Mecanismos de regulación de la filtración glomerular: sistema retroalimentario tubuloglomerular, aspectos fisiológicos y su participación en la fisiopatología de enfermedades renales

Martha Franco G.* ◆ L.Gabriel Navar** ◆ Jaime Herrera-Acosta P.* ◆ Darwin Bell***

Resumen

El sistema retroalimentario tubuloglomerular (SRTG), componente primordial del mecanismo de autorregulación del flujo sanguíneo y la filtración glomerular, está formado por la asociación morfo-funcional entre la mácula densa, las arteriolas aferente y eferente, el glomérulo y las células mesangiales extraglomerulares. La mácula detecta cambios en la concentración de solutos y osmolaridad del líquido tubular y envía señales vasoconstrictoras o vasodilatadoras a las arteriolas, modificando el flujo sanguíneo y la filtración glomerular. La fisiología de este sistema no se conoce en su totalidad; así, la manera como la mácula transmite señales a las arteriolas se ignora. Se han postulado mediadores químicos de la respuesta como las prostaglandinas y la adenosina. Nuestros estudios descartan la participación de las prostaglandinas como mediadores. Además, nuestros resultados con análogos de adenosina involucran la participación del nucleótido y sugieren la existencia de vías de activación alternas a las conocidas. La contribución del SRTG en la fisiopatología de enfermedades renales no se ha determinado. Nosotros estudiamos este sistema en un modelo de hipertensión de Goldblat y ablación renal, dada la asociación de ambos factores en las nefropatías. Los resultados demuestran una disminución en la sensibilidad del sistema, que puede contribuir a la hipertensión glomerular y por ende a la progresión del daño renal.

Summary

The tubuloglomerular feedback system (TGF), the main component of the autoregulation mechanism, maintains constant glomerular blood flow and filtration rate. The system is based in the morpho-functional association among the macula densa, the afferent and efferent arterioles, the glomerulus and the extraglomerular mesangial cells. The macula densa cells sense the changes in solute concentrations and osmolarity in the tubular fluid and send vasoconstrictor or vasodilatory signals to the arterioles that modify blood flow and glomerular filtration rate. However, the mechanism by which the macula densa sends signals to the arterioles remains unknown. A chemical mediator such as prostaglandins or adenosine has been postulated. Our studies discarded the participation of prostaglandins as mediators. Further studies from our group with adenosine analogs indicate that this nucleotide participates in the activation of the TGF responses, and suggest alternate activation pathways not previously described. To evaluate the role of TGF feedback in the glomerular hemodynamic changes associated with progression of renal damage, we studied TGF responses in rats with Goldblatt hypertension and partial ablation of the contralateral kidney. Our results suggest that the sensitivity of the system is decreased. This alteration may contribute to glomerular hypertension and progression to renal damage.

*Departamento de Nefrología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México.
**Departamento de Fisiología, Universidad de Tulane, Nueva Orleans. ***Departamento de Nefrología, Universidad de Alabama, Birmingham, E.U.A.

Trabajo de ingreso de la Dra. Martha Franco Guevara, leído el 26 de agosto de 1992.

Entre los mecanismos intrínsecos que regulan la formación del filtrado glomerular, el sistema retroalimentario tubuloglomerular (SRTG) participa en forma fundamental, manteniendo constante el flujo sanguíneo al glomérulo cuando ocurren cambios en presión de perfusión (autorregulación). Además es el único mecanismo intrarrenal que acopla el proceso de filtración con mecanismos de reabsorción tubular.[1] Las bases morfológicas del sistema residen en el aparato yuxtaglomerular, localizado en un punto donde el glomérulo hace contacto con el túbulo distal. En este sitio se encuentra la mácula densa, conjunto de células especializadas con características morfológicas diferentes al resto de las células tubulares. Estas células están en estrecho contacto con el glomérulo, las arteriolas aferente, eferente y las células mesangiales extraglomerulares, formando un sincicio.[2]

El paso inicial en la activación del sistema retroalimentario tubuloglomerular es consecuencia del transporte de solutos a nivel del asa de Henle. Como este segmento es impermeable al agua, el transporte activo de NaCl produce dilución del líquido tubular. En condiciones habituales, a nivel de la mácula densa la concentración de NaCl es de 20-30 mM y la osmolaridad alrededor de 150 mM; sin embargo, el grado de hipotonicidad depende del flujo a través del asa de Henle. A flujos bajos, se alcanza el transporte máximo y las concentraciones de NaCl que llegan a la mácula densa son bajas. Por el contrario, al aumentar el flujo en el asa, se impide que se alcance el transporte máximo y por ello las concentraciones de NaCl y osmolaridad que llegan a la mácula son mayores. Este cambio en la composición el fluido tubular es la señal de activación para el SRTG. La mácula densa detecta estos cambios y envía señales a través de las células mesangiales extraglomerulares a las arteriolas aferente y eferente, ya sea para producir vasoconstricción o vasodilatación, modificando así el flujo sanguíneo que llega al glomérulo y por lo tanto la filtración glomerular (Figura 1).[3,4]

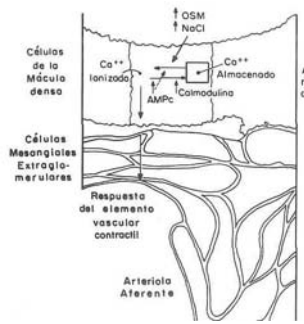

Figura 1. Esquema de los mecanismos que intervienen en la trasmisión de la respuesta del sistema retroalimentario tubuloglomerular.

