del caso n° 1 al caso n°13
- a.2 - Enfermos con glomerulopatías, del caso n° 14 al 21

En los niños con uropatías, el ClCr basal medio fué de 81 ± 50 ml/min/1.73 m² y el ClCr test 62 ± 33 ml/min/1.73 m², con una diferencia de -18 ± 31 ml/min/1.73 m², y el aumento porcentual medio del $-15.09 \pm 35 \%$

En el grupo de niños con glomerulopatías , la cifra media del ClCr basal, fué de 101 ± 21 ml/min/1.73 m², y la del ClCr test 116 ± 24 ml/min/1.73 m², con una RESERVA RENAL, o diferencia entre ellos, de 15 ± 22 ml/min/1.73 m², diferencia casi significativa ($p < 0.1$) y un aumento porcentual medio de 17 ± 29 %

Al igual que en el grupo control se comprobó que la edad y el sexo, no afectan al aumento del FG.

Tabla VII

Grupo IIa. Niños con enfermedad renal sin insuficiencia renal

Caso	Nombre	Sexo/Edad	Filtrado glomerular ml/min/1.73 m ²		△△FG%
			basal	test	
1	JAPR	v / 5 m	35.68	62.03	73.86
2	AAP	v / 15 m	127.32	63.43	-50.18
3	RRC (RD)	h / 18 m	40.19	40.82	1.55
4	RRC (RI)	h / 18 m	39.86	34.95	-12.31
5	FBG	v / 18 m	72.66	62.28	-14.28
6	SCG	h / 3 a	93.70	70.00	-25.29
7	MBM (R)	v / 3 7/12 a	50.17	38.46	-23.33
8	GOR	v / 3 10/12 a	133.60	129.75	-2.88
9	JAGR (RD)	v / 4 a	46.62	23.93	-48.66
10	JAGR (RI)	v / 4 a	60.70	29.21	-51.86
11	RGS	h / 4 7/12 a	203.67	115.88	-43.10
12	RAL	h / 5 a	72.25	83.36	15.38
13	VMCS	v / 4 a	113.06	139.01	22.95
14	JRVR	v / 6 a	109.31	106.02	-3.01
15	TGR	h / 6 a	134.36	144.16	7.29
16	AMB	v / 6 5/12 a	73.90	72.08	-2.46
17	MDST	h / 7 a	72.99	137.96	89.00
18	GGG	h / 8 a	81.09	96.91	19.51
19	CVP	v / 9 10/12 a	107.85	98.93	-8.27
20	ECO	v / 10 a	119.65	124.56	4.09
21	IST	h / 11 a	101.74	131.29	29.04
			90 ± 40	86 ± 39	-1 ± 32%

Grupo I Ib. Enfermos con insuficiencia renal.

Los resultados del ClCr, antes de la sobrecarga proteica (ClCr basal) y después de la misma (ClCr test), en cada uno de los niños con insuficiencia renal, se muestran en la tabla VIII de la página 94 y gráficos XI, XII y XIII, 143, 144 y 145.

El valor medio del ClCr basal en este grupo, fué de 32 ± 18 ml/min/1.73 m², y el del ClCr test fué de 30 ± 16 ml/min/1.73 m².

No hubo cambios significativos entre los aclaramientos de creatinina de los dos periodos, con unas diferencias entre ellos de -2 ± 11 ml/min/1.73 m², lo que demuestra, globalmente en este grupo, la AUSENCIA DE RESERVA RENAL

El aumento porcentual del ClCr en este grupo fué de -1 ± 33 %

Tabla VIII

Grupo Iib. Niños con insuficiencia renal.

Caso	Nombre	Sexo/Edad	Filtrado glomerular ml/min/1.73 m ²		△FG%
			basal	test	
1	JJPA	v / 5 m	34.20	36.46	6.60
2	MMM	v / 13 m	22.30	15.76	-29.29
3	MTM	v / 17 m	32.43	30.75	-5.18
4	IRB	v / 2 a	6.62	7.64	15.38
5	JAPR	v / 2 8/12 a	53.39	49.83	-6.66
6	MBM (RD)	v / 3 7/12 a	25.48	15.06	-40.90
7	ORM	v / 3 9/12 a	43.43	51.67	18.96
8	AMGR (RD)	v / 4 a	8.65	10.81	25.00
9	AMGR (RI)	v / 4 a	13.23	16.95	28.03
10	EER	h / 5 a	58.93	35.36	-39.99
11	MJML	h / 8 7/12 a	59.54	44.35	-24.51
12	RGP	v / 9 a	56.73	55.55	-2.07
13	MASA	v / 9 a	19.60	39.21	100.00
14	MMB	h / 10 a	39.48	43.52	10.22
15	MSC	v / 10 4/12 a	14.71	11.35	-22.88
16	MSC	v / 11 4/12 a	21.92	18.79	-14.28
17	JCM	v / 11 a	59.83	32.35	-45.92
18	JCM	v / 13 a	29.41	25.56	-13.07
19	ATA	h / 12 a	14.22	12.75	-10.33
20	FPR	v / 13 a	44.81	57.63	28.59
			32 ± 18	30 ± 16	-1 ± 33%

Hemos comparado las medias de los aumentos porcentuales de FG (contraste bilateral), del grupo control, con los demás grupos, obteniendo las siguientes diferencias significativas:

	Δ FG%	Diferencia de Δ FG
Controles	35 ± 22	36 P < 0.001
Pacientes sin IR	-1 ± 36	
Controles	35 ± 22	50 P < 0.001
Uropatías	-15 ± 35	
Controles	35 ± 22	18 P < 0.1
Glomerulopatías	17 ± 29	
Controles	35 ± 22	36 P < 0.001
Pacientes con IR	-1 ± 33	

FUNCIONES TUBULARES

Se calculó la excreción fraccional de sodio (EFNa), excreción fraccional de potasio (EFK), reabsorción tubular de fosfatos (RTP), Aclaramiento osmolal (Cosm), Aclaramiento de agua libre (CH₂O) y eliminación de sodio por minuto (Nae), en 7 de los niños estudiados del grupo control, 10 niños con uropatías, 8 niños con glomerulopatías y 17 de los niños con insuficiencia renal. Todas estas mediciones se efectuaron antes y después de la sobrecarga proteica, con el propósito de conocer si se producen cambios en las funciones tubulares y si existe un correcto balance glomérulo-tubular.

En el grupo control, el incremento del filtrado glomerular ya comentado, no se acompañó de un aumento en la eliminación de sodio. Los valores de Nae antes y después de la sobrecarga de proteínas están reflejados en la tabla IX (página 98).

Sin embargo en la EFNa, observamos una diferencia casi significativa ($p < 0.1$) con análisis de *t* de Student, desde una cifra media de $1.04 \pm 0.61\%$ hasta 0.63 ± 0.58 después de la sobrecarga. Esto significa que el aumento de sodio filtrado, es seguido de un aumento

de la reabsorción, lo que se traduce en una disminución de la excreción fraccional de sodio, lo cuál indica como cabía esperar, que en este grupo de niños controles existe un adecuado balance glomérulo-tubular, y al incrementarse la FG, se incrementa la reabsorción tubular.

No hubo cambios en la eliminación de sodio, ni en la excreción fraccional de sodio en los enfermos renales (tabla IX y X de la página 98).

En cuanto a la excrección fraccional de potasio, no se encontraron cambios significativos entre el periodo basal y test, en el grupo control, ni en los niños con glomerulopatías, ni en los niños con uropatías, ni en los que padecían insuficiencia renal. Los resultados están reflejados en la tabla XI, página 99.

No hubo cambios significativos en la reabsorción tubular de fosfatos, tal como se refleja en la tabla XII.

Tampoco encontramos diferencias significativas del Cosm y del CH₂O, lo cuál apoya la existencia de la integridad de los mecanismos glomérulo-tubulares (tablas XIII y XIV, página 100).

Tabla IX

Variaciones de eliminación de sodio en mmol/min/1,73 m²

	basal	test	
Controles	0.109 ± 0.061	0.097 ± 0.100	NS
Uropatías	0.106 ± 0.046	0.077 ± 0.071	NS
Glomerulopatías	0.113 ± 0.070	0.109 ± 0.080	NS
Insuf. renal	0.104 ± 0.103	0.075 ± 0.064	NS

Tabla X

Variaciones de excreción fraccional de sodio

(en porcentajes)

	basal	test	
Controles	1.04 ± 0.61	0.63 ± 0.58	P < 0.1
Uropatías	0.98 ± 0.34	0.87 ± 0.37	NS
Glomerulopatías	0.80 ± 0.53	0.61 ± 0.38	NS
Insuf. renal	2.58 ± 1.51	2.59 ± 2.89	NS

Tabla XI

Variaciones de excreción fraccional de potasio
(en porcentajes)

	basal	test	
Controles	21.63 ± 9.20	19.96 ± 8.86	NS
Uropatías	27.71 ± 9.41	29.62 ± 7.32	NS
Glomerulopatías	19.97 ± 8.56	24.65 ± 7.89	NS
Insuf Renal	42.34 ± 19.17	40.91 ± 16.78	NS

Tabla XII

Variaciones de la reabsorción tubular de fosfatos
(en porcentajes)

	basal	test	
Controles	92.93 ± 4.7	90.57 ± 4.93	NS
Uropatías	83.39 ± 8.02	83.21 ± 6.21	NS
Glomerulopatías	90.23 ± 7.93	88.18 ± 7.07	NS
Insuf renal	66.57 ± 40.91	76.97 ± 10.52	NS

Tabla XIII

Variaciones del aclaramiento osmolal en ml/min/1,73 m²

	basal	test	
Controles	4.19 ± 3.38	3.63 ± 1.48	NS
Uropatías	4.65 ± 1.63	3.26 ± 1.32	NS
Glomerulopatías	4.52 ± 3.18	4.12 ± 1.85	NS
Insuf renal	2.57 ± 1.76	2.10 ± 1.08	NS

Tabla XIV

Variaciones de aclaramiento de agua en ml/min/1.73 m²

	basal	test	
Controles	-0.87 ± 2.96	-1.46 ± 0.89	NS
Uropatías	-1.29 ± 2.05	-1.05 ± 1.55	NS
Glomerulopatías	-1.13 ± 2.41	-1.80 ± 0.65	NS
Insuf renal	-0.24 ± 0.89	-0.046 ± 1.34	NS

DISCUSSION

A. SELECCION DE LA CASUISTICA

1.- Grupo I. Niños controles.

Para la selección del grupo control, además del criterio de eliminar aquellos procesos que pudieran modificar el flujo sanguíneo renal, que se especifican en las páginas 68 y 69, hemos tenido en cuenta las siguientes consideraciones:

1.- Obtener un rango de edades similar al del grupo de niños con enfermedad renal. La edad media del grupo control (4.1 + 2.4 años, con un rango entre 2 meses y 10 años) es muy similar a la edad del grupo de niños con enfermedad renal sin insuficiencia renal (4.9 + 3 años, con un rango entre 5 meses y 11 años). Sin embargo la edad media del grupo de niños con insuficiencia renal (6.7 + 4.3 años, rango entre 5 meses y 13 años), resultó superior a la del grupo control. No obstante, no damos valor a esta diferencia ya que el análisis de la varianza no mostró diferencias significativas del incremento del filtrado glomerular tras sobrecarga proteica con la edad.

Además la variable edad en el grupo de niños controles, cumple los criterios de una población normal, verificado mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

2.- Dado que la población de niños con patología renal estudiada, es predominantemente masculina, tratamos de obtener un grupo control con una relación de sexos similar, situándose la proporción de varones en el 60%; el análisis de los resultados nos mostraría posteriormente, que este empeño fué innecesario, ya que tampoco se obtuvieron diferencias significativas en el aumento del FGR tras sobrecarga proteica por sexos.

El análisis de la distribución de los valores del FG basal y del FG test, así como del aumento del FG en este grupo control, mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, muestra que estas variables cumplen los criterios de distribución normal.

Por todo ello pensamos que el grupo seleccionado como control, es ampliamente representativo de una población normal de niños entre 0 y 10 años.

2.- Grupo II. Niños con enfermedad renal.

La selección de los niños de este grupo se basó exclusivamente en criterios de accesibilidad y cooperación en el estudio.

Se estudiaron niños controlados en la sección de Nefrología del Hospital Infantil Virgen del Rocío de Sevilla, que estaban ingresados para controles o estudios de su enfermedad. Se eligieron niños sin patología digestiva, endocrina, infecciosa, o alteraciones hidroelectrolíticas intercurrentes y con buena tolerancia por vía oral.

Ello dió como resultado una serie con amplia predominancia de varones y en el grupo de niños con insuficiencia renal, con una edad media algo superior a la del grupo control, dato que según hemos explicado anteriormente no tiene valor en el análisis de los resultados. Esta diferencia de edad es debida a que en esta Unidad de Nefrología Pediátrica, se realiza el seguimiento de los niños hasta los 14 años. Sin embargo es infrecuente que adolescentes sin antecedentes de enfermedad, ingresen en un hospital pediátrico, por presentar un proceso respiratorio agudo. A esta edad la patología respiratoria aguda es menos frecuente y además

es probable que acudan a hospitales de adultos, cuando no estén ligados a una determinada Unidad Pediátrica por padecer una enfermedad crónica.

