

11230

2 y 1



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CURSO DE ESPECIALIZACION EN NEFROLOGIA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA IGNACIO CHAVEZ

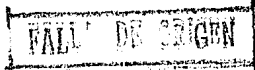
**NEFROPATIA ASOCIADA A  
CARDIOPATIA CONGENITA  
CIANOGENA.**

**TESIS DE POSTGRADO**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN NEFROLOGIA  
P R E S E N T A :  
DR. JAIME CESAR CASTILLO BRIONES

México, D. F.

1985





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## NEFROPATIA ASOCIADA A CARDIOPATIA CONGENITA CIANOGENA

### ANTECEDENTES

La cardiopatía congénita puede ser definida como una malformación estructural del corazón o de los grandes vasos la cual está presente al nacimiento. En general esta condición resulta de un desarrollo embrionario anormal o de la persistencia de una estructura fetal tal como en el caso de la persistencia del conducto arterioso. (1)

Las cardiopatías congénitas pueden dividirse en dos grandes grupos:

- A) Cianógenas
- B) No cianógenas

A su vez los cambios en la vascularidad pulmonar, permiten integrar sub-grupos:

1. Cardiopatías con vascularidad pulmonar normal. En este caso no existe cortocircuito.
2. Cardiopatías con vascularidad pulmonar aumentada. Hay cortocircuito de izquierda a derecha con hiperflujo pulmonar.
3. Cardiopatías con vascularidad pulmonar disminuida por estenosis pulmonar y disminución del flujo hacia la circulación menor en cuyo caso puede haber cortocircuito venoarterial o mixto. (2)

La frecuencia de las cardiopatías congénitas es de aproximadamente 8 por 1000 nacidos vivos. (1) En nuestro medio, de acuerdo con un estudio realizado en el INCICH, el cual incluyó un total de 5646 casos, predominaron las acianóticas ya que del total de los enfermos sólo el 12% correspondieron a cardiopatías congénitas cianógenas con el siguiente orden de frecuencia: tetralogía de Fallot, trilogía de Fallot, atresia tricuspídea, enfermedad de Ebstein, transposición no corregida de los grandes vasos, tronco arterioso común y pentalogía de Fallot. De las cardiopatías congénitas no cianóticas que pueden producir cianosis por inversión del cortocircuito por hipertensión pulmonar la persistencia del conducto arterioso tuvo la más alta incidencia seguida por la comunicación interventricular y la estenosis pulmonar. (3)

En la tabla 1 están registrados los datos obtenidos en el mencionado estudio sobre la frecuencia de las cardiopatías congénitas cianógenas y de las acianóticas potencialmente cianógenas.

Las cardiopatías congénitas tienen importancia patológica en la medida que produzcan sobrecarga hemodinámica y/o hipoxia. La sobrecarga puede localizarse a diferentes niveles y puede ser de presión (sistólica) o bien de volumen (diastólica). La sobrecarga de presión puede a su vez ser de barrera (Ej. estenosis pulmonar con septum IV intacto) o bien de adaptación (Ej. estenosis pulmonar con CIV y aorta que cabalga sobre este defecto septal). La sobrecarga sobre el lecho vascu

lar pulmonar puede ser arteriocapilar, veno-capilar o mixta. (4)

La hipoxia se produce por riego del circuito sistémico con sangre insaturada (hipoxemia). Esta insaturación sanguínea es habitualmente de origen central es decir que ocurre a nivel cardiopulmonar y tiene tres posibles orígenes aislados o asociados:

- A.- Cortocircuito venoarterial en donde la sangre salta del circuito venoso al circuito arterial sin pasar por el pulmón. Este es el principal origen de la cianosis en las cardiopatías congénitas en contraposición a los cortocircuitos arteriovenosos que son acianógenos y sólo productores de sobrecarga hemodinámica.
- B.- Un segundo factor productor de hipoxia es la oligohemia pulmonar, o sea el bajo gasto sanguíneo pulmonar, ya que ante el menor flujo sanguíneo a este órgano habrá menor flujo de sangre arterializada al corazón izquierdo que debe distribuirla. Esto es un desequilibrio perfusión ventilación.
- C.- Un tercer factor es la mezcla de ambos: cortocircuito venoarterial anatómico asociado a oligoemia pulmonar, lo que es frecuente en varias de las cardiopatías congénitas como por ejemplo la tetralogía de Fallot donde por la comunicación septal con aorta que la cabalga ocurre el cortocircuito venoarterial y debido a la estenosis pulmo

nar ocurre la oligoemia pulmonar.

Otros factores de insaturación arterial sanguínea son: congestión pulmonar con hipoventilación regional y consiguiente mezcla venoarterial funcional, la lentitud circulatoria periférica y otros. (4)

La expresión básica de la hipoxemia es la cianosis o sea la coloración azul de la piel, mucosas y lechos ungueales resultado de un aumento de la cantidad de hemoglobina no saturada en la sangre y los tejidos. El umbral para el reconocimiento clínico de la cianosis es de aproximadamente 5 g de hemoglobina no saturada por 100 ml de sangre. (5)

#### FUNCION RENAL EN LAS CARDIOPATIAS CONGENITAS

Desde hace más de treinta años se han descrito alteraciones en la función renal y cambios morfológicos glomerulares en sujetos con cardiopatía congénita cianógena. Imai (6) y Meesen y Litton (7) establecieron una correlación entre el tiempo de evolución de la cardiopatía y los cambios morfológicos glomerulares que se producen. Dentro de los primeros cinco años de vida las alteraciones consisten en aumento del tamaño glomerular con dilatación y congestión de asas capilares; en la siguiente década aparece un incremento en la matriz y células mesangiales, y posteriormente desarrollan esclerosis segmentaria y focal.