Recientemente se ha demostrado que la concentración de solutos del líquido tubular induce cambios en la concentración de calcio libre intracelular en la mácula densa.[5] Esto se ha comprobado utilizando ionóforos de calcio, con los que ha sido posible producir señales vasoconstrictoras en el sistema. La elevación del calcio intracelular en la mácula es un paso muy importante en las transmisión de las señales a las arteriolas. Esta activación depende de movilización de sitios de almacenamiento, pues puede inhibirse con compuestos que impiden la liberación intracelular de Ca como es el TMB-8. Estos cambios son regulados por la activación de calmodulina.[6]

El AMP cíclico es otro mensajero intracelular que participa en forma importante en este sistema. Los agentes que inhiben la actividad de la fosfodiesterasa y elevan el AMPc dentro de la célula son inhibidores potentes de la respuesta del SRTG, como son la teofilina y la 3-isobutil-metilxantina. En el mismo sentido, la administración de análogos del AMP cíclico como el dibutiril-AMP o compuestos que activan la ciclasa como la forskolina producen inhibición del SRTG.[7] Además existe una relación inversa entre los efectos del AMP cíclico y del Ca^{++} intracelular. La inhibición producida por los compuestos mencionados puede ser revertida con la administración de ionóforos de calcio, lo que sugiere que el AMPC inhibe la respuesta del SRTG previniendo la elevación del calcio intracelular en la mácula, en respuesta a los cambios de composición del líquido tubular.[5]

El mecanismo por el cual se transmiten la señales de la mácula a las arteriolas es poco conocido.[6] A este respecto, se ha propuesto que un mediador químico de naturaleza vasoconstrictora sea producido por las células de la mácula densa y ejercer su efecto en las arteriolas, o bien que la mácula estimule a las células mesangiales extraglomerulares para producir ese mediador.

Se han propuesto varios compuestos con propiedades vasoactivas. El primero de ellos fue la angiotensina II, sin embargo su participación se ha descartado en la actualidad. Si la angiotensina II fuese el mediador habría que esperar que aumentase cuando el sistema se activa, en cambio se ha comprobado que lo que ocurre es lo contrario. En efecto, cuando el sistema se activa, la liberación de renina por el aparato yuxtaglomerular disminuye y en consecuencia los niveles locales de angiotensina II son más bajos. Estas observaciones constituyen una fuerte evidencia en contra de la angiotensina II como mediador del SRTG.[8] Otros compuestos probables son las prostaglandinas vasoconstrictoras y la adenosina, un nucleótido que tiene efectos vasoconstrictores preferenciales a nivel renal. Nuestros estudios se relacionan con estos dos últimos grupos de compuestos.

Prostaglandinas

La participación de las prostaglandinas como posibles mediadores de las señales del SRTG ha creado controversia durante los últimos 10 años. Los estudios iniciales de Schnermann[9,10]

demostraron que la administración de indometacina y otros inhibidores de la ciclooxigenasa inhibían en forma completa la respuesta del SRTG. Sin embargo, esta inhibición era bastante peculiar, pues sólo ocurría cuando los animales se encontraban bajo una dieta normal o alta en sal pero no cuando la dieta era baja en NaCl, aunque la excreción urinaria de prostaglandinas era semejante. Además la inhibición era temporal, pues desaparecía después de 80 minutos de infusión de indometacina, nuevamente disociándose de la excreción urinaria de prostaglandinas.[9] Este mismo grupo de autores observó que la administración intraarterial de PGI2 y la PGE2 revertían la inhibición producida por indometacina, en cambio no observaron efectos con la PGF2a.[10] Por otra parte, Peerson y cols[11] obtuvieron resultados opuestos con la administración intratubular de prostaglandinas; la PGE2 y la PF2a aumentaban la respuesta del sistema y la PGI2 la inhibía.

Nosotros diseñamos un estudio para evaluar los efectos de las prostaglandinas como el posible mediador de la respuesta del SRTG.[12] Inicialmente investigamos los efectos del ácido araquidónico, como precursor de la producción de prostaglandinas, pues al administrarlo en el túbulo distal y aumentar su disponibilidad a la mácula densa, ésta produciría la prostaglandina involucrada en la respuesta del SRTG. Además bloqueamos las diferentes vías del metabolismo de ácido araquidónico que produce compuestos con efectos vasoconstrictores como el tromboxano A2 y los leucotrienos. Para evaluar la participación de tromboxanos utilizamos un bloqueador de receptores específico, el EP092 y un inhibidor de su síntesis, el UK38485. La participación de los leucotrienos C4 y D4 se evaluó bloqueando la lipooxigenasa con ácido nordihidroguaiarético.

