

## ORIGINALES

# Efectos de la administración de aminoácidos sobre la hemodinámica renal y manejo renal segmentario de sodio: diferencias entre aminoácidos precursores y no precursores de la síntesis de óxido nítrico

P. Gómez-Fernández, J. Esteban\*, F. Antón\*\*, J. Payán, M. Alcalá, G. Silgado, R. Pérez Mijares, D. Torán, M. Ramos y M. Almaraz

Servicio de Nefrología. Hospital General del SAS. Jerez. \*Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz. \*\*Laboratorio de Bioquímica. C. S. La Paz. Madrid.

### RESUMEN

*La administración de aminoácidos promueve cambios hemodinámicos renales caracterizados por un aumento del flujo plasmático renal (FPR) y del filtrado glomerular (FG) por mecanismos no bien conocidos. Dado que experimentalmente se ha comprobado que la administración de agonistas del óxido nítrico (ON) produce cambios hemodinámicos renales similares a los de los aminoácidos, hemos estudiado la hipótesis de que los efectos renales de los aminoácidos se deban a la presencia de L-arginina, aminoácido sustrato para la síntesis de ON. Tras randomización y con un diseño doble ciego cruzado estudiamos, en 7 sujetos sanos, el efecto que tienen sobre la hemodinámica renal, manejo renal de sodio, factores hormonales y marcadores de la vía del ON dos soluciones isomolares de aminoácidos, una con L-arginina (AE + L-ARG) y otra sin dicho aminoácido (AE). Los niveles sanguíneos de aminoácidos aumentaron con las dos soluciones (AE + L-ARG:  $1.946 \pm 207$  vs  $1.655 \pm 174$   $\mu\text{mol/l}$ ,  $p < 0,05$ ; AE:  $2.550 \pm 448$  vs  $1.879 \pm 270$   $\mu\text{mol/l}$ ,  $p < 0,01$ ). Los niveles sanguíneos de L-arginina únicamente aumentaron después de la administración de la solución con este aminoácido ( $109 \pm 8$  vs  $82 \pm 9$   $\mu\text{mol/l}$ ,  $p < 0,05$ ). Las dos soluciones de aminoácidos indujeron un aumento de la carga filtrada de aminoácidos (AE + L-ARG:  $235 \pm 24$  vs  $175 \pm 25$   $\mu\text{mol/min/1,73 m}^2$ ,  $p < 0,01$ ; AE:  $307 \pm 61$  vs  $197 \pm 34$   $\mu\text{mol/min/1,73 m}^2$ ,  $p < 0,05$ ). Este aumento de la carga filtrada de aminoácidos se acompañó de una mayor reabsorción tubular de los mismos, por lo*

Recibido: 27-IX-96.  
En versión definitiva: 3-II-97.  
Aceptado: 4-II-97.

Correspondencia: P. Gómez-Fernández.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital del SAS.  
Ctra. de Circunvalación, s/n.  
11407 Jerez (Cádiz).

que su excreción urinaria no se modificó (AE + L-ARG:  $12 \pm 4$  vs  $10 \pm 3$ ; AE:  $17 \pm 5$  vs  $15 \pm 4$   $\mu\text{mol}/\text{min}$ ). El FPR no se modificó con ninguna de las soluciones de aminoácidos. Comparado con un grupo control al que se le administró una solución salina de idéntica osmolaridad y a un ritmo de infusión igual, ambas soluciones de aminoácidos indujeron un aumento progresivo del FG, que fue más precoz e intenso con la solución AE + L-ARG que con AE ( $121 \pm 6$  vs  $103 \pm 6$   $\text{ml}/\text{min}/1,73$   $\text{m}^2$ ,  $p < 0,05$ , y  $118 \pm 6$  vs  $102 \pm 6$   $\text{ml}/\text{min}/1,73$   $\text{m}^2$ , respectivamente). Ambas soluciones de aminoácidos produjeron un aumento significativo de la natriuresis (AE + L-ARG:  $356 \pm 42$  vs  $244 \pm 34$   $\mu\text{mol}/\text{min}$ ,  $p < 0,01$ ; AE:  $373 \pm 50$  vs  $313 \pm 43$   $\mu\text{mol}/\text{min}$ ,  $p < 0,05$ ). En el caso de AE + L-ARG este hecho se acompañó de un aumento significativo de la excreción fraccionada de sodio ( $2,1 \pm 0,3$  vs  $1,7 \pm 0,3\%$ ,  $p < 0,01$ ).

El estudio del manejo renal segmentario de sodio mediante el aclaramiento de litio reveló una disminución significativa de la reabsorción fraccionada distal de sodio con la solución de AE + L-ARG ( $93,3 \pm 0,9$  vs  $94,5 \pm 0,9\%$ ,  $p < 0,05$ ). De los parámetros hormonales estudiados (insulina, dopamina, glucagón, GH, FNA,  $\text{PGF}2\alpha$ , renina y aldosterona) únicamente se observó un descenso significativo de la actividad renina y de la aldosterona después de la administración de AE + L-ARG. Con ninguna de las dos soluciones de aminoácidos se observaron modificaciones significativas de la excreción urinaria de GMP-c, marcador de la generación endógena de ON.

De nuestros hallazgos se concluye que la administración de una solución isomolar de aminoácidos que no genere expansión de volumen produce, por mecanismos desconocidos, un aumento del filtrado glomerular sin cambios del flujo plasmático renal, que es más intenso y precoz cuando la solución de aminoácidos contiene L-arginina. Por otra parte, la administración de una solución isomolar e isovolumétrica de aminoácidos produce una respuesta natriurética paralela al aumento del filtrado glomerular. La presencia de L-arginina confiere un efecto natriurético adicional por mecanismos tubulares.

Palabras clave: **Filtrado glomerular. L-arginina. Aminoácidos. Oxido nítrico. Natriuresis**

#### EFFECTS ON RENAL HEMODYNAMIC AND SEGMENTAL RENAL HANDLING OF SODIUM BY AMINO ACIDS ADMINISTRATION: DIFFERENCES BETWEEN NITRIC OXIDE SYNTHESIS PRECURSORS AND NON PRECURSORS

##### SUMMARY

Intravenous amino acid infusion has been reported to produce an increase of glomerular filtration (GF) and plasma renal flow (PRF). Experimentally, the nitric oxide (NO) agonists induce renal effects similar to that of amino acid. In this study, we tested the hypothesis that renal effects of amino acids require the presence of L-arginine, a precursor of NO synthesis. To this end, we compared the renal and hormonal responses to intravenous administration of two isomolar essential amino acid solutions, one without L-arginine (EA) and another with L-arginine (EA + L-ARG) in seven healthy subjects. Renal production of NO was assessed by radioimmunoassay of urinary excretion of cGMP.

The blood amino acid levels increased after the two solutions (EA + L-ARG:  $1,946 \pm 207$  vs  $1,655 \pm 174$   $\mu\text{mol}/\text{l}$ ,  $p < 0,05$ ; EA:  $2,550 \pm 448$  vs  $1,879 \pm 270$   $\mu\text{mol}/\text{l}$ ,  $p < 0,01$ ) whereas the blood L-arginine levels only increased after L-arginine infusion ( $109 \pm 8$  vs  $82 \pm 9$   $\mu\text{mol}/\text{l}$ ,  $p < 0,05$ ), the amount of aminoacid filtered increased during EA+L-ARG ( $235 \pm 24$  vs  $175 \pm 25$   $\mu\text{mol}/\text{l}/\text{min}/1,73$   $\text{m}^2$ ,  $p$

< 0.01) and EA ( $307 \pm 61$  vs  $197 \pm 34$   $\mu\text{mol}/\text{min}/1.73$   $\text{m}^2$ ,  $p < 0.01$ ) but their tubular reabsorption increases too, so no significant urinary amino acid excretion changes were observed after any of two solutions (EA + L-ARG  $12 \pm 4$  vs  $10 \pm 3$   $\mu\text{mol}/\text{min}$ ; EA  $17 \pm 5$  vs  $15 \pm 4$   $\mu\text{mol}/\text{min}$ ).