En la búsqueda de una posible explicación para el agrandamiento glomerular Meesen y Litton observaron que los capilares del penacho glomerular y los vasos aferentes estaban di-

latados. Ellos postularon que el agrandamiento glomerular era un reflejo de la ectasia de los capilares, y que esto era resultado de dilatación de la arteriola aferente en respuesta a la hipoxia crónica. (7)

Investigando la hemodinámica renal en 19 pacientes con cardiopatía congénita cianógena, Scott y Elliot en 1949 encontraron que en estos pacientes la filtración glomerular era normal, sin embargo había una marcada disminución del flujo plasmático renal y en consecuencia un aumento muy aparente de la fracción de filtración (8). Funcionalmente, entonces estos glomérulos proporcionaban a los túbulos un volumen normal de filtrado por unidad de tiempo debido a un incremento en la proporción del agua filtrada del plasma aún en el caso de que el flujo plasmático esté reducido. En opinión de Smith el flujo plasmático renal disminuido en presencia de una fracción de filtración elevada indica constricción arteriolar eferente. (9) Scott y Elliot sugirieron que la alta viscosidad sanguínea asociada a un valor de hematócrito elevado en estos sujetos cianóticos podría estar incrementada a un grado extremo en la región de la arteriola eferente, y de esa manera ser responsable de un incremento en la resistencia post-glomerular (8).

La patogenia de estas alteraciones permanece desconocida, sin embargo ha llamado la atención que las alteraciones histológicas son muy semejantes a las producidas experimentalmente por disminución de la masa renal, como lo demostraron-

Hosteter y Brenner, (10) y por hipertensión experimental (11). En ambas condiciones se ha postulado que el aumento de presión capilar glomerular produce ruptura de la pared capilar y eventualmente esclerosis segmentaria y focal.

Por otro lado Bosch (12) ha demostrado recientemente que la ingestión de proteínas, tanto aguda como crónicamente, aumenta la tasa de filtración glomerular, hallazgo que ha sido corroborado por nosotros con estudios realizados en el Servicio de Nefrología del INCICH (13). En estas condiciones el incremento agudo de la tasa de filtración glomerular después de la ingestión de proteínas representa un indicador de la reserva funcional renal y permite detectar la presencia de hiperfiltración.

#### OBJETIVO

El objetivo de este estudio es evaluar la presencia de hiperfiltración glomerular en la cardiopatía congénita cianógena y su contribución a la patogenia de las lesiones renales asociadas.



Tabla 1. INCIDENCIA DE CARDIOPATIAS CONGENITAS

(5646 casos, INCICH)

<u>CIANOGENAS</u>	<u>No. de casos</u>	<u>%</u>
TETRALOGIA DE FALLOT	328	5.8
TRILOGIA DE FALLOT	90	1.5
ATRESIA TRICUSPIDEA	90	1.5
ENFERMEDAD DE EBSTEIN	76	1.3
TRANSPOSICION NO CORREGIDA DE LOS GRANDES VASOS.	44	0.7
TRONCO ARTERIOSO COMUN	43	0.7
PENTALOGIA DE FALLOT	<u>43</u>	<u>0.7</u>
SUB-TOTAL	714	12
<u>ACIANOGENAS POTENCIALMENTE CIANOGENAS</u>		
PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO.	1433	25.3
COMUNICACION INTERVENTRICULAR	944	17.6
ESTENOSIS PULMONAR VALVULAR	<u>272</u>	<u>4.8</u>
SUB-TOTAL	2699	48
<u>ACIANOGENAS</u>	<u>2233</u>	<u>40</u>
T O T A L	5646	100

## MATERIAL Y METODOS

### A) Estudios en individuos normales

Se estudiaron 8 individuos para servir de control. Este grupo incluyó 5 mujeres y 2 hombres con una edad que varió entre 19 y 30 años con una media de  $24 \pm 1.4$  años. Los pacientes fueron hospitalizados en el Servicio de Nefrología del INCICH donde se les sometió a una dieta fija en 30 g de proteínas y 34 mEq de sodio y una vez que lograron un balance metabólico (3 a 4 días después de su ingreso) se determinó la respuesta de la filtración glomerular a la ingesta aguda de proteínas.

Se les canalizaron dos venas periféricas, la primera para obtener las muestras de sangre y la segunda para infundirles una solución de 131 Iodotalamato a la dosis de 1.2 uCi/Kg -- diluidos en 300 ml de solución glucosada al 5% a razón de 60 ml/hora. Inmediatamente antes de iniciar la infusión se les inyectó un bolo de .8 uCi/Kg de la misma sustancia diluida en 5 ml de solución glucosada. En 6 de estos sujetos también se midió el flujo plasmático renal añadiendo 125-I Hipuran (1.4 uCi/Kg) a la solución y (0.7 uCi/Kg) como bolo. Después de una hora de equilibrio se pidió a los voluntarios que vaciaran completamente la vejiga para iniciar la recolección de tres depuraciones de 30 minutos. Durante todo el estudio se les administró suficiente cantidad de agua por vía oral para mantener un volumen urinario mayor a 5 ml/minuto.

