

Protección renal en la nefritis por irradiación

L. Juncos, H. Cejas, S. Baigorria y J. C. Cornejo

Instituto Privado de Especialidades Médicas. Córdoba (Argentina).

Introducción

La irradiación terapéutica o accidental de los riñones se asocia con un aumento precoz de la proteinuria y con hipertensión arterial^{1,2}. Estas anomalías persisten por semanas o meses después de la injuria ionizante. Eventualmente aparece insuficiencia renal que puede evolucionar al estadio terminal³.

Dado que la hipertensión arterial es una manifestación muy frecuente de la nefritis por irradiación, es razonable teorizar que el fallo renal podría ser, por lo menos en parte, una consecuencia de la elevación tensional^{3,4}. Otra posible explicación es la sugerida por Brenner y Anderson para el modelo de riñón remanente^{5,6}. En estas circunstancias, la adaptación glomerular a la reducción de la masa renal produciría un aumento de la presión intracapilar glomerular⁵. La irradiación renal produce considerable daño tisular y, por tanto, es lógico presuponer que podría causar trastornos hemodinámicos renales similares a los descritos en el modelo del riñón remanente.

En este estudio nos propusimos comparar los efectos de dos maniobras terapéuticas que se asemejan en su capacidad de reducir la presión intraglomerular^{5,8}, pero que difieren en que una, la inhibición de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA), reduce la tensión arterial sistémica, mientras que la otra —la dieta hipoproteica— no lo hace.

Material y métodos

Estudiamos tres grupos de ratas Long Evans (Instituto M&M Ferreyra, Córdoba, Argentina) con pesos iniciales de 150 a 200 g. Todas las ratas sufrieron nefrectomía derecha y luego fueron mantenidas en jaulas metabólicas por tres semanas, durante las cuales recibieron agua para beber *ad libitum* y una dieta estándar (Cargill, Buenos Aires, Argentina) que contiene 25 % de proteínas y 0,46 % de sodio por peso. Todas las ratas recibieron entonces 3.000 rads de radiación X en el riñón remanente de acuerdo a técnica descrita anteriormente⁹.

A continuación, las ratas fueron divididas en: grupo 1, control (n = 6); grupo 2 (n = 6), tratadas con enalapril,

50 mg/l de agua de beber (Merck Sharp and Dohme, Argentina), y grupo 3 (n = 6), tratadas con una dieta hipoproteica (8 %). La tensión arterial sistólica fue medida en la cola (NarcoBioSystem, Houston, Texas). Las ratas con un promedio de 110 mmHg en tres lecturas obtenidas antes de la irradiación fueron descartadas.

Una semana antes y 16 semanas después de la irradiación se midieron el peso corporal, la tensión arterial sistólica, el ionograma y la creatinina sérica, el clearance de creatinina y la excreción urinaria de sodio, potasio y proteínas.

A las 16 semanas postirradiación, las ratas fueron decapitadas, obteniéndose sangre durante los primeros tres segundos, para determinar actividad renínica plasmática por radioinmunoensayo (Clinical Assays, Baxter Health Corp., Cambridge, MA, EE. UU.). Las creatininas fueron dosadas por el método del picrato alcalino y el ionograma mediante fotometría de llama. La proteinuria se midió por el método de Saifer y Gerstenfeld¹⁰.

Volumen renal

Después de la decapitación, el riñón fue seccionado en cada caso, eliminando la cápsula y la glándula adrenal correspondiente. El volumen del órgano fue determinado por inmersión en agua corriente mantenida a 35° C en una probeta graduada.

Histología

Se obtuvieron a continuación dos cortes centrales y longitudinales de cada riñón, que fueron fijados en solución de Bowie y luego inmersos en parafina para su ulterior examen microscópico. Se hicieron cortes de 4 µm de espesor, que fueron teñidos con hematoxilina-eosina y por técnica de PAS. Se definió como esclerosis glomerular la presencia de áreas del ovillo glomerular con colapso de los capilares, a menudo acompañados con depósitos hialinos y/o adherencias a las cápsulas de Bowman. Cada glomérulo fue dividido en cuatro sectores de similar tamaño mediante dos líneas perpendiculares. Dado que si estas líneas son colocadas al azar, alguna pequeña lesión podría cabalgar sobre ellas, determinando lesión en dos sectores en un glomérulo que podría ser normal en todas las otras áreas, siempre se trazó una de las líneas en el borde de una lesión o de un grupo de lesiones. Cada uno de los cuatro sectores representó un compro-

Correspondencia: L. Juncos.
Colón, 4154.
5000 Córdoba (Argentina).