No changes in RPF were observed either after EA + L-ARG or EA. Both amino acid solutions induced a significant increase in GF (EA + L-ARG  $121 \pm 6$  vs  $103 \pm 6$   $\text{ml}/\text{min}/1.73$   $\text{m}^2$ ,  $p < 0.05$ ; EA  $118 \pm 6$  vs  $102 \pm 6$   $\text{ml}/\text{min}/1.763$   $\text{m}^2$ ,  $p < 0.05$ ) when compared with values obtained in 5 control subjects treated with saline solution. This effect was higher and earlier after EA + L-ARG administration. Natriuresis increased significantly during EA + L-ARG ( $356 \pm 42$  vs  $244 \pm 34$   $\mu\text{mol}/\text{min}$ ,  $p < 0.01$ ) and EA ( $373 \pm 50$  vs  $313 \pm 43$   $\mu\text{mol}/\text{min}$ ,  $p < 0.05$ ). The EA + L-ARG infusion induced a significant increase in sodium fractional excretion ( $2.1 \pm 0.3$  vs  $1.7 \pm 0.3\%$ ,  $p < 0.01$ ) and a significant decrease in fractional distal sodium reabsorption ( $93.3 \pm 0.9$  vs  $94.5 \pm 0.9\%$ ,  $p < 0.05$ ) as studied by lithium clearance.

The blood levels of insulin, dopamine, growth hormone, glucagon, atrial natriuretic factor and urinary excretion of cGMP and  $\text{PGF}2\alpha$  were not significantly affected by EA + L-ARG nor EA. Plasma renin activity and plasma aldosterone decreased after EA + L-ARG infusion.

These results indicate that intravenous administration of an isomolar essential amino acid solution induces, by unknown mechanisms, an increase of glomerular filtration not related to volume expansion. This effect is greater when the amino acid solution contains L-arginine. L-arginine administration produces an additional natriuretic renal response through tubular mechanisms.

Key words: **Glomerular filtration. L-arginine. Amino acid. Nitric oxide. Natriuresis**

## INTRODUCCION

Se sabe que la ingesta proteica produce cambios hemodinámicos renales caracterizados por un aumento del flujo sanguíneo renal y del filtrado glomerular<sup>1-3</sup>. La administración intravenosa de aminoácidos promueve una respuesta renal similar<sup>4-6</sup>. Este fenómeno es de gran relevancia, ya que hay evidencia de que la progresión de la insuficiencia renal puede estar influenciada por la ingesta proteica y la hiperfiltración secundaria a ella<sup>7</sup>. El efecto de la administración de aminoácidos sobre la natriuresis ha sido poco estudiado, demostrándose en unos casos aumento de la eliminación renal de sodio<sup>8</sup> y en otros ausencia de efecto<sup>6</sup>. Las bases fisiológicas de las modificaciones renales provocadas por las proteínas y aminoácidos no son bien conocidas, proponiéndose como posibles mecanismos los cambios metabólicos renales inducidos por los aminoácidos<sup>9</sup>, la participación de factores humorales renales y sistémicos<sup>6, 10, 11</sup> y las alteraciones intrínsecas renales (manejo tubular y balance tubuloglomerular)<sup>12</sup>.

Trabajos recientes han demostrado que el óxido nítrico (ON) interviene en la hemodinámica glomerular, circulación medular y en el manejo renal de sodio<sup>13-15</sup>. El ON es un agente vasodilatador deri-

vado del átomo de nitrógeno de la guanidina terminal del aminoácido L-arginina. La enzima óxido nítrico sintetasa (ONS) cataliza la oxidación de la L-arginina, de la que resulta óxido nítrico y L-citrulina<sup>16, 17</sup>. El ON activa la guanilato ciclasa promoviendo un aumento de GMP-c. A nivel renal se ha demostrado la existencia de ONS constitutiva y/o inducible en muchas estructuras<sup>18-20</sup>.

Los agentes agonistas del ON inducen cambios renales similares a los promovidos por la ingesta proteica e infusión de aminoácidos, mientras que el bloqueo de la formación de ON tiene el efecto contrario<sup>13, 21</sup>. Por esta razón y por el hecho de que el ON deriva de un aminoácido, L-arginina, no es extraño que el ON haya sido considerado como el posible mediador de los efectos renales de la ingesta proteica y/o administración de aminoácidos. Así, se ha comprobado en animales que una ingesta proteica elevada aumenta el filtrado glomerular paralelamente a un aumento de los marcadores de la actividad de ON, mientras que el bloqueo de la formación de éste por L-nitro arginina metil éster (L-NAME) previene la respuesta renal<sup>22</sup>. La administración de L-arginina, juntamente con L-NAME, permite la respuesta hiperémica renal a la ingesta proteica<sup>23</sup>. Por otra parte, el incremento de filtrado glomerular y flujo plasmático renal producido por la

infusión de una mezcla de aminoácidos es bloqueado por la administración intrarrenal de inhibidores de ON<sup>24</sup>. Todos estos datos suscitan la posibilidad de que el efecto renal de los aminoácidos sea debido a un aminoácido, L-arginina, y sus efectos sobre el ON.

Si bien existen estudios recientes en animales que analizan la respuesta renal a diferentes soluciones de aminoácidos y su efecto sobre la vía del ON<sup>25, 26</sup>, son muy pocos los estudios en humanos que comparan diferentes tipos de aminoácidos<sup>27</sup> y, en nuestro conocimiento, ninguno examina simultáneamente la respuesta hemodinámica renal, marcadores de actividad de ON, manejo renal de sodio y otros factores hormonales.

El objetivo del presente trabajo fue analizar de forma comparativa el efecto de dos soluciones de aminoácidos, una con L-arginina, precursora de ON, y otra sin L-arginina, sobre la función renal, manejo renal de sodio, vía del ON y otros factores hormonales que pueden incidir en aquéllos.

## MATERIAL Y METODOS

El estudio se realizó en 12 sujetos voluntarios elegidos entre el personal sanitario que dieron su consentimiento tras explicarles la metodología y objetivos del estudio. Siete de ellos (3 mujeres y 4 hombres, de una edad de  $36 \pm 3$  años) recibieron la perfusión con las soluciones de aminoácidos, y cinco sujetos (2 mujeres y 3 hombres, de una edad de  $37 \pm 3$  años) sirvieron como controles para ver el efecto de la perfusión de una solución salina, similar en osmolaridad y cantidad a la de aminoácidos, sobre el filtrado glomerular y manejo renal de sodio.

Para el estudio se utilizaron dos soluciones de aminoácidos. Usando como solución base una mezcla de aminoácidos esenciales (Neframine 6,7%®, Ibys) se confeccionaron dos soluciones de aminoácidos, una con L-arginina (preparado A) y otra sin L-arginina (preparado B, aminoácidos esenciales [AE]). Para la elaboración del preparado A se utilizó una solución de L-arginina 10% (Farmacia, Madrid). Se exigió como requisito fundamental que las dos soluciones tuviesen la misma osmolaridad. Dada la elevada osmolaridad de la solución de L-arginina al 10%, fue necesario añadir mayor cantidad de agua en este preparado, lo que determinó menor concentración de otros aminoácidos. Asimismo, el elevado pH de la solución de L-arginina obligó a su tamponamiento con fosfato monopotásico para evitar el efecto irritativo en la venoclisis. Tras la adición de agua y de fosfato monopotásico,

