

Valoración del filtrado glomerular en la hipertensión arterial esencial. Disociación entre el aclaramiento de creatinina y el aclaramiento de inulina

C. Gómez Alamillo, A. Sánchez Casajús, E. Huarte M. Sierra F. García Labat, M. E. Carazo A. Gil Paraíso y J. Díez Martínez*

Sección de Nefrología. Hospital San Millán. Logroño. * Departamento de Medicina Interna. Centro de Investigaciones Biomédicas. Universidad de Navarra. Pamplona.

Introducción

Múltiples estudios llevados a cabo en la HTAe han demostrado un aumento de la resistencia vascular renal, una reducción del flujo sanguíneo renal y un FG normal o disminuido, junto a una fracción de filtración aumentada¹⁻³. Estos cambios hemodinámicos renales parecen relacionarse directamente con el incremento de la presión arterial, hasta el punto de que el FG llega a comprometerse en los casos de HTA más severa¹⁻³.

Recientemente se ha observado en ratas espontáneamente hipertensas (SHR) un aumento de la presión intraglomerular y del FG^{4,6}. En humanos con HTAe también se ha descrito un aumento del FG^{5,7,8}. Se ha propuesto que la hipertensión intraglomerular podría ser la responsable del posterior deterioro del FG visto en la HTA⁹ y cuyos indicadores iniciales serían la disminución de la reserva funcional renal^{10,11} y la aparición de microalbuminuria^{11,12}.

Con motivo de esta discrepancia se ha estudiado el FG en un grupo de pacientes diagnosticados de HTAe y en un grupo control de sujetos normotensos utilizando dos métodos, el CCr y el CIn, y en dos situaciones, basalmente y tras estimulación del FG con una infusión de aminoácidos.

Material y métodos

Se estudiaron 16 sujetos diagnosticados de HTAe ligera-moderada según los criterios del Consenso sobre HTA¹³. El tiempo de evolución conocida de la hipertensión oscilaba entre 1 y 54 meses ($11,5 \pm 3,7$ meses) y nin-

guno de los pacientes había recibido tratamiento antihipertensivo con anterioridad. El grupo control lo integran 11 sujetos normotensos sin enfermedad concomitante. En los pacientes se estableció el diagnóstico de HTAe tras la realización de las correspondientes pruebas clínico-biológicas para descartar la presencia de HTA secundaria. Los sujetos se estudiaron en condiciones de dieta libre de sodio y de proteínas y en todos ellos se obtuvo el correspondiente consentimiento informado, así como la autorización del Comité de Investigación del Hospital.

Los datos clínico-biológicos de ambos grupos de sujetos se representan en la tabla I. Se observa que ambos grupos eran comparables en edad y en distribución por sexos. Los pacientes hipertensos presentaban un índice de masa corporal mayor y una presión arterial media más elevada que los sujetos normotensos.

El protocolo de estudio consistió en la medida del FG y del flujo plasmático renal (FPR) mediante el cálculo del

Tabla I. Parámetros basales de los dos grupos de sujetos estudiados

Parámetro	Normotensos	Hipertensos
Sexo	5/6	9/7
Edad	33,9 (21-46)	39,5 (26-49)
IMC (kg/m ²)	23,9 (20,2-29,7)	26,3 (21,3-36,3)
PAM (mmHg)	83,3 (73,3-100)	117,5 (106,6-140)
CRu (mg/24 h)	1.483 ± 144	1.656 ± 115
EFNa (%)	0,8 ± 0,1	0,6 ± 0,05
MAlbu (µg/min)	2,48 ± 0,53	8,33 ± 2,09 ^a
FSR (ml/min/1,73 m ²)	593,83 ± 56	607,27 ± 79
FF (%)	27,45 ± 3,99	25,33 ± 2,47
RVR (din/seg/cm ⁻⁵)	10.318 ± 342	14.168 ± 539 ^b

IMC: Índice de masa corporal; PAM: Presión arterial media; CRu: Creatinina urinaria; EFNa: Excr. fraccional de Na; MAlbu: Microalbuminuria; FSR: Flujo sanguíneo renal; FF: Frac. de filtración; RVR: Resistencia vasc. renal. Los resultados se expresan como número de sujetos, media e intervalo y media ± eem; ^a: p < 0,05; ^b: p < 0,001.

Correspondencia: C. Gómez Alamillo.
Sección de Nefrología.
Hospital San Millán.
Avda. Autonomía de La Rioja, 3.
26004 Logroño.

Cln y del aclaramiento de paraaminohipúrico (CPAH) respectivamente, determinándose la inulina por la técnica de Hubbard y el PAH según el método de Brun. Cada sujeto fue estudiado en condiciones basales y tras la realización de una sobrecarga de aminoácidos por vía endovenosa (infusión de una solución de freamine al 8,5 % a 1 ml/kg/h durante cuatro horas)¹⁴, tomándose siempre la media de dos períodos de aclaramiento de 30 minutos, que se calcularon según la fórmula convencional.