Para estos estudios utilizamos la técnica de microperfusión retrógrada de la mácula densa, que se muestra en la figura 2. En este procedimiento se mide la presión con bloqueo de flujo (PBF) que es una determinación indirecta de la presión capilar glomerular. Para esto, se coloca un bloqueo de cera en la porción media del túbulo proximal, se mide la presión proximal al bloqueo (PBF), se coloca otro bloqueo de cera en la porción más distal del túbulo distal y se perfunde con una bomba de microperfusión a velocidad de 15 nl/min proximal a este bloqueo. Se recolecta el líquido en el túbulo proximal para asegurarse de que la perfusión es correcta. Esta técnica tiene la ventaja de que el sitio de perfusión se encuentra muy cerca de la mácula densa, por lo que las concentraciones de los compuestos administrados, sobre todo aquellos que son altamente lipofílicos llegan a concentraciones suficientes y las soluciones no se modifican por el transporte a nivel del asa de Henle.

Los túbulos se perfundieron con solución tubular artificial, isotónica (300 mOsm), que induce la respuesta del SRTG y con solución hipotónica (40mOsm) que no produce respuesta y se utiliza para probar compuestos que puedan tener un efecto por sí solos.

La perfusión de ácido araquidónico en solución tubular artificial hipotónica que por sí misma no estimula el sistema produjo una disminución de la PBF similar a la producida por la solución isotónica. Esta observación sugirió que efectivamente alguno de los metabolitos del ácido araquidónico participaba como mediador de la respuesta del SRTG, sin embargo, cuando se evaluó la participación del tromboxano A2, encontramos que la perfusión de una solución isotónica con EP092, el inhibidor de receptores, no modificó la respuesta normal del sistema. La perfusión del inhibidor de la síntesis UK38485 en solución isotónica, tampoco tuvo efecto en modificar la respuesta del SRTG. Resultados semejantes se obtuvieron al bloquear la vía de la lipoxigenasa. La perfusión de una solución isotónica con ácido nordihidroguaiarético a dosis elevadas, sólo disminuyó 1 mmHg la respuesta del sistema lo que indicaba que los leucotrienos tampoco eran los mediadores (Figura 2).

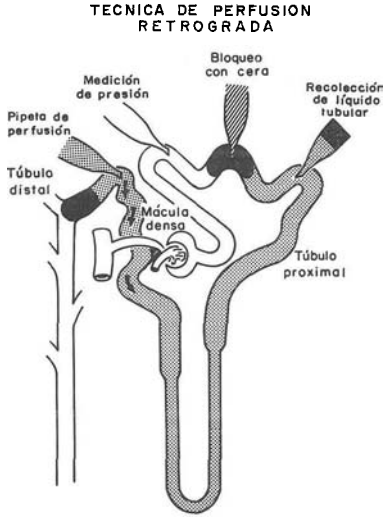

Figura 2. Esquema de la técnica de microperfusión retrógrada a la mácula densa

En virtud de que los resultados anteriores descartaban la participación de metabolitos tanto de la ciclooxigenasa como de la lipooxigenasa como posibles mediadores, decidimos revaluar el bloqueo producido por los inhibidores de la ciclooxigenasa. De acuerdo con estudios previos encontramos que la administración tubular de una solución isotónica

conteniendo indometacina 5mM, inhibió en forma casi completamente la respuesta del SRTG. Sin embargo, 15 a 90 s después, al suspender la indometacina y reperfundir con la solución tubular artificial se restableció la respuesta. Estos hallazgos sugerían que el bloqueo producido por indometacina era debido a efectos colaterales del compuesto, independientes de inhibición de la ciclooxigenasa, pues el bloqueo de la enzima por este fármaco es irreversible y la producción de ciclooxigenasa y de prostaglandinas tarda 8 a 24 hrs en recuperarse. Es importante mencionar que a las concentraciones utilizadas, se ha reportado que la indometacina inhibe la fosfodiesterasa y altera la cinética de calcio intracelular, ambos sistemas involucrados en la detección de las señales del SRTG. Por lo tanto decidimos utilizar otro inhibidor de la ciclooxigenasa, con menores efectos colaterales como es el piroxicam que no inhibe fosfodiesterasa ni moviliza calcio intracelular.[13] Este compuesto perfundido en el túbulo distal a concentración de 5mM en solución isotónica, no disminuyó la respuesta del sistema (Figura 3).

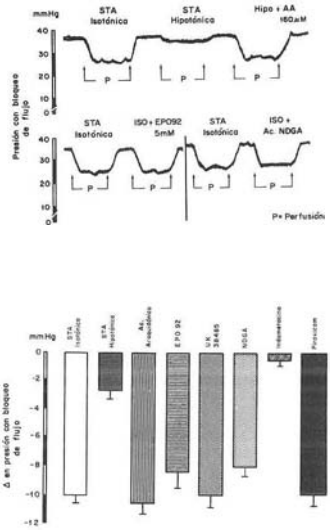

Figura 3. En el panel **superior** se muestra el esquema de un **trazo** con la disminución en PBF en condiciones control cuando se administra una solución tubular (STA) isotónica, una solución hipotónica y la solución hipotónica + ácido araquidónico. Además en el panel izquierdo se muestra un trazo de la caída de la PBF en condiciones control con la STA isotónica y al administrar un bloqueador de los receptores de tromboxano A2 (EP092). En el panel derecho se muestra la respuesta a la STA isotónica y cuando se administra el inhibidor de la lipooxigenasa (ac. NDGA). El panel inferior muestra un resumen de los resultados obtenidos con el ácido araquidónico y los diversos inhibidores de la síntesis de prostaglandinas utilizados.