Una vez obtenidas las depuraciones basales se les proporcionó una ingesta aguda de proteínas (IAP) de 1 g/Kg de peso -- constituida de caseinato de calcio diluido en 400-800 ml de leche. El equivalente nutricional de la IAP es de 60 calorías, 10 mEq de sodio y 14 mEq de potasio.

Sesenta minutos después de la IAP se recolectaron otras cuatro depuraciones de 30 minutos.

#### B) PACIENTES CON CARDIOPATIA CONGENITA CIANOGENA

Se realizó estudios de hemodinámica renal en 8 pacientes con cardiopatía congénita cianógena (CCC) quienes previamente -- habían sido estudiados por el Servicio de Cardiología. Este grupo constó de 6 hombres y dos mujeres con una edad que varió entre 14 y 50 años con una media de  $28 \pm 12.4$  años. Todos eran normotensos. Sólo uno tenía valores de creatinina -- por encima de lo normal. El hematocrito estuvo entre 50 y -- 77% y en 6 de ellos se detectó hematuria y/o proteinuria la cual fué desde discreta (0.5 g/dfa) hasta muy importante -- (7 g/dfa). En la tabla 2 se encuentran resumidas las características clínicas y de laboratorio de estos pacientes.

Diariamente se determinó: peso corporal (8 y 18 horas), volumen urinario, sodio, potasio, urea y creatinina urinaria. La presión arterial se midió cinco veces al día en tres diferentes posiciones (acostado, sentado y parado). Los exámenes -- de laboratorio de rutina fueron realizados el día de los estudios e incluyeron: hemoglobina, hematocrito, cuenta de leu

cocitos, nitrógeno ureico, creatinina, ácido úrico, glucosa, sodio, potasio, cloro, urianálisis, proteinuria de 24 horas y determinación de actividad plasmática de reninas.

Los pacientes fueron hospitalizados durante cuatro días en el Servicio de Nefrología del INCICH donde se les determinó la respuesta de la filtración glomerular a la IAP en las mismas condiciones que los voluntarios.

En 4 pacientes se realizó biopsia renal percutánea, obteniéndose material adecuado para la microscopía de luz en todos los casos, material que fue teñido con H y E y Masson. Para estudios de inmunofluorescencia solo se obtuvo material adecuado en dos casos. No se realizaron estudios ultraestructurales.

C) Determinación de filtración glomerular (FG), flujo plasmático renal (FRP) y fracción de filtración (FF)

Se calculó la tasa de filtración glomerular y el flujo plasmático renal usando la fórmula de la depuración:

$$D = \frac{(U) V}{P}$$

U = CUENTAS EN ORINA  
V = volumen urinario ppr minuto  
P = cuentas en plasma

Para lo cual se contaron muestra de un ml de plasma y orina en un contador de radiaciones gamma (Ames gammacord) por un período de dos minutos. Se usaron variaciones en la ventana para contar secuencialmente 131- I-iodotalamato (200-1 MKewx)

y  $^{125}\text{I}$ -Hipuran ( $\text{O}=50$  Kew). Como los dos espectros de radiación se interfieren mutuamente fue necesario determinar una constante de corrección la que permitió calcular las cuentas de  $^{131}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$  con la siguiente ecuación:

$$^{131}\text{I} = ^{131}\text{I} - (^{125}\text{I} \times 0.0019)$$

$$^{125}\text{I} = ^{125}\text{I} - (^{131}\text{I} \times 0.0518)$$

La determinación simultanea de la filtración glomerular y -- flujo plasmático renal permitió determinar la fracción de -- filtración de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$FF = \frac{FG}{FPR}$$

FF = fracción de filtración  
 FG = filtración glomerular  
 FPR = flujo plasmático renal

#### D) Análisis estadístico

Los resultados están expresados como media  $\pm$  error estándar. El análisis estadístico se llevó a cabo con la prueba T de - Student ya sea pareada o no pareada y los resultados fueron - considerados significativos cuando  $P < 0.05$

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO  
DE LOS PACIENTES CON CCC

PACIENTE	CARDIOPATIA	SEXO EDAD	HT %	TAM mm Hg	Cr mg/dl	PROTEINURIA g/día	HEMATURIA	BRP
A.R.	CIV + HP	F/21	77	80	0.7	neg.	+	
L.R.	CIV + HP	F/29	72	100	0.9	0.5	+++	
R.V.	CIV + EP + I.Ao.	M/30	54	70	0.9	++	+	GM + HM
R.A.	CIA + EP	M/29	50	102	1.2	7.2	-	GES y F
L.R.	CIA + CIV + EP + TGV	M/50	57	100	1.4	7.0	+	GM + HM
M.CH.	PCA + HP	M/42	65	103	2.2	6.0	-	GES y F
F.C.	CIA + S.I.	M/14	56	73	0.8	neg.	-	
F.R.	FalTot-4	M/16	77	62	0.8	0.5	+++	

HP = Hipertensión Pulmonar.

EP = Estenosis Pulmonar.

CIV = Comunicación Interventricular.

CIA = Comunicación Interauricular.

SI = Situs Inversus.

GM = Glomerulomegalia.

HM = Hiperplasia Mesangial.

GESyF = Glomerulosclerosis Segmentaria y Focal.