**B. ACLARAMIENTO DE CREATININA PARA EL ESTUDIO DEL FG.
UTILIDAD DEL METODO. VALORES NORMALES.**

En la cuantificación del Filtrado Glomerular (FG), se emplean técnicas basadas en el concepto de aclaramiento. Para aquellas sustancias que sean eliminadas exclusivamente por filtración glomerular, su aclaramiento será idéntico al FG. Este es el caso de la Inulina, polisacárido de la fructosa que se filtra con toda facilidad por la membrana glomerular, no se reabsorbe, ni se secreta por los túbulos. Sin embargo, aunque la medición del aclaramiento de Inulina está considerado como el método más preciso para la determinación del FG, tiene varios inconvenientes en la práctica: en primer lugar, cuando se escoge el método del aclaramiento de Inulina clásico, es necesario perfundir la Inulina intravenosa para obtener niveles adecuados en plasma y posteriormente al tenerse que realizar el procedimiento en tiempos cortos se precisa recoger la orina por sondaje vesical; cuando se utiliza el método de inyección única, hay que realizar varias extracciones sanguíneas (102, 109). Todo ello hace dificultosa la determinación del aclaramiento de Inulina para la evaluación clínica del FG y especialmente molesta para los niños.

Los trazadores radiactivos como el Iotalamato marcado con yodo, DMSA, DTPA y EDTA ^{51}Cr (102-105), miden con gran exactitud el FG al igual que el aclaramiento de Inulina, pero tienen el inconveniente de precisar punciones venosas repetidas (109).

El aclaramiento endógeno de creatinina (ClCr), es el método más extendido como medida clínica del FG. Se acepta generalmente que no es un método muy preciso para valorar el FG. Sin embargo diferentes autores (109,110), han realizado determinaciones simultáneas de Aclaramiento de Creatinina, Inulina y de Iotalamato, y han llegado a la conclusión de que en niños sanos, el aclaramiento de creatinina se aproxima mucho al de Inulina o Iotalamato. Tiene además la ventaja, al ser la creatinina una sustancia endógena, de no precisar punciones repetidas. Por otra parte, al utilizar la determinación de la creatinina mediante autoanalizador, se mejora la seguridad de los valores del aclaramiento de creatinina, pues con este método no se miden los cromógenos diferentes a la creatinina (111).

Hemos de tener en cuenta, que la creatinina en niños sanos se secreta en muy pequeñas cantidades por los túbulos. Al descender progresivamente el FG en la enfermedad renal, hay un incremento progresivo de la

secreción tubular de creatinina como consecuencia de la capacidad adaptativa del nefrón para incrementar la excreción de dicha sustancia, que es en estas circunstancias, superior a la filtración de la misma. Este fenómeno conduce a una progresiva disparidad entre el aclaramiento de creatinina, y el de inulina y el error de sobreestimación del FG con el ClCr, se incrementa.

Nosotros, al igual que otros autores (62, 65, 76, 82, 112, 113), hemos elegido el aclaramiento de creatinina para realizar este estudio, por la sencillez de su técnica, su escasa invasividad para el niño y por ser un método en el que tenemos experiencia. Todo ello, nos hace pensar, que proporciona mayor fiabilidad de los resultados en la práctica clínica diaria, que los métodos anteriormente citados.

El ClCr tras sobrecarga proteica tiene un primer pico de ascenso y después otro a las cuatro horas, que se aleja del Cl de Inulina. Para evitar sobrestimar el ascenso, es imprescindible recoger las muestras de orina precozmente (114), tal como realizamos en este estudio.

Cuando se utiliza carne como fuente de proteínas, la carga exógena de creatinina, puede jugar un

importante papel en el manejo tubular de la creatinina e incrementar los valores del $ClCr$, sobrestimando el valor real del filtrado (114). Esto puede evitarse usando otra fuente de proteínas. Nosotros utilizamos proteínas lácticas, y por tanto, en el incremento del FG no pudo haber intervenido el aporte exógeno de creatinina.

C. EFECTOS SOBRE LA FUNCION RENAL DE DIFERENTES TIPOS DE PROTEINAS.

Dietas con alto contenido en proteínas, provocan hiperfiltración, y si esta se mantiene en el tiempo, conducen a la glomeruloesclerosis (58). Por otra parte, al reducir el aporte proteico en pacientes con enfermedad renal, se frena la progresión a la insuficiencia renal (52,115).

Dada la importancia del aporte de proteínas en el desarrollo de glomeruloesclerosis y en manejo de la insuficiencia renal crónica, resulta interesante conocer las posibles diferencias en los efectos sobre la función renal, de los distintos tipos de proteínas.

Múltiples autores (62,64,66,67,76,81,82,95), han demostrado un incremento en la filtración glomerular, (FG), después de la ingestión de una comida de carne. Las proteínas de pescado, como el atún también son capaces de provocar hiperfiltración (116). No ocurre así cuando se ha estudiado la FG tras la ingestión de proteínas vegetales (116).

Soluciones endovenosas de aminoácidos utilizados para la alimentación parenteral, producen el mismo

efecto que las proteínas de carne, es decir, incrementan la filtración y el flujo plasmático renal (73,78).

Este trabajo demuestra un incremento rápido de la FG, tras un aporte de proteínas lácticas. Otros trabajos realizados con proteínas lácteas, han demostrado un incremento de la FG después de un aporte a dosis elevadas durante varios días, y en estudios de sobrecarga aguda (117, 118). Otros no han encontrado cambios en la FG tras la administración de caseína (65).

El aumento de la FG tras aporte de proteínas es mayor con proteínas de carne, que con proteínas de soja (119).

Es muy probable que diferencias en la composición de aminoácidos, aunque pequeñas, entre las distintas proteínas, puedan explicar el efecto distinto sobre la función renal. La glicina y la alanina causan mayor incremento del FG en perros, que la cisteína o la valina (120). Las concentraciones plasmáticas de alanina, glicina y arginina, conocidos inductores de hiperfiltración, se encuentran elevadas en mayor grado, después de la ingestión de atún que de proteínas vegetales (116).

Los aminogramas de los productos que hemos utili-

zados se mostraron en las páginas 79 y 80. Escogimos un preparado derivado de la leche con alto valor proteico, por su buen sabor y excelente aceptación entre los niños.

D. FACTORES RESPONSABLES DEL INCREMENTO DE LA FG.

Estudios de micropuntura en ratas, han demostrado que el índice de filtración glomerular por nefrona única (IFGNU), está gobernada por tres factores:

- 1.- Las presiones hidráulica capilar glomerular (PH) y oncótica capilar glomerular (PO). La presión neta de ultrafiltración (PUF), es la diferencia entre las presiones hidráulicas y oncótica transcápilar.
- 2.- Flujo plasmático capilar glomerular (QA).
- 3.- Coeficiente de ultrafiltración (KF), que es igual al producto de la permeabilidad hidráulica efectiva capilar glomerular y del área de superficie capilar total disponible para la filtración.

A partir de ahora se sobreentiende el significado de las siguientes siglas:

IFGNU.... Índice de filtración glomerular por nefrona
única.

PHPresión hidráulica.

POPresión oncótica.

QAFlujo plasmático capilar glomerular.

KFCoeficiente de ultrafiltración.

FFNUFracción de filtración de un solo nefrón, que es la fracción de flujo plasmático que se filtra y se expresa mediante la relación entre IFGNU y el flujo plasmático.

$$FFNU = \frac{IFGNU}{QA}$$

FFPorcentaje de flujo plasmático renal que se filtra en el riñón

Un aumento en el IFGNU, puede producirse por varios mecanismos fisiológicos.

a) Un aumento del flujo plasmático glomerular por vasodilatación aferente y eferente.

b) Un incremento en la presión de ultrafiltración, por vasodilatación aferente. En estas circunstancias, la presión hidráulica transcápilar neta, excede a la presión oncótica que se opone a ella y aumenta el IFGNU.

c) Un incremento del coeficiente de ultrafiltración. La elevación de la FG con FF constante, que ha sido descrita en estudios de sobrecarga de aminoácidos (78), puede explicarse por la utilización de las nefronas inactivas corticales y esto supone un incremento en el área de superficie capilar total disponible para la filtración y del coeficiente de ultrafiltración (8).

La sobrecarga oral de proteínas o de aminoácidos intravenosos, provoca al mismo tiempo que un aumento del FG, un incremento del flujo plásmatico renal, medido mediante el aclaramiento de paraaminohipúrico, y una vasodilatación renal transitoria que origina una caída de las resistencias vasculares renales (64, 66, 73, 78, 79, 121).

Sin embargo el aumento de la FG en mayor proporción que el flujo plasmático renal, medido con paraaminohipúrico, y el incremento de la FG con FF constante (78), hacen pensar que además del aumento del flujo plasmático renal y de la presión hidráulica capilar glomerular, la utilización de las nefronas inactivas, puede contribuir al incremento de la FG al disponerse de esta manera de mayor área de superficie capilar total para la filtración (58).

Este trabajo de investigación demuestra que en niños sanos, ocurre un significativo incremento de la filtración glomerular (FG), medido mediante aclaramiento de creatinina (ClCr), entre la segunda y la cuarta hora posteriores a la sobrecarga proteica. El ClCr basal traduce el nivel de trabajo de las nefronas funcionantes y se ha relacionado con el aporte previo de proteínas en la dieta, siendo más bajo en sujetos con dietas

vegetarianas (62). El C1Cr test nos informa en primer lugar de la integridad de los mecanismos hemodinámicos intrarrenales para aumentar el flujo plasmático renal, y en segundo lugar de la posibilidad para utilizar nefronas inactivas con el propósito de incrementar la superficie capilar de filtración (62, 67).

Trabajos semejantes se han realizado en adultos (62, 64-67, 73, 74, 76-79) y en niños mayores (112, 113), pero ninguno de ellos abarcó una población infantil tan amplia en edad, ya que estudiamos desde lactantes hasta niños adolescentes, lo cuál proporciona a los datos obtenidos el interés de servir como referencia para futuros estudios.

Los trabajos previamente citados, informan de incrementos de la FG variables. Estas variaciones pueden explicarse por las diferentes dosis de proteínas, el balance previo de sodio o por el aporte de proteínas en los días o semanas anteriores al test. En sujetos con dietas bajas en sodio, no se han encontrado incrementos de la FG tras la infusión endovenosa de aminoácidos (73). La elevación de las hormonas vasopresoras, en respuesta a la deplección de sodio, podrían impedir la respuesta esperada de vasodilatación renal transitoria y de aumento del flujo y la FG que siguen a la ingesta proteica (73).

Las diferencias individuales de la respuesta al aporte proteico agudo, se han relacionado también, con el contenido en proteínas de la dieta anterior. Las dietas hiperproteicas, provocan una hiperfiltración crónica y por consiguiente, menor capacidad de responder al estímulo agudo (62). Sin embargo otros investigadores han demostrado, que el contenido de la dieta previa a una infusión de aminoácidos no modifica la respuesta de aumento de la FG (121).

Los niños a los que realizamos el estudio, siguieron una dieta normal los días previos al test. En estas circunstancias el incremento de la FG fué de $30 + 19 \text{ ml/min/1.73 m}^2$. Esta cifra es útil como valor de referencia de la reserva renal normal en niños, que era uno de los objetivos que perseguíamos.

E. FACTORES RESPONSABLES DE LA AUSENCIA DE INCREMENTO DE LA FG EN ENFERMOS RENALES.

En pacientes con enfermedad renal o con disminución de la masa renal por nefrectomía, se ha descrito una ausencia del incremento de la FG tras sobrecarga proteica o de aminoácidos intravenosos (67, 76, 78,123).

Estudios experimentales de micropuntura en ratas, con una disminución de la masa renal secundaria a nefrectomía (50, 58), ó a diversas enfermedades renales, (124), han mostrado un incremento en la función en las nefronas restantes, debido a una vasodilatación arteriolar, que causa aumentos en el flujo y presión capilar glomerular.

Nosotros encontramos que los niños con glomerulopatías, tienen menor capacidad de incrementar la FG después de una sobrecarga de proteínas, que los niños controles con una tasa de FG basal similar. Estos niños mantienen esta FG basal dentro de los límites de la normalidad, sometiendo a una mayor carga de trabajo a sus nefronas sanas; se encuentran en una situación de hiperfiltración, que no es posible detectar midiendo exclusivamente la tasa de FG basal. Esta hiperfiltración supone que se están utilizando casi todas las nefronas

disponibles y que además estas, funcionan con un IFGNU incrementado. Por lo tanto estos enfermos tienen disminuida la capacidad de incrementar el flujo capilar glomerular y de utilizar nefronas inactivas para aumentar el área de superficie capilar glomerular disponible para la filtración.