Estos estudios nos permitieron concluir que si bien el efecto del ácido araquidónico, sugería la participación de las prostaglandinas en este sistema, los resultados obtenidos con los diferentes inhibidores y la rápida recuperación de la inhibición por indometacina descartaban la participación de estos compuestos como mediadores. Al respecto, es importante comentar que recientemente se ha observado que el ácido araquidónico, la PGE2, la PGF2A y el tromboxano A2 tienen un efecto similar a los ionóforos de calcio, por lo que este efecto puede ser el responsable de que dichas prostaglandinas puedan producir la respuesta del SRTG. Sin embargo, estos estudios no descartan la participación de las prostaglandinas como moduladores de la respuesta del SRTG, modificando la reactividad del músculo liso vascular y del mesangio.[14]

Adenosina

Osswald[15] y Spielman[16] sugirieron la participación de la adenosina como regulador de la filtración glomerular. Si bien, la adenosina es un poderoso vasodilatador sistémico de músculo liso, a nivel renal la infusión de adenosina produce disminución del flujo sanguíneo o bien una respuesta bifásica, caracterizada por disminución inicial del flujo que se recupera a los pocos minutos a valores normales o mayores que el control. La filtración glomerular disminuye y este efecto es más pronunciado en la corteza renal. Sin embargo, la adenosina también se ha implicado en la regulación de la liberación de renina y del STRG. La diversidad de efectos producidos por este nucleótido se debe a que existe un sistema de receptores de membrana muy complejo. Existen 2 receptores extracelulares: 1) Al de alta afininad, cuya activación produce vasocontricción, inhibe la actividad de la adenilatociclasa y la producción de renina. 2) A2 de baja afinidad, cuya activación produce los efectos contrarios: vasodilatación, estimulación la ciclasa y la producción de renina.[17]

Con respecto al sistema retroalimentario tubuloglomerular, el grupo de Osswald[18] ha propuesto que la mácula densa es capaz de producir adenosina y que la producción del nucleótido depende del transporte de NaCl en la mácula, por lo que pudiese ser el mediador químico de la respuesta del SRTG. Sus estudios han demostrado que la teofilina, bloqueador inespecífico de los receptores de adenosina, inhibe la respuesta del sistema retroalimentario tubuloglomerular. Además, el dipiridamol, compuesto que bloquea la captación de adenosina por las células y con ello aumenta la concentración intersticial del nucleótido, aumenta la respuesta del SRTG. Sin embargo, los estudios en que se ha utilizado adenosina han producido resultados contradictorios, ya que esta es rápidamente degradada por la adenosindeaminasa, por lo que no se ha podido definir la participación de este compuesto como mediador.

Nosotros decidimos investigar la participación de la adenosina en el SRTG utilizando análogos específicos de los receptores Al de adenosina, que no son metabolizables y son poco permeables a la célula.[19] Estudiamos específicamente la

perfusión por vía retrógrada de un análogo Al N6-ciclopentiladenosina (CPA), ya que estos receptores son los que producen vasoconstricción. Observamos que la perfusión de una solución tubular artificial hipoosmolar (40mOsm) no activa la mácula densa en forma habitual, sin embargo, al agregarle CPA, se produce una respuesta similar producida por una solución isotónica (Figura 4). Esta respuesta puede ser inhibida por un bloqueador específico de los receptores Al

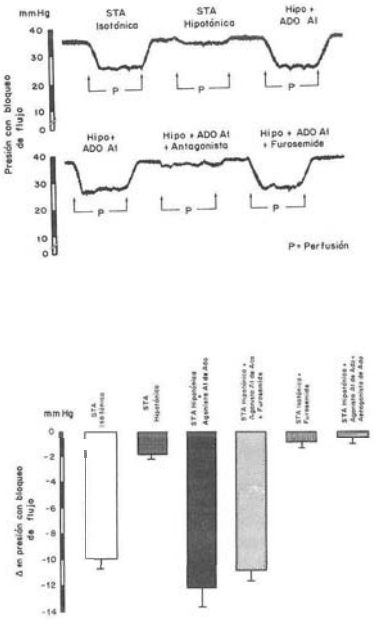

Figura 4. El panel superior muestra un esquema de un trazo en condiciones control, cuando se administra una solución tubular artificial (STA) isotónica, una solución hipotónica y la solución hipotónica + CPA, el agonista Al de receptores de adenosina; además se muestra un trazo donde se administra la solución STA hipotónica + CPA y esta más PsPx, el antagonista específico de los receptores de adenosina, así como la STA hipotónica + el Agonista Al + furosemide. En el panel inferior muestra un resumen de los resultados obtenidos con el agonista y en antagonista de adenosina y furosemide al perfundirlos a la mácula densa.

y A2 de adenosina desde la luz tubular (1,3-dipropil-8-sulfofenilxantina, PsPx), pero no cuando el inhibidor se administra en forma sistémica. Además la activación de la mácula densa producida, el análogo de adenosina no es bloqueada por furosemide, un compuesto que bloquea la respuesta del sistema por sus efectos sobre el transporte a nivel de la mácula.[20] Estos resultados sugieren la participación de los receptores de adenosina. Además estos estudios sugieren la presencia de vías alternas en la activación de la mácula densa, ya que la respuesta inducida por CPA no fue inhibida por furosemide pero sí por bloquedores específicos de receptores de adenosina. La existencia de otras vías que hasta el momento no han sido exploradas explicarían observaciones en modelos fisiopatológicos como en la insuficiencia renal aguda, en que se ha descrito la presencia de substancias no identificadas que estimulan la respuesta del SRTG en forma independiente de la concentración de solutos y osmolaridad.[21,22]