Tabla I. Tensión arterial sistólica, proteinuria, creatininemia y depuramiento de creatinina antes y 16 semanas después de irradiación

Semana	TAS (mmHg)		U _p V (mg/100 g/d)		S _{Cr} (mg/dl)		C _{Cr} (ml/min/100 g)	
	0	16	0	16	0	16	0	16
G1	84 ± 4,8	124* ± 9,3	6,0 ± 1,1	15,1* ± 7,6	0,5 ± 0,02	0,9* ± 0,06	0,73 ± 0,12	0,25* ± 0,06
G2	79 ± 4,0	78 ± 4,1	5,4 ± 1,1	6,9 ± 1,1	0,5 ± 0,04	0,6 ± 0,06	0,88 ± 0,12	0,80 ± 0,09
G3	85 ± 5,8	123* ± 5,5	6,9 ± 0,9	7,7 ± 0,8	0,5 ± 0,01	0,9* ± 0,1	0,88 ± 0,2	0,48* ± 1,10

Los valores representan promedios ± 1 error estándar de la media.

* p < 0,05 vs. semana 0.

TAS: Tensión arterial sistólica. U_pV: Proteinuria. S_{Cr}: Creatinina sérica. C_{Cr}: Depuramiento de creatinina.

miso del 25 %. Entonces cada glomérulo fue asignado a una de las siguientes cinco categorías: 0, glomérulo normal; 1, 2, 3 y 4 indican 25, 50, 75 y 100 % de enfermedad, respectivamente. Un mínimo de 30 glomérulos fueron evaluados y se obtuvo entonces un promedio por cada riñón.

Análisis estadístico

Los resultados fueron expresados como el valor promedio de ± 1 error estándar de la media. Se utilizó el análisis de varianza de una dirección seguido de test T con la modificación de Bonferroni para comparar observaciones entre grupos, tanto antes como después de la irradiación. También se compararon los resultados pre y post irradiación en cada grupo mediante test T por pares. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos cuando el valor p fue menor de 0,05.

Resultados

Antes de la irradiación no hubo diferencias significativas entre los tres grupos en peso corporal, tensión arterial sistólica, ingesta de agua, volumen urinario, sodio, potasio y creatinina en plasma, excreciones urinaria de sodio, potasio y proteínas y depuramiento de la creatinina.

La tabla I detalla resultados obtenidos en los tres grupos antes y después de la irradiación renal. El grupo 1 (control) y el 3 (dieta hipoproteica) mostraron aumentos significativos de la tensión arterial a las 16 semanas, mientras que el grupo 2, tratado con enalapril, mantuvo los mismos niveles promedio. La excreción urinaria de proteínas aumentó en el grupo control de 6,0 ± 1,1 a 15,1 ± 7,6 mg por 100 g de peso corporal por día (p < 0,05), mientras que en los grupos 2 y 3 los cambios no fueron significativos. La creatinina sérica se elevó en los grupos 1 y 3 en forma similar y significativa y no se mo-

dificó en el grupo tratado con enalapril. El depuramiento de la creatinina observó un comportamiento similar, disminuyendo significativamente en los grupos 1 y 3 (p < 0,05 en ambos grupos), pero no así en el grupo 2 (tabla I).

A las 16 semanas, las ratas en los grupos 2 y 3 mostraron niveles de actividad renínica plasmática significativamente superiores a los del grupo control (tabla II). Se observó esclerosis glomerular en todos los grupos, pero los índices promedio fueron inferiores en los grupos 2 y 3.

El volumen renal fue mayor en el grupo control comparado con el que recibiera enalapril, pero no cuando se hace con el que recibiera la dieta hipoproteica (tabla II).

Discusión

Este estudio demuestra que ambas, la inhibición de la ECA y la dieta hipoproteica, son capaces de disminuir la proteinuria y la esclerosis glomerular. Ambas maniobras terapéuticas disminuyen la presión hidrostática intraglomerular⁵⁻⁸, pero sólo el enalapril previene la elevación de la tensión arterial sistémica. Si asumimos que las proteinurias e índices histológicos más bajos indican protección

Tabla II. Actividad renínica plasmática, índice de esclerosis glomerular y volumen renal a las 16 semanas postirradiación

	ARP (ng/ml/h)	Esclerosis glomerular (0 a 4+)	Volumen renal (ml)
Grupo 1	7,0 ± 1,2	3,4 ± 0,1	0,45 ± 0,02
Grupo 2	13,2 ± 2,5*	2,7 ± 0,7*	0,32 ± 0,02*
Grupo 3	12,5 ± 0,9*	2,8 ± 0,2*	0,41 ± 0,02 ^Δ

* (p < 0,05) vs. grupo 1.

^Δ (No significativo).

ARP: Actividad renínica plasmática.

renal, es lógico razonar que esto ha ocurrido como consecuencia de una disminución de la presión intraglomerular.

Sin embargo, los beneficios hasta aquí descritos con la dieta hipoproteica no se extienden ni a la creatininemia ni al depuramiento de la creatinina. Esta dicotomía de los aparentes beneficios de estas dos formas de terapia podría expresarse simplemente como una mayor efectividad del enalapril para proteger el riñón. Dado que en este grupo el medicamento previno la elevación de la tensión arterial, podríamos especular que las diferencias observadas entre uno y otro tratamiento son el resultado de tal efecto. Los beneficios renales que se derivan de un buen control de la tensión arterial han sido demostrados en otros modelos experimentales¹¹ y en hipertensión clínica¹².