En los niños con uropatías, la sobrecarga de proteínas produjo una descenso en la tasa de FG. Estos niños tienen exhausta su reserva renal y están de antemano en franca hiperfiltración. Es probable que la vasodilatación arteriolar aferente y eferente, y el incremento del flujo plasmático capilar glomerular, sea tan elevado, que se pierda el equilibrio de la filtración, cayendo la FF y la FG. No obstante no hay una explicación para este hallazgo, que no hemos encontrado en otros trabajos, y que será objeto de futuras investigaciones.

En los niños con insuficiencia renal, no hubo modificación del filtrado glomerular después de la sobrecarga de proteínas. En este grupo de enfermos la escasa proporción de nefronas funcionantes, ya no pueden mantener una tasa basal de FG en cifras normales, a pesar de estar sometidas a una mayor carga de trabajo. Por lo tanto, tampoco consiguen incrementar más el flujo

plasmático glomerular, ni disponen de nefronas inactivas para incrementar el área de superficie capilar glomerular.

F. UTILIZACION DEL TEST DE SOBRECARGA PROTEICA.

Los mecanismos de adaptación hemodinámicos observados tanto en animales, como en humanos, tendentes a incrementar la FG, ante una disminución de la masa renal, contribuyen a la destrucción de estas nefronas residuales (50, 51, 58).

En muchas enfermedades renales humanas, la progresión a la insuficiencia renal, continúa aunque la causa inicial del daño renal remita o se controle terapéuticamente. Estudios morfológicos han demostrado hipertrofia de algunas nefronas, reflejando presumiblemente su hiperfiltración (125).

Niños con reducido número de nefronas funcionantes (oligomeganefronia o agenesia renal unilateral) han desarrollado glomeruloesclerosis (126, 127).

Estas observaciones sugieren que incrementos en el flujo y en las presiones, actuando sobre las nefronas residuales, pueden ser responsables de la progresión a la insuficiencia renal, después de un insulto inicial de reducción de masa renal (50, 58).

Dietas ricas en proteínas en presencia de daño renal, provocan un incremento aún mayor de la perfusión

a las nefronas residuales, acelerando su destrucción (128). Se ha comunicado también que las dietas ricas en proteínas, dan lugar a una expansión del mesangio en ratas diabéticas (129).

La ausencia de reserva renal, pone de manifiesto la hiperfiltración basal de las nefronas residuales.

La restricción proteica, limita los cambios hemodinámicos y disminuye las alteraciones estructurales en ratas con enfermedad renal (50, 130, 131). Además la restricción proteica en ratas, previa a un insulto renal isquémico, redujo significativamente la respuesta urémica (acidosis, hiperkaliemia y niveles de uremia), y aumentó la supervivencia, comparandolas con ratas que habían ingerido una dieta normoproteica previa al insulto renal (132). Dietas hipoproteicas relativamente tempranas en la enfermedad renal, suavizan la caída de la FG (115, 52), disminuyen la albuminuria en diabéticos (133), y en pacientes con riñón único (134).

Actualmente diversos grupos de trabajo realizan estudios prospectivos de los efectos beneficiosos de las dietas hipoproteicas en la insuficiencia renal crónica (90, 135).

El estudio de la FG basal no informa en ocasiones

de la magnitud del daño renal. El test de sobrecarga oral de proteínas, en caso de ausencia o disminución de la reserva renal, indicaría la existencia de hiperfiltración y la conveniencia de dietas hipoproteicas con objeto de frenar sus efectos perjudiciales sobre las nefronas residuales y la progresión a la insuficiencia renal.

Recientemente se ha publicado la utilidad de este test para la identificación de niños con riesgo de padecer hipertensión arterial, hijos de padres hipertensos. Algunos de ellos no tienen reserva renal, como muestra de probables alteraciones vasculares, muy sutiles, precursoras de la hipertensión arterial (112).

Igualmente se ha utilizado para detectar pacientes hipertensos (136) y diabéticos (137) con riesgo de daño renal, y para conocer la existencia o no de hiperfiltración en pacientes con riñón único (138) o con otras enfermedades renales (74, 76, 77, 97, 113).

G. VARIACIONES DE LAS FUNCIONES TUBULARES TRAS SOBRECARGA PROTEICA.

Se calcularon la eliminación de sodio por minuto, EFNa, EFK, RTP, ClOsm y ClH₂O en 7 de los niños estudiados en el grupo control, 10 de los estudiados con uropatías, 8 con glomerulopatías y 17 de los estudiados con insuficiencia renal. Todas estas mediciones se realizaron antes y después de la sobrecarga de proteínas, con el propósito de conocer si se producen cambios en las funciones tubulares y si existe un correcto balance glomérulo-tubular.

Comprobamos en el grupo control un adecuado balance glomérulo-tubular tal como cabía esperar. En estos niños el aumento del filtrado glomerular no se acompañó de un aumento en la eliminación de sodio, y sí de una disminución casi significativa de la excreción fraccional de sodio, reflejando la reabsorción tubular incrementada que sigue al aumento de filtración glomerular. Similares hallazgos se describen en los trabajos de Lindheimer y Nakamo (113, 139). Otros autores han encontrado aumentos en la eliminación urinaria de sodio después de una sobrecarga de proteínas que ellos mismos han atribuido al aporte de sodio de la

carne, preparada en forma de hamburguesa (66, 122).

Tampoco encontramos cambios en los aclaramientos de agua, ni en los aclaramientos osmolares, lo cuál apoya la integridad de los mecanismos glomérulo-tubulares.

En los niños con enfermedad renal tampoco se observaron diferencias significativas en los parámetros tubulares estudiados, pero en ellos los cambios de filtración fueron menores, y por lo tanto no tienen lugar los mecanismos de regulación glomérulo-tubular.

CONCLUSIONES.

CONCLUSIONES.

1. Los niños sin enfermedad renal, ni enfermedad que modifique el flujo sanguíneo renal, muestran un incremento de la filtración glomerular (FG) tras el aporte agudo oral de proteínas. Su **RESERVA FUNCIONAL RENAL** es de 30 ± 19 ml/min/173 m².

2.- La edad y el sexo no influyen en este aumento de FG. Los niños pequeños con FG fisiológicamente disminuido, presentan un porcentaje de aumento del FG, similar al de los niños mayores.

3. Los niños con FG descendido, en insuficiencia renal, no mostraron cambios del FG con el aporte de proteínas con una diferencia entre el FG basal y test de -2 ± 11 ml/min/1,73 m². Se demostró por lo tanto en ellos, la **AUSENCIA DE RESERVA RENAL**.

4.- Los niños con enfermedad glomerular, muestran un comportamiento variable tras la sobrecarga proteica. En conjunto presentan una reducción de la reserva renal, con un valor medio de 15 ± 22 ml/min /1,73 m².

5.- En los niños con uropatías, sin insuficiencia renal, se produjo un reducción del FG después del aporte de

proteínas de 18 ± 31 ml/min/1,73 m². No tenemos una explicación satisfactoria para esta respuesta y será objeto de próximos estudios.

6.- En los niños controles, la eliminación de sodio por minuto, permaneció estable en el periodo previo y posterior al test, y se acompañó de una disminución en la excreción fraccional de sodio.

7.- La eliminación de sodio por minuto y la EFNa, en los grupos de enfermos renales, EFK, RTP, COsm y CH2O en todos los grupos, no se modificaron tras la sobrecarga de proteínas.

RESUMEN

RESUMEN.

En los últimos años, se ha renovado el interés por las dietas hipoproteicas como tratamiento de la insuficiencia renal crónica, puesto que se ha comprobado que enlentecen la evolución de las nefropatías, hacia la insuficiencia renal terminal, al reducir la hiperfiltración glomerular.

La función de filtración es un parámetro variable. La RESERVA RENAL, representa la capacidad del riñón de incrementar la filtración ante determinadas demandas. El aporte de proteínas, así como la reducción del parénquima funcionante, dan lugar a un incremento del flujo y de la filtración glomerular, en las nefronas sanas. A este efecto se ha denominado hiperfiltración. Se ha demostrado que la hiperfiltración mantenida, acelera la progresión a la insuficiencia renal. La ausencia de reserva renal tras un estímulo proteico, supondría una situación basal de hiperfiltración, y en ese caso sería recomendable disminuir la ingesta proteica con el propósito de frenar la progresión, hacia la insuficiencia renal.

En este trabajo se investigan los cambios de función renal que provoca una sobrecarga de proteínas por vía oral, en niños. El aporte de proteínas se

utilizó como estímulo para incrementar la filtración glomerular, y por consiguiente, para medir la reserva renal en niños sanos y con distintos grados de enfermedad renal.

Para ello se estudiaron 20 casos controles, 21 casos de pacientes con enfermedad renal sin insuficiencia renal (13 pacientes con uropatías y 9 con glomerulopatías), y 20 casos de niños con insuficiencia renal crónica. La edad de los niños en cada grupo, abarcó desde la época de lactante hasta la adolescencia.

Se realizó un aclaramiento de creatinina basal en ayunas, durante las dos horas anteriores al aporte de proteínas, y un segundo aclaramiento test, durante las dos horas posteriores al mismo. Se utilizaron proteínas lácticas por vía oral, a razón de 2 gr/kg de peso, contenidas en un preparado comercial líquido.

En niños controles, se observó un significativo incremento de la FG después de la ingesta proteica. La capacidad de los riñones normales de aumentar la función de filtración de 30.65 ± 19 ml/min/1.73 m², muestra claramente que existe una reserva funcional renal que puede ser fácilmente demostrada.

Los niños con supuesta reducción del número de

nefronas de trabajo, por enfermedad renal, mostraron una respuesta variable a la ingesta proteica. Los niños con glomerulopatías, mostraron una reducción en la respuesta de aumento del FG, con una cifra media de reserva renal de 15 ± 22 ml/min/1,73 m². En los niños con uropatías encontramos una reducción en la FG tras la sobrecarga proteica (-18 ± 31 ml/min/1,73 m²). Los niños con FG basal francamente descendido, con una evidente reducción del número de nefronas de trabajo, no mostraron cambios de la FG con el aporte de proteínas, traduciendo este resultado, la ausencia de reserva renal

Esta ausencia de respuesta al estímulo proteico, supone que todas las nefronas disponibles están funcionando a su máximo nivel y se encuentran en situación de hiperfiltración.

El test de sobrecarga proteica, es un método sencillo y útil para evaluar la hiperfiltración. Debido al efecto perjudicial que la hiperfiltración juega en la progresión hacia la insuficiencia renal, cuando se demuestra su presencia, está indicado tomar medidas dietéticas de restricción proteica, con intención de frenar la progresión a la IR.