**Tabla I.** Composición de las dos soluciones de aminoácidos utilizadas en el estudio.

Aminoácido (g/l)	Aminoácidos esenciales + L-arginina	Aminoácidos esenciales
Isoleucina .....	3,41	7,9
Leucina.....	5,17	12,02
Lisina .....	4,36	10,17
Metionina .....	2,99	6,96
Fenilalanina .....	3,52	8,2
Treonina .....	3,08	7,16
Triptófano .....	1,32	3,07
Valina .....	4,33	3,07
Histidina .....	2,22	5,17
Arginina .....	6,36	0
Nitrógeno .....	6,03	9,30
Osmolaridad (mOsm/l) .....	291	291
pH .....	6,22	5,27

la osmolaridad de ambos preparados fue idéntica (tabla I). El estudio incluía dos fases separadas por un intervalo de 7 días, correspondiendo cada fase a cada una de las soluciones de aminoácidos que se envasaron en farmacia en equipos opacos de alimentación parenteral de idéntico aspecto externo. Ni el sujeto estudiado ni el investigador conocían el preparado utilizado (doble ciego). Mediante serie de números aleatorios se realizó una randomización para la elección del preparado inicial, usándose en la siguiente fase el preparado diferente a la primera (cruzado). Siete días antes de la primera fase se solicitó a los sujetos que hiciesen un diario dietético estricto que debían seguir en la segunda fase. El horario de estudio fue idéntico en las dos fases, realizándose tras 10 horas de ayuno. Durante las 24 horas previas al estudio, en cada fase se recogió orina para determinación de iones y urea, a partir de los cuales se calculó la ingesta de sodio y proteínas según la fórmula de Maroni<sup>28</sup>. Diez horas antes del estudio, cada sujeto tomaba 600 mg de carbonato de litio. Cada uno de los estudios duraba 8 horas y se hacía en decúbito supino. Inicialmente se administraban oralmente 20 ml/kg de agua y posteriormente una cantidad similar a la diuresis para mantener un débito urinario adecuado. Para la determinación del flujo plasmático renal (FPR) tras una dosis inicial de 3 ml de paraaminohipurato (PAH) al 20%, se mantenía una perfusión de una solución de suero salino 0,9%, 450 ml, y PAH 20%, 7 ml, a un ritmo de infusión de 3 ml/min. Tras un tiempo de equilibrio de 45

minutos se realizaban dos períodos de aclaramiento de 1 hora (período basal). Los valores obtenidos en estos dos períodos fueron promediados. Posteriormente, a la perfusión de PAH y con sistema en Y, se añadía la perfusión del preparado de aminoácidos correspondiente. Para la perfusión se utilizó una bomba Infusomat® Secura. Tras un nuevo tiempo de equilibrio de 45 minutos, se realizaban otros dos períodos de aclaramiento de 1 hora (período de aminoácidos). El ritmo de infusión de la solución de aminoácidos fue de 1 ml/kg/hora, equivalente a 0,29 mOsm/kg/h con ambos preparados, 66 mg/kg/h de aminoácidos totales en AE, 37 mg/kg/h de aminoácidos totales en AE + L-ARG y 6,36 mg/kg/h de L-arginina, en el caso del preparado de L-arginina.

Las extracciones de sangre se hacían en el punto medio de cada período de aclaramiento en el brazo contralateral mediante un abbocatt® colocado al inicio del estudio. En cada uno de los períodos de aclaramiento se determinaron en sangre hematócrito, iones, litio, osmolaridad, creatinina y PAH, y en orina iones, litio, osmolaridad y creatinina. En el segundo aclaramiento de cada período se determinaron además en sangre renina, aldosterona, catecolaminas, glucagón, insulina, hormona del crecimiento (GH), factor natriurético atrial (FNA) y aminoácidos, y en orina GMP-c, prostaglandina PGF<sub>2α</sub> y aminoácidos. Durante todo el estudio, y con intervalos de una hora, se tomaron presión arterial y frecuencia cardiaca, considerándose la presión arterial media (PAM) para los cálculos.

El filtrado glomerular (FG) se calculó a partir del aclaramiento de creatinina. Para valorar las posibles limitaciones de este marcador de FG en el análisis de los resultados, en 5 sujetos se realizaron estudios secuenciales de aclaramiento de creatinina y manejo renal de sodio según un protocolo idéntico al grupo en el que se infundieron aminoácidos, pero sustituyendo éstos por una solución salina al 0,9%. El cálculo del flujo plasmático renal (FPR) se hizo a partir del aclaramiento de PAH. El flujo sanguíneo renal (FSR), la resistencia vascular renal (RVR) y la fracción de filtración (FF) se calcularon de las fórmulas: FPR/1-Hto, PAM/FPR y FG/FPR, respectivamente. El aclaramiento de sodio ( $C_{Na}$ ), osmolar ( $C_{osm}$ ), litio ( $C_{li}$ ) y de agua libre ( $C_{H_2O}$ ) se calcularon según fórmulas convencionales. Todos los valores de aclaramiento se corrigieron para una superficie corporal de 1,73 m<sup>2</sup>. Usando el FG,  $C_{li}$ ,  $C_{Na}$ , sodio plasmático ( $Na_p$ ) y flujo de orina (V) se calculó el manejo segmentario renal de sodio y agua según fórmulas establecidas<sup>29</sup>: carga filtrada de sodio (CFNa):  $FG \times Na_p$ ; reabsorción proximal absoluta de sodio (RPA<sub>Na</sub>):  $(FG - C_{li}) \times Na_p$ ; re-

absorción proximal fraccionada de sodio (RPF<sub>Na</sub>):  $(1 - C_{li}/FG) \times 100\%$ ; aporte proximal de sodio (AP<sub>Na</sub>):  $C_{li} \times Na_p$ ; reabsorción distal absoluta de sodio (RDA<sub>Na</sub>):  $(C_{li} - C_{Na}) \times Na_p$ ; reabsorción fraccionada distal de sodio (RFD<sub>Na</sub>):  $(1 - C_{Na}/C_{li}) \times 100\%$ ; reabsorción absoluta distal de agua (RAD<sub>H<sub>2</sub>O</sub>):  $Cl - V$ ; reabsorción fraccionada distal de agua (RFD<sub>H<sub>2</sub>O</sub>):  $(1 - V/C_{li}) \times 100\%$ .

Las determinaciones de iones y litio se hicieron por fotometría y las de creatinina, glucosa y urea por autoanalizador. El PAH se determinó por métodos colorimétricos<sup>30</sup>. La actividad renina plasmática y las concentraciones de GH, glucagón, insulina y FNA se hicieron por RIA. La sangre para FNA fue introducida en tubos con 300 µl de aprotinina (Sigma Chemical Co.). La determinación de PGF<sub>2α</sub> y GMP-c en orina se hizo por RIA. La orina para GMP-c fue recogida en tubos con 100 µl de 3-isobutilmetil-xantina (Sigma Chemical Co.). La eliminación urinaria de PGF<sub>2α</sub>, GMP-c se corrigió a 100 ml de FG. La cuantificación de catecolaminas plasmáticas y de aminoácidos en sangre y orina se hizo por HPLC. La reabsorción tubular de L-arginina se calculó como la diferencia entre la L-arginina filtrada y la excretada.

La valoración estadística se hizo mediante análisis de la varianza para comparar los resultados durante cada fase con la prueba de Newman-Keuls para comparaciones múltiples, la prueba de Wilcoxon para comparación entre las dos fases, el test de Mann Whitney para comparación con el grupo control, y el coeficiente de correlación. Se consideraron significativos valores de  $p < 0,05$ . Los resultados se expresan como media  $\pm$  error estándar ( $\bar{x} \pm ES$ ).

## RESULTADOS

La ingesta de sodio y de proteínas previa al estudio fue similar en la fase de aminoácidos esenciales (AE) y en la fase de aminoácidos esenciales más L-arginina (AE + L-ARG). ( $1,1 \pm 0,1$  g/kg/d y  $215 \pm 42$  mmol/d vs  $1,1 \pm 0,1$  g/kg/d y  $218 \pm 33$  mmol/d, respectivamente).

