

Efecto a largo plazo de la uninefrectomía precoz (uNx) e ingesta proteica sobre la función renal

D. Tufaro, A. Tufro, C. Alvarez y E. Arrizurieta

Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires (Argentina).

Introducción

Como ha sido descrito por diversos autores, la uNx induce en el riñón remanente crecimiento renal compensador (CRC)¹.

Se ha descrito también que la remoción de masa renal más allá de un punto crítico provoca en el riñón remanente un deterioro progresivo de la función renal en el tiempo, hecho acelerado por la ingesta alta en proteínas y postergado con ingesta hipoproteica¹.

Nuevos trabajos han encontrado que la uNx puede lesionar a largo plazo al riñón remanente cuando ésta se practica precozmente^{2,4}. Nosotros nos propusimos estudiar la evolución a largo plazo de los riñones post-uNx precoz con el objeto de evaluar el daño inducido por este procedimiento. También nos interesó saber si la dieta hiperproteica podía agravar la evolución de dicho daño, como lo hace cuando la remoción es crítica; por último, nos propusimos evaluar la función y morfología renal para seguir dicha evolución.

Materiales y métodos

Utilizamos ratas Wistar machos de cinco días de vida, todos de la misma cepa endocriada. Los animales sufrieron uninefrectomía derecha o fueron sometidos a simulacro de operación (SHAM) bajo una breve anestesia con éter, luego de lo cual fueron reintegrados a sus madres, con quienes permanecieron hasta el destete a los 21 días de vida. Se usaron dos tipos de alimentos: uno (purina chow Ganave) con 20 % de contenido proteico y el otro preparado en base al primero más el agregado de caseína, de forma que contuviera 40 % de proteínas. Los animales se alimentaron *ad libitum* desde el destete. Según el tipo de operación y la alimentación recibida se conformaron cuatro grupos de estudio: SHAM 20 %, SHAM 40 %, uNx 20 % y uNx 40 %. Periódicamente los animales fueron pesados y alojados en jaulas metabólicas para recolección de orina de 24 horas, en donde se dosó proteinuria. Luego de 52 semanas de la uNx se procedió a

anestesiarse a las ratas con fenobarbital 0,05 mg/g de peso corporal. Logrado esto se colocaron cánulas en yugular derecha, carótida izquierda y vejiga y se realizó traqueostomía; se infundió un bolo inicial de inulina y paraaminohipurato (pah), seguido en forma continua de una dosis sostén para mantener una concentración plasmática de 0,2 y 0,02 mg/ml, respectivamente. Se esperó el equilibrio por 45 minutos, luego de lo cual se colectaron tres períodos de orina de 30 minutos cada uno⁵, en medio de los cuales se tomaron muestras de sangre y se midió la presión arterial media (PAM) en forma directa usando la cánula arterial. Finalizados los períodos de recolección se obtuvieron el riñón izquierdo de las uNx o ambos riñones de las SHAM, que fueron pesados en fresco y colocados inmediatamente en formol para posterior estudio anatomopatológico con microscopía de luz. El clearance (C) de inulina y pah fue calculado por: $C = \text{concentración urinaria} \times \text{volumen minuto} / \text{concentración plasmática}$. La proteinuria fue medida por el método de Exton (sulfosalicílico)⁶ y corregida por el peso corporal. Se observaron a doble ciego los preparados de riñones teñidos con tricrómico de Masson, se contaron los glomérulos observados y aquellos que presentaban lesión con objetivo de 10x y 40x, contando 20 campos con cada aumento por riñón. De estos datos se obtuvo un porcentaje de lesión. Los resultados se evaluaron con métodos estadísticos, utilizándose el test de Student⁷ para grupos apareados.