GRAFICOS

Sobrecarga proteica Número de casos

Distribución por grupos

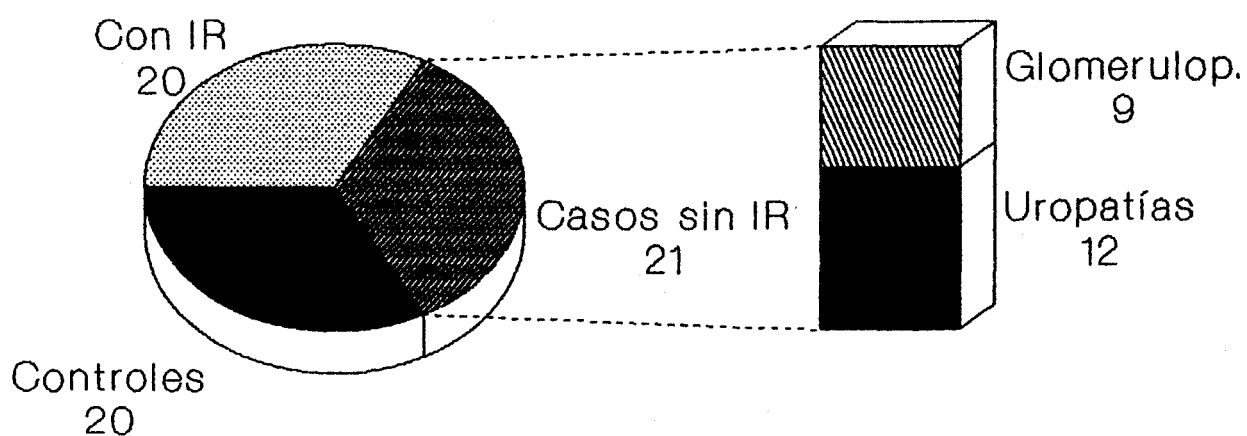


Gráfico I

Sobrecarga proteica Distribución por edad

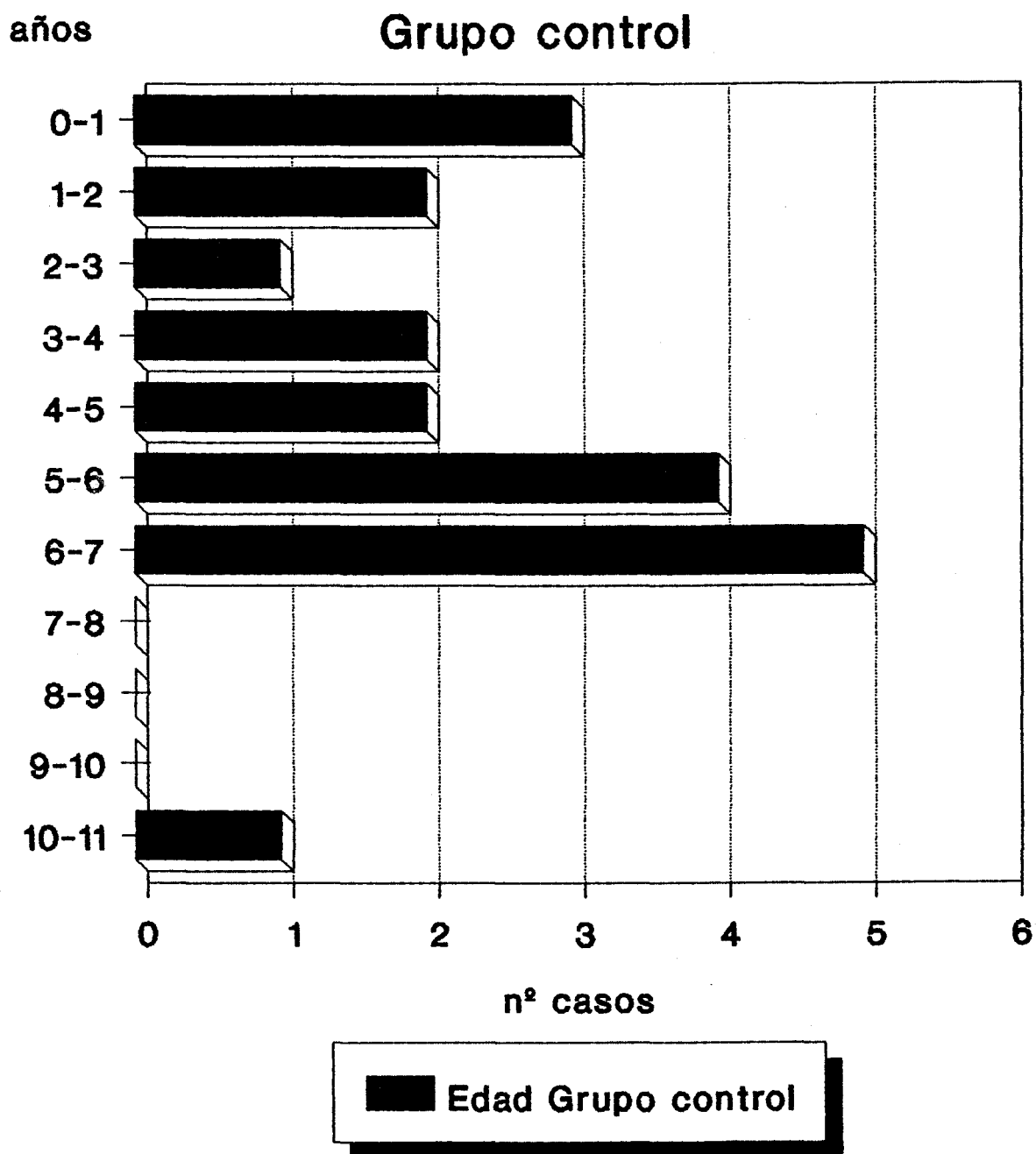


Gráfico II

Sobrecarga proteica Distribución por sexos

Grupo control

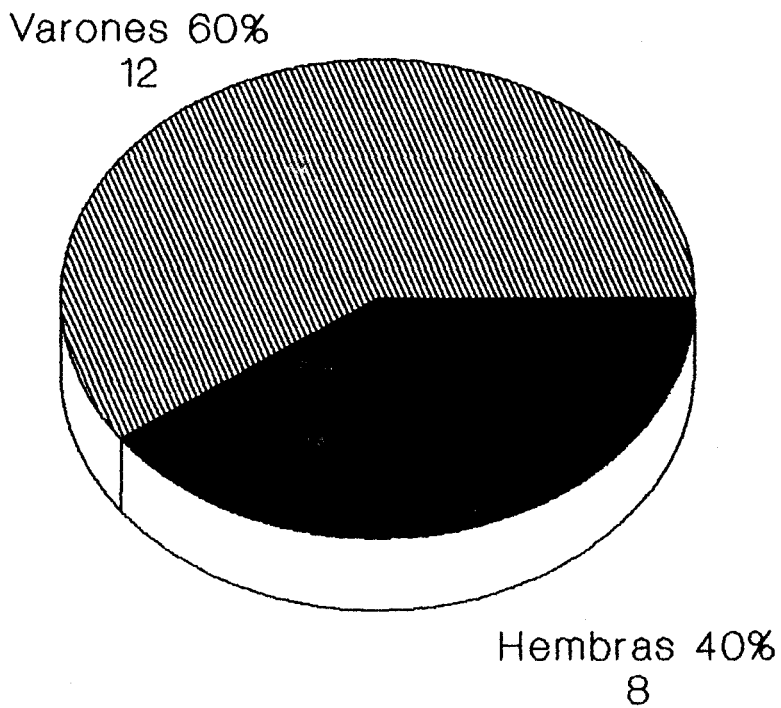
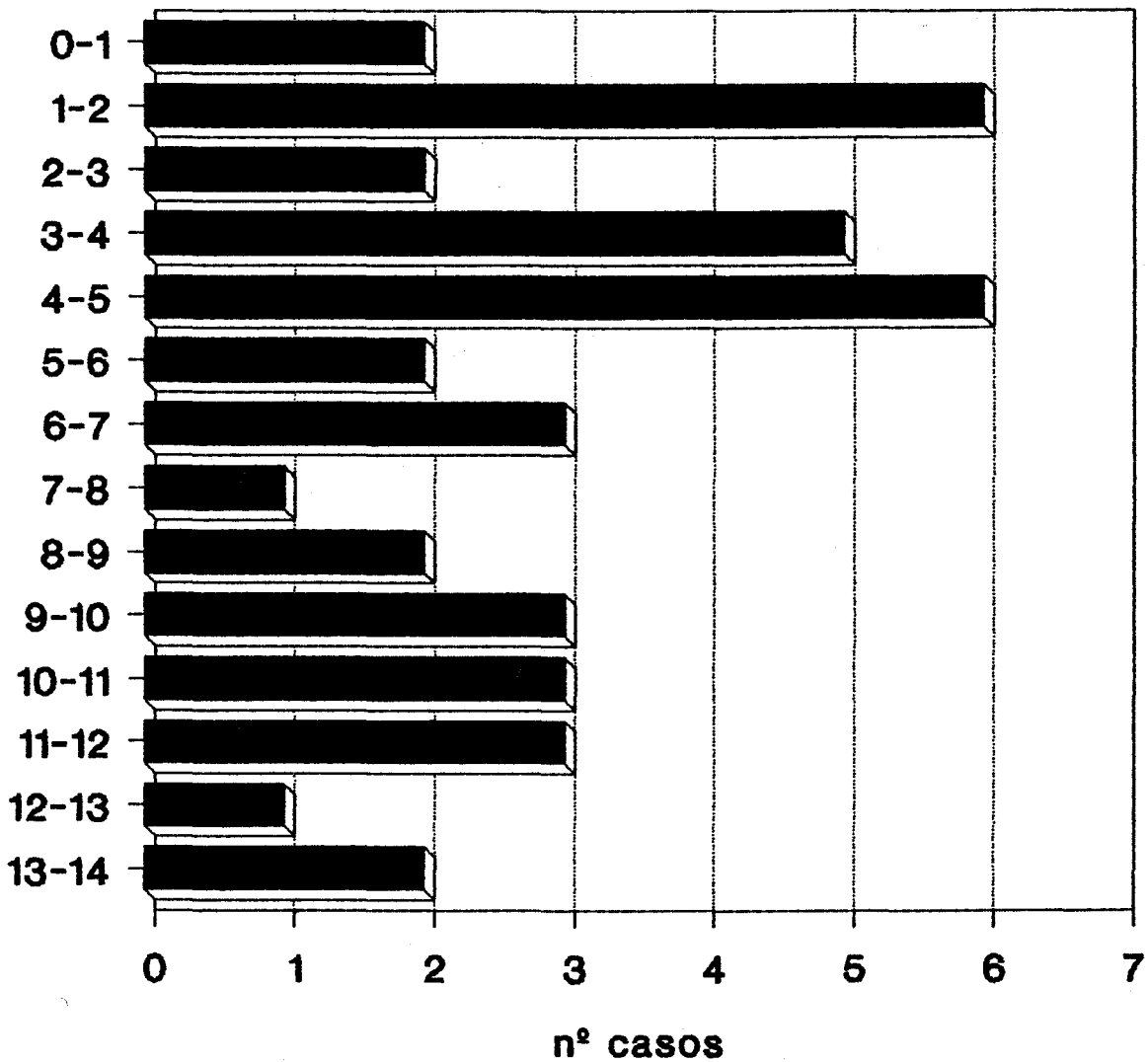