### Niveles sanguíneos de aminoácidos y su manejo renal

Los niveles sanguíneos de aminoácidos totales aumentaron de forma significativa tanto con la solución de AE como con AE + L-ARG. La concentración sérica de L-arginina aumentó tras la administración de AE + L-ARG y no se modificó tras la in-



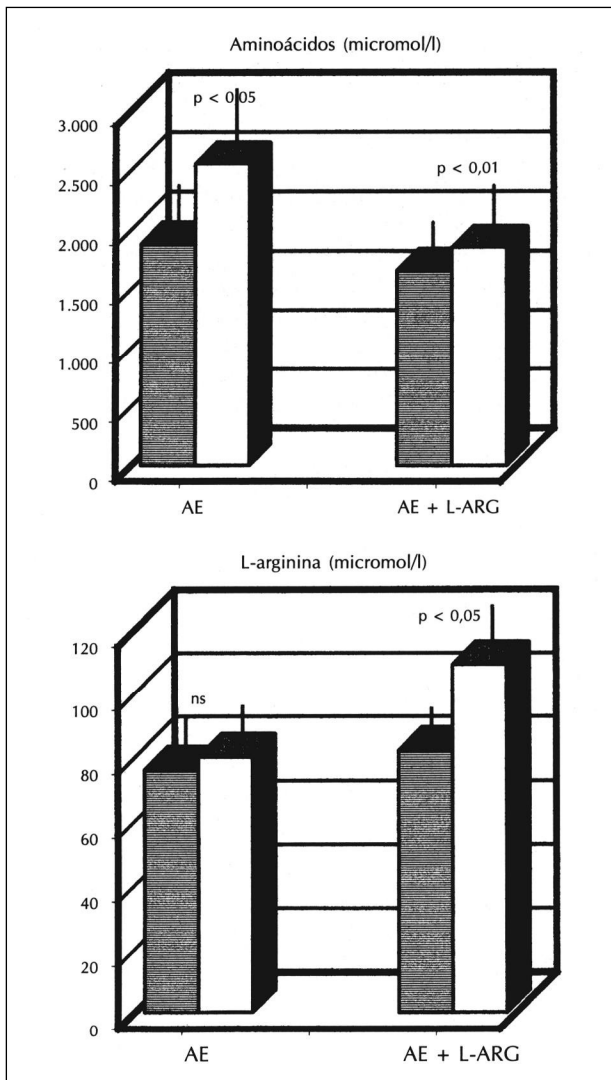


Fig. 1.—Niveles sanguíneos de aminoácidos totales y de L-arginina antes y después de la administración de la solución de aminoácidos esenciales sin L-arginina (AE) y con L-arginina (AE + L-ARG).

fusión de AE (fig. 1). Los niveles de citrulina y de lisina basales fueron similares y no experimentaron cambios significativos con ninguna de las soluciones (AE: citrulina:  $199 \pm 73$  vs  $189 \pm 65$   $\mu\text{mol/l}$ ; lisina:  $59 \pm 19$  vs  $79 \pm 20$   $\mu\text{mol/l}$ ; AE + L-ARG: citrulina:  $178 \pm 66$  vs  $207 \pm 92$   $\mu\text{mol/l}$ ; lisina:  $58 \pm 17$  vs  $68 \pm 18$   $\mu\text{mol/l}$ ). La elevación de los niveles sanguíneos de aminoácidos indujo un aumento de la carga filtrada de los mismos con los dos preparados. Este aumento de carga filtrada se acompañó de una mayor reabsorción tubular de aminoácidos. Consecuentemente, la eliminación urinaria de aminoácidos no experimentó cambios significativos (fig. 2).

### Hemodinámica glomerular y sistémica

No existieron diferencias significativas en el filtrado glomerular ni flujo plasmático renal basales de las dos fases. La infusión de AE + L-ARG promovió un aumento progresivo del filtrado glomerular que comenzó a los 105 minutos y que alcanzó significación estadística a los 165 minutos (basal:  $103 \pm 6$ , 105':  $117 \pm 5$ ; 165':  $121 \pm 6$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, p < 0,05). Aunque la administración de AE también indujo un aumento del FG, éste fue más tardío y no alcanzó significación estadística (basal:  $102 \pm 6$ ; 105':  $104 \pm 7$ ; 165':  $118 \pm 6$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). La infusión de suero salino en el grupo control no modificó el FG ( $95 \pm 8$  vs  $103 \pm 14$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). La variación porcentual del FG fue significativamente mayor en la fase de AE + L-ARG ( $19 \pm 8\%$ ) que en el grupo control ( $-6 \pm 6\%$ ) (p < 0,05). Comparado con este último, la variación porcentual del FG tras AE ( $18 \pm 10\%$ ) fue significativa (p < 0,05).

El flujo plasmático renal (FPR) no experimentó cambios significativos en el transcurso del estudio con ninguna de las soluciones de aminoácidos (AE:  $831 \pm 33$ ;  $753 \pm 86$ ;  $837 \pm 91$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; AE + L-ARG:  $745 \pm 69$ ;  $653 \pm 49$ ;  $710 \pm 78$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). No se observaron diferencias significativas en los cambios secuenciales del flujo sanguíneo renal, fracción de filtración, resistencia vascular renal, pre-

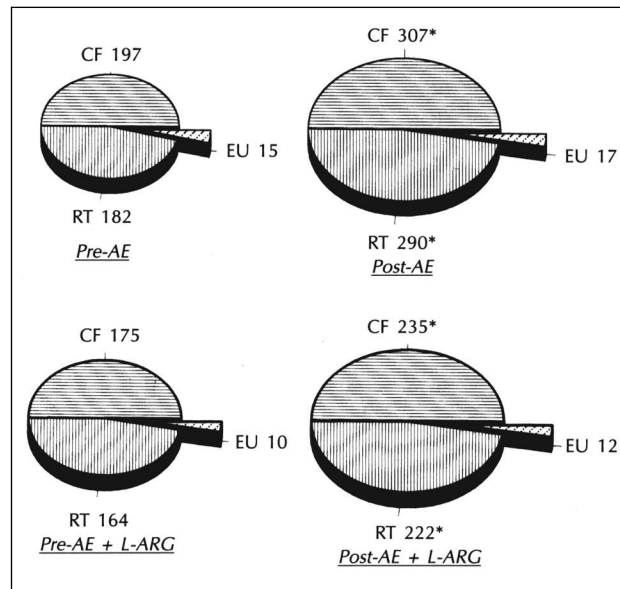


Fig. 2.—Carga filtrada (CF), reabsorción tubular (RT) ( $\mu\text{mol/min/1,73 m}^2$ ) y excreción urinaria (EU) ( $\mu\text{mol/min}$ ) de aminoácidos antes (pre) y después (post) de la administración de la solución de aminoácidos esenciales sin AE y con AE + L-ARG L-arginina. (\*: diferencia significativa vs pre).

sión arterial ni frecuencia cardíaca con ninguna de las soluciones de aminoácidos ni en las variaciones porcentuales de estos parámetros entre los dos estudios (tabla II).

**Tabla II.** Hemodinámica glomerular y sistémica antes (pre) y después (post) de la administración de aminoácidos ( $x \pm ES$ ).

Parámetro	Aminoácidos esenciales		Aminoácidos esenciales + L-arginina	
	Pre	Post	Pre	Post
FG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	102 (6)	118 (6)	103 (6)	121 (6)*
FPR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	831 (33)	837 (91)	745 (69)	710 (78)
FSR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	1.371 (61)	1.371 (154)	1.255 (127)	1.172 (115)
FF (%)	12 (1)	15 (2)	14 (1)	18 (2)
RVR (mmHg/ml)	0,070 (0,01)	0,067 (0,01)	0,073 (0,01)	0,079 (0,01)
TAM (mmHg)	89 (4)	88 (3)	86 (3)	88 (2)
FC (l/min)	63 (2)	63 (1)	61 (1)	62 (2)

FG: filtrado glomerular; FPR: flujo plasmático renal; FSR: flujo sanguíneo renal; FF: fracción de filtración; RVR: resistencia vascular renal; TAM: presión arterial media; FC: frecuencia cardíaca; \*:  $p < 0,05$  vs pre.