Resultados

Las ratas uNx presentaron proteinuria mayor con respecto a sus controles desde la semana 13, pero esta diferencia se hizo significativa en la semana 34 para los grupos normoproteicos y en la semana 43 para los hiperproteicos (fig. 1 y tabla I). Tanto el grupo SHAM como el uNx con dieta hiperproteica tuvieron, en comparación con los grupos de dieta normoproteica, cifras más altas de proteinuria.

No hubo diferencias significativas en el peso corporal entre los grupos de estudio; las pequeñas variaciones pueden ser atribuidas a la variación individual. Si bien la pendiente de crecimiento se rectifica luego de la semana 26, las ratas parecen seguir ganando peso en forma lenta hasta el momento del estudio (fig. 2).

El riñón único incrementó su tamaño hasta alcanzar un

Correspondencia: Dr. D. Tufaro.
Instituto de Investigaciones Médicas.
A. Lanari. Facultad de Medicina.
Universidad de Buenos Aires.
Argentina.

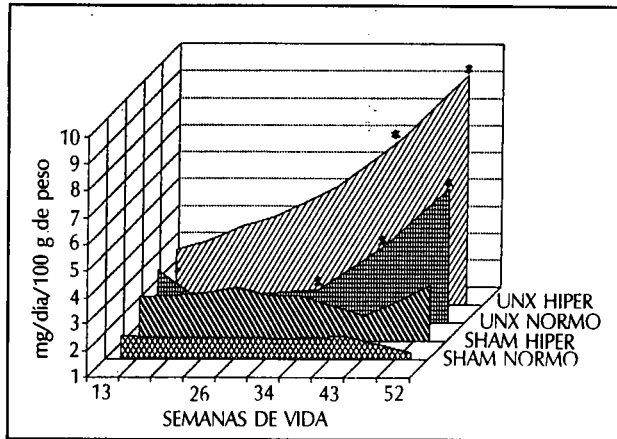


Fig. 1.—Proteinuria. * $p < 0,05$ con respecto al grupo control.

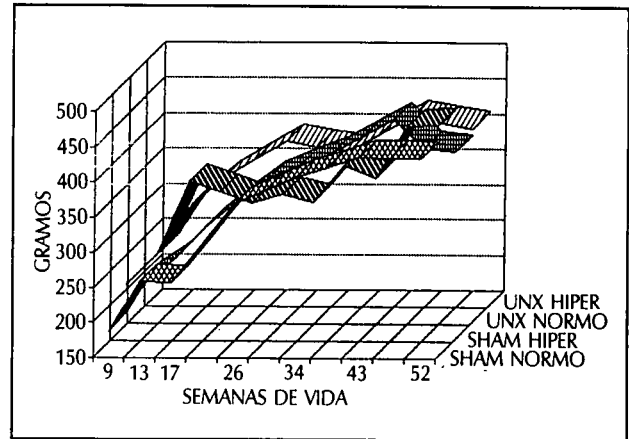


Fig. 2.—Peso corporal.

Tabla I. Proteinuria (mg/24 h/100 g de peso corporal)

	Semanas de vida				
	13	26	34	43	52
SHAM 20 %	\bar{X} 1,835 n 4 ES 0,148	1,804 4 0,148	1,767 4 0,036	1,871 4 0,154	1,226 4 0,286
uNx 20 %	\bar{X} 2,958 n 5 ES 0,983	2,068 5 0,281	2,211 * 5 0,135	3,878 * 5 0,724	6,030 * 5 1,47
SHAM 40 %	\bar{X} 2,647 n 5 ES 0,905	2,995 5 0,433	2,7 5 0,223	1,951 5 0,169	3,092 5 0,347
uNx 40 %	\bar{X} 3,046 n 4 ES 0,778	4,23 4 1,174	5,415 4 1,936	7,210 * 4 2,12	9,537 * 4 2,268

$p < 0,05$ con respecto al grupo control.

85 % de la masa renal total de las ratas SHAM. Los riñones de los grupos de dieta hiperproteica tuvieron un peso levemente mayor, aunque esta diferencia no fue significativa (tabla II).