Gráfico III

Sobrecarga proteica Distribución por edad Grupo pacientes

años

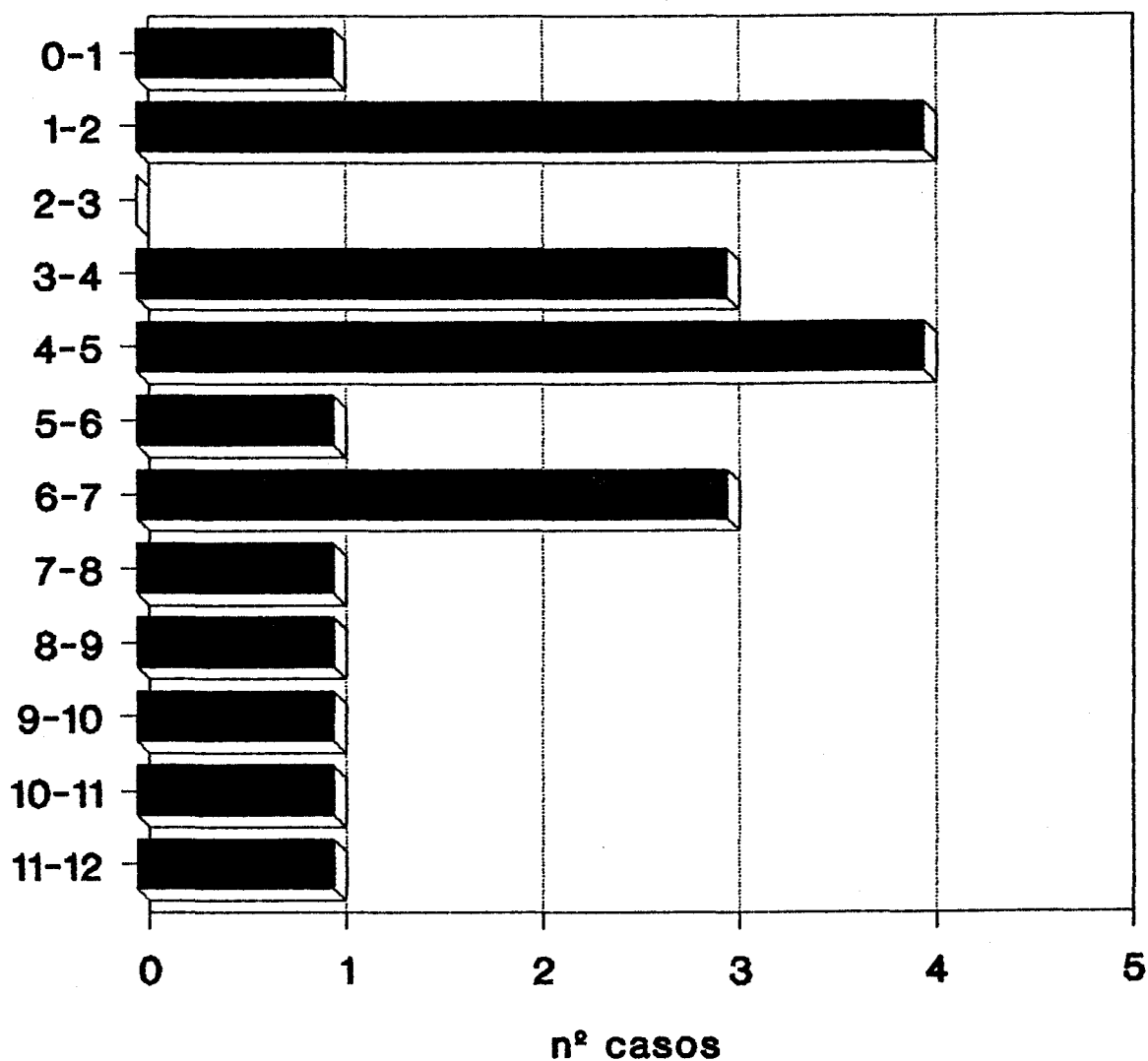


■ Edad pacientes

Gráfico IV

Sobrecarga proteica Distribución por edad Grupo de pacientes sin IR

años

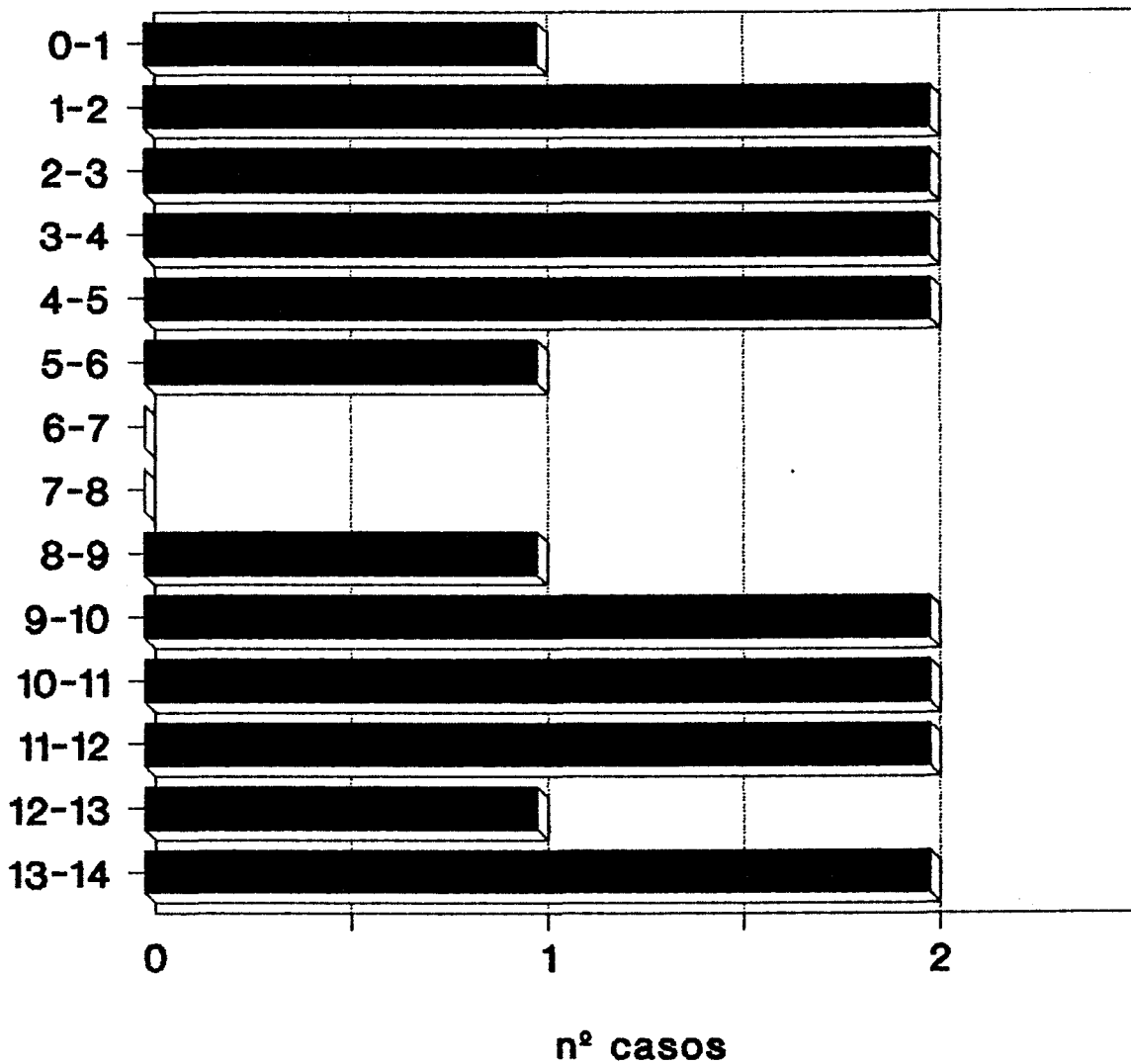


■ Edad pacient.sin IR.

Gráfico V

Sobrecarga proteica Distribución por edad Grupo de pacientes con IR

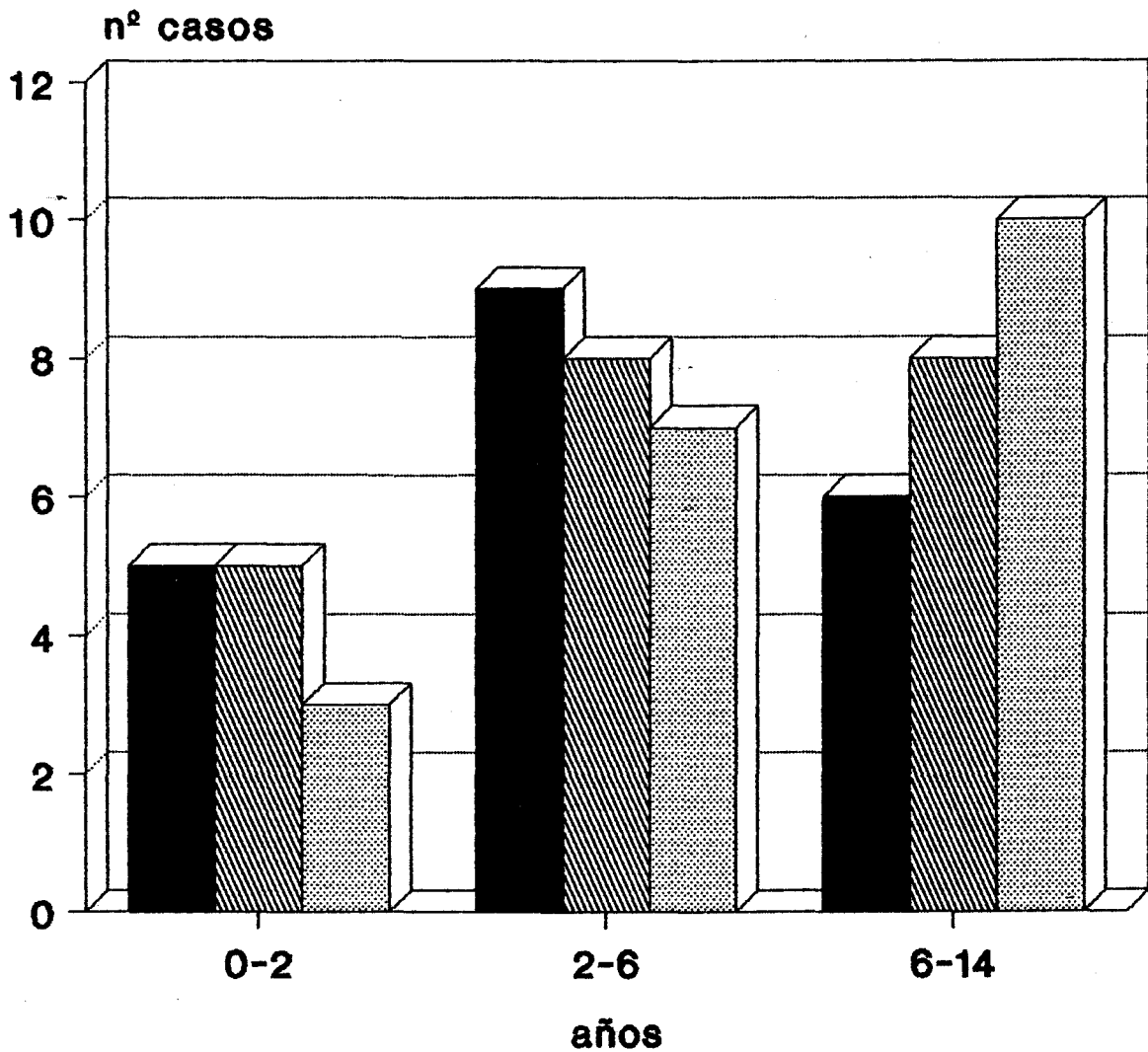
años



■ Edad pacient. con IR

Gráfico VI

Sobrecarga proteica Edades por grupos



■ Controles

▨ Pacientes sin IR

▤ Pacientes con IR

Gráfico VII

Sobrecarga proteica Distribución por sexos

Grupo de pacientes

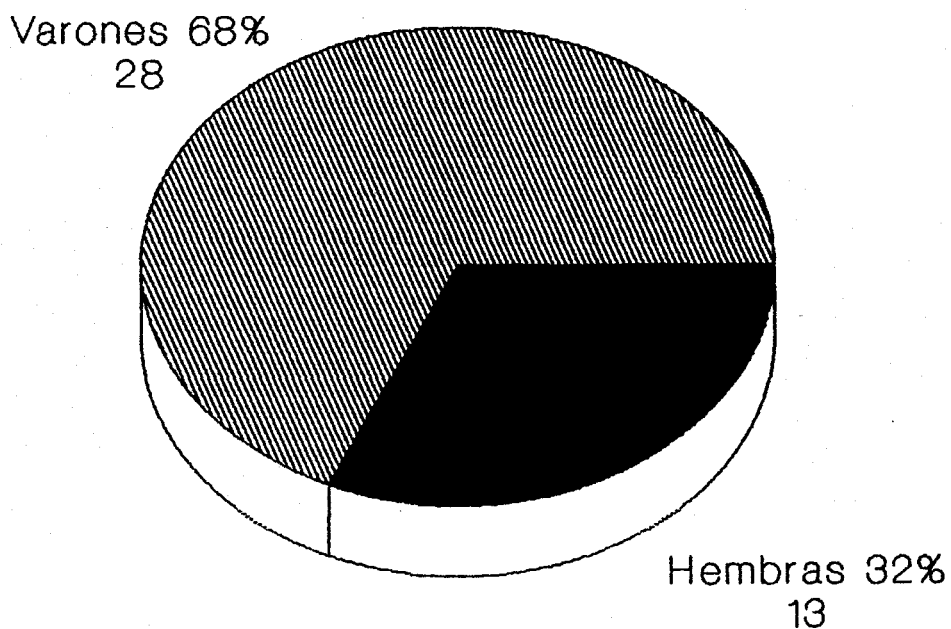


Gráfico VIII

Sobrecarga proteica Distribución por sexos

Grupo de pacientes sin IR

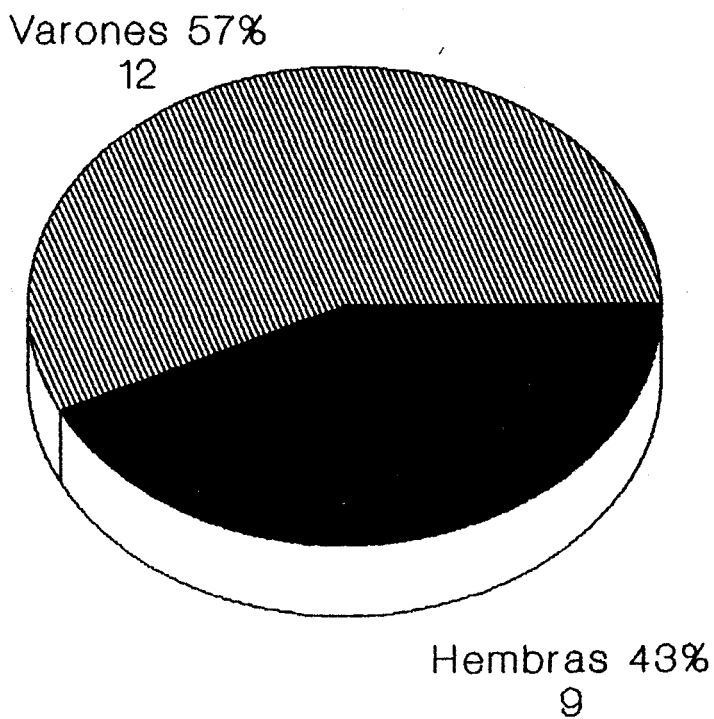


Gráfico IX

Sobrecarga proteica Distribución por sexos

Grupo de pacientes con IR

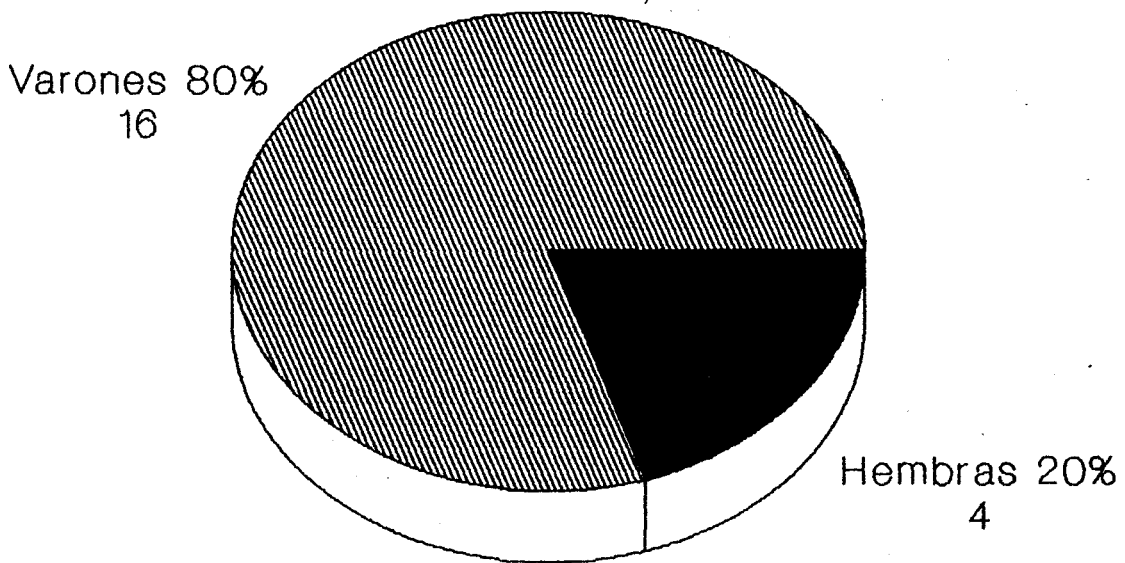


Gráfico X

SOBRECARGA PROTEICA: VALORES DE FGR

FGR (ml/m/1.73)