Adicionalmente se determinó la microalbuminuria en orina de 24 horas por inmunturbidimetría¹⁵ y se cuantificaron la actividad de renina plasmática mediante RIA de angiotensina I y las catecolaminas fraccionadas en orina de 24 horas mediante cromatografía líquida de alta resolución.

El flujo sanguíneo renal (FSR) se calculó según la fórmula $FSR = FPR / (1 - Hcto)$, donde Hcto es el valor hematocrito. La fracción de filtración (FF) se determinó como el porcentaje del cociente FG/FPR ($Cln/CPAH$) y la resistencia vascular renal (RVR) se calculó según la fórmula de Gómez: $RVR (din \cdot s \cdot cm^{-5}) = [PAM(mmHg) - 10 \times 60 / FSR (ml/min/1,73 m^2)] \times 1333,223$, donde PAM es la presión arterial media y 10 es la presión en la vena renal (en mmHg)¹⁶. La reserva funcional renal (RFR) se calculó como la diferencia entre el aclaramiento tras la infusión de aminoácidos y el aclaramiento basal.

Todos los datos se presentan como media \pm eem. Para el análisis de la significación estadística se realizó el test de la t de Student para datos pareados y para datos no pareados. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa cuando el valor de p era menor de 0,05.

Resultados

La figura 1 recoge los valores individuales basales de CCr y de Cln medidos en los dos grupos de sujetos es-

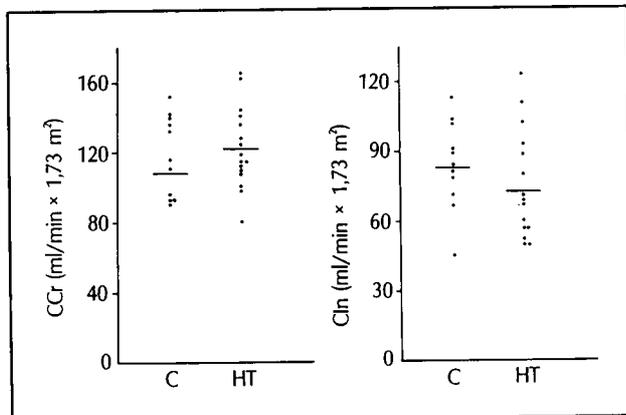


Fig. 1.—Valores individuales del aclaramiento de creatinina (CCr) y del aclaramiento de inulina (Cln) medidos basalmente en los controles normotensos (C) y en los pacientes hipertensos (HT). (Las barras representan el valor de la media.)

tudiados. Se observa que basalmente los pacientes con HTAe tendían a presentar un CCr mayor y un Cln menor que los controles.

La figura 2 muestra los valores de CCr y de Cln medidos en ambos grupos de sujetos antes y después de la infusión de aminoácidos. Tras la sobrecarga, el CCr aumentaba más en los normotensos (7,2 %) que en los hipertensos (0,5 %), lo que supone una RFR de $9,4 \pm 4,3 ml/min/1,73 m^2$ en los controles y de $0,7 \pm 6,5 ml/min/1,73 m^2$ en los hipertensos. Valorando el Cln, también se observó un mayor incremento en el grupo control (9,5 %) que en los sujetos hipertensos (2,5 %), con una RFR de $9,4 \pm 3,4 ml/min/1,73 m^2$ y de $1,8 \pm 4,1 ml/min/1,73 m^2$, respectivamente.

La tabla I muestra los resultados del resto de parámetros estudiados basalmente, observándose que la excreción urinaria de creatinina tendía a ser mayor en el grupo de hipertensos que en el grupo de normotensos. La natriuresis, valorada a partir de la excreción fraccional de sodio (EFNa), tendía a ser menor en los pacientes que en los controles. La excreción urinaria de microalbúmina era mayor en los pacientes que en los controles ($p < 0,05$), aunque ninguno de los hipertensos presentaba microalbuminuria patológica ($> 30 \mu g/min$).

En cuanto a los parámetros hemodinámicos renales (tabla I), se detectó una mayor RVR en los hipertensos respecto del grupo control ($p < 0,001$), no habiendo diferencias en el FSR y siendo la FF discretamente menor en los hipertensos.