Alteraciones del sistema retroalimentario tubuloglomerular en condiciones fisiopatológicas

La pérdida de nefronas que acompaña a las nefropatías produce un aumento compensatorio en la función del riñón remanente; a medida que disminuye el número de glomérulos aumenta la tasa de filtración y la presión dentro de los capilares para mantener la función renal global. Sin embargo, estos mecanismos compensatorios por sí mismos pueden producir lesión del riñón y ocasionar mayor pérdida de masa funcional.[23]

En virtud de que el SRTG es el mecanismo más importante en la regulación de la filtración glomerular, es lógico suponer que interviene en la generación de alteraciones hemodinámicas glomerulares asociadas a la progresión del daño renal, sin embargo se conoce poco sobre la participación de este sistema en la fisiopatología de enfermedad renal.[24]

A este respecto, los estudios de Muller-Suur y Persson[25] sugieren que cuando se disminuye la masa renal funcionante mediante uninefrectomía la sensibilidad del sistema disminuye, esto quiere decir que a flujo tubular normal la arteriola aferente está dilatada y por lo tanto el flujo sanguíneo y la presión capilar glomerular aumentan.

Nosotros decidimos estudiar la participación del SRTG en un modelo de reducción de masa renal e hipertensión sistémica (Goldblatt de 2 riñones 1 clip),[26,27] en el que existe tanto hipertensión en el capilar glomerular como hiperfiltración.

Para estos estudios, se indujo hipertensión de Goldblatt mediante la colocación de un clip de plata en la arteria renal derecha. Se disminuyó 2/3 la masa renal del riñón derecho mediante ligadura de varias ramas de la arteria renal, o se asociaron ambos procedimientos, los animales se estudiaron a los 45 días de evolución.

Utilizamos la técnica de microperfusión anterógrada, que a diferencia de la técnica retrógrada permite evaluar la sensibilidad del sistema. Para ello, se coloca un bloqueo de cera en la porción media del túbulo proximal, se mide la presión con bloqueo de flujo (PBF) proximal al bloqueo y se perfunde posterior a éste con una bomba de microperfusión de 0 a 40 nl/min, lo que permite modificar la velocidad del fluido

tubular en el asa de Henle y con ello las concentraciones de solutos y osmolaridad que llegan a la mácula densa. Se determina la disminución en la PBF a medida que se aumenta la velocidad de perfusión de 10 a 40nl/min, con esto se obtiene una curva sigmoidal de caída de presión en respuesta a los cambios en el flujo al aumentar la velocidad de perfusión (Figura 5).

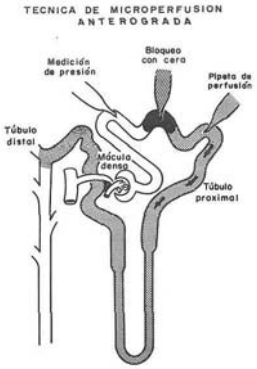

Figura 5. Esquema de la técnica de microperfusión anterógrada.

La presión arterial fue de 127±5 mmHg en los animales control, de 128±3 mmHg en el grupo de reducción y se elevó en forma moderada en HTA a 150±4 mmHg y en HTA±reducción a 160±6 mmHg. La PBF basal fue de 36.5±2.9mmHg en los animales normales (Nls) y ligeramente más alta en los grupos experimentales, 39.4±3.5 mmHg en los animales con ablación renal (reducción), 42.5±1.5 mmHg en las ratas hipertensas (HTA) y 40.2±0.6 mmHg en el grupo de hipertensión más reducción (HTA+Reducción), como se puede observar en la Figura 6, donde se muestran las curvas

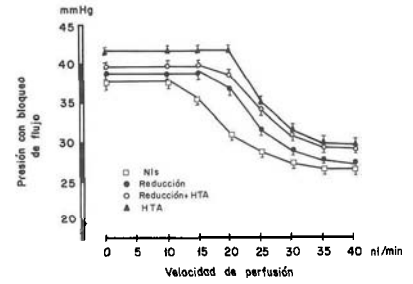

Figura 6. Resumen de los datos obtenidos al perfundir la mácula densa a flujos crecientes en los grupos de animales normales (Nls), con reducción de masa renal, hipertensión más reducción (HTA + reducción) e hipertensión (HTA).

en respuesta a la perfusión de la mácula densa en los cuatro grupos. Si bien, la respuesta del SRTG se encontró presente en las tres condiciones experimentales, ésta se encuentra alterada.