Ambos grupos uNx presentaron aumento significativo de la presión arterial al momento del estudio (tabla III).

Los grupos uNx tuvieron datos de función renal disminuidos, aunque dentro de parámetros de normalidad (tabla IV).

El estudio anatomopatológico mostró en las ratas uNx lesión renal del tipo glomerulosclerosis focal y segmentaria (GEF) (figs. 3 a 5), que predominaba en la región yuxtglomerular y en el polo vascular, siendo de igual magnitud para ambos grupos uNx. No se observó lesión en las ratas con operación simulada (fig. 6).

Discusión y conclusiones

La proteinuria fue el único parámetro que permitió predecir el daño renal previo al estudio anatomopatológico.

Tabla II. Peso renal (en gramos)

	52 semanas de vida	
SHAM 20 %	\bar{X} n ES	2,41 3 0,306
uNx 20 %	\bar{X} n ES	2,1 4 0,199
SHAM 40 %	\bar{X} n ES	2,79 4 0,183
uNx 40 %	\bar{X} n ES	2,412 4 0,361

Riñón único para las uNx.
Ambos riñones SHAM.

Tabla III. Presión arterial media (PAM)

	52 semanas de vida	
SHAM 20 %	\bar{X} n ES	124 3 3,38
uNx 20 %	\bar{X} n ES	147* 4 7,51
SHAM 40 %	\bar{X} n ES	113 4 2,86
uNx 40 %	\bar{X} n ES	140* 4 7,32

$p < 0,05$ con respecto al grupo control.

Tabla IV. Función renal (en ml/min)

		Clearance de inulina	Clearance de pah
SHAM 20 %	\bar{X}	2,246	6,923
	n	3	3
	ES	0,261	0,922
uNx 20 %	\bar{X}	1,511	4,594
	n	4	4
	ES	0,261	0,989
SHAM 40 %	\bar{X}	2,509	7,515
	n	4	4
	ES	0,305	1,191
uNx 40 %	\bar{X}	1,656	6,038
	n	3	3
	ES	0,289	0,968

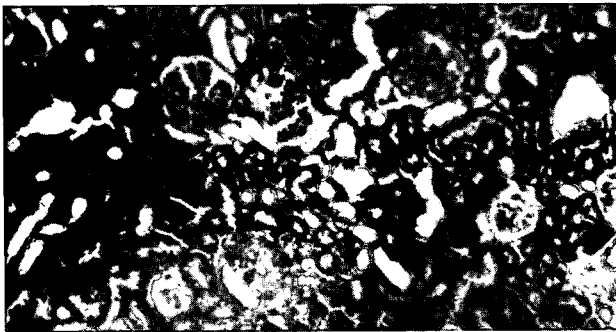


Fig. 3.—Glomerulos con esclerosis segmentaria avanzada y glomerulos permeables (glomerulosclerosis segmentaria focal) (tricromico de Mason. 10 x).

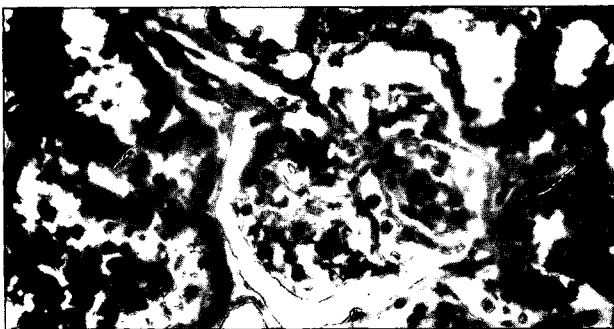


Fig. 4.—Dilatación de asas capilares (flecha) y lesión esclerosa incipiente en el polo vascular (cabeza de flecha) (tricromico de Masson. 40 x).

La uNx resultó estímulo suficiente para producir a largo plazo lesión glomerular.