TABLA 2

## RESULTADOS

### A) Voluntarios normales

En la tabla 3 y figura 1 se encuentran los resultados obtenidos en los 7 voluntarios normales. Los valores basales de la filtración glomerular son el promedio de tres depuraciones - obtenidas antes de la IAP. Como puede apreciarse la FG basal fué de  $103 \pm 5$  ml/min aumentando a  $111 \pm 4$  ml/min a los 60 minutos después de la IAP y posteriormente siguió incrementándose a los 90, 120 y 150 minutos ( $118 \pm 8$ ,  $125 \pm 7$  y  $120 \pm 6$  mlg/min). A excepción de los 60 minutos todos estos valores fueron estadísticamente diferentes del valor control - ( $P < .05$ )

En 6 de estos sujetos se analizó simultáneamente la respuesta de la FG y el flujo plasmático renal (FPR). El incremento en el FPR siguió el mismo patrón que la FG a los 60, 90, 120 y 150 minutos después de la IAP ( $380 \pm 29$  ml/min Vs  $421 \pm 27$ ,  $430 \pm 30$ ,  $467 \pm 23$  y  $440 \pm 17$  ml/min respectivamente). El valor obtenido a los 120 minutos fué estadísticamente diferente del control ( $P < .05$ )

La determinación simultánea de la FG y FPR en estos 6 sujetos permitió evaluar la fracción de filtración (FF). La FF basal fué de  $.27 \pm .01$  y la IAP no modificó los valores basales ( $.27 \pm .01$ ,  $.28 \pm .01$ ,  $.27 \pm .01$  y  $.26 \pm .01$ ).

Tabla 3.- VOLUNTARIOS NORMALES (RESULTADOS)

FG basal	60 min	90 min	120 min	150 min
103 ± 5	111 ± 4	118 ± 8*	125 ± 7*	120 ± 6*
FPR				
380 ± 29	421 ± 27	430 ± 30	467 ± 23°	440 ± 17
FF				
.27 ± .01	.27 ± .01	.28 ± .01	.27 ± .01	.26 ± .01

\* P < .05 control Vs IAP



## B) PACIENTES CON CARDIOPATIA CONGENITA CIANOGENA

La tabla 4 muestra los valores de la filtración glomerular-- de los 8 pacientes con CCC. La FG basal fué de  $51 \pm 8$  ml/min. No se experimentaron cambios después de la IAP ( $55 \pm 9$ , --  $52 \pm 9$ ,  $57 \pm 11$  y  $51 \pm 11$  ml/min). Como puede observarse en la figura 2 en los pacientes con CCC la FG es significativamente menor que en los controles.

Tampoco se observaron cambios en el flujo plasmático renal - después de la IAP (  $123 \pm 25$  ml/min Vs  $131 \pm 31$ ,  $131 \pm 29$ , -  $124 \pm 34$  y  $107 \pm 33$  ml/min  $P > .05$ ) y al igual que la FG -- los valores obtenidos fueron significativamente más bajos - que en el grupo de normales (figura 3)

Los valores de la fracción de filtración fueron significativamente mayores en el grupo de congénitos en todos los períodos. Después de la IAP se produjo un aumento estadísticamente significativo a los 90 minutos ( $.41 \pm .03$  Vs  $.43 \pm .03$ .--  $.43 \pm .04$ ,  $.46 \pm .04$  y  $.48 \pm .06$   $P < .05$ ) (figura 4)

La actividad plasmática de renina (APR) estuvo aumentada en 6 pacientes oscilando los valores entre 5 y 14.5 ng/ml/hora con un promedio de  $6.6 \pm 3.4$  ng/ml/h. La actividad plasmática de renina en sujetos normales en nuestro laboratorio - es de  $<$  de 4 ng/ml/hora.

Tabla 4.- PACIENTES CON CCC (RESULTADOS)

BASAL	60 min	90 min	120 min	150 min
FG				
51 ± 8	55 ± 9*	52 ± 9*	57 ± 11*	51 ± 11*
FPR				
123 ± 25	131 ± 31*	131 ± 29*	124 ± 34*	107 ± 33*
FF				
.41 ± .03	.43 ± .03*	.43 ± .04*	.46 ± .04*	.48 ± .06*