### Manejo segmentario renal de sodio y agua

En la tabla III se reflejan los cambios observados del manejo renal segmentario de sodio y agua. Ninguno de los parámetros se modificó en los controles tras la administración de solución salina. El aclaramiento de sodio aumentó significativamente después de la administración de AE ( $2,7 \pm 0,3$  vs  $2,2 \pm 0,3$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ) y de AE + L-ARG ( $2,5 \pm 0,3$  vs  $1,7 \pm 0,2$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,  $p < 0,01$ ). La excreción urinaria de sodio aumentó significativamente con los dos preparados de aminoácidos (AE:  $313 \pm 43$ ,  $327 \pm 42$ ,  $373 \pm 50$   $\mu$ mol/min,  $p < 0,05$ ; AE + L-ARG:  $244 \pm 34$ ,  $329 \pm 44$ ,  $356 \pm 42$   $\mu$ mol/min,  $p < 0,01$ ). El efecto sobre la eliminación urinaria de sodio fue mayor

y más precoz con la solución de L-ARG. Con la infusión de AE no se observaron cambios de la excreción fraccionada de sodio, por lo que la respuesta natriurética a la misma debe ser atribuida a la mayor carga filtrada de sodio secundaria a un aumento del FG. Tras la administración de AE + L-ARG se objetivó un aumento significativo de la carga filtrada de sodio ( $17 \pm 0,9$  vs  $14,4 \pm 0,8$  mmol/min/1,73 m<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ), juntamente con una mayor excreción fraccionada de sodio ( $2,1 \pm 0,3$  vs  $1,7 \pm 0,3\%$ ,  $p < 0,01$ ), sugiriendo la participación de un componente tubular en la excreción de sodio. La reabsorción absoluta proximal de sodio aumentó con los dos preparados, siendo sus variaciones porcentuales superiores a las observadas con la infusión de solución salina (AE:  $20 \pm 10\%$ ; AE + L-ARG:  $21 \pm 10\%$ ; solución salina:  $-10 \pm 2\%$ ,  $p < 0,05$ ). Estas variaciones guardaron paralelismo con los cambios del FG, sugiriendo la participación del balance glomerulotubular (mayor reabsorción proximal a mayor carga filtrada). La reabsorción fraccionada proximal de sodio no experimentó modificaciones significativas. No obstante, el aumento porcentual de ésta fue mayor en AE que en AE + L-ARG ( $2,5 \pm 2\%$  vs  $-0,7 \pm 6\%$ , respectivamente). Consecuentemente, con la solución de L-ARG se observó una mayor variación del aporte de sodio al túbulo distal ( $27 \pm 16$  vs  $12 \pm 12\%$ ). Aunque la dispersión de los valores previene, posiblemente, la significación estadística, estas diferencias suscitan la posibilidad de que pueda existir un componente proximal en la respuesta natriurética promovida por L-ARG.

El manejo renal distal de sodio fue diferente entre los dos preparados de aminoácidos. Mientras que la reabsorción absoluta distal no se modificó en ninguno de los casos, la reabsorción fraccionada distal de sodio (% del que llega al túbulo distal que es reabsorbido) disminuyó significativamente tras AE + L-ARG ( $93,3 \pm 0,9$  vs  $94,5 \pm 0,9\%$ ,  $p < 0,05$ ), sin modificaciones con AE. Este hallazgo sugiere que el túbulo distal también participa en la modificación de la excreción de sodio producida por L-ARG.

No se observaron cambios significativos en la reabsorción fraccionada distal de agua ni en el aclaramiento de agua libre con ninguno de los preparados. Pese a que durante todo el estudio en ambas fases la osmolaridad urinaria fue inferior a la plasmática, tras la administración de L-ARG se observó un aumento significativo del aclaramiento osmolar ( $4 \pm 0,3$  vs  $3 \pm 0,2$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ), existiendo una estrecha correlación entre Cosm y sodio urinario ( $r: 0,85$ ,  $p < 0,01$ ).

**Tabla III.** Manejo segmentario renal de sodio antes (pre) y después (post) de la infusión de solución salina (controles), aminoácidos esenciales y L-arginina ( $\bar{x} \pm ES$ ).

Parámetro	Controles		A.A. esenciales		AE + L-arginina	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Carga filtrada de Na <sup>+</sup> (mmol/min/1,73 m <sup>2</sup> )	14,8 (2)	13,4 (1)	14,3 (0,8)	16,5 (0,8)*	14,4 (0,8)	17,0 (0,9)*
Aclaramiento de Na <sup>+</sup> (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) ..	2,1 (0,3)	2,1 (0,2)	2,2 (0,3)	1,7 (0,2)*	1,7 (0,4)	2,5 (0,3)*
Excreción fraccionada de Na <sup>+</sup> (%) .....	2,0 (0,3)	2,2 (0,2)	2,2 (0,3)	2,3 (0,2)	1,7 (0,4)	2,5 (0,3)**
Reabsorción proximal absoluta de Na <sup>+</sup> (mmol/min/1,73 m <sup>2</sup> ) .....	10,6 (1,4)	9,4 (1,1)	10,2 (0,7)	12,0 (0,6)	10,0 (0,8)	11,5 (0,6)
Reabsorción proximal fraccionada de Na <sup>+</sup> (%) .....	71,3 (0,8)	69,0 (2,6)	71,2 (1,5)	72,9 (1,6)	68,4 (3,0)	68,0 (2,4)
Aporte distal de Na <sup>+</sup> (mmol/min/1,73 m <sup>2</sup> )	4,2 (0,6)	3,7 (0,1)	4,1 (0,3)	4,5 (0,3)	4,48 (0,4)	5,47 (0,6)
Reabsorción distal absoluta de Na <sup>+</sup> (mmol/min/1,73 m <sup>2</sup> ) .....	3,94 (0,58)	3,47 (0,10)	3,78 (0,24)	4,11 (0,32)	4,25 (0,38)	5,12 (0,57)
Reabsorción distal fraccionada de Na <sup>+</sup> (%) .....	92,9 (0,9)	92,7 (0,5)	92,6 (0,7)	91,6 (0,7)	94 ,5 (0,9)	93,3 (0,9)*
Natriuresis (μmol/min) .....	283 (42)	282 (21)	313 (43)	373 (50)*	244 (34)	356 (42)*
Aclaramiento osmolar (mmol/min/1,73 m <sup>2</sup> )	3,41 (0,56)	3,44 (0,31)	3,6 (0,3)	3,9 (0,4)	3,1 (0,2)	4,1 (0,3)*
Volumen (ml/min) .....	4,76 (0,8)	4,5 (0,5)	5,8 (0,7)	6,0 (0,5)	5,1 (0,7)	6,6 (0,7)

\*: p &lt; 0,05 vs pre; \*\*: p &lt; 0,01 vs pre.

### Cambios hormonales

En la tabla IV se pueden observar los valores de la concentración sanguínea de las hormonas estudiadas. La única modificación significativa consistió en un descenso de la actividad renina y de la aldosterona tras la administración del preparado con L-ARG ( $0,73 \pm 0,23$  vs  $1,35 \pm 0,35$  ng/ml/h, p < 0,05, y  $84 \pm 5$  vs  $104 \pm 9$  pg/ml, p < 0,05). No existió correlación entre estos cambios hormonales y las modificaciones del FG y eliminación renal de sodio. No se objetivaron modificaciones de los niveles de insulina, glucagón, hormona del crecimiento, catecolaminas ni FNA con ninguno de los preparados. La eliminación urinaria de PGF<sub>2</sub>α no experimentó cambios significativos (AE:  $295 \pm 93$  vs  $345 \pm 66$  pg/100 ml FG; AE + L-ARG:  $284 \pm 58$  vs  $261 \pm 73$  pg/100 ml FG).

**Tabla IV.** Niveles sanguíneos de hormonas antes (pre) y después (post) de la administración de los aminoácidos ( $\bar{x} \pm ES$ ).

Hormona	Aminoácidos esenciales		Aminoácidos esenciales + L-arginina	
	Pre	Post	Pre	Post
Renina (ng/ml/h)	0,83 (0,18)	0,62 (0,15)	1,35 (0,35)	0,73 (0,23)*
Aldosterona (pg/ml)	74 (7)	82 (6)	104 (9)	84 (5)*
Insulina (μU/ml)	15 (2)	15 (1)	15 (2)	17 (3)
Glucagón (pg/ml)	151 (74)	126 (23)	207 (77)	150 (35)
GH (μU/ml)	1,5 (0,8)	1,0 (0,2)	0,8 (0,3)	1,3 (0,5)
FNA (pg/ml)	46 (11)	53 (5)	38 (5)	38 (4)
Dopamina (pg/ml)	80 (40)	64 (26)	88 (30)	78 (29)
Adrenalina (pg/ml)	60 (10)	65 (22)	89 (30)	80 (20)
Noradrenalina (pg/ml)	490 (65)	494 (72)	563 (74)	519 (58)

GH: hormona del crecimiento; FNA: factor natriurético atrial; \*p &lt; 0,05 vs pre.