Discusión

Aunque con las conocidas dificultades que presenta la medida clínica del FG con los métodos disponibles, debido principalmente a la variabilidad de su medida¹⁷, el principal hallazgo de este trabajo es que el CCr no valora

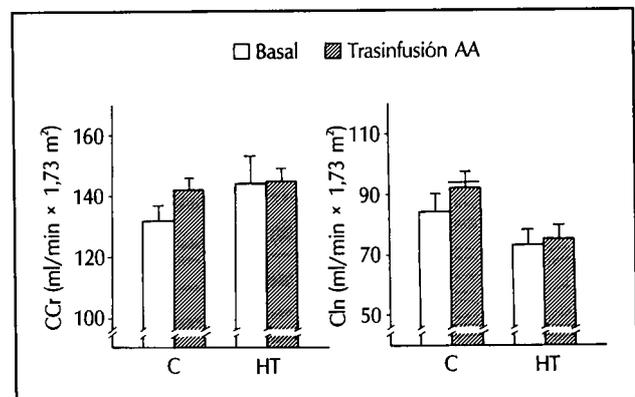


Fig. 2.—Valores del aclaramiento de creatinina (CCr) y del aclaramiento de inulina (Cln) medidos en los controles normotensos (C) y en los pacientes hipertensos (HT) basalmente y tras la infusión de aminoácidos (AA). (Las barras representan la media \pm eem.)

adecuadamente el FG en la HTAe. En efecto, hemos observado que aunque el CIn está disminuido en los pacientes hipertensos comparados con los sujetos normotensos, el CCr tiende a estar elevado en los pacientes respecto a los controles.

La discrepancia entre el valor del CCr y el valor del CIn de los pacientes hipertensos podría atribuirse a una excesiva secreción tubular de creatinina en éstos^{1,17}, lo que incrementaría artificialmente el FG. De hecho, la excreción urinaria de creatinina es mayor en los hipertensos de este estudio que en sus correspondientes controles normotensos.

Otro hallazgo de este estudio es el de que en el grupo de hipertensos el CCr y el CIn no aumentan tras la sobrecarga de aminoácidos, a diferencia de lo que sucede en el grupo control. Este hallazgo, que ya ha sido descrito por otros grupos^{10,11,14,18}, sugiere que la regulación del FG está comprometida en la HTAe. En efecto, de entre los posibles mecanismos responsables de esa disminución de la RFR, habría que invocar la disminución basal del FG que presentan los pacientes hipertensos y que se ha propuesto como causa de una pobre respuesta ulterior a la infusión de aminoácidos¹⁹.

La disminución del FG es un hecho reportado previamente en la HTAe¹⁻³. En el caso de los hipertensos aquí estudiados, el descenso del FG coincide con una discreta disminución de la FF, ya que el FSR se mantiene conservado en dichos pacientes. Estos datos no coinciden con los descritos en la literatura¹, habiéndose publicado que en la HTAe el FSR está disminuido en tal medida que la FF está aumentada a pesar de que el FG esté descendido. En este sentido hay que señalar que los pacientes de este estudio eran jóvenes y con corto tiempo de evolución de la HTA. El descenso del FSR se ha descrito como una complicación tardía del proceso hipertensivo y que afecta especialmente a los hipertensos ancianos¹.

Por otra parte, los pacientes hipertensos mostraban un aumento de la RVR que coincide con lo ya descrito^{1,10}. La preservación del FSR a pesar del aumento de la RVR podría atribuirse al aumento de la PAM presente en los hipertensos. Pero el hecho de que simultáneamente dichos pacientes presenten un descenso del FG obliga a pensar que el aumento de la PAM no basta para preservar la presión de filtración glomerular y/o que presentan alteraciones de la hemodinámica glomerular que comprometen la filtración.

El que la presión de filtración glomerular no estuviese aumentada estaría en aparente contradicción con el hecho de que los pacientes hipertensos excretan más microalbúmina que los sujetos normotensos. El aumento de la microalbuminuria es algo bien conocido en la HTAe^{11,12,18}, habiendo sido atribuido a un incremento excesivo de la presión de filtración glomerular²⁰. Sin embargo, en la HTAe puede haber excreción excesiva de microalbúmina sin que concomitantemente esté elevada la presión de filtración. En tal caso, entre los mecanismos potencialmente responsables cabría pensar en una altera-

ción de la permeabilidad capilar glomerular mediada por angiotensina II o en alteraciones de la reabsorción tubular proximal de proteínas²¹.

La EFNa era menor en los pacientes hipertensos que en los controles normotensos. La asociación de disminución del FG y aumento de la reabsorción tubular de sodio sugiere que en dichos pacientes está activado el balance glomérulo-tubular²², lo que, a su vez, podría estar implicado en la patogenia del proceso hipertensivo. No obstante, hay que señalar que los sujetos del estudio se encontraban en condiciones de ingesta libre de sal, por lo que se requieren estudios más controlados de reabsorción tubular de sodio para delimitar adecuadamente el papel patogenético del compromiso del FG.

Tanto la disminución de la RFR como la excreción aumentada de microalbúmina se han propuesto como marcadores precoces de daño renal^{11,12,18,19}, por lo que la presencia de estas dos anomalías en los hipertensos de este trabajo indica que el desarrollo de alteraciones glomerulares está ya presente en los estadios iniciales de la HTAe.