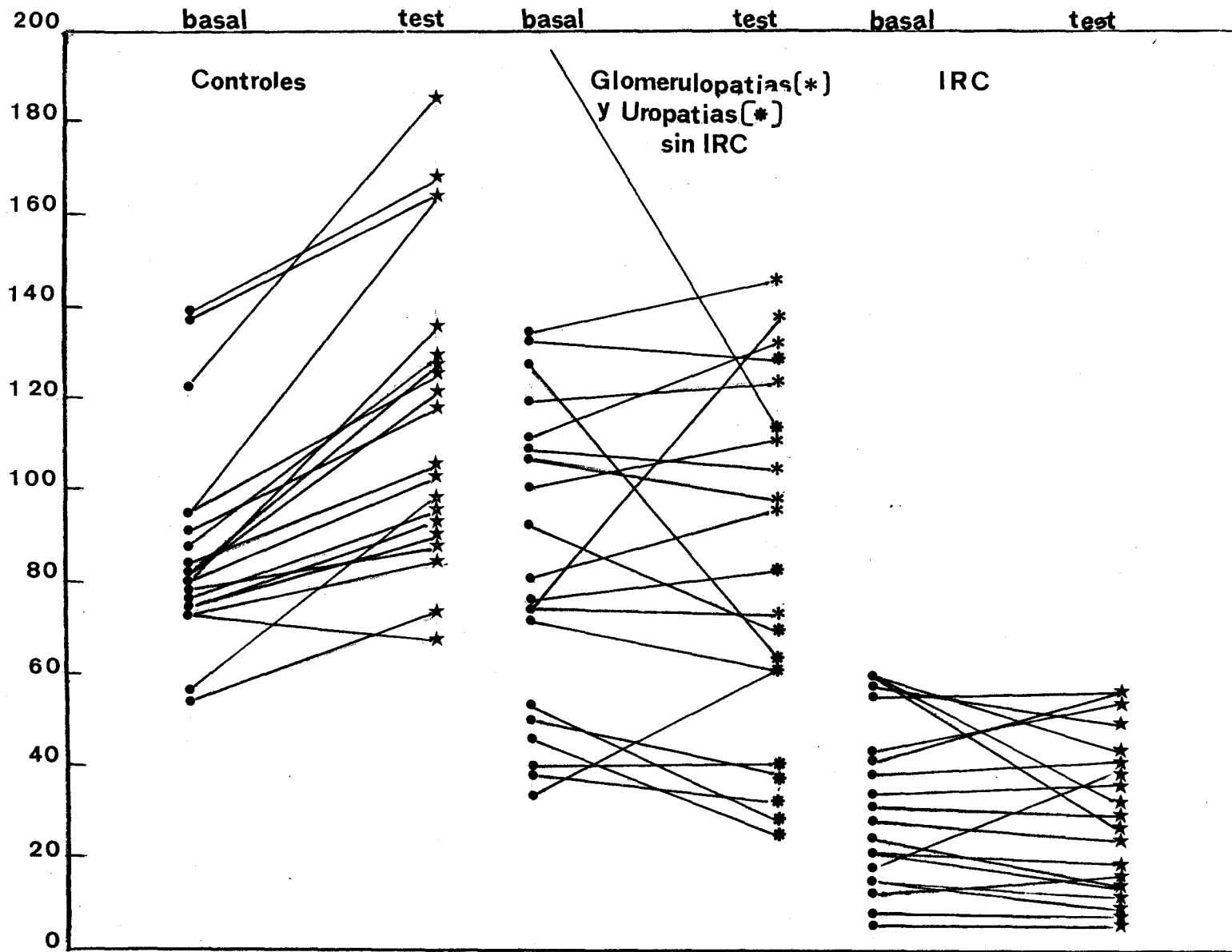


GRAFICO XI

Sobrecarga proteica Valores del FGR (medias)

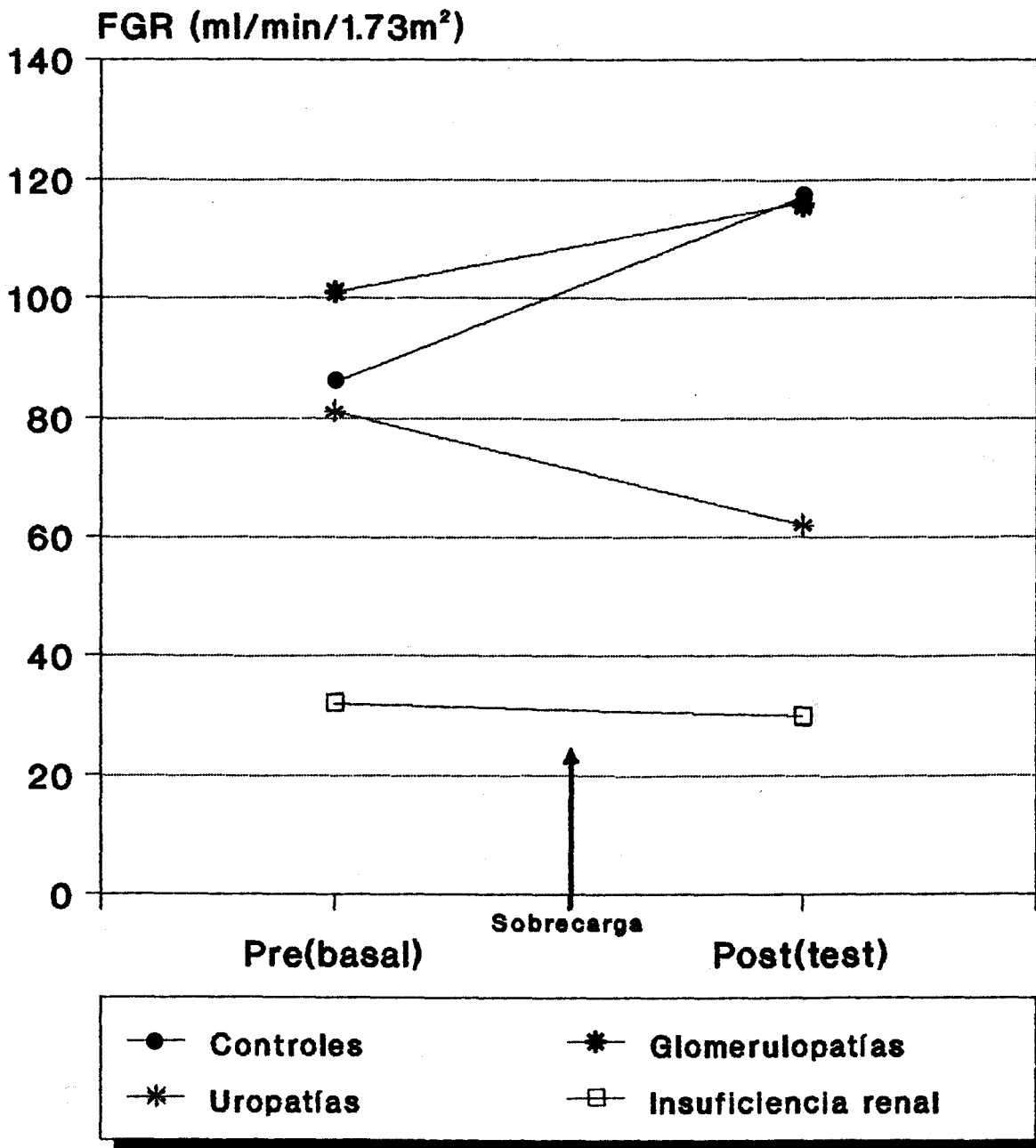


Gráfico XII

Sobrecarga proteica Valores de FGR (medias)

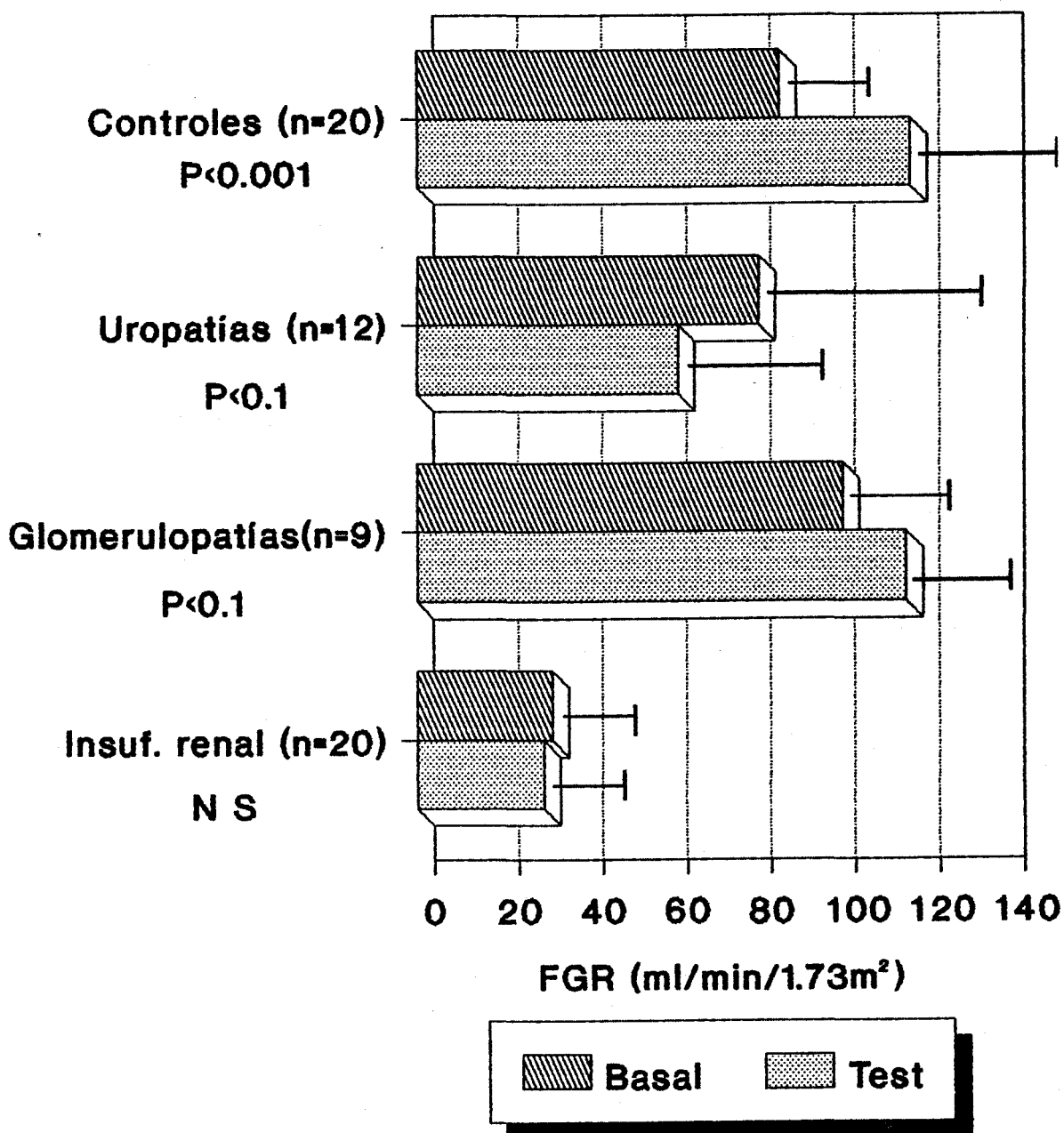


Gráfico XIII

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Guyton AC. Tratado de fisiología médica. 7ª ed. Madrid: Interamericana, 1988; 392-408.
2. Bloom-Fawcett. Tratado de histología. Buenos aires: Labor, 1973; 739-769.
3. Michael AF, Keane WF, Ran L, Vernier RL, Mauer JM. The glomerular mesangium. *Kidney Int* 1980; 17: 141-154.
4. Lopez-Novoa JM. Embriología, anatomía y fisiología renal. *Medicine* 1986; 55: 2251-2275.
5. Bouvalet JP, Vandewalle A. Filtracion glomérulaire. En Bouvalet JP. La fonction rénale, acquisition et perspectives. INSERM. Paris: Flammarion, 1980; 59-75.
6. Ham AW. Aparato urinario. En Ham AW. Tratado de histología. Madrid: Interamericana, 1975; 694-728.
7. Brenner BM, Bohrer MP, Baylis C, Deen WM: Determinants of glomerular permselectivity: Insights derived from observations in vivo. *Kidney Int* 1977; 12: 229-237.
8. Brenner BM, Dworkin LD, Ichikawa I. Ultrafiltración glomerular. En Brenner BM, Rector FC. El riñón. Buenos aires: Ed. Médica Panamericana, 1989; 130-151.