\* P < .05 nls Vs CCC

### SUJETOS NORMALES

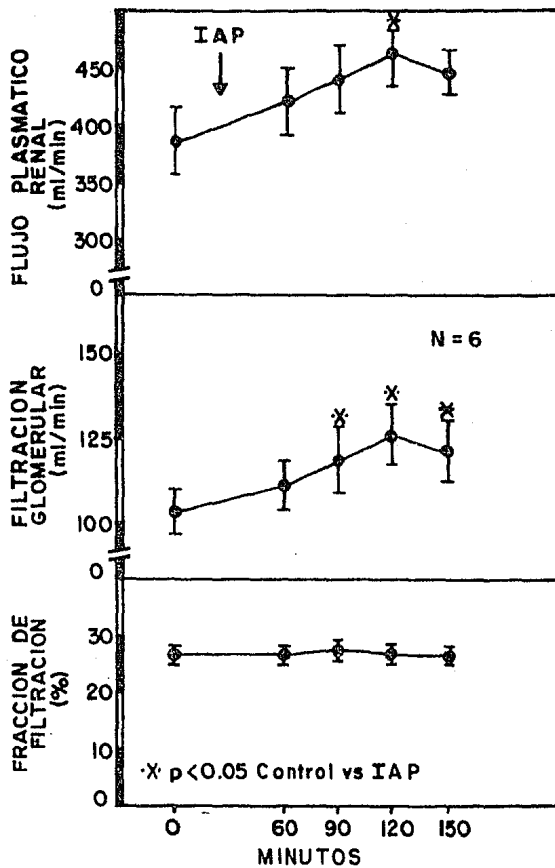


FIG. 1

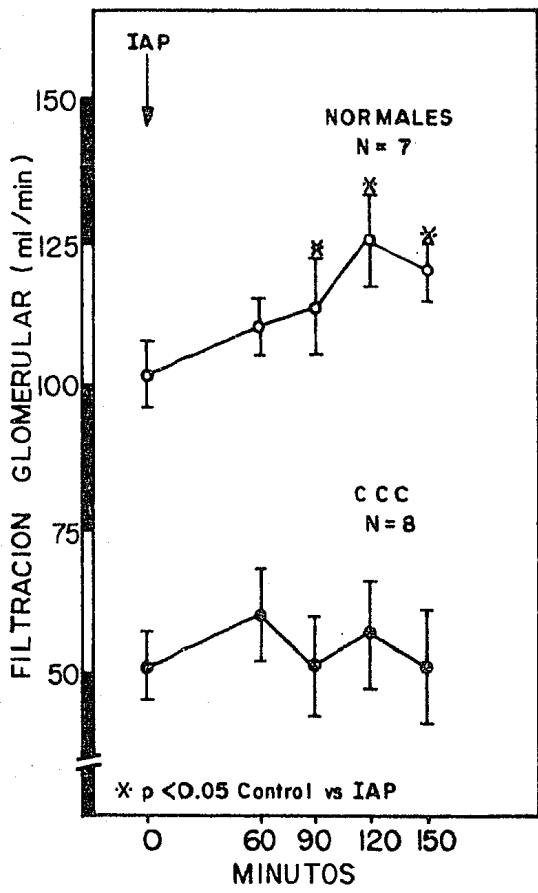


FIG. 2

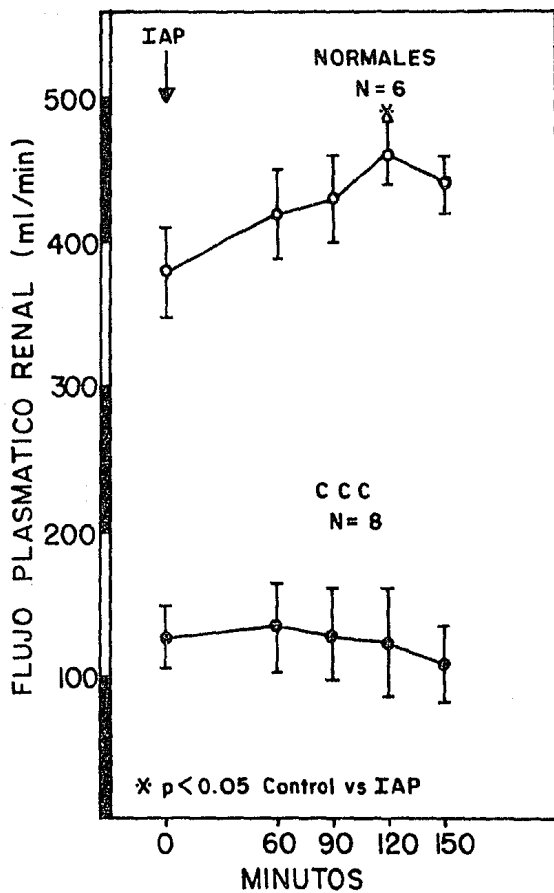


FIG. 3

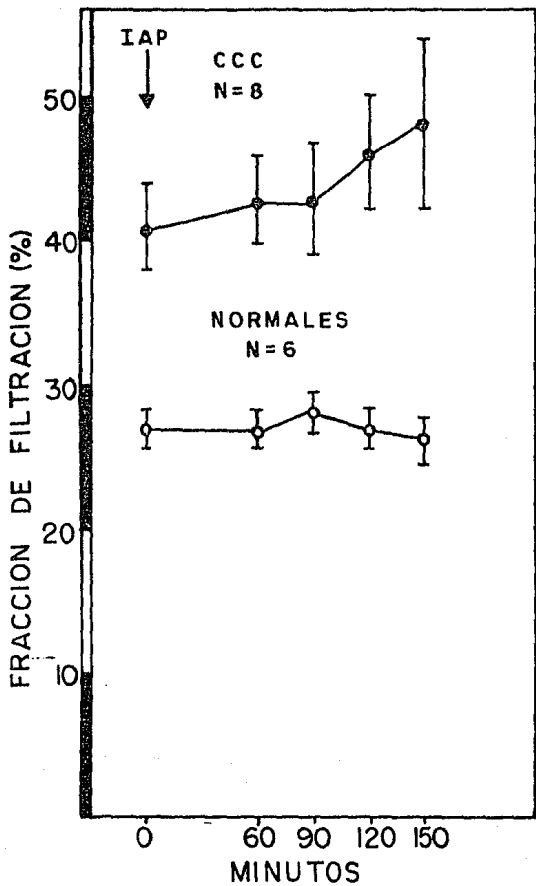
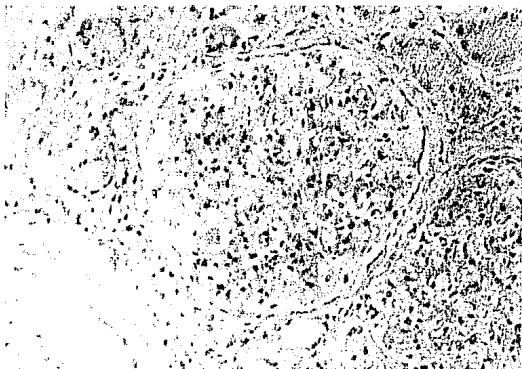


FIG. 4



#### ESTUDIO HISTOLOGICO.

En cuatro pacientes se realizó biopsia renal y los resultados se describen a continuación:

B-367-84.