En condiciones normales el sistema se activa con un flujo alrededor de los 15 nl/min, obteniéndose una respuesta vasoconstrictora máxima a los 40 nl/min. Además de la respuesta máxima, la curva se caracteriza por un umbral, un punto de inflexión y la reactividad máxima. El umbral se define como el flujo más bajo que produce un 10 por ciento de la respuesta, el punto de inflexión como la velocidad de flujo que produce la mitad de la respuesta máxima y la reactividad máxima o sensibilidad en el punto de inflexión, es la pendiente más aguda de la curva, a la velocidad que produce la mitad de la respuesta máxima (Figura 7).[28] Seney y Wright[29] han

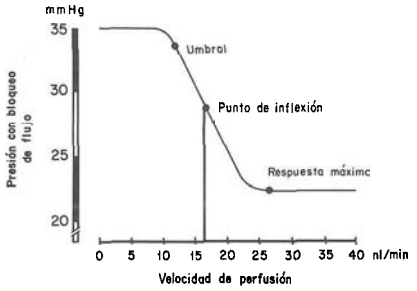

Figura 7. Esquema de la curva sigmoidea de la presión con bloqueo de flujo que se obtiene al perfundir la mácula densa a flujos crecientes, se muestran el umbral, el punto de inflexión y la respuesta máxima.

propuesto que la evaluación de estos índices del SRTG permiten inferir alteraciones funcionales que pueden ocurrir en uno o más de los elementos que componen este sistema. De esta manera: a) una modificación en el umbral y punto de inflexión, reflejan una alteración primaria en la sensibilidad de la mácula densa; b) una alteración en la transmisión de las señales entre la mácula densa y las arteriolas se evidencia por cambios en la reactividad máxima, y c) un cambio en la arteriola aferente, efector del sistema, se expresa como una modificación en la respuesta máxima.

De acuerdo a lo anterior, al analizar nuestros datos observamos que existe un desplazamiento del umbral y del punto de inflexión de la curva hacia la derecha, así como un aumento en la reactividad máxima en los tres grupos estudiados, sin embargo, la respuesta máxima no se modifica en ninguno de ellos (Figura 8). Estos cambios parecen ser inespecíficos, puesto que las modificaciones en la sensibilidad del sistema van en el mismo sentido, desplazamiento del

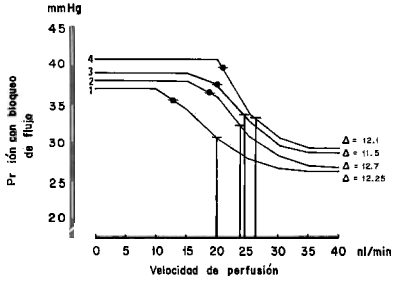

Figura 8. Curvas en respuesta a la perfusión de la mácula densa en animales normales,[1] con reducción de masa renal,[2] reducción + hipertensión[3] e hipertensión.[4] Los puntos marcan el umbral de la respuesta (-••-), el punto de inflexión de las curvas (—) y la respuesta máxima (△)

umbral y del punto de inflexión hacia flujos más altos. Estas alteraciones sugieren que: a) La sensibilidad de la mácula es menor en los tres grupos experimentales, puesto que el umbral de la respuesta se inicia a flujos mayores de los controles y el punto de inflexión se desplaza a la derecha. b) La transmisión de las señales se encuentra alterada, ya que la reactividad máxima evaluada por la pendiente en el punto de inflexión es mayor en los tres grupos. c) La integridad funcional de las arteriolas se encuentra conservada, tanto en hipertensión, como reducción de masa renal y ambas situaciones, puesto que la respuesta máxima es similar al control. Estos estudios indican que la mácula densa envía señales vasoconstrictoras sólo cuando el flujo tubular está elevado; así cuando el flujo es normal existe una vasodilatación de la arteriola aferente, como lo sugiere la elevación de la PCG en nuestro estudio; en estas condiciones la presión sistémica se transmite a los capilares glomerulares y puede producir lesiones estructurales como se ha observado en la hipertensión y en la reducción de masa renal.

El estudio del SRTG en condiciones patológicas, así como la posibilidad de modificar una disfunción de este mecanismo mediante manipulaciones dietéticas o farmacológicas abre un campo muy interesante dentro de la fisiopatología y tratamiento de las enfermedades renales.