9. Thurau K. Renal hemodynamics. Am J Med 1964; 36: 698-719.
10. Robertson CR, Deen WM, Troy JL, Brenner BM. Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat III. Hemodynamics and autorregulation. Am J Physiol 1972; 223: 1191-1199.
11. Deen WM, Troy JL, Robertson CR, Brenner BM. Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat IV. Determination of the ultrafiltration coefficient. J Clin Invest 1973; 52: 1500-1508.
12. Schnermann J, Briggs JP, Weber PC. Tubuloglomerular feedback, prostaglandins, and angiotensin in the autorregulation of glomerular filtration rate. Kidney Int 1984; 25: 53-59.
13. Berry CA, Rector FC. Active and passive sodium transport in the proximal tubule. Min Elect Metab 1980; 4: 149-160.
14. Pitts Rf. Nociones de función renal. En Pitts RF. Fisiología del riñón y líquidos corporales. 3ª ed. española. Interamericana 1976: 33-44.
15. Bell PD, Franco M, Navar LG. Calcium as a mediator of tubuloglomerular feedback. Am Rev Physiol 1987; 49: 275-293.

16. Briggs JP, Schnermann J. The tubuloglomerular feedback mechanism: functional and biochemical aspects. *Am Rev Physiol* 1987; 49: 251-273.
17. Schnermann J, Briggs J. Concentration-dependent sodium chloride transport as the signal in feedback control of glomerular filtration rate. *Kidney Int* 1982; 22 (sup 12): S82-S89.
18. Kugler P. Histochemistry of angiotensinase A in the glomerulus and the juxtaglomerular apparatus. *Kidney Int* 1982; 22 (sup 12): S44-S48.
19. Ballermann BJ, Levenson DJ, Brenner BM. Renina, angiotensina, quininas, prostaglandinas y leucotrienos. En Brenner BM, Rector FC. *El riñón*. 3ªed. Buenos aires: Ed Médica Panamericana, 1989; 293-356.
20. Hall JE, Guyton AC, Jackson TE, Coleman TG, Lohmeier TE, Trippodo NC. Control of glomerular filtration rate by renin-angiotensin system. *Am J Physiol* 1977; 233: F366-F372.
21. Schuster VL, Kokko JP, Jacobson HR. Angiotensin II directly stimulates transport in rabbit proximal convulutes tubules. *J Clin Invest* 1984; 73 : 507-515.

22. Singhal PC, Scharschmidt LA, Gibbons N, Hays RM. Contraction and relaxation of cultured mesangial cells on a silicone rubber surface. *Kidney Int* 1986; 30: 862-873.
23. Fujiwara Y, Kitamura E, Ueda N, Fukunaga M, Orita Y, Kamada T. Mechanism of action of angiotensin II on isolated rat glomeruli. *Kidney Int* 1989; 36: 985-991.
24. Remuzzi A, Schieppati A, Battaglia C, Remuzzi G. Angiotensin-converting enzyme inhibition ameliorates the defect in glomerular size selectivity in hiponatremic hypertensive syndrome. *Am J Kidney Dis* 1989; 14: 170-177.
25. Carretero O, Scili AG. The renal Kalicrein-kinin system. *Am J Physiol* 1980; 238: 247-253.
26. Schlondorff D, Ardaillou R. Prostaglandins and other arachidonic acid metabolites in the kidney. *Kidney Int* 1986; 29: 108-119.
27. Seymour AA, Davis JO, Freeman RH, DeForrest JM, Rowe BP, Willians GM. Renin release from filtering and nonfiltering kidneys stimulated by PGI₂ and PGD₂. *Am J Physiol* 1979; 237: F285-F290.

28. Dunn MJ, Hodd VL. Prostaglandins and the kidney. .Am J Physiol 1977; 233: 169-189.

29. Stokes JB. Integrated actions of renal medullary prostaglandins in the control of water excretion. Am J Physiol 1981; 240: 471-480.

30. Dzan VJ, Packer M, Lilly LS, Swartz SL, Hollenberg NK, Williams GH. Prostaglandins in severe congestive heart failure. Relation to activation of renin-angiotensin system and hyponatremia. N Eng J Med 1984; 310: 347-352.

31. De Bold AL, Borestein HB, Veres AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuresis response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. Life Sci 1981; 28: 89-94.

32. Dietz JR. Release of natriuretic factor from rat heartlung preparation by atrial distension. Am J Physiol 1984; 247: R1093-R1096.

33. Cantin M, Genest J. The heart and the atrial natriuretic factor. Endocrine Rev 1985; 6: 107-127.

34. Hirata Y, Ishii M, Finkui K et al. A possible physiological role of atrial natriuretic peptide in body fluid volume regulation. J Cardiovasc Pharmacol 1989; 13 Suppl 6P: S 63-S68.

35. Currie MG, Geller DM, Cole BR et al. Bioactive cardiac substances: Potent vasorelaxant activity in mammalian atria. *Science* 1983; 221: 71-73.
36. López- Novoa JM, Montañés I. Efectos hemodinámicos y renales del péptido natriurético atrial. *Nefrología* 1990; vol X, supl 1: 8-13.
37. Murray RD, Itoh S, Inagamie T, et al. Effects of synthetic ANF in the isolated perfused rat kidney. *Am J Physiol* 1985; 249: F603-F609.
38. Granger JP, Opgenorth TJ, Salazar J, Romero JC, Burnett JC. Long-term hypotensive renal effects of atrial natriuretic peptide. *Hypertension* 1986; 8(suppl II): 112-116.
39. Dunn BR, Ichikawa I, Pfeffer JM, Troy JL, Brenner BM. Renal and systemic hemodynamic effects of synthetic atrial natriuretic peptide in the anesthetized rat. *Circ Res* 1986; 59: 237-246.
40. Arriba G, Barrio V, Rodríguez-Puyol D, López-Novoa JM. Atrial natriuretic peptide inhibits angiotensin II-induced contraction of isolated glomeruli and cultured glomerular mesangial cell. *J Lab Clin Med* 1988; 111: 466-470.

41. Doris PA. Immunological evidence that adrenal gland is a source of an endogenous digitalis-like factor. *Endocrinology* 1988; 123: 2440-2444.
42. Maach T, Camargo MJF, Kleinert HD, Laragh JH, Atlas SA. Atrial natriuretic factor: structure and functional properties. *Kidney Int* 1985; 27: 607-615.
43. Bosch RJ. Hormona natriurética: La búsqueda continúa. *Nefrología* 1990; vol X. supl 1: 1-7.
44. Shilo L, Pomeranz A, Rathaus M, Weiss E, Bernhein J, Shenkman L. Atrial natriuretic peptide administration to normal and salt depleted rats-effects on digoxin-like immunoreactive factor, aldosterone, ACTH, and renal function. *Life Sci* 1988; 42(19): 1855-1859.
45. Bricker NS, Morrin PAF, Kime SW Jr. The pathologic physiology of chronic Bright's disease: an exposition of the "intact nephron hypothesis". *Am J Med* 1960; 28: 77.
46. Bricker ns, Klahr s, Rieselbach RE. The functional adaptation of the diseased kidney I. Glomerular filtration rate. *J Clin Invest* 1964; 43: 1915-1921.
47. Bricker NS, Bourgoignie JJ, Licht A, Kaplan MA, Fine LG. Pathophysiology of chronic renal failure. En Edelman CM Jr (ed). *Pediatric kidney disease*. Boston: Little, Brown and Company, 1978; 205-213.

48. Fine LG, Trizna W, Bourgoignie JJ, Bricker NS. Functional profile of the isolated uremic nephron. *J Clin Invest* 1978; 61: 1508-1518.
49. Harris RC, Timoty WM, Brenner BM. Adaptación del nefrón a los traumatismos renales. En Brenner BM, Rector FC. *El riñón*. Buenos aires: Ed Médica Panamericana 1989; 1649-1682.
50. Hostteter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in the remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981; 241: F85-F93.
51. Shahl RA, Low I, Schoeppe W. Progressive renal failure in a patient after one and two-thirds nephrectomy. *Klin Wochenschr* 1988; 66(11): 508-510.
52. Rosman JB, Ter Wee PM, Meijer S, et al. Prospective randomised trial of early dietary protein restriction in chronic renal failure. *Lancet* 1984; 2: 1291-1295.
53. Broyer M. Insuffisance rénale chronique an stade du traitement conservateur chez l'enfant. En Royer P. *Nephrologie pédiatrique*. 3^e Paris: Flammarion, 1983; 431-432.

54. Doolan PD, Alpen EL, Theil GB. A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine. *Am J Med* 1962; 32: 65-79.
55. Sirota JA, Baldwin DS, Villarreal H. Diurnal variations of renal function in man. *J Clin Invest* 1950; 29: 187-191.
56. Kaysen GA, Rosenthal C, Hutchinson FN. GFR increases before renal mass or ODC activity increase in rats fed high protein diets. *Kidney Int* 1989; 36 (3): 441-446.
57. Corman B, Chami-khazraji S, Schaerverbeke J, Michel JB. Effect of feeding on glomerular filtration rate and proteinuria in conscious aging rats. *Am J Physiol* 1988; 255: F250-F256.
58. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: The role of haemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal renal disease. *N Engl J Med* 1982; 307: 652-659.
59. O'Connor WJ, Summerill RA. The excretion of urea by dogs following a meal of meat. *J Physiol* 1976; 256: 93-102.

60. O'Connor WJ, Summerill RA. Sulphate excretion by dogs following ingestion of ammonium sulphate or meal. *J Physiol* 1976; 260: 597-607.
61. Johannesen J, Lie M, Kiil F. Effect of glycine and glucagon on glomerular filtration and renal metabolic rates. *Am J Physiol* 1977; 233: F61-F66.
62. Bosch JP, Saccaggi A, Lauer A, Ronco A, Belledonne M, Glabman S. Renal functional reserve in humans. Effects of protein intake of glomerular filtration rate. *Am J Med* 1983; 75: 943-950.
63. Addis T, Barrett E, Poo LJ, Ureen HJ, Lippman RW. The relation between protein consumption and diurnal variations of the endogenous creatinine clearance in normal individuals. *J Clin Invest* 1951; 30: 206-209.
64. Swainson CP, Walker RJ. Renal haemodynamic and hormonal response to a mixed high-protein meal in normal men. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4(8): 683-690.
65. Jones MG, Lee K, Swaminathan R. The effect of dietary protein on glomerular filtration rate in normal subjects. *Clin Nephrology* 1987; 27(2): 71-75.
66. Krishna GG, Newell G, Miller E, et al. Protein-induced glomerular hyperfiltration: Role of hormonal factors. *Kidney Int* 1988; 33: 578-583.

67. Rodriguez-Iturbe B, Herrera J, Garcia R. Response to acute protein load in kidney donors and apparently normal postacute glomerulonephritis patients: evidence for glomerular hyperfiltration. *Lancet* 1985; II: 461-463.

68. Loirat P, Rohan J, Baillet A, Beaufils F, David R, Chapman A. Increased glomerular rate in patients with major burns and its effects on the pharmacokinetics of tobramycin. *N Engl J Med* 1978; 299: 915-919.

69. Sims EAH, Krantz KE. Serial studies of renal during pregnancy and the puerperium in normal women. *J Clin Invest* 1958; 37: 1764-1774.

70. Shiffman RL, Tejani N, Verma U, McNerney R. Effect of dietary protein on glomerular filtration rate in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1989; 73(1): 47-51.

71. Wiseman MJ, Sander AJ, Keen N et al. Effect of blood glucose control on increased glomerular filtration rate and kidney size in insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 1985; 312: 617-621.

72. Graf H, Stummvoll HK, Luger A, Prager R. Effect of aminoacid infusion on glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 1983; 308: 159-160.