### Marcadores de actividad de óxido nítrico

La concentración de GMP-c en orina mostró gran variación interindividual. La eliminación renal de GMP-c corregida al FG no se modificó significativamente con ninguno de los preparados de aminoácidos, aunque tendió a aumentar con AE + L-ARG ( $18.105 \pm 7.075$  vs  $17.254 \pm 6.429$  pmol/100 ml FG) y a disminuir con AE ( $16.775 \pm 800$  vs  $20.087 \pm 5.189$  pmol/100 ml FG).

## DISCUSION

### Hemodinámica glomerular

Los resultados del presente trabajo demuestran que la infusión de aminoácidos esenciales produce un aumento del filtrado glomerular y una respuesta natriurética. La presencia de L-arginina en los aminoácidos administrados modifica de forma cuantitativa la respuesta renal y confiere, además, un efecto natriurético adicional.

Aunque el aclaramiento de creatinina tiene limitaciones como marcador del filtrado glomerular, el hecho de que no se modificase en un grupo control en el que se realizó un protocolo idéntico al de la infusión de aminoácidos permite considerarlo, en nuestro caso, un parámetro válido para analizar las modificaciones del filtrado glomerular. Por otra parte, en un estudio previo en sujetos sanos se comprobó una estrecha correlación entre el aclaramiento de creatinina y de insulina<sup>30</sup>.

La ausencia de modificaciones del flujo sanguíneo renal contrasta con lo observado en otros estudios<sup>5, 6, 8, 27, 31</sup>. La causa de esta diferencia no está clara. Es posible que radique en los diferentes diseños experimentales. En la mayoría de estudios, tanto el ritmo como la cantidad de aminoácidos infundidos y la falta de una normalización osmolar de la solución podrían inducir cambios hemodinámicos renales secundarios a expansión de volumen<sup>5, 8, 27, 31</sup>. En otros, en los que se utilizó un ritmo de infusión y carga osmolar similares a las del presente trabajo, los cambios del flujo sanguíneo renal eran perceptibles solamente tras cuatro horas de la infusión<sup>6</sup>. Existen, además, diferencias en la respuesta renal que dependen del tipo de aminoácido, aunque muy pocos han analizado este hecho<sup>27</sup>. Por otra parte, en muy pocos estudios se han cuantificado los niveles sanguíneos de aminoácidos<sup>5, 27</sup>. En el presente trabajo, el tiempo límite de observación fue de 165 minutos, se utilizó una solución isosmolar de aminoácidos y la cantidad y velocidad de infusión no indujeron expansión de

volumen, como se deduce de la estabilidad del peso y la ausencia de cambios del FNA. La cantidad infundida fue, sin embargo, suficiente para aumentar significativamente la concentración sanguínea de aminoácidos. En estas circunstancias se comprobó un aumento del filtrado glomerular sin modificaciones del flujo plasmático renal. Este patrón hemodinámico, con el aumento de la FF, puede reflejar una vasodilatación de la arteriola aferente inducida por los aminoácidos e hiperfiltración secundaria.

Los mecanismos de hiperfiltración glomerular secundaria e ingesta proteica y administración de aminoácidos no son bien conocidos.

En nuestro estudio, los niveles de GH, glucagón, dopamina, insulina y FNA, sugeridos como responsables de los cambios renales inducidos por proteínas y aminoácidos<sup>5, 10, 11, 32, 33</sup>, no se modificaron, por lo que no parece probable su participación en las modificaciones observadas.

El sistema renina-angiotensina y las prostaglandinas son considerados los factores con mayor capacidad moduladora de la hemodinámica renal<sup>6, 34</sup>. En nuestro estudio, los sujetos que tomaban una dieta normal de sodio tenían, basalmente, una actividad renina normal, observándose un descenso significativo de la misma tras la solución con L-arginina y ausencia de cambios significativos tras la solución sin L-arginina. Dado que el aumento del filtrado glomerular fue más precoz e intenso con el preparado con L-arginina, no se pueden descartar las implicaciones del sistema renina-angiotensina en los cambios del filtrado glomerular. El hecho de que éste aumente también con la solución sin L-arginina, en la que no se modificó la actividad renina, sugiere la participación de otros factores. Por otra parte, si los cambios observados fuesen atribuibles exclusivamente a la disminución de la angiotensina, con acción preferente sobre la arteriola eferente, sería de esperar un patrón hemodinámico diferente con descenso de la fracción de filtración. La mayoría de estudios sobre los efectos de aminoácidos no detectan cambios en la actividad renina<sup>35</sup>. La causa de su disminución, en nuestro trabajo, no está clara. No debe ser atribuida a expansión de volumen, ya que la carga osmolar y el ritmo de infusión fue similar con las dos soluciones de aminoácidos. Tampoco hubo modificaciones de las catecolaminas que por efecto  $\beta$ -adrenérgico pueden influir sobre la secreción de renina. La vinculación del descenso de la actividad renina a la solución de L-arginina suscita la posibilidad de la participación del óxido nítrico cuyo efecto sobre la renina es controvertido<sup>36,37</sup>. Cabe también la posibilidad de que las

modificaciones de la renina estén relacionadas con cambios del aporte distal de sodio y regulación tubuloglomerular, que fueron diferentes en las dos soluciones de aminoácidos.

Datos experimentales recientes sugieren que un factor humoral local, el ON, puede intervenir en la respuesta renal a los aminoácidos. En animales, el bloqueo de la síntesis de ON impide el aumento del FG y FPR producido por ingesta proteica<sup>23</sup> o por aminoácidos<sup>24</sup>. El ON podría mediar esta respuesta glomerular por sus efectos directos sobre la resistencia pre o postglomerular y coeficiente de ultrafiltración glomerular, o indirectos a través del servomecanismo tubuloglomerular<sup>38</sup>. Si el ON media los efectos renales de los aminoácidos, cabría esperar diferencia de respuesta entre aminoácidos precursores de ON como L-arginina y aminoácidos no dadores de ON. En nuestro estudio, el GMP-c, marcador de generación endógena de ON en ausencia de cambios del FNA<sup>39, 40</sup>, no se modificó en ninguna de las fases. Pese a todo, se objetivó un aumento del FG que fue más intenso y precoz con L-arginina. Ante estos hallazgos podríamos especular que puede existir generación de ON no demostrable por este marcador, que la cantidad de L-arginina administrada y los niveles sanguíneos conseguidos son insuficientes para activar la ONS, que el aumento del substrato de ONS, por sí solo, en ausencia de otros factores inductores, no promueve mayor actividad de la enzima, o, finalmente, que existen otros mecanismos mediadores de los cambios renales. Algunos estudios *in vitro* han comprobado que la presencia de L-lisina interfiere la captación celular de L-arginina y limita la producción de nitritos<sup>41, 42</sup>. Pese a que la concentración de L-lisina era diferente en las dos soluciones empleadas en nuestro estudio, sus niveles sanguíneos fueron similares y no se modificaron significativamente en ninguna de las dos fases. No parece, por tanto, que este aminoácido participe en los cambios observados. Higashi y cols. demostraron que cantidades muy elevadas de L-arginina (500 mg/kg) aumentaban el flujo plasmático renal y el GMP-c en sujetos sanos<sup>31</sup>. Es posible, en estas circunstancias, que sin una normalización osmolar, el aumento del GMP-c sea atribuible a un incremento del FNA, secundario a expansión de volumen, además de la posible activación de la vía del ON. Recientemente se ha comprobado en animales que el bloqueo de la síntesis de ON no impide la respuesta hiperémica renal a aminoácidos no precursores de ON<sup>25, 26</sup>. Esto sugiere que otros mecanismos adicionales contribuyen a la respuesta renal a los aminoácidos.