Referencias

1. Wright FS, Briggs JB. Feedback control of glomerular blood flow, pressure and filtration rate. Physiol Rev 1967;59:958.
2. Barajas L, Salido EC, Powers KV. Anatomical basis of the tubuloglomerular feedback mechanism. En: A.E.G. Peersson AEG, and Boberg U, (eds). The juxtaglomerular apparatus. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1988:7.
3. Bell PD, Navar LG. Relationship between tubuloglomerular feedback responses and perfusate hypotonicity. Kidney Int 1982;22:234.
4. Bell PD, Franco-Guevara M, Abrahamson DR, La Point JY, Cardinal J. Cellular mechanisms for tubuloglomerular feedback signaling. En: A.E.G. Peersson AEG, and Boberg U, (eds). The juxtaglomerular apparatus. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1988:63.
5. Bell PD, Franco M, Navar LG. Calcium as a mediator of tubuloglomerular feedback. Ann Rev Physiol 1987;49:275.
6. Bell PD. Tubuloglomerular feedback responses in the rat during calmodulin inhibition. Am J Physiol 1986;250:F715.
7. Bell PD. Cyclic AMP-Calcium interaction in the transmission of tubuloglomerular feedback signals. Kidney Int 1985;28:728.
8. Skott O, Briggs JP. Direct demonstration of macula densa-mediated renine secretion. Science 1987;37:1618.
9. Schnermann J, Schubert G, Hermle R, Herbst NT, Stowe S, Yarimizu y cols. The effect of inhibition of prostaglandin synthesis on tubuloglomerular feedback in the rat kidney. Pfluegers Arch 1979;379:269.
10. Schnermann J, Weber PC. Reversal of indomethacininduced inhibition of tubuloglomerular feedback by prostaglandin infusions. Prostaglandins 1982;24:351-361.
11. Persson AEG, Hahne B, and Selen G. The effect of tubular perfussion with PGE2, PGE2a and PGI2 on the tubuloglomerular feedback control in the rat. Can J Physiol Pharmacol 1983;61:1317.
12. Franco M, Bell PD, Navar LG. Evaluation of prostaglandins as mediators of tubuloglomerular feedback. Am J Physiol 1988;254:F642.
13. Wolfe BA, Turk J, Sherman WR, and McDaniel ML. Intracelular Ca^{2+} mobilization by arachidonic acid. Comparison with myoinositol, [4,5,6]-triphosphate in isolated pancreatic islets. J Biol Chem 1986;261:3501.
14. Welch WJ, Wilcox CS. Modulating role for thromboxane in the tubuloglomerular feedback response in the rat. J Clin Invest 1988;81:1843.
15. Osswald H, Nabakowsky G, Hermes H. Adenosine as a possible mediator of metabolic control of glomerular filtration rate. Int J Biochem 1980;12:263.
16. Spielman WS, and Thompson CL. A proposed role for adenosine in the regulation of renal hemodynamics and renin release. Am J Physiol 1982;242:F423.
17. Fredholm BB. Adenosine Receptors. Med Biol 1982;60:289.
18. Osswald H, Hermes H, Nabakowsky G. Role of the adenosine in the tranmission of tubuloglomerular feedback. Kidney Int 1982;22(Suppl 12):S136.
19. Franco M, Bell PD, Navar LG. Effect of adenosine AI analogue on tubuloglomerular feedback mechanism. Am J Physiol 1989;257:F231.
20. Wright FS, Schnermann J. Interference with feedback control of glomerular filtration rate with furosemide, triflocin, and cyanide. J Clin Invest 1977;53:1695.
21. Wunderlich PF, Brunner FP, Davis JM, Haberle DA, Tholen H, Thiel G. Feedback activation in rat nephrons by sera from patients with acute renal failure. Kidney Int 1980;17:497.
22. Takabatake T, Ohta H, Hara H, Ishida Y-i, Noda Y, Hattori N. Activation of tubuloglomerular feedback in rat 22 nephrons by sere from rabbits with fulminant hepatic failure. Nephron 35 1983; 136.
23. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venktachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. Am J Physiol 1991,241:F85
24. Blantz RC, Thompson SC, Peterson OW, Gabbai FB. Physiologic adaptations of the tubuloglomerular feedback system. Kidney Int 1990,38 577.
25. Muller-Suur R, Norlem BJ, Peerson EAG. Resetting of tubuloglomerular feedback in rat kidneys after unilateral nephrectomy. Kidney Int 1980;18:48.
26. Herrera-Acosta J, Franco M, Tapia E, Gabbai F, Cermeño JL, Calleja C. y cols. Mechanisms of glomerular permeability reduction in the nonclipped kidney of rats with Goldblatt hypertension. Hypertension 1986;8(4):1105.
27. Tapia E, Gabbai F, Calleja C, Franco M, Cermeño JL, Bobadilla NA. y cols. Determinants of renal damage in rats with systemic hypertension and partial renal ablation. Kidney Int 1990;38:642.
28. Arendshorts WI. Altered reactivity of tubuloglomerular feedback. Ann Rev Physiol 1987;49:295.
29. Seney FD, Whright FS. Dietary protein supresses feedback control of glomerular filtration in rats. J Clin Invest 1985;75:558.

Comentario

Alejandro Treviño Becerra

Señor Presidente de la Academia Nacional de Medicina,
Coacadémicos,
Doctora. Martha Franco,
Colegas médicos,
Señoras y señores:

Agradezco cumplidamente a la Directiva de la Academia Nacional de Medicina distinguirme para comentar este trabajo y alternar con tan distinguidos comentaristas.

El material que la Doctora Franco ha sometido es relevante, vierte en él gran parte de su experiencia como nefróloga en el área de las Ciencias Básicas de la especialidad tanto en México como en el extranjero. Se trata de un relato de varias investigaciones, pero carece de lo fundamental para un trabajo de fisiología, la sistematización del material y métodos, y establece conclusiones con base en controversias entre sus resultados y otros de la literatura especializada.

Indudablemente que los experimentos de fisiología renal realizados mediante técnica de flujo detenido, de prefusión retrógrada o anterógrada, son la quinta esencia de la investigación y en ello la Doctora Franco destaca. Muchas felicitaciones por ello.

Los datos de Franco del sistema de retroalimentación tubuloglomerular (que puede ser manipulado por: la expansión del volumen, las cargas eléctricas, el sistema renina-angiotensina, las prostaglandinas, la osmolaridad del líquido tubular, el óxido nítrico, los aminoácidos, y el foursemide, entre otros y en entidades patológicas: como diabetes mellitus, hipertensión arterial, pérdida de tejido y la nefrectomía unilateral donde se modifica el mecanismo de adaptación del sistema regulador glomérulo-tubular), constituye un sistema de ingeniería cibernética.