73. Ruilope RM, Rodicio J, Robles RG, et al. Influence of a low sodium diet on the renal response to aminoacid infusion in humans. *Kidney Int* 1987; 31: 992-999.
74. Pavico RC, Mckenna BA, Freeman RB. Renal function before and after unilateral nephrectomy in renal donors. *Kidney Int* 1985; 8: 166-175.
75. Fine LG. The biology of renal hipertrophy. *Kidney Int* 1986; 29: 619-634.
76. Bosch JP, Lauer A, Glabman S. Short-term protein loading in assesement of patients with renal disease. *Am J Med* 1984; 77: 873-879.
77. Zuccala A, Gaggi R, Zucchelli A, Zucchelli P. Renal functional reserve in patients with a reduced number of functioning glomeruli. *Clin Nephrol* 1989; 32(5): 229-234.
78. Ter Wee PM, Geerlings W, Rosman JB, Sluiter WJ, Van Der Geest S, Donker AJM. Testing renal reserve filtration with an amino acid solution. *Nephron*. 1985; 41: 193-199.
79. Miranda B, Ruilope LM, Miravalles ME et al. La respuesta endovenosa a una infusión endovenosa de aminoácidos es diferente en la hipertensión arterial esencial. *Nefrología* 1987; vol VII. Supl 1: 60-65.

80. Alvestrand A, Bergström J. Glomerular hyperfiltration, during glucagon infusion, and in insulin-dependent diabetes is induced by liver hormone: deficient production of this hormone in hepatic failure caused hepatorenal syndrome. *Lancet* 1984; 28: 195-197.

81. Brouhard BH, Lagrone LF, Richards GE, Travis LB. Somatostatin limits rise in glomerular filtration rate after a protein meal. *J Pediatr* 1987; 110: 729-734.

82. Brouhard BH, Lafrone L. Effect of indometacin on glomerular filtration rate after protein meal in humans. *Am J Kid Dis* 1989; vol XIII, no 3: 232-236.

83. Parving HH; Noer J, Kehlet H, Mogensen CE, Svendsen PA, Heding L. The effect of short-term glucagon infusion on kidney function in normal man. *Diabetologia* 1977; 13: 323- 325.

84. Müller WA, Faloona GR, Unger RH. Hyperglucagonemia in diabetes ketoacidosis. *Am J Med* 1983; 54: 52-57.

85. DeSanto NG, Coppola S, Anastasio P, et al. Pancreatectomy abolishes the renal hemodynamic response to a meat meal in man. *Nephron* 1990; 55 : 85-86.

86. Corman B, Michel JB. Interdependence of food intake inhibition on kidney function. *J Hypert* 1988; 6(suppl 3): S65-S68.

87. Corman B, Chami-Khazraji S, Schaerbeke J, Michel JB. Effect of feeding on glomerular filtration rate and proteinuria in conscious aging rats. *Am J Physiol* 1988; 255: F250-F256.
88. Plante GE, Chainey A, Sirois P, Devissaguet M. Angiotensin converting enzyme and autorregulation of glomerular filtration. *J Hypert* 1988; 6(suppl 3): S69-S73.
89. Chagnac A, Gafter U, Zevin D, Hirsch Y, Markovitz I, Levi J. Enapranil attenuates glomerular hyperfiltration following a meat meal. *Nephron* 1989; 51(4): 466-469.
90. Oldrizzi L, Rugiu C, Maschio G. Effects of a protein load in patients with early chronic renal failure before and after angiotensin II blockade. *Nephron* 1989; 52(2): 174-177.
91. Haffner D, Ritz E, Mehls O, et al. Growth hormone induced rise in glomerular filtration rate is not obliterated by angiotensin converting enzyme inhibitors. *Nephron* 1990; 55: 63-68.
92. Corvilain J, Abramow M. Some effects of human growth hormone on renal hemodynamics and tubular phosphate transport in man. *J Clin Invest* 1962; 41: 1230-1235.

93. Jrgensen JO, Pedersen SA, Thuesen L, et al. Beneficial effects of growth hormone treatment in GH-deficient adults. *Lancet* 1989; 1: 1221-1225.

94. Merineé TJ, Rabinowitz D, Riggs L, Burgess JA, Rimoin DL, Makusigk VA. Plasma growth hormone after arginine infusion. *N Engl J Med* 1967; 276: 434-439.

95. Brouhar BH, Richards GE. Effect of growt hormone on the glomerular filtration response to a protein meal. *J Am Coll Nutr* 1989; 8(1): 57- 66.

96. Hirschberg R, Kopple JD. Evidence that insulin-like growth factor I increases renal plasma flow and glomerular filtration rate in fasted rats. *J Clin Invest* 1989; 83(1): 326-330.

97. Vanrenterghem YF, Venberckmoes RK, Roels LM, Michielsen PJ. Role of prostaglandins in protein-induced glomerular hyperfiltration in normal humans. *Am J Physiol* 1988; 254: F463-F469.

98. Venberckmoes R, Van Renterghem Y. Can the effects of protein restricción on the progressiom of renal failure also be achived by pharmacological means?. *Blood Purif* 1989 ; 7(1): 58-60.

99. Solomon LR, Atherton JC, Bobinski H et al. Effect of a meal containing protein on lithium clearance and plasma immunoreactive atrial natriuretic peptide in man. Clin Sci 1988; 75(2): 151-157.

100. Jaffa AA, Harvey JN, Sutherland SE, Margolius HS, Mayfield RK. Renal Kalicrein responses to dietary protein a possible mediator of hyperfiltration. Kidney Int 1989; 36(6): 1003-1010.

101. Goldsmith DI. Clinical and laboratory evaluation of renal function. En Edelman CM (ed). Pediatric kidney disease. 1st ed. Boston, 1978; 224-231.

102. Dechaux M. Principales explorations fonctionnelles. En Royer P. Néphrologie pédiatrique. 3^e ed. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1983; 531-551.

103. Waller DG, Keast CM, Fleming JS, et al. Measurement of glomerular filtration with technetium- 99m DTPA: comparison of plasma clearance techniques. J Nucl Med 1987; 3: 372-377.

104. Krawiec DR, Twardock AR, Badertscher RR, Daniel GB, Dugan SJ. Use of 99mTc DTPA for assessment of renal fuction in dogs with suspected renal disease. J Am Vet Med Assos 1988; 192 (8): 1077-1080.

105. Chachati A, Meyers A, Godon JP, Rigo P. Rapid method for the measurement of differential renal function: validation. *J Nucl Med* 1987; 28(5): 829-836.
106. De Lange MJ, Piers DA, Kosterink JG. Renal handling of technetium-99m DMSA: evidence for glomerular filtration and peritubular uptake. *J Nucl Med* 1989; 30(7): 1219-1223.
107. Back SE, Krutzen E, Nilsson-ehle P. Contrast media as marker for glomerular filtration: a pharmacokinetic comparison of four agents. *Scand J Clin Lab Invest* 1988; 48: 247-253.
108. Bauer JH, Brooks CS, Burch RN. Clinical appraisal of creatinine clearance as a measurement of glomerular filtration rate. *Am J Kid Dis* 1982; 2: 337-349.
109. Brouard BH, Travis LB, Cunningham RJ et al. Simultaneous iothalamate, creatinine and urea clearances in children with renal disease. *Pediatrics* 1977; 59: 219-233.
110. Arant BS, Edelmann CM, Spitzer AL. The congruence of creatinine and inuline clearances in children: use of the technicon autoanalyzer. *J Pediatr* 1972; 81: 559-

111. Cole CH, eds. Manual de Pediatría Harriet Lane. Barcelona: Temis, 1986; 334.
112. Grunfeld B, Perelstein E, Simsolo R, Gimenez M, Romero JC. Renal functional reserve and microalbuminuria in offspring of hypertensive parents. Hypertension 1990; 15: 257-261.
113. Nakamo M, Alon U, Jennings SS, Chan JCM. Protein intake and renal function in children. Am J Dis Child 1989; 143(2): 160-163.
114. Laville M. Restriccions on use of creatinine clearance for measurement of renal functional reserve. Nephron 1989; 51: 233-236.
115. Walker JD, Bending JJ, Dodds RA et al. Restriccion of dietary protein and progression of renal failure in diabetic nephropathy. Lancet 1989; 16(2): 1411-1415.
116. Nakamura H, Takasawa M, Kashara S et al. Effects of acute protein loads of diferents sources on renal function of patients with diabetic nephropathy. Tohoku J Exp Med 1989; 159(2): 153-162.
117. Bolin P, Jaffa AA, Rust PF, Mayfield RK. Acute and chronic responses of human renal kallikrein and kinins to dietary protein. Am J Physiol 1989; 257: 718-723.

118. Chan MK. Protein loading test before and after kidney donation. Aust NZ J Med 1986; 16(5): 691-664.

119. Bilo HJ, Schaap GH, Blaak E, Gans RO, Ol PL, Donker AJ. Effects of chronics and acute protein administration on renal function in patients with chronic renal insufficiency. Nephron 1989; 53(3): 181-187.

120. Lee KE, Summerill RA. Glomerular filtration rate following administration of individual amino acids in conscious dog. Q Jl Exp Physiol 1982; 67: 459-465.

121. Castellino P, Coda B, DeFronzo RA. Effect of amino acid infusion on renal hemodynamics in humans. Am J Physiol 1986; 251: F132-F140.

122. Hostetter TH. Human renal response to a meat meal. Am J Physiol 1986; 250: F613-F618.

123. Gutierrez-Millet V, Ruilope LM, Nieto J, Morales JM, Praga M. Efectos de la ingesta de proteínas sobre la función renal en pacientes monorrenos proteinúricos con glomeruloesclerosis focal. Nefrología 1985; V supl 1: 30

124. Tilton RG, Pugliese G, Chang K, Kilo C, Williamson JR. Effects of nephrectomy and high-protein diets on glomerular hemodynamics and urinary protein excretion in diabetic rats. J Diabetic Complications 1988; 2(1) 30-33.

125. Gottshall CW. Function of chronically diseased kidney: the adaptative nephron. *Circ Res* 1971; 28 suppl 2: 1-13.

126. Elema JD. Is one kidney sufficient?. *Kidney Int* 1976; 9: 308.

127. Kiproff DD, Colvin RB, McCluskey RT. Focal and segmental glomerulosclerosis and proteinuria associated with unilateral renal agenesis. *Lab Invest* 1982; 46: 275-281.

128. Yared A, Miyazawa H, Purkerson ML, Klahr S, Salant DJ, Ichikawa I. Effect of diet, age and sex on the renal response to immune injury in the rat. *Kidney Int* 1988; 33(2): 561-570.

129. Mauer SM, Steffes MW, Azar S, Brown DM. Effect of dietary protein content in streptozotocin-diabetic rats *Kidney Int* 1989; 35(1): 48-59.

130. Freund HR, Muggia-Sullam M, LaFrance R, Holroyde J, Edwards LL, Fischer JE. The effect of different intravenous nutritional regimens on renal function during acute renal failure in the rat. *J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11(6): 556-559.

131. Provoost AP, DeKeijzer MH, Molenaar JC. Effects of protein intake on lifelong changes in renal function of rats unilaterally nephrectomized at young age. *J Lab Clin Med* 1989; 114(1): 19-26.

132. Andrews PM. Dietary protein regimen prior to renal ischemia significantly affects postischemic uremic response. *Nephron* 1990; 55: 272-276.

133. Yue DK, O'Dea J, Stewart P et al. Proteinuria and renal function in diabetic patients fed a diet moderately restricted in protein. *Am J Clin Nutr* 1988; 48(2): 230-234.

134. Coppo R, Amore A, Roccatello D et al. Microalbuminuria in single kidney intake patients: relationship with protein intake. *Clin Nephrol* 1988; 29(5): 219-228.

135. Klahr S. The modification of diet in renal disease study. *N Engl J Med* 1989; 320(13): 864-866.

136. Losito A, Fortunati F, Zampi I, DelFavero A. Impaired renal functional reserve and albuminuria in essential hypertension. *Br Med J* 1988; 296: 1562-1564.

137. Brouard BH, Lagrone LF, Richards GE et al. Short term protein loading in diabetics with 10 year duration of disease. Am J Dis Child 1986; 140: 473-476.

138. Amore A, Coppo R, Roccatello D et al. Single kidney function: effect of acute protein and water loading on microalbuminuria. Am J Med 1988; 84(4): 711-717.



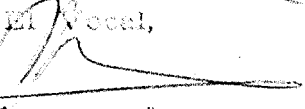
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

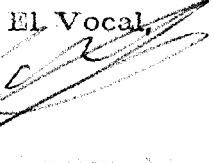
Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de D.^a don M.^e Sanchez Moreno titulada Valoración de la Función Renal en un caso de sobrecarga de proteínas

acordó otorgarle la calificación de APTO Cum CR OBO

por unanimidad
Sevilla, seis de noviembre 1970

El Vocal,


El Vocal,


El Vocal,






El Secretario,
Don N. Sánchez