Las lesiones glomerulares observadas son del tipo de las encontradas por otros autores en agenesia unilateral renal, envejecimiento y/o remoción extensa de masa renal, etc.^{1,8,9}. La falta de incremento en la lesión por la dieta hiperproteica, a este tiempo de observación y con este grado de ablación renal, indicaría el rol poco protagónico de la carga proteica en la patogénesis de la GEF.

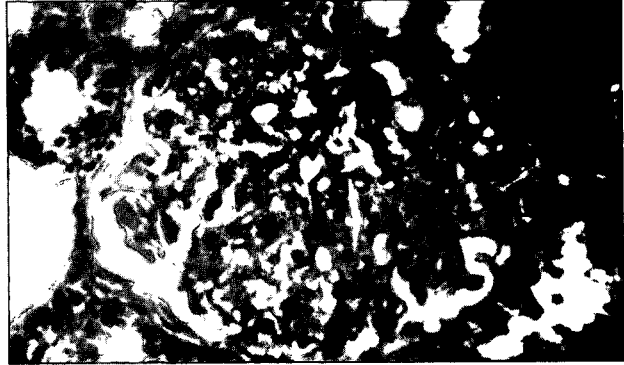


Fig. 5.—Glomerulo en vía de obliteración total (tricromico de Masson. 40 x).

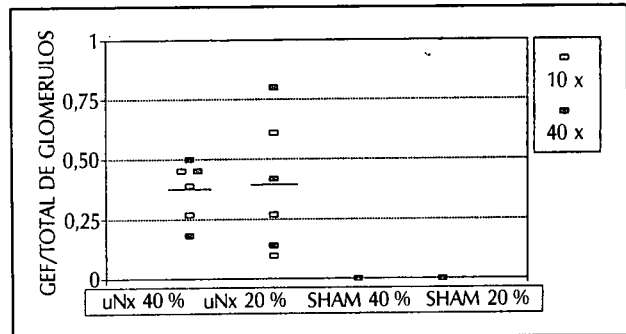


Fig. 6.—Se factorizó el número de glomerulos esclerosados sobre el total de glomerulos en 20 campos por cada riñon y con cada aumento. Ambos grupos uNx presentaron grado semejante de lesión.

Agradecimientos

Agradecemos la asistencia técnica prestada por Adriana Scerbo.

Bibliografía

- Meyer TW, Scholey JW y Brenner BM: Nephron adaptation to renal injury. Chapter thirty nine. *The Kidney*. Four edition, 1991.
- Nagata M, Scharer K y Kriz W: Glomerular damage after uninephrectomy in young rats. I. Hipertrophy and distortion of capillary architecture. *Kidney Int*, 42:136-147. July 1992.
- Celsi G, Bohman S y Aperia A: Development of focal glomerulosclerosis after unilateral nephrectomy to infant rats. *Pediatr Nephrol*, 1:290-296, 1987.
- Okuda S, Motomura K, Sanai T, Tsuruda H, Oh Y, Onoyama K y Fujishima M: Influence of age on determination of the remnant kidney in uninephrectomized rats. *Clin Sci*, 72:571-576, 1987.
- Martin R, Nesse A y Arrizurieta E: Urinary kallikrein excretion, renal kallikrein content and renal plasma flow in the rat. *Medicina*, 39:467-471. Buenos Aires, 1979.
- Iovine Selva: El laboratorio en la clinica. *Panamericana*, 6:338-421, 1979.
- Snedecor G y Cochran W: *Statistical Methods*. Iowa State, sixth edition, 1967.
- Kiprov D, Colvin R y McCluskey R: Focal and segmental glomerulosclerosis and proteinuria associated with unilateral renal agenesis. *Lab Invest*, 46, 3:275-281, 1982.
- O'Donnell M, Kasiske B, Raje L y Keane W: Age is a determinant of the glomerular morphologic and functional processes to chronic nephron loss. *J Lab Clin Med*, 106:308-313, 1985.