En conclusión, nuestros resultados indican que el CCr sobreestima el FG en los pacientes con HTAe, pues el FG medido por CIn está disminuido. Además, el comportamiento del FG tras la sobrecarga de aminoácidos sugiere que su regulación está comprometida en la HTAe.

Bibliografía

1. Ljungman S y Granerus G: The evaluation of kidney function in hypertensive patients. En Laragh JH, Brenner BM (eds.): *Hypertension. Pathophysiology, diagnosis and management*. Raven Press, New York, 1493-1507, 1990.
2. De Leeuw PW, Kho TL, Falke HE, Birkenhäger WH y Wester A: Haemodynamic and endocrinological profile of essential hypertension. *Acta Med Scan* (suppl. 622):9-86, 1978.
3. Berglund G, Aurell M y Wilhelmson L: Renal function in normo and hypertensive 50-year-old males. *Acta Med Scan*, 199:25-32, 1976.
4. Rosenberg WL: The glomerular origin of essential hypertension. *Med Hypotheses*, 10:167-171, 1983.
5. Gabai F y Herrera-Acosta J: Mecanismos de lesión renal en la hipertensión arterial. *Nefrología* (suppl. 1):46-53, 1987.
6. Kobrin I, Pegram BL y Frohlich ED: Acute pressure increase and intrarenal hemodynamics in conscious WHY and SHR rats. *Am J Physiol*, 249:H1114-H1118, 1985.
7. Du Cailar G, Ribstein J y Mimran A: Glomerular hyperfiltration and left ventricular mass in mild never-treated essential hypertension. *J Hypertens*, 9 (suppl. 6):158-159.
8. Schmieder RE, Messerly FH, Garavaglia G y Núñez B: Glomerular hyperfiltration indicates early target organ damage in essential hypertension. *JAMA*, 21:2775-2780, 1990.
9. Anderson S y Brenner BM: The critical role of nephron mass and of intraglomerular pressure for initiation and progression of experimental hypertensive-renal disorders. En Laragh JH, Brenner BM (eds.): *Hypertension. Pathophysiology, diagnosis and management*. Raven Press, New York, 1163-1176, 1990.
10. Valvo E, Casagrande P, Bedogna V, Dal Santo F, Alberti D, Fontanarosa C, Braggio P y Maschio G: Renal functional reserve in patients with essential hypertension. Effect of inhibition of the renin-angiotensin system. *Clin Sci*, 78:585-590, 1990.
11. Losito A, Fortunati F, Zampi I y Del Favero A: Impaired renal func-

- tional reserve and albuminuria in essential hypertension. *Br Med J*, 296:1562-1564, 1988.
12. Redón J, Pascual JM, Miralles A, Sanz C, Gutiérrez M, Ros MJ, Baldo E, Michavilla J, Sánchez C y Alegre B: Microalbuminuria en la hipertensión arterial esencial. *Med Cl*, 96:525-529, 1991.
 13. Definición y diagnóstico de la hipertensión arterial. Dirección General de Planificación Sanitaria, Ministerio de Sanidad y Consumo. Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial, 8:261-264, 1990.
 14. Miranda B, Ruilope LM, Miravalles ME, Alcázar JM, García Robles R, Sancho J, Romero JC y Rodicio JL: La respuesta renal a una infusión endovenosa de aminoácidos es diferente en la hipertensión arterial esencial. *Nefrología* (suppl. 1):60-65, 1987.
 15. Iglesias A, Borque L, Sádaba C, Esteban B, Ruiz R y Rus A: Determinación inmunoturbidimétrica de microalbúmina en orina en un analizador Cobas Bio. *Análisis Clínicos*, 68:154-159, 1992.
 16. Gómez DM: Evaluation of renal resistances, with special reference to changes in essential hypertension. *J Clin Invest*, 30:1143-1155, 1951.
 17. Levey AS: Measurement of renal function in chronic renal disease (Nephrology forum). *Kidney Int*, 38:167-184, 1990.
 18. Grunfeld B, Perelstein E, Simsolo R, Giménez M y Romero J: Renal function reserve and microalbuminuria in offspring of hypertensive parents. *Hypertension*, 3:257-261, 1990.
 19. Amiel C, Blanchet F, Friedlander G y Nitemberg A: Renal functional reserve. *Nephrol Dial Transplant*, 5:763-770, 1990.
 20. Larrochelle P: Glomerular capillary pressure and hypertension. *Am Heart J*, 4:1228-1231, 1991.
 21. Ljungman S: Microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens*, 3:956-960, 1990.
 22. Briggs JP y Shermann J: The tubuloglomerular feedback mechanism: functional and biochemical aspects. *Annu Rev Physiol*, 47:251-273, 1987.