Se observaron 22 glomérulos, cinco con esclerosis global y cinco con esclerosis segmentaria, en los restantes había aumento de la matriz y proliferación de células mesangiales (+ a ++) con distribución difusa.

En el intersticio había fibrosis y atrofia tubular (+ a ++) focales.

Las arterias y arteriolas tenían hiperplasia de la media y fibrosis de la íntima (+). H. y E. (X 140).

La biopsia no se estudió con inmunofluorescencia.



B-1232

En los 22 glomérulos estudiados había aumento de la matriz mesangial y proliferación de células mesangiales (+) difusa y generalizada. El aparato yuxtaglomerular era aparente en pocos glomérulos. En el intersticio había fibrosis (+) y atrofia tubular (+). Los vasos sanguíneos no tenían alteraciones. H y Y (X 149). En la inmunofluorescencia no se estudiaron glomérulos.

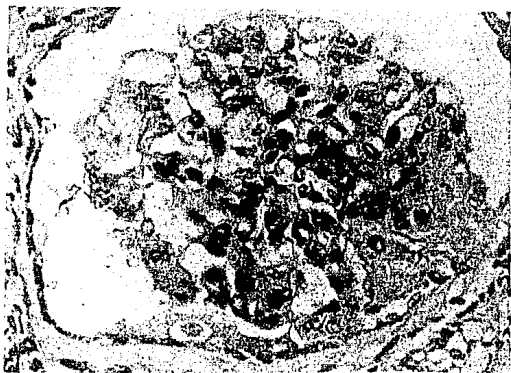




B-163-84.

Se estudiaron 11 glomérulos, uno con esclerosis global y los demás con aumento de matriz y proliferación de células mesangiales con distribución difusa y generalizada. El aparato yuxtaglomerular era aparente en escasos glomérulos. Los túbulos estaban revestidos por células de citoplasma granular y eosinófilo. El insterticio no tenfa alteraciones y las arterias y arteriolas hiperplasia leve de la capa media. H. y E. (X234).

En la inmunofluorescencia se estudiaron 2 glomérulos, negativos para IgG, IgA, IgM, C1q, C3 y C4.



B-14166

De los 8 glomérulos observados dos tenían esclerosis segmentaria y los restantes aumento de la matriz mesangial (+) y proliferación de células mesangiales (+) difusa y generalizada. En el intersticio había fibrosis (+) y atrofia tubular (+), infiltrado focal de linfocitos. Las arterias y arteriolas tenían hiperplasia de la capa media H. y E. (X234).

En la inmunofluorescencia se estudiaron 4 glomérulos positivos para IgM con depósitos granulares periféricos (++ a +++), C3 y fibrina con depósitos granulares en capilares periféricos y mesangio (++) a (+++) La IgG, IgA, C1q y C4 fueron negativos.

## DISCUSION

La relación entre cardiopatía congénita cianógena (CCC) y nefropatía ha sido bien establecida desde 1953 cuando Meesen y Litton (2) hicieron una descripción de las alteraciones morfológicas glomerulares encontradas en 28 pacientes con malformaciones cardíacas congénitas cianógenas.

En el estudio de Meesen Litton y otros posteriores (14,15, 16) se han descrito cambios en la estructura renal, que se caracterizan por aumento del tamaño de los glomérulos con asas capilares congestivas y dilatadas, hiperplasia mesangial con depósitos granulares, dilatación de las arteriolas aferentes y esclerosis focal y segmentaria. Cabe señalar que no todas estas lesiones están siempre presentes en los pacientes con CCC y que su frecuencia y patogénesis permanecen aún desconocida.

Los hallazgos histológicos en los pacientes de nuestro estudio, en quienes se practicó biopsia renal, están de acuerdo con esto. Así, dos pacientes tenían una combinación de glomerulomegalia (GM) con hiperplasia mesangial (HM) y los otros dos glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFYS).

En cuanto al agrandamiento glomerular Meesen y Litton postularon que este era a consecuencia de la hipoxia crónica, con incremento en el CO<sub>2</sub>, lo cual induciría dilatación de los vasos aferentes y ectasia de las asas capilares lo que a

su vez provocaría la glomerulomegalia. Posteriormente Marinozzi (17) confirmó que el aumento en el tamaño glomerular era aparentemente proporcional a la edad del paciente y a la intensidad de la cianosis, esta última determinada por el grado de policitemia, de tal manera que atribuyó estos cambios a policitemia y no a hipoxia y pensaba que el efecto general de la policitemia era un incremento en la superficie de filtración ya que existía un aumento en el número de asas capilares mientras que el calibre de dichas asas, con raras excepciones, era normal. Esta observación debe tomarse con reserva pues durante el proceso de fijación del material de biopsia se altera el calibre de las asas capilares a menos que se efectue perfusión-fijación del riñon en vivo, como se hace en modelos experimentales en animales (18,19).