Además de factores hormonales sistémicos y locales se ha invocado la participación de mecanis-

mos intrarrenales, en concreto el servocontrol tubuloglomerular, en la respuesta renal a los aminoácidos<sup>12</sup>. Según este mecanismo, los aminoácidos que son cotransportados con el sodio en el túbulo proximal disminuirían el aporte de sodio a la mácula densa, lo que condicionaría vasodilatación de la arteriola aferente. Nuestros resultados evidencian que con ambos preparados de aminoácidos se produjo un aumento de su reabsorción tubular, de la carga filtrada de sodio y, comparado con el grupo control, una elevación de la reabsorción proximal absoluta de sodio, explicable por el balance glomerulotubular. La reabsorción fraccionada proximal de sodio, sin embargo, no se modificó significativamente. De este modo, el aporte distal de sodio tampoco experimentó cambios significativos. Aunque estos datos no sustentan la implicación del servocontrol tubuloglomerular, es posible que pueda existir un descenso del aporte distal de sodio que sea muy transitorio e indetectable por nuestras técnicas de aclaramiento y que el aumento del filtrado glomerular secundario a este fenómeno renormalice el aporte distal. Es de destacar también que la reabsorción fraccionada proximal de sodio propendió a aumentar con la solución de aminoácidos esenciales, mientras que apenas se modificó con L-arginina, observándose el fenómeno opuesto con el aporte distal de sodio, cuyo incremento porcentual con L-arginina (27%) fue muy superior al constatado con la solución de aminoácidos esenciales (12%). Esto puede sugerir o bien un efecto vasodilatador primario de L-arginina o bien que algún factor tubular relacionado con L-arginina promueve disminución de la reabsorción proximal de sodio y/o altera la sensibilidad del mecanismo de servocontrol tubuloglomerular. Dado que hay evidencia experimental de que la mácula densa tiene niveles muy elevados de ONS<sup>18</sup> y que la inhibición del ON a este nivel modifica la respuesta tubuloglomerular<sup>43</sup>, resulta atractivo involucrar al ON en los cambios glomerulares observados con L-arginina. La ausencia de modificaciones en los marcadores de generación endógena de ON en nuestro estudio no excluye, absolutamente, un aumento local de su producción.

### Manejo renal de sodio

Además de un aumento del filtrado glomerular, en nuestro estudio se observó una elevación significativa de la eliminación renal de sodio. Utilizamos el aclaramiento de litio como marcador del manejo renal de sodio. Este elemento se ha usado en numerosos estudios como marcador válido, ya que se

considera que es reabsorbido exclusivamente en el túbulo proximal<sup>29</sup>. Sin embargo, recientemente se han aportado datos que sugieren su posible reabsorción a nivel de asa ascendente de Henle<sup>44</sup>. Pese a esto, creemos que con nuestro diseño de trabajo, en el que las condiciones son idénticas en las dos fases y en las que cada sujeto es control de sí mismo, el aclaramiento de litio puede ser un parámetro válido para estudiar los cambios del manejo renal de sodio en los segmentos renales más proximales y más distales.

Pese a que observamos un aumento del aclaramiento osmolar, no se puede argumentar que la natriuresis es secundaria a una diuresis osmótica que podía acontecer si la carga filtrada de aminoácidos superase la capacidad reabsortiva proximal, ya que el aumento de la carga filtrada de aminoácidos se acompañó, con las dos soluciones, de un aumento paralelo de su reabsorción tubular sin modificaciones de su eliminación renal. Por otra parte, la estrecha correlación observada entre aclaramiento osmolar y excreción de sodio sugiere que el aumento de aquél es secundario al incremento de la eliminación de sodio.

El análisis del manejo renal segmentario de sodio revela interesantes diferencias entre las dos soluciones de aminoácidos. Mientras que la respuesta natriurética tras aminoácidos esenciales debe ser atribuida exclusivamente a un aumento de la carga filtrada, como evidencia la ausencia de modificaciones de la excreción fraccionada de sodio, tras la solución de L-arginina se observó un aumento de la misma, lo que sugiere que existe además una participación tubular en la natriuresis.

En los pocos estudios que analizan el efecto de los aminoácidos sobre la excreción renal de sodio en humanos se encuentran hallazgos diversos. En algunos casos no se observan modificaciones<sup>6</sup>, mientras que en otros se demuestra un aumento de la excreción de sodio independiente de los cambios del FG<sup>5</sup>. Probablemente, la variedad de diseños y de aminoácidos empleados explique estas diferencias. Castellino y cols. demostraron un efecto natriurético de una solución de aminoácidos con L-arginina con aumento de la excreción fraccionada de sodio<sup>5</sup>. En nuestro conocimiento no existe ningún estudio en humanos que analice el efecto de una infusión isosmolar o isovolumétrica de aminoácidos sobre el manejo renal segmentario de sodio. En nuestro trabajo, la disminución de la reabsorción fraccionada distal de sodio con L-arginina, a diferencia de lo observado con los aminoácidos esenciales, señala la implicación de este segmento en los cambios de la eliminación renal de sodio. Por otra parte, el hecho de que no aumente la re-

absorción fraccionada proximal, en presencia de una elevación del FG, sugiere que también puede existir un componente proximal en la respuesta natriurética a la L-arginina. De nuestros resultados no podemos definir qué factores sistémicos y/o locales contribuyen a la eliminación de sodio. Si bien el descenso de la aldosterona puede explicar, en parte, la disminución de la reabsorción distal de sodio, otros factores con posible efecto sobre la excreción renal de sodio, como glucagón, dopamina, insulina y PGF<sub>2</sub> $\alpha$ , no se modificaron. Estudios en animales han demostrado un efecto natriurético de diversos aminoácidos (glicina, alanina, serina y prolina) (no utilizados en nuestra mezcla de aminoácidos esenciales) y de L-arginina. La respuesta natriurética era mayor con L-arginina. El efecto natriurético de L-arginina era bloqueado por inhibidores de la síntesis de ON, que, sin embargo, no impedían el efecto natriurético de los otros aminoácidos<sup>25, 26</sup>. Estos datos sugieren que mecanismos adicionales al ON intervienen en la excreción renal de sodio inducida por aminoácidos.

El mecanismo por el que el ON puede modificar la eliminación renal de sodio se basa en su efecto sobre la circulación medular<sup>45</sup>. Se ha comprobado que inhibidores del ON, a dosis que no modifican la presión arterial, promueven una reducción de la excreción renal de sodio<sup>46</sup>. Por otra parte, la infusión de un inhibidor de ON en el intersticio medular reduce el flujo papilar, sin cambios de la presión arterial ni del flujo cortical, y disminuye la presión intersticial y la eliminación renal de sodio<sup>47</sup>. Estas observaciones sugieren que el ON ejerce una influencia vasodilatadora en la circulación medular y modifica la reabsorción de sodio a través de los cambios de la hemodinámica medular y efectos tubulares directos. Este efecto del ON aumentando la circulación medular podría explicar también la falta de aumento del flujo plasmático renal medido por PAH (de eliminación exclusivamente cortical). Aunque es tentador plantear esta hipótesis para nuestros hallazgos con L-arginina, la falta de evidencia de modificaciones de los marcadores de actividad endógena de ON no nos permite confirmarla, aunque no descarta un aumento de la producción local renal de ON.

En resumen, nuestros resultados demuestran que la administración endovenosa de una solución isosmolar de aminoácidos esenciales que no induzca expansión de volumen produce un aumento del filtrado glomerular y una respuesta natriurética paralela. Si la solución contiene L-arginina, el aumento del filtrado glomerular es mayor y más precoz, y en la respuesta natriurética intervienen además mecanismos tubulares. Por otra parte, la elevación

moderada de los niveles plasmáticos de L-arginina, substrato de la enzima óxido nítrico sintetasa, no promueve la activación sistémica de la citada enzima.