Las mediciones de los volúmenes renales indican que los animales tratados con enalapril resisten la hipertrofia compensadora que ocurre después de la nefrectomía unilateral. Esta falta de respuesta hipertrófica no se relaciona a la injuria ionizante¹³. Por otra parte, los animales del grupo 3, a pesar de recibir una dieta baja en proteínas, mostraron el mismo grado de hipertrofia que los del grupo control. La angiotensina II podría actuar como un factor de crecimiento¹⁴ e inducir hipertrofia¹⁵. En este particular, Ichikawa y sus cols. han propuesto que el deterioro renal es secundario a hipertrofia tisular¹⁶. Este mecanismo podría explicar así las diferencias con la dieta hipoproteica en lo que se refiere a acción protectora.

En resumen, este trabajo demuestra que el deterioro renal que se observa en la irradiación renal no puede ser explicado solamente sobre las bases de la injuria ionizante. Tanto la inhibición de la ECA como la dieta hipoproteica modificaron favorablemente el grado de proteinuria como de esclerosis glomerular. El enalapril fue más amplio en sus efectos beneficiosos, y esto, en gran parte, podría estar relacionado a los mejores niveles de tensión arterial. Otros estudios serán necesarios para conocer si la prevención de la hipertrofia juega algún papel en la protección renal que confiere el enalapril en este modelo.

Bibliografía

1. Madrazo A, Schwartz G y Churg J: Radiation Nephritis. A review. *J Urol*, 114:822-827, 1985.
2. Hartman FW, Bollinger A y Doub HP: Experimental Nephritis Produced by Irradiation. *Am J Med Sci*, 192:487-500, 1926.
3. Kapur S, Chandra R y Antonovych T: Acute Radiation Nephritis. Light and Electron Microscopy Observations. *Arch Pathol Lab Med*, 101:469-473, 1977.
4. Wilson C, Ledingham JM y Cohen M: Hypertension following X Radiation of the kidneys. *Lancet*, 1:9-16, 1958.
5. Anderson S, Meyer TW, Rennke HG y Brenner BM: Control of Glomerular Hypertension limits Glomerular Injury in rats with Reduced Renal Mass. *J Clin Invest*, 76:612-619, 1985.
6. Meyer TW, Anderson S, Rennke HG y Brenner BM: Reversing Glomerular Hypertension Stabilizes Established Glomerular Injury. *Kidney International*, 31:752-759, 1987.
7. Hostetter TH, Meyer TW, Rennke HG y Brenner BM: Chronic Effect of Dietary Protein on the rat with Intact and Reduced Renal Mass. *Kidney International*, 30:509-517, 1986.
8. Feld LG, Noble B, Springate JE, Feldman MJ y Van Liew JB: Dietary Protein Restriction and Renal Injury in the Spontaneously Hypertensive rat. *Am J Physiol (Renal Fluid Electrolyte Physiol)*, 25:F224-F228, 1989.
9. Juncos LI, Comejo JC, Cejas y Broglia C: Mechanisms of Hypertension in Renal Radiation. *Hypertension*, 15(2):1132-1136, 1990.
10. Saifer A y Gerstenfeld S: Photometric Determination of Urine Proteins. *Clin Chem Acta*, 10:321-324, 1964.
11. Yoshida Y, Kawamura T, Ikoma M, Fogo A e Ichikawa I: Effects of Antihypertensive Drugs on Glomerular Morphology. *Kidney International*, 36:626-635, 1989.
12. Mailloux LU, Mossey RT, Susin M y Teichberg S: Does Treatment of Hypertension Prevent Renal Failure? *Clin Exper Dialysis and Appheresis*, 5(1&2):197-212, 1981.
13. Juncos JL, Cade JR, Comejo JC y Ferrer CI: Blood Pressure and Renal Prostaglandin E₂-like Content in Unilateral Kidney Radiation. A One Kidney Model. *Medicina*, 46:281-285, 1986.
14. Khairallah PA, Robertson AL y Dávila D: Effects of Angiotensin II on DNA, RNA and protein synthesis. En Genest J y Koiw E (dirs.): *Hypertension 1972*. Berlin. Springer-Verlag, pp. 212-220, 1972.
15. Geisterfer AAT, Peach MJ y Owens GK: Angiotensin II induces Hypertrophy, not hyperplasia, of cultured aortic smooth muscle cells. *Cir Res*, 62:749-756, 1988.
16. Yoshida Y, Fogo A e Ichikawa I: Glomerular Hemodynamic Changes vs. Hypertrophy in Experimental Glomerular Sclerosis. *Kidney International*, 35:654-660, 1989.