Más recientemente Spear (20) estudió 17 casos de autopsia de CCC y un caso de hipertensión pulmonar primaria confirmando el agrandamiento glomerular y llamó la atención sobre la presencia de algunos de estos cambios en hipertensión pulmonar primaria en ausencia de cianosis y policitemia. Al respecto cabe señalar que nosotros tampoco encontramos correlación entre el grado de hipoxia o de policitemia y la gravedad de las lesiones histológicas, ni entre el tiempo de evolución de la cardiopatía y la severidad del daño histológico ya que dos de nuestros pacientes a pesar de encontrarse en la cuarta década de la vida únicamente presentaban GM e HM y no GEFyS como era de esperarse en base a los reportes previos.

Otra posibilidad para explicar el aumento de tamaño glomerular es hipertensión intraglomerular como lo sugiere la dilatación arteriolar y la similitud de estos hallazgos con los que se observan en distintos modelos de hipertensión experimental. De esta manera Dworkin y colaboradores (21) en un modelo de hipertensión experimental en ratas unifrectomizadas y administración de Desoxicorticosterona y dieta alta en sal demostraron que en estas condiciones se produce aumento en el tamaño glomerular, dilatación de asas capilares, expansión de matriz e hiper celularidad mesangial y áreas de esclerosis glomerular asociado a incremento en el flujo plasmático y presión en el capilar glomerular por lo que sugirieron que estas alteraciones hemodinámicas desempeñarían un papel patogénico en el desarrollo del daño glomerular. Por otro lado Olivetti (22) realizó estudios de morfometría glomerular en ratas en las que produjo hipertensión aguda por administración de angiotensina II (AII) y confirmó la dilatación importante de asas capilares observada en trabajos previos atribuyendo esta dilatación de asas a aumento de la resistencia arteriolar eferente por acción de la AII lo que a su vez condicionaría aumento de presión en el capilar glomerular y disminución del flujo plasmático glomerular.

Cabe mencionar que en modelos experimentales donde se produce aumento de presión en el capilar glomerular, como en el modelo de hipertensión sistémica aguda por administración de AII y en el de hipertensión sistémica secundaria a la administración de Desoxicorticosterona-sal, se ha demostrado los efectos de la hipertensión sobre el mesangio ya que al

aumento de presión en el capilar glomerular se asocia una expansión de la matriz mesangial. Dicha alteración mesangial se ha atribuido a la presencia de un mayor gradiente de presión entre la luz del capilar y el complejo endotelio-mesangio lo que provocaría un incremento en el paso transciliar y acumulación de proteínas en el mesangio (21,22). Estas observaciones sugieren que el aumento de presión en el capilar glomerular, al condicionar un estado de hiperfiltración, podría constituirse en un mecanismo general para la eventual destrucción glomerular en una variedad de enfermedades renales.

Recientemente Bosch y colaboradores (12) demostraron que es posible determinar indirectamente si existe hiperfiltración glomerular midiendo la respuesta renal a la ingesta aguda de proteínas (IAP), la cual produce un incremento significativo de la FG. Este incremento de la  $F_G$  representa una medida de la reserva funcional renal; de acuerdo con esto la falta de respuesta renal a la IAP puede ser interpretada como compatible con un estado de hiperfiltración en el cual las nefronas se encuentran filtrando en mayor proporción que lo normal, lo cual implicaría necesariamente un aumento de presión y flujo glomerular.

Los resultados obtenidos en nuestros voluntarios normales están de acuerdo con estos estudios ya que la ingesta aguda de proteínas produjo un incremento en la FG y en el FPR. Los cambios en la FG y el FPR fueron similares de tal forma-

que la fracción de filtración (FF) permaneció constante. Estas observaciones demuestran que la ingestión de proteínas induce vasodilatación renal, sin embargo, el mecanismo por el cual se produce esta vasodilatación es aún desconocido habiéndose sugerido la existencia de diversos mediadores entre la ingestión de proteínas y la respuesta renal (23,24,25). En nuestros pacientes con CCC encontramos disminución importante de la FG y del FPR con elevación significativa de la FF, resultados que están de acuerdo con lo reportado previamente (26), y no se observó ninguna respuesta hemodinámica a la ingesta de proteínas. Esto es compatible con varias posibilidades, una de ellas es que exista disminución de masa renal como lo indica la disminución de la filtración glomerular total y del FPR y la presencia de esclerosis global focal en dos de las biopsias realizadas. En estas condiciones las nefronas remanentes, disminuidas en número, se encuentran en un estado de hiperfiltración como ocurre cuando disminuye la masa renal en insuficiencia renal crónica, o en modelos experimentales en ratas en las que la reducción del 80-90% de la masa renal e ingestión alta en proteínas produce un aumento marcado de la filtración y de la presión en el capilar glomerular que se asocia a ruptura de los capilares y esclerosis segmentaria del ovillo glomerular (10). En nuestros pacientes la disminución de la masa renal estimada como filtración glomerular es tan solo del 50% y los pacientes no recibían una dieta alta en proteínas de tal forma que parece poco probable que la falta de respuesta obedezca únicamente a hiperfiltración.