## Bibliografía

1. Pullman TN, Alving AS, Dern RJ, Landowne M: The influence of dietary protein intake on specific renal function in normal man. *J Lab Clin Med* 44: 320-332, 1954.
2. Ando A, Kawata T, Hara Y, Yaesgahi M, Arai J, Sugino N: Effects of dietary protein intake on renal function in humans. *Kidney Int* 36 (suppl. 27): S64-S67, 1989.
3. Bosch JP, Lew S, Glabman S, Lauer A: Renal hemodynamic changes in humans. Response to protein loading in normal and disease kidneys. *Am J Med* 81: 809-815, 1986.
4. Graf H, Stummvoll HK, Luger A, Prager R: Effect of amino acid infusion on glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 308: 159-160, 1983.
5. Castellino P, Coda B, DeFronzo RA: Effect of amino acid infusion on renal hemodynamics in humans. *Am J Physiol* 251: F132-F140, 1986.
6. Ruilope LM, Rodicio J, García Robles R, Sancho J, Miranda B, Granger JP, Romero C: Influence of a low sodium diet on the renal response to amino acid infusion in humans. *Kidney Int* 31: 992-999, 1987.
7. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH: Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 307: 652-659, 1982.
8. Claris-Appiani A, Assael BM, Tivelli AS, Cavanna G, Corbetta C, Marra G: Proximal tubular function and hyperfiltration and during amino acid infusion in man. *Am J Nephrol* 8: 96-101, 1988.
9. Johannesen J, Lie M, Kill F: Effect of glycine and glucagon on glomerular filtration and renal metabolic rates. *Am J Physiol* 233: F61-F66, 1977.
10. Brouhard BH, Lagrone LF, Richards GE, Travis LB: Somatostatin limits rise in glomerular filtration rate after a protein meal. *J Pediatr* 110: 729-734, 1987.
11. Hirschberg RR, Zipser RD, Slomowitz LA, Kopple JD: Glucagon and prostaglandins are mediators of amino acid-induced rise in renal hemodynamics. *Kidney Int* 33: 1147-1155, 1988.
12. Woods LL, Mizelle HL, Montani JP, Hall JE: Mechanisms controlling renal hemodynamics and electrolyte excretion during amino acids. *Am J Physiol* 251: F303-F312, 1986.
13. Baylis C, Harton P, Engels K: Endothelium derived relaxing factor controls renal hemodynamics in the normal rat kidney. *J Am Soc Nephrol* 1: 875-881, 1990.
14. Lahera V, González-Salom M, Fiksen-Olsen MJ, Raij L, Romero JC: Effects of N monomethyl L-arginine (L-NMMA) and L-arginine on acetylcholine renal response. *Hypertension* 15: 659-663, 1990.
15. Mattson DL, Shanhong L, Nakanishi K, Papanek PE, Cowley AW: Effect of chronic renal medullary nitric oxide inhibition on blood pressure. *Am J Physiol* 226: H1918-H1926, 1994.
16. Palmer RMJ, Rees DD, Ashton DS, Moncada S: L-arginine is the physiologic precursor for the formation of nitric oxide in endothelium dependent relaxation. *Biochem Biophys Res Commun* 153: 251-256, 1988.
17. Palmer RMJ, Moncada S: A novel citrulline-forming enzyme implicated in the formation of nitric oxide by vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 158: 348-352, 1989.
18. Mundel P, Bachmann S, Bader M, Fischer A, Kummer W, Mayer B, Dritz W: Expression of nitric oxide synthase in kidney macula densa cells. *Kidney Int* 42: 1017-1019, 1992.
19. Morrysey JJ, McCracken R, Kaneto H, Vehaskari M, Montani D, Klahr S: Location of an inducible nitric oxide synthase A the normal kidney. *Kidney Int* 45: 998-1005, 1994.
20. Saura M, Lamas S: Regulación de la óxido nítrico sintetasa inducible glomerular. *Nefrología* 15: 411-419, 1995.
21. Lahera V, Salom MG, Fiksen-Olsen MJ, Romero JC: Mediator role of endothelium-derived nitric oxide in renal vasodilatory and excretory effects of bradykinin. *Am J Hypertens* 3: 260-262, 1991.
22. Tollins JP, Shultz PJ, Westberg G, Raig L: Renal effects of dietary protein in the rat. Role of nitric oxide. *J Lab Clin Med* 125: 228-236, 1995.
23. Salazar FJ, Alberola A, Nakamura T, Granger JP: Role of nitric oxide in the renal hemodynamic response to a meat meal. *Am J Physiol* 267: R1050-R1055, 1994.
24. Tolins JP, Raij L: Effects of amino acid infusion on renal hemodynamics: Role of endothelium derived relaxing factor. *Hypertension Dallas* 17: 1045-1051, 1991.
25. Chen C, Mitchell K, Navar LG: Role of endothelium-derived nitric oxide in the renal hemodynamic response to amino acid infusion. *Am J Physiol* 263: R510-R516, 1992.
26. Cernadas MR, López-Farré A, Riesco A, Gallego MJ, Espinosa G, Digiuni E, Hernando L, Casado S, Caramelo C: Renal and systemic effects of aminoacids administered separately: Comparison between L-arginine and non-nitric oxide donor aminoacids. *J Pharmacol Exp Ther* 263: 1023-1029, 1992.
27. Castellino P, Levin R, Shohat J, DeFronzo RA: Effect of specific amino acid groups on renal hemodynamics in humans. *Am J Physiol* 258: F992-F997, 1990.
28. Maroni BJ, Steinman TI, Mitch WE: A method for estimating nitrogen intake of patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 27: 58-65, 1985.
29. Thomsen K: Lithium clearance: A new method for determining proximal and distal tubular reabsorption of sodium and water. *Nephron* 37: 217-233, 1984.
30. Martínez ME, Mateos F, García J, Herrero E, Gasalla R: Estudio de la función renal pretubular mediante los aclaramientos de para-amino-hipurato-sódico, creatinina e insulina. *Diag Biol* 27: 613-620, 1978.
31. Higashi Y, Oshima T, Ozono R, Watanabe M, Matsura H, Kajiyama G: Effects of L-arginine infusion on renal hemodynamics in patients with mild essential hypertension. *Hypertension* 25 (part 2): 898-902, 1995.
32. Méndez RE, López R, López G, Martí MS, Martínez-Maldonado M: Effects of dopamine-receptor antagonists and renal denervation on amino acid-induced hyperfiltration. *Am J Physiol* 261: F70-F75, 1991.
33. Rodríguez-Iturbe B, Herrera J, Gutkowska J, Parra G, Coello J: Atrial natriuretic factor increases after a protein meal in man. *Clin Sci* 75: 495-498, 1988.
34. Slomowitz LA, Hirschberg R, Kopple JD: Captopril augments the renal response to an amino acid infusion in diabetes adults. *Am J Physiol* 225: F755-F762, 1988.
35. Gabbai FB, DeNicola L, García G, Blantz R: Role of angiotensin in the regulation of renal response to proteins. *Seminars in Nephrology* 15: 396-404, 1995.
36. Sigmon DH, Carretero OA, Beierwaltes WA: Endothelium derived relaxing factor regulates renin release in vivo. *Am J Physiol* 263: F256-F265, 1992.

37. Schricker K, Futz A: Liberator of NO exert a dual effect on renin secretion from isolated mouse renal juxtaglomerular cells. *Am J Physiol* 265: F180-F186, 1993.
38. Ito S: Nitric oxide in the kidney. *Current Opin Nephrol Hypert* 4: 12-22, 1995.
39. Tolins JP, Palmer RMJ, Moncada S, Raij L: Role of endothelium-derived relaxing factor in regulation of renal hemodynamic responses. *Am J Physiol* 258: H655-H662, 1990.
40. Shultz PJ, Tolins JP: Adaptation to increased dietary salt intake in the rat: role of endogenous nitric oxide. *J Clin Invest* 91: 642-650, 1993.
41. Schmidlin A, Wiesinger H: Transport of L-arginine in cultured glial cells. *Glia* 11: 262-268, 1994.
42. Bogle RG, Baydoun AR, Pearson JD, Moncada S, Mann GE: L-arginine transport is increased in macrophages generating nitric oxide. *Biochem J* 284: 15-18, 1992.
43. Ito S, Ren Y: Evidence for the role of nitric oxide in macula densa control of glomerular hemodynamics. *J Clin Invest* 92: 1093-1098, 1993.
44. Boer WH, Franssen R, Shirley DG, Walter SJ, Boer P, Koopmans H: Evaluation of the lithium clearance methods: Direct analysis of tubular lithium handling by micropuncture. *Kidney Int* 47: 1023-1030, 1995.
45. Roman RJ, Zou AP: Influence of the renal medullary circulation on the control of sodium excretion. *Am J Physiol* 265: R963-R973, 1993.
46. Romero JC, Lahera V, Salom MG, Biondi ML: Role of endothelium-dependent relaxing factor nitric oxide on renal function. *Am J Nephrol* 2: 1371-1377, 1992.
47. Mattson DL, Roman RJ, Cowley AW: Role of nitric oxide in renal papillary blood flow and sodium excretion. *Hypertension Dallas* 19: 766-769, 1992.