Los autores relatan que, al menos en experimentos en ratas, todos estos procesos dependen de los niveles de sodio y de la concentración osmolar del líquido artificial tubular, lo que extrapolado a los humanos nos debe alertar sobre los efectos adversos de disminuir la ingesta de agua y sal precozmente en las enfermedades renales. Según hemos mostrado en nuestro departamento, que para mantener un volumen urinario adecuado en pacientes con enfermedad renal termina, no son necesarias grandes dosis de foursemide, pero sí aporte normal de líquido y de sodio en la dieta, una vez que se disminuyeron debajo de lo normal los niveles plasmáticos de ácido úrico y fósforo.

Indudablemente muchas de las interpretaciones de la manipulación fisiológica de estas investigaciones tienen que dar la base a la acción de los fármacos agrupados como nefroprotectores, entre ellos: el dipiramidol, los hipolipemiantes, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, los bloqueadores del calcio, y sobre todo en nuestro grupo, el efecto de alopurinol como mantenedor de la filtración glomerular y por "barrer" los radicales libre de oxígeno.

Hace 4 años presenté mi trabajo de ingreso en esta corporación. Deseo pasar una sola transparencia del estado actual del seguimiento de los pacientes por siete años, donde se ve que la reducción dietética de uratos y fosfatos en la alimentación, y de bloquear su metabolismo por el alopurinol y el carbonato de calcio y aluminio respectivamente, preservan la filtración glomerular.

La parte final del texto de Martha Franco, que en realidad sería el trabajo de ingreso, se centra en la acción de la adenosina sobre este mecanismo que tiene dos efectos:

1o. Reduce el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular.

2o. Interviene en la liberación de renina y regula el sistema glomerulo-tubular dependiendo del receptor que active. Han encontrado efectos opuestos de la adenosina sobre el sistema regulador glomerulo-tubular, lo que llaman una acción alternativa similar a la que tiene la solución isotónica que actúa sobre la mácula densa, sugiriendo que debe hacer una vía alterna de estimulación, aún no explorada; o si la hpertrofia compensadora de las nefronas se debe directamente a aumento en la reabsorción más que a la capacidad excretora de la nefrona, y tratar de explicar que en ausencia de otros efectores del equilibrio glomerulo-tubular, sea el volumen del líquido que entra a la parte distal del nefrón lo que isotónicamente va a producir aumento en la filtración glomerular, que, de ser probado, generará un nuevo enfoque clínico del manejo de líquidos en la insuficiencia renal.

Person en su artículo del *Journal of Clinical Investigation* de abril de este año, sobre la respuesta del bloque de la Angiotensina II por las prostaglandinas en ratas, sugiere que el mecanismo de retroaliemtnación tubuloglomecular en la respuesta de la velocidad de la filtración glomerular del nefrón aislado puede ocurrir sin cambios en la presión hidrostática capilar, posiblemente por cambios paralelos en la resistencias de las arteriolas aferentes y eferentes.

La Doctora Franco, concluida la explicación fisiológica y farmacológica de su línea de investigación, brevemente seña-

la que se conoce poco sobre la generación de las alteraciones hemodinámicas glomerulares asociadas a la progresión del daño renal. El grupo de Cardiología ha realizado investigaciones para probar si el mecanismo principal es: 1) hipertensión glomerular, 2) la hiperfusión glomerular, o 3) ambas, y sus hallazgos histopatológicos mostraron cambios inespecíficos en las tres condiciones.

Según Franco y Herrera, la integridad funcional de las arteriolas está conservada y por ello la presión sistemática se transmite a los capilares glomerulares y puede producir lesiones estructurales, como se observa en la hipertensión arterial y en la reducción de la masa renal.

Blanth, citado por los autores, señala que el sistema de regulación glomerular-tubular cubre la necesidad del riñón para evitar que llegue al nefrón una carga filtrada que exceda su capacidad reabsortiva y que los factores del crecimiento promueva secreción de substancias en la primera porción distal de nefrón proximal que pasan a través de la mácula *densa y de los glomérulos, y ello puede causar la hipertrofia*-glomerular, de tal manera que en la revista de Hipertensión de junio de este año señalan que la respuesta anormal es tanto glomerular como tubular y ambas son responsables de la pérdida de la función renal residual en ratas del modelo de Goldblatt.

La Doctora Franco, con toda su preparación e ímpetu de investigación en fisiología renal, es bienvenida a la corporación y sobre todo a fortalecer la nefrología académica nacional, en un momento difícil, como evidencia que varios de los nefrólogos de la sección correspondiente, por diversos y variados motivos se han separado al menos parcialmente de la medicina institucional, de la investigación, la docencia, la enseñanza y el academicismo. El arribo de la Doctora Franco debe fortalecer a nuestra especialidad. Debemos preocuparnos por la formación de nefrólogos en este país, establecer metas de excelencia en la puesta en marcha de los recursos terapéuticos costosos y abrumadores como la diálisis y el trasplante y sobre todo tratar de superar la atención del enfermo renal crónico, en el cual la capacidad de autoregulación de su mecanismo glomerulo-tubular ha sido derrotado y se abate el torrencial de la pérdida de la homeóstasis, por furia de la uremia. En todas esas actividades nos debe acompañar la nueva académica Martha Franco. Muchas gracias.