Otra posibilidad a considerar es la de que esta falta de respuesta renal a las proteínas sea secundaria a aumento en la resistencia eferente como lo sugiere el incremento de la FF-en presencia de FPR disminuido. Este incremento de la resistencia eferente podría estar dado por la alta viscosidad -- sanguínea a consecuencia del elevado hematócrito y/o ser -- secundario a un estado de bajo gasto cardiaco en el cual -- existe redistribución sanguínea sistémica e intrarenal, liberación de sustancias vasoactivas adrenérgicas, estimulación del sistema renina-angiotensina con activación de angiotensina II (27,28,29,30) la cual actúa preferentemente sobre arteriola eferente como ha sido demostrado por Navar y Levens - (31,32), todo lo cual reduce el FPR y la FG. En apoyo a esta posibilidad está el hecho de que la actividad plasmática de renina se encontró elevada en siete de nuestros pacientes, - sin embargo durante el período de estudio ninguno de ellos - presentó evidencias clínicas de falla cardiaca importante.

El presente estudio no nos permite diferenciar, en estos pacientes con CCC si el principal mecanismo responsable del - aumento de presión en el capilar glomerular y consecuentemente del estado de hiperfiltración es la disminución de la masa renal o el aumento de la resistencia eferente pero es probable que ambas condiciones coexistan en un mismo paciente. Sin embargo, cualquiera de las dos condiciones al provocar - hipertensión intraglomerular contribuirían al desarrollo de la lesión parenquimatosa al producir ruptura de la pared capilar, paso incrementado de proteínas hacia el mesangio con -



expansión de la matriz y eventualmente esclerosis glomerular focal y segmentaria.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Brinsfield D & Plauth W: Clinical recognition and medical management of congenital heart disease. En: Hurst J W: The Heart. 4th Ed. McGraw Hill, USA, 1978.
- 2.- Cardiopatías congénitas. En Guadalajara J: Cardiología. 3a ed. Méndez Cervantes, Mex, 1984.
- 3.- Zamora C, Espino Vela J, Padilla S, Hinojosa H, De la Garza M, : Frecuencia estadística de las cardiopatías congénitas. Estudio de 25 años en el Instituto Nacional de Cardiología. Arch Inst Cardiol Méx, 41:373, 1972.
- 4.- Cardiopatías congénitas. Panorámica. En: Chávez Rivera I: Cardioneumología Fisiopatológica y Clínica. 1a ed. UNAM, Méx, 1973.
- 5.- Harrison T, Wintrobe N, Kahler R & Braunwald E. Cyanosis, hypoxia, and polycythemia en: Harrison's principles of Internal Medicine. 6th ed. McGraw Hill, USA, 1971.
- 6.- Imai M: Pathological morphology of Morbus Caeruleus. Tokyo Woman's Med Coll J 30:149, 1960.
- 7.- Meesen H & Litton H: Morphology of the Kidney in morbus Caeruleus. Arch Path 56:480, 1953.
- 8.- Scott H & Elliot S: Renal hemodynamics in congenital cyanotic heart disease. Bull Johns Hopkins Hosp 86:58 1949.
- 9.- Smith H: Lectures on the kidney. University of Kansas, USA, 1943.

- 10.- Hostetter T & Brenner B: Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. Am J Physiol. 241: 85, 1981
- 11.- Cermeño J, Callejas M, Gonzalez F, Tapia E, Franco M, Barrios M, Herrera Acosta J: Estudio morfométrico de las alteraciones glomerulares en hipertensión renovascular en ratas. Resúmenes de la XXXIII del IMIN, Acapulco, Mex 1984.
- 12.- Bosch J: Renal functional reserve in humans. Am J Med 75: 943, 1983
- 13.- Moscoso J. Respuesta hemodinámica renal a una carga aguda de proteínas en hipertensión arterial esencial. Tesis UNAM, Mex 1984.
- 14.- Spear G: Glomerular alterations in cyanotic congenital heart disease. Bull Johns Hopkins Hosp 106:347, 1960.
- 15.- Bawer W & Roseberg B: A quantitative study of glomerular enlargement in children with tetralogy of fallot. Am J Path 37: 695, 1960.
- 16.- Spear G: Implications of the glomerular lesions of cyanotic congenital heart disease. J Chron Dis 19: 1083, 1966.
- 17.- Marinozzi V: Aspetti morfologici del rene nelle cardiopatie congenite cianotizzanti. Policlinico Sez Med 66: 48, 1959.

- 18.- Andrews P & Cossef K: A technique to reduce fixation - artifacts to kidney proximal tubules. *Kidney int.* 25: - 964, 1984.
- 19.- Wilson S & Heptinstall R: Effects of acute, angioten - sion on intrarenal arterioles in the rat. *Kidney Int.* - 25: 492, 1984.
- 20.- Spear G: The glomerulus in cyanotic congenital heart - disease and primary pulmonary hypertension. *Nephron* - 1:238, 1964.
- 21.- Dworkin L, Hostetter T, Rennke H & Brenner B: Hemodi - namic basis for glomerular injury in rats with deso - xicorticosterone - salt hypertension. *J Clin Invest* - 73: 1448, 1984.
- 22.- Olivetti G, Giacomelli F & Niener J: Morphometry of - superficial glomeruli in acute hypertension in the rat. *Kidney Int.* 27: 31, 1985.
- 23.- Dworkin L, Ichikawa I & Brenner B: Hormonal modula - tion of glomerular function. *Am J Physiol* 244:F95, - 1983.
- 24.- Farah A: Glucagon and the circulation. *Pharma Rev* 35:- 181, 1983.
- 25.- Meyer T: Preservation of renal structