

Mecanismos de lesión renal en la hipertensión arterial

F. Gabbai y J. Herrera-Acosta

Departamento de Nefrología. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. México.

En 1981 los estudios de Hostetter y cols.¹ en un modelo de disminución de la masa renal en la rata demostraron que el incremento en flujo y presión hidrostática a nivel del capilar glomerular son capaces de producir lesión renal. Estos autores evidenciaron claramente que los incrementos en flujo plasmático por nefrona, presión hidrostática en el capilar glomerular y filtrado glomerular por nefrona secundarios a la disminución de la masa se asocian, desde el punto de vista histológico con la producción de microaneurismas, microtrombos y ensanchamiento mesangial. La consecuencia de estas alteraciones histológicas es la aparición de esclerosis glomerular con pérdida progresiva de las nefronas funcionantes. Asimismo, la prevención del desarrollo de estas alteraciones hemodinámicas mediante la ingesta baja en proteínas evita el desarrollo de estas lesiones histopatológicas. Estos resultados experimentales permitieron establecer en forma razonable una correlación entre cambios hemodinámicos y lesiones estructurales en el glomérulo y constituyen el fundamento de una nueva teoría para explicar algunos de los factores que contribuyen a la progresión de la enfermedad renal. Estos factores hemodinámicos (aumento del flujo y de la presión hidrostática del capilar glomerular e hiperfiltración) representan, por lo tanto, un mecanismo de daño renal importante.

Después de este hallazgo inicial, han aparecido en la literatura una serie de estudios en modelos que cursan con hiperfiltración como: el de disminución de la masa renal², diabetes mellitus experimental³ e hipertensión por DOCA y sal⁴, en los cuales la asociación entre alteraciones hemodinámicas y lesiones histológicas ha sido corroborada dando mayor validez a estas observaciones originales.

De acuerdo con los conceptos tradicionales⁵, se ha postulado que en la hipertensión arterial la pérdida de la función renal es debida al daño vascular por arterio y arteriosclerosis de los vasos intrarrenales. De esta manera, la obliteración de los vasos preglomerulares produce isquemia y destrucción progresiva de los glomérulos y de las estructuras tubulares e intersticiales. Esta lesión, conocida bajo el nombre de «obsolescencia isquémica», implica que la lesión glomerular en hipertensión arterial no es una lesión pri-

maria, sino secundaria al daño de las estructuras vasculares que lo preceden. Si uno traduce este concepto histopatológico de lesión isquémica a términos fisiológicos, uno debería esperar disminución del flujo y de la presión hidrostática en el capilar glomerular, lo cual contrasta con los resultados obtenidos en la literatura en las distintas formas de hipertensión experimental.

El objetivo de este trabajo es analizar las características de la hemodinámica glomerular en diferentes modelos de hipertensión experimental en busca de evidencias para corroborar o descartar el concepto de isquemia renal como base anatómica de la lesión glomerular en hipertensión arterial. Asimismo, se pretende mostrar los resultados de trabajos recientes realizados por nuestro grupo en pacientes con hipertensión arterial esencial, los cuales sugieren, al igual que los estudios experimentales, que la lesión por hipertensión arterial no parece ser de tipo isquémico, sino más bien secundaria a hipertensión glomerular.

Existen básicamente tres diferentes modelos de hipertensión arterial en ratas, éstos son: 1) hipertensión dependiente de la ingestión excesiva de sodio o de la asociación de mineralocorticoides y sal, 2) hipertensión renovascular o tipo Goldblatt y 3) hipertensión espontánea.

En 1974 Azar y cols.⁶ publicaron el primer estudio que analiza la presión en las diferentes estructuras vasculares intrarrenales en ratas hipertensas de la cepa Holtzman. Esta cepa de ratas se caracteriza por el desarrollo de hipertensión arterial en algunos animales después de haber sido expuestos a una gran ingesta de cloruro de sodio por un tiempo variable (\pm cuatro meses). Una vez establecida la elevación de las cifras tensionales, éstas persisten elevadas hasta la muerte de los animales, independientemente de la ingesta de sodio. Un grupo de estos animales nunca desarrolla hipertensión a pesar de esta manipulación dietética y, por lo tanto, sirve de control. Los resultados de este trabajo muestran que el incremento en la presión arterial se transmite hacia todas las estructuras intrarrenales, donde específicamente se puede detectar un aumento importante en la presión hidrostática a nivel del capilar glomerular.

Un estudio posterior⁷ por este mismo grupo en el

cual se analizan los diferentes parámetros hemodinámicos glomerulares en esta cepa de ratas de cuatro meses después de la nefrectomía unilateral, revela que la presencia de hipertensión arterial se asocia a un aumento muy importante del flujo plasmático por nefrona, de la presión hidrostática a nivel del capilar glomerular y de la filtración glomerular por nefrona. Este incremento en flujo y presión a nivel del capilar glomerular es consecuencia básicamente de una caída en las resistencias vasculares preglomerulares, lo cual conlleva una mayor transmisión de la presión sistémica hacia las estructuras intrarrenales. El análisis histopatológico del riñón de estas ratas hipertensas demuestra esclerosis del 25 % de los glomérulos, alteraciones mínimas en otro 10 a 15 % de ellos y cambios arteriolares mínimos aún en la arteriola aferente de los glomérulos más o menos esclerosados. Por lo tanto, en este modelo experimental la lesión glomerular se produce en ausencia de daño a las estructuras vasculares preglomerulares.

El segundo tipo de hipertensión experimental que analizaremos lo constituye la hipertensión tipo Goldblatt, la cual es muy semejante a la hipertensión renovascular en el hombre y es fácilmente inducible en ratas mediante la colocación de un clip de plata en una de las arterias renales. En 1979, Swietzer y Gertz⁸ analizaron las características hemodinámicas glomerulares tanto en el riñón estenótico como en el contralateral en un grupo de ratas con hipertensión de Goldblatt. Su trabajo muestra que el riñón «expuesto» a la hipertensión cursa con aumentos en el flujo plasmático por nefrona; en la presión hidrostática, en el capilar glomerular; y en la filtración glomerular por nefrona. La evaluación simultánea de lo que sucede en el riñón estenótico reveló la situación opuesta en donde el flujo sanguíneo por nefrona, la presión hidrostática y la filtración glomerular se encuentran muy disminuidos. Aunque este estudio carece de análisis histopatológicos, resulta interesante intentar trazar una correlación entre estos hallazgos hemodinámicos y estudios histopatológicos previos en humanos, los cuales claramente han demostrado que las lesiones glomerulares están presentes en el riñón «expuesto», mientras que el riñón estenótico no muestra ninguna alteración.

Estudios realizados en nuestro laboratorio⁹, utilizando el mismo modelo de hipertensión experimental, han demostrado que treinta-cuarenta y cinco días después de la colocación de un clip en la arteria renal, la elevación de la presión sistémica se asocia a aumentos tanto en la presión hidrostática en el capilar glomerular como en el volumen glomerular (figs. 1 y 2). Si bien, en esta fase temprana de la hipertensión renovascular no es posible demostrar lesiones glomerulares importantes, el aumento en el volumen glomerular a expensas de dilatación de las asas capilares milita en contra de una lesión de tipo isquémico.

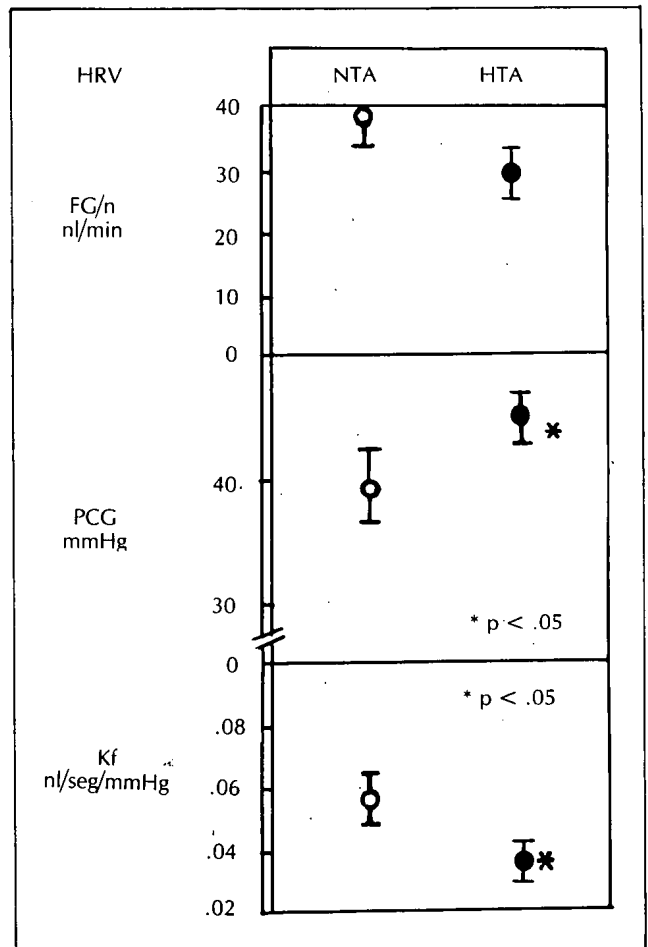


Fig. 1.—Hemodinámica glomerular en ratas con hipertensión de Goldblatt y en ratas que permanecieron normotensas después de la estenosis de arteria renal. FG/n = Filtración glomerular por nefrona. PGC = Presión capilar glomerular. Kf = Coeficiente de ultrafiltración.

co. Más recientemente, resultados obtenidos por Tapia y cols. en nuestro laboratorio al comparar ratas hipertensas y normotensas en un modelo de Goldblatt con disminución de la masa renal del riñón expuesto muestran que después de setenta días la hipertensión se asocia a aumentos en flujo sanguíneo, presión hidrostática en el capilar glomerular y filtración glomerular por nefrona, así como daño glomerular importante desde el punto de vista histopatológico (figs. 3 y 4). Por lo tanto, al igual que en el modelo de hipertensión por ingesta excesiva de sodio, la lesión renal en la hipertensión de tipo Goldblatt depende de incrementos en flujo sanguíneo y presión hidrostática a nivel del capilar glomerular.

El último grupo de hipertensión experimental lo constituye el de las ratas con hipertensión espontánea. Esta cepa de ratas desarrolla hipertensión a través de su vida, la cual es independiente de cualquier tipo de manipulación externa. Esta característica ha permitido que se contemple este modelo como equi-

valente de la hipertensión arterial esencial (HTE) en el hombre. La progresión de la lesión renal en estos animales fue claramente descrita por Feld y cols.¹⁰ en 1977, los cuales siguieron un grupo de ratas con hipertensión espontánea durante un período de sesenta y cinco semanas. Durante este tiempo cuantificaron el valor de la tensión arterial, de la filtración glomerular, del flujo plasmático renal, la presencia y características de la proteinuria, así como la aparición de lesiones histopatológicas usando como control una cepa análoga que no desarrolla hipertensión arterial. Los resultados muestran que la presión arterial se elevó a partir de la semana novena de estudio,

alcanzó su máximo valor alrededor de la semana decimotercera y se mantuvo a este nivel hasta el final del estudio. En cuanto a las pruebas de función renal, éstas revelaron un aumento en el valor de la fracción de filtración a partir de la séptima semana, el cual se mantuvo durante la mayor parte de la evolución de estos animales. Este hallazgo resulta de gran interés, ya que un fenómeno similar, descrito inicialmente por Goldring¹¹ en 1941, se presenta en HTE. En cuanto a la albuminuria, ésta apareció a partir de la semana trigésima tercera, siendo posible ubicar su origen a nivel de las nefronas profundas. El análisis histológico de estos riñones reveló claramente

Fig. 2.—Hallazgos histológicos en el riñón contralateral a la estenosis en ratas con hipertensión de Goldblatt a los cuarenta y cinco días de evolución. La microfotografía de la izquierda muestra un glomérulo normal en una rata normotensa; la microfotografía de la derecha ilustra el aumento de tamaño del ovillo glomerular por dilatación de asas capilares. (Tinción de azul de toluidina en sección de 0,5 micrómetros de espesor.)

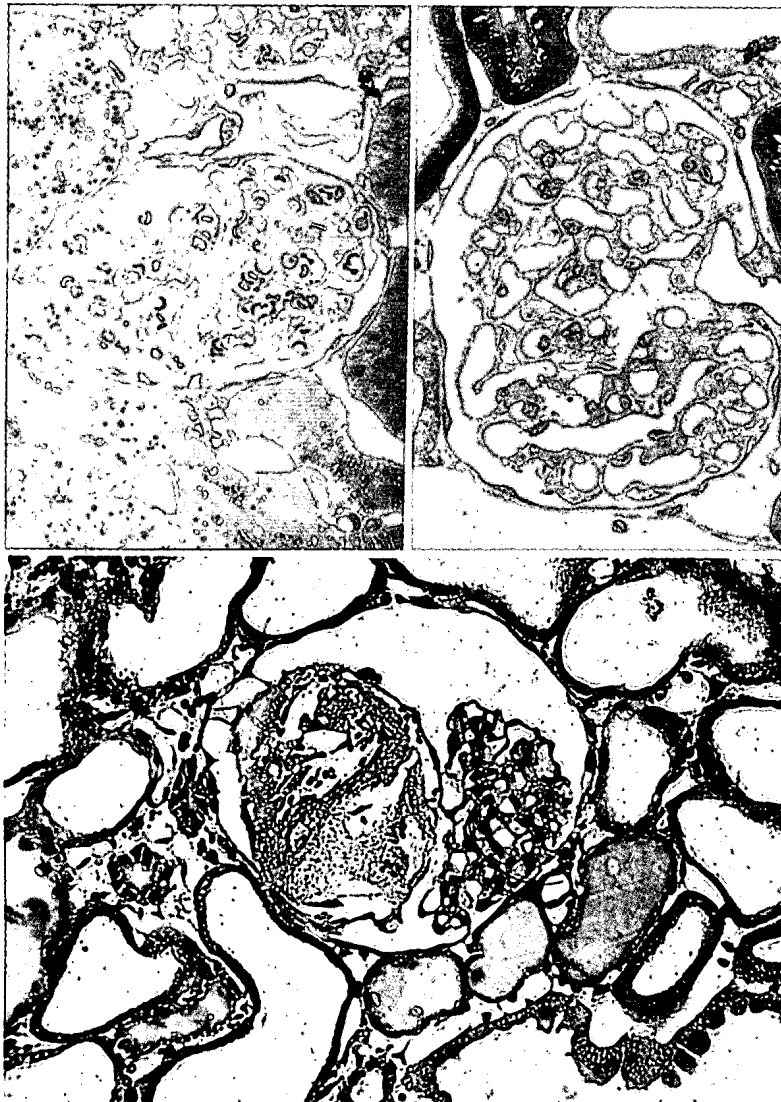


Fig. 3.—Hemodinámica glomerular en ratas con hipertensión de Goldblatt y disminución de la masa (HTA) a los setenta y cinco días de evolución y en ratas con disminución de masa renal sin hipertensión (NTA). FG/n = Filtración glomerular por nefrona. PCG = Presión capilar glomerular. Kf = Coeficiente de ultrafiltración.

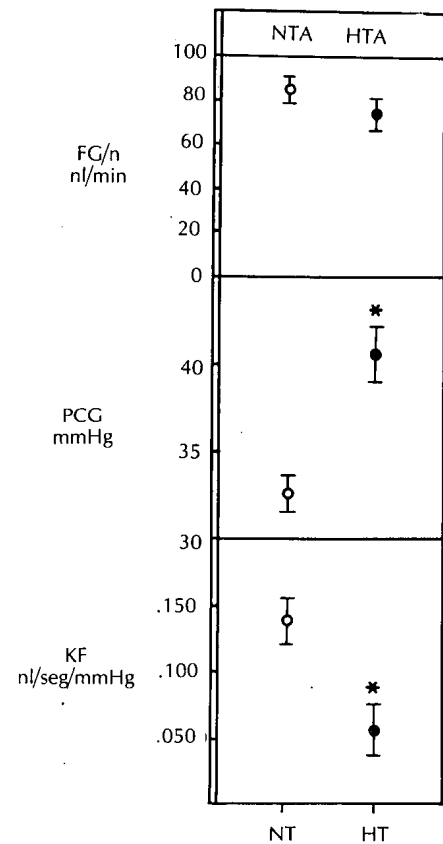


Fig. 4.—Microfotografía de un glomérulo de una rata con hipertensión de Goldblatt y isminución de la masa renal que muestra una importante lesión intraglomerular, constituida por un microaneurisma de las asas capilares.

que las lesiones vasculares se instalan en forma paralela y que estas lesiones se instalan inicialmente en la región yuxtamedular y progresan con el tiempo hacia las porciones más corticales del riñón. Este trabajo de Feld y cols.¹⁰ carece de estudio hemodinámico glomerular, sin embargo, más recientemente Bank y cols.¹² al estudiar la función de las nefronas profundas en este modelo experimental dos meses después de la nefrectomía unilateral fueron capaces de detectar un aumento importante en la filtración glomerular por nefrona, el cual depende de aumentos del flujo y/o de la presión hidrostática a nivel de estas nefronas. Por lo tanto, nuevamente parece establecerse esta relación de lesión renal en presencia de incremento en flujo y presión a nivel del capilar glomerular. Un punto sobre el cual vale la pena insistir es que en este modelo experimental, a diferencia de los previamente mencionados, la evolución de la lesión renal es muy lenta y se inicia, como dijimos anteriormente, en las nefronas profundas. Una atractiva posibilidad para explicar esta «protección renal» surge de diferentes estudios experimentales^{13, 14}, los cuales han demostrado que en las nefronas superficiales de las ratas con hipertensión espontánea, la presión y el flujo a nivel del capilar glomerular se mantienen normales o bajos, a pesar de una elevación de la presión arterial sistémica, gracias a un incremento muy importante de las resistencias preglomerulares. Este hecho pone nuevamente de manifiesto la importancia que juegan las estructuras vasculares preglomerulares en la aparición de lesión renal por hipertensión.

En resumen, podemos decir que sea cual sea el modelo experimental que se analice, la aparición de destrucción y esclerosis glomerular depende de la presencia de hiperfiltración secundaria al aumento del flujo y de la presión a nivel del capilar glomerular y descarta, por lo tanto, el concepto de lesión isquémica por hipertensión, por lo menos en lo que se refiere a modelos experimentales.

El concepto de hiperfiltración lleva implícito el aumento del valor de filtración glomerular por arriba de los valores normales. Si bien, esta característica se presenta en la mayor parte de estos modelos experimentales, el aumento de los valores de filtración glomerular no es una condición «sine qua non» para que se presente el daño renal. Este hecho motivó a Tapia y cols.⁹ a tratar de discernir, dentro de los diferentes parámetros que condicionan la hiperfiltración, cuál es el factor más importante para la producción de daño glomerular. Los datos obtenidos en su modelo de hipertensión de Goldblatt con disminución de la masa renal del riñón «expuesto» revelan claramente que al comparar las ratas hipertensas con aquellas que permanecen normotensas (puesto que no se les produjo estenosis de la arteria renal) el factor determinante para la aparición de daño glomerular fue el incremento en la presión hidrostática glo-

merular, puesto que ambos grupos de ratas cursaron con valores semejantes de flujo y filtración glomerular. Estos resultados deben, por lo tanto, hacernos meditar sobre el hecho de que en los estados de hiperfiltración la presencia de hipertensión glomerular es el factor que está condicionando daño renal. Esta hipertensión glomerular en presencia de aumento en el flujo puede condicionar aumento en la filtración glomerular; sin embargo, existe una serie de circunstancias en donde el flujo puede permanecer constante o disminuir limitando así la aparición del incremento en la filtración glomerular. Un ejemplo muy característico de esto es el de los modelos de glomerulonefritis experimental¹⁵⁻¹⁷, donde después de la lesión inmune la filtración glomerular se mantiene normal a pesar de que el coeficiente de permeabilidad glomerular y el flujo disminuyen en forma importante, lo cual se logra gracias a un incremento muy importante en la presión intracapilar glomerular. Estos datos plantean, por lo tanto, el que no siempre debe esperarse un aumento de la filtración glomerular para sospechar la presencia de lesión renal en evolución, por lo que es necesario investigar la presencia de marcadores que puedan sugerir la presencia de hipertensión glomerular, como el incremento en la fracción de filtración.

Es bien sabido que el capilar glomerular, a diferencia de los otros capilares del organismo, se encuentra localizado entre dos estructuras arteriolas que son la arteriola aferente y la arteriola eferente. Este hecho anatómico le confiere la posibilidad de mantener el flujo plasmático y la presión hidrostática independiente hasta cierto punto de la presión arterial sistémica¹⁸. Este fenómeno, conocido como autorregulación, depende del balance que existe entre la resistencia aferente y eferente. La mayor parte de los estudios de micropunción previamente mencionados concuerdan en el hecho de que el aumento del flujo y de la presión a nivel del capilar glomerular se deben a una disminución de las resistencias preglomerulares (arteriola aferente) en ausencia de cambios importantes en la arteriola eferente, lo cual sugiere probablemente pérdida de la capacidad de autorregular.

De manera interesante, no sólo existen evidencias de que las resistencias preglomerulares se encuentran anormalmente dilatadas en los modelos de hipertensión, sino también de que estas estructuras tienen capacidad limitada para dilatarse ante ciertos estímulos. Recientemente, Baylis¹⁹ demostró que la infusión aguda de glicina en ratas es capaz de producir vasodilatación renal con aumento de la filtración glomerular. Este aumento de la filtración glomerular por glicina es equivalente al aumento en filtración glomerular en el hombre postingestión de proteínas y ha sido considerado como un marcador de la reserva funcional renal. Estudios muy recientes en nuestro la-

boratorio, llevados a cabo en ratas con hipertensión de Goldblatt cuarenta y cinco días después de la estenosis de la arteria renal, demuestran que los animales hipertensos no tienen capacidad de aumentar su filtración glomerular después de la infusión de glicina, mientras que ratas normales estudiadas con el mismo protocolo incrementan su filtración glomerular hasta el 70 %. Los resultados obtenidos en la mesa de micropunción revelan que la ausencia de cambios en filtración glomerular en las ratas hipertensas se relaciona con ausencia de vasodilatación aferente. Estos datos apoyan, por lo tanto, que por lo menos en el modelo de hipertensión renovascular la resistencia aferente autorregula en forma inadecuada permitiendo una transmisión excesiva de la presión sistémica y al mismo tiempo es incapaz de dilatarse ante estímulos vasodilatadores. Resulta interesante tratar de trazar una correlación entre el concepto tradicional de que la lesión renal en hipertensión arterial es secundaria a una lesión de los vasos preglomerulares y la demostración actual de que efectivamente la alteración se encuentra a este nivel, pero que es más bien de tipo funcional que anatómico.

Este concepto de mayor transmisión de la presión arterial sistémica hacia el capilar glomerular debido a una disminución en las resistencias preglomerulares reviste importancia no sólo en cuanto a la posibilidad de un nuevo mecanismo de daño renal, sino que trae consigo importantes implicaciones en cuanto a la selección del tratamiento antihipertensivo. Uno podría especular que los fármacos antihipertensivos capaces de vasodilatar las estructuras preglomerulares y por ende permitir una mayor transmisión de la presión arterial sistémica podrían ser menos benéficos en cuanto a la prevención de la lesión renal por hipertensión que aquellos que por vasoconstricción aferente, vasodilatación eferente o aumento del coeficiente de permeabilidad (?) sean capaces de evitar el desarrollo de hipertensión glomerular. Efectivamente, estudios recientes por Anderson y cols.^{20, 21} han demostrado que, a pesar de producir un mismo efecto hipotensor sistémico, los diferentes fármacos antihipertensivos se comportan de manera diferente en cuanto al control de la hipertensión intraglomerular. De esta manera, tratamientos convencionales como la asociación de reserpina, hidralazina y tiacida son incapaces de prevenir la hipertensión glomerular, mientras que inhibidores de la enzima convertora (enalapril) evitan la hipertensión glomerular, así como la aparición de daño a este nivel. En este mismo sentido estudios de micropunción realizados por Dworkin y cols.²² han demostrado en ratas uninefrectomizadas con hipertensión por DOCA y sal que a pesar de la normalización de las cifras tensionales sistémicas con triple esquema antihipertensivo (tiacida, hidralazina y reserpina) no se consiguió un control adecuado de la hipertensión glomerular ni se

previno la aparición de lesiones histológicas. Actualmente estamos llevando a cabo estudios de micropunción en nuestro modelo de hipertensión de Goldblatt con disminución de la masa renal del riñón expuesto con el fin de evaluar el papel de diferentes esquemas antihipertensivos sobre la función renal. Los resultados preliminares demuestran que la normalización de la presión glomerular con un inhibidor de la enzima convertora (captopril) disminuye la frecuencia de lesión renal; sin embargo, un descenso aún mayor de la presión intraglomerular con la asociación de captopril más tiacida no brinda mayor protección, sugiriendo así la existencia de un «umbral» de protección debajo del cual no se obtiene mayor beneficio, por lo menos en este modelo experimental. Todos estos hallazgos nos obligan, por lo tanto, a meditar sobre la necesidad de utilizar fármacos antihipertensivos que no sólo disminuyan la presión arterial sistémica, sino que también sean capaces de corregir o prevenir la hipertensión glomerular.

Los estudios con hipertensión experimental demuestran de manera convincente que la lesión renal por hipertensión no es producida por isquemia, sino más bien el resultado de un aumento en la presión y el flujo en los capilares glomerulares, la pregunta que surge en este momento obviamente es: ¿Hasta dónde estos resultados experimentales son aplicables al hombre? Es evidente que en el hombre no es posible cuantificar directamente la hemodinámica glomerular por lo que ha surgido la necesidad de idear métodos que permitan evaluar indirectamente la presencia de hiperfiltración o hipertensión glomerular en pacientes con hipertensión arterial.

En 1954, Pullman y cols.²³ demostraron en sujetos normales que incrementos en la ingestión de proteínas de 0,3 a 2,6 g/kg/día se asocian con un aumento en la filtración glomerular y en el flujo plasmático renal de 22 y 102 ml/min/1,73 m² de superficie corporal, respectivamente. Recientemente Bosch y cols.²⁴ corroboraron estos hallazgos y demostraron que la ingestión de proteínas no sólo en forma crónica sino en forma aguda se asocia a un aumento en la filtración glomerular. En base a estos resultados, estos autores propusieron que la ingesta aguda de proteínas hace aparente la reserva funcional renal, de tal manera que la falta de respuesta es compatible con un estado de hipertensión glomerular o hiperfiltración en el que la filtración glomerular ha aumentado cerca de su capacidad máxima.

Tomando en cuenta estos datos decidimos analizar la respuesta hemodinámica renal en un grupo de voluntarios sanos (10 mujeres y 6 hombres) y en un grupo de pacientes con hipertensión esencial²⁵. La respuesta hemodinámica fue evaluada mediante la depuración de I¹³¹ yodotalamato para medir filtración glomerular e I¹²⁵ hipuran para estimar el flujo plasmático renal de acuerdo al protocolo que se ilustra

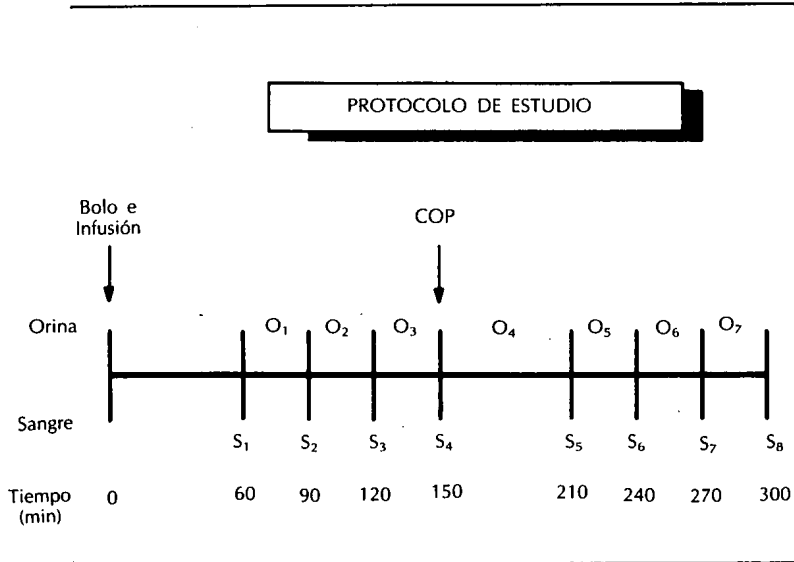


Fig. 5.—Protocolo para el estudio de la hemodinámica renal antes y después de la carga oral de proteínas (COP).

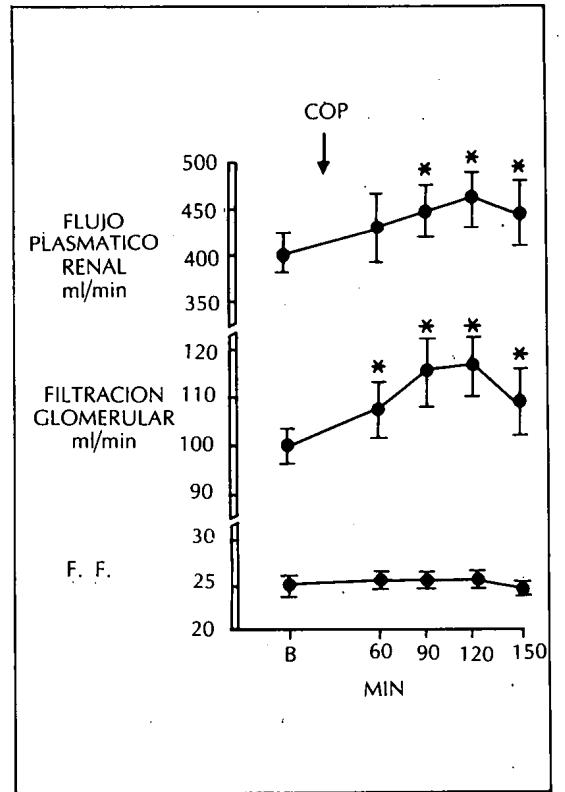


Fig. 6.—Respuesta del flujo plasmático renal de la filtración glomerular y de la fracción de filtración (FF) a la carga oral de proteínas en 17 voluntarios normales.

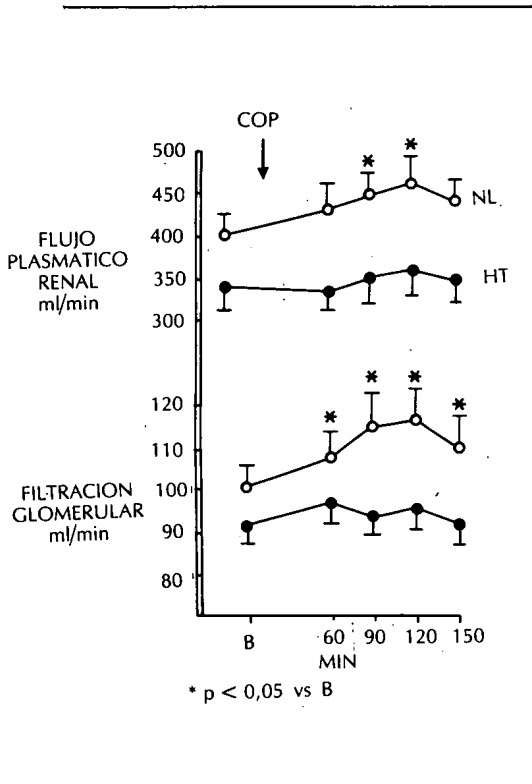


Fig. 7.—Comparación de la respuesta hemodinámica renal a la carga oral de proteínas en voluntarios normales (NL) y en 26 sujetos con hipertensión esencial (HT).

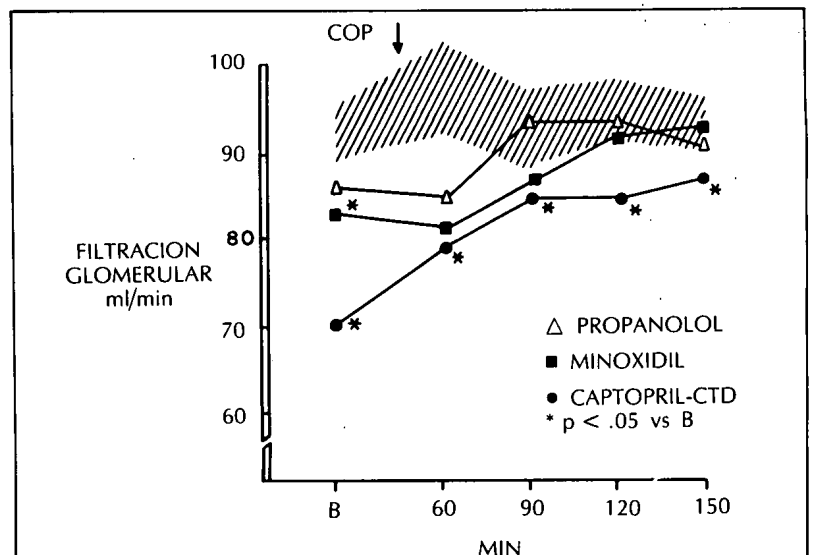


Fig. 8.—Respuesta de la filtración glomerular a la carga oral de proteínas en pacientes con hipertensión esencial después de normalizar la TA con tres esquemas de tratamiento. El área sombreada representa el promedio ± ES de la respuesta a la COP antes del tratamiento antihipertensivo.

en la figura 5; como puede apreciarse después de una hora de iniciada la infusión de los diferentes marcadores se recolectaron las muestras de sangre y orina correspondientes a tres depuraciones de veinte minutos, al término de los cuales se administró una carga oral de proteínas de 1 gr. de caseinato de calcio/kg. de peso, disuelto en 400-500 ml. de leche, posteriormente se obtuvieron cuatro depuraciones de treinta minutos a los sesenta, noventa, ciento veinte y ciento cincuenta minutos después de la ingestión de proteínas. La figura 6 muestra los resultados obtenidos en el grupo de voluntarios normales. El promedio de las tres depuraciones antes de la COP constituye el valor basal; puede apreciarse que el FPR aumentó significativamente desde los noventa minutos, alcanzando un máximo de 13 % (402 ± 22 vs 455 ± 27 , $p < 0,05$) a los ciento veinte minutos que persistió hasta 150 minutos. La filtración glomerular tuvo una respuesta muy semejante, después de la ingestión de proteínas se observó un incremento significativo desde los sesenta minutos, que alcanzó un máximo de 15 % (01 ± 5 a 116 ± 7 ml/min., $p < 0,05$) a los ciento veinte minutos y persistió hasta los ciento cincuenta minutos. El incremento simultáneo del flujo plasmático y de la filtración glomerular permitió que la fracción de filtración se mantuviese constante a lo largo de todo el estudio. Estos datos demuestran que la ingestión aguda de proteínas produce vasodilatación renal con incrementos paralelos de flujo y filtración glomerular y corroboran los hallagos de Bosch y cols.²⁴

Estos estudios también se llevaron a cabo en un grupo de 26 pacientes con hipertensión esencial leve a moderada (10 hombres y 16 mujeres), los cuales fueron admitidos en el servicio de nefrología después de quince días de haber suspendido toda medicación antihipertensiva. En la figura 7 se compara la respuesta hemodinámica a la ingestión de proteínas de los pacientes hipertensos con la de los voluntarios normales. El flujo plasmático renal basal fue ligeramente más bajo que en los normales (402 ± 22 vs $341,9 \pm 23,4$, $p < 0,05$) y a diferencia de éstos no mostró ninguna respuesta a la ingesta de proteínas, permaneciendo en valores semejantes al control hasta ciento cincuenta minutos después. En cuanto a la filtración glomerular, los valores basales fueron más bajos que el grupo control, pero la diferencia no fue significativa (101 ± 5 vs $91,7 \pm 3,4$, $p > 0,05$); sin embargo, se encontró elevación de la fracción de filtración ($0,25 \pm 0,009$ vs $0,028 \pm 0,009$, $p < 0,05$) como es característico de los pacientes hipertensos. Al igual que con el flujo plasmático renal, no se observó ninguna respuesta de la filtración glomerular después de la ingestión de proteínas. Estos resultados sugieren que en los pacientes hipertensos ha desaparecido la reserva funcional renal, lo cual es compatible con un estado de «hiperfiltración» en el que la

presión intracapilar se encuentra elevada y la filtración glomerular ha aumentado cerca de su capacidad máxima para las condiciones de permeabilidad y área del capilar glomerular, además es posible que junto con estas alteraciones exista una alteración funcional en los vasos preeglomerulares que impide una vasodilatación apropiada como ocurre en las ratas con hipertensión experimental sometidas a infusión endovenosa de glicina.

De cualquier forma estos hallazgos apoyan la posibilidad de que en el hombre, como en el animal experimental, la hipertensión sistémica se asocia a hipertensión glomerular, lo cual puede ser el mecanismo por el cual la hipertensión arterial produce lesión renal más que por la isquemia como se ha sugerido tradicionalmente.

Como se mencionó antes, el tratamiento antihipertensivo puede tener efectos variables sobre las alteraciones hemodinámicas glomerulares y la evolución de las lesiones estructurales en hipertensión experimental, dependiendo del fármaco que se utilice para controlar la tensión arterial. Por este motivo decidimos estudiar en nuestros pacientes hipertensos el efecto de tres esquemas terapéuticos distintos sobre la respuesta renal a la ingesta de proteínas.

Diez pacientes recibieron 150 mg/día de captopril + 50 mg/día de clortalidona, 8 recibieron propranolol (120 mg/día) y 8 minoxidil (10 mg/día) durante tres-cinco días, al final de los cuales se repitieron los estudios. La tensión arterial media disminuyó de 117 ± 2 a 99 ± 2 mmHg con captopril tiazida; de $113 \pm 1,4$ a $99 \pm 2,5$ mmHg con propranolol y de $133 \pm 4,3$ a 102 ± 3 mmHg con minoxidil.

En la figura 8 se ilustra la respuesta de la filtración glomerular a la ingesta de proteínas durante la administración de cada uno de los fármacos antihipertensivos. Como puede observarse con la administración de propranolol no hubo ningún cambio significativo ni en los valores basales ni en la respuesta a COP, con minoxidil la filtración glomerular basal disminuyó; sin embargo, no hubo incrementos significativos con la ingesta de proteínas, finalmente con la combinación de captopril-clortalidona, la filtración glomerular basal disminuyó de $85,4 \pm 4,1$ a $69,8 \pm 3,5$ y a diferencia de los grupos anteriores la ingesta de proteínas produjo un aumento progresivo de la filtración glomerular hasta los ciento cincuenta minutos. Resulta de gran interés notar que el máximo valor obtenido después de la carga de proteínas en este grupo es idéntico al valor basal cuando los pacientes estaban hipertensos (87 ± 6 vs $85,4 \pm 4,1$). Estos hallazgos sugieren que estos fármacos (IEC + C) corrigen el estado de hiperfiltración restableciendo la reserva funcional renal, lo cual no ocurrió cuando la hipertensión se controló con minoxidil o propranolol. Este peculiar efecto de la mezcla del inhibidor de la enzima convertidora y tiazida posiblemente sea media-

do tanto por su efecto estimulador de la síntesis de prostaglandinas como por sus efectos sobre la microcirculación glomerular disminuyendo la presión glomerular y aumentando el coeficiente de ultrafiltración del capilar glomerular.

El análisis en conjunto de estos datos nos permite decir que la hipertensión esencial se asocia a un estado de hiperfiltración en el cual el daño renal es mediado por un aumento sostenido de la presión intracapilar glomerular, más que por isquemia como se ha sugerido tradicionalmente.

Estos conceptos adquieren especial importancia en la selección de fármacos para el control del paciente hipertenso a largo plazo, pues plantean la posibilidad de que con el empleo de algunos fármacos el control de la tensión arterial por sí mismo puede no bastar para corregir la hiperfiltración y prevenir la progresión del daño renal.

Bibliografía

- Hostetter TH, Olson JL y Rennke HG: Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 241:F85-F93, 1981.
- Meyer TW, Troy JL, Rennke HG y Brenner BM: Prevention of glomerular injury by pituitary ablation in rats with reduced nephron number (abstract). *Kidney Int* 25:250, 1984.
- Zatz R, Meyer TW, Dunn BR y Anderson S: Lowering of arterial pressure limits glomerular hypertension of albuminuria in experimental diabetes (abstract). *Kidney Int* 27:252, 1985.
- Dworkin LD, Hostetter TH, Rennke HG y Brenner BM: Hemodynamics basis for glomerular injury in rats with desoxycorticosterone salt hypertension. *J Clin Invest* 73:1448-1461, 1984.
- Heptinstall RH: Hypertension III: Essential hypertension. Pathology of the kidney, Boston, Little Brown. Pág. 181, 1983.
- Azar S, Tobian L y Johnson MA: Glomerular, efferent arteriolar capillary and tubular pressures in hypertension. *Am J Physiol* 277:1045-1050, 1974.
- Azar S, Johnson MA, Hertel B y Tobian L: Single nephron pressures, flows and resistances in hypertensive kidneys with nephrosclerosis. *Kidney Int* 12:28-40, 1977.
- Swietzer G y Gertz KG: Changes of hemodynamics and glomerular ultrafiltration in renal hypertension of rats. *Kidney Int* 15:134-143, 1979.
- Herrera-Acosta J, Franco M y Tapia E: Mechanism of glomerular permeability reduction in non clipped kidney of rats with Goldblatt hypertension. *Hypertension* 8 (suppl I): 1105-1109, 1986.
- Feld LG, Val Liew JB y Galaske RG: Selectivity of renal injury and proteinuria in the spontaneously hypertensive rat. *Kidney Int* 12:332-343, 1977.
- Goldring WH, Chasis H, Ranges S y Smith HW: Effective renal blood flow in subjects with essential hypertension. *J Clin Invest* 20:637-640, 1941.
- Bank N, Alterman y Aynedjam HG: Selective deep nephron hyperfiltration in uninephrectomized spontaneously hypertensive rats. *Kidney Int* 24:185-191, 1983.
- Dibona GF y Ríos LL: Mechanisms of exaggerated diuresis in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* 235:409-416, 1978.
- Azar S, Johnson MA y Scheinman: Regulation of glomerular capillary pressure and filtration rate in young Kyoto hypertensive rats. *Clinical Science* 56:203-209, 1976.
- Blantz RC y Wilson CB: Acute effects of antiglomerular basement membrane antibody on the process of glomerular filtration in the rat. *J Clin Invest* 58:899-911, 1976.
- Gabbai F, ushwa LC, Wilson CB y Blantz RC: Evolution of glomerular hemodynamic alterations in passive Heymann Nephritis (abstract). *Kidney Int* 29:383, 1986.
- Blantz RC, Gabbai F, Mundy C y Wilson CB: Changes in glomerular induced by complement depletion in passive Heymann's Nephritis (abstract). *Kidney Int* 29:380, 1986.
- Robertson CR, Deen WM, Troy JL y Brenner BM: Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. III. Hemodynamics and autoregulation. *Am J Physiol* 223:1191-1200, 1972.
- Baylis C: Test of filtration «renal reserve» in 12 day pregnant rats with acute glycine infusion (abstract). *Kidney Int* 29:380, 1986.
- Anderson S, Meyer TW, Degraphenreid RL, Rennke HG y Brenner BM: Control of glomerular hypertension pressures, glomerular structure and function in rats with renal ablation. *Clin Res* 31:564A, 1984.
- Anderson S, Rennke HG y Brenner BM: In arresting progressive renal disease, all antihypertensive drugs are not created equal (abstract). *Kidney Int* 29:314, 1986.
- Dworking LD, Feiner HD y Randazzo J: Evidence for hemodynamic mediated glomerular injury despite antihypertensive therapy in rats with desoxycorticosterone salt hypertension (abstract). *Kidney Int* 27:18, 1985.
- Pulman TN, Alving AS, Dern RJ y Landowne M: The influence of dietary protein on specific renal functions in normal man. *J Lab Clin Med* 44:320-332, 1954.
- Bosch JP, Saccaggi A, Lawer A, Ronco C, Bellidonne M y Glabman S: Renal functional reserve in humans. Effect of protein intake in glomerular filtration rate. *Am J Med* 75:943-950, 1983.
- Herrera-Acosta J, Fernández M, Gabbai F, Moscoso J, López G, Romero E y Peña JC: Renal hemodynamic response to protein loading in essential hypertension. Proc. IX International Congress of Nephrology. Los Angeles, Calif. 210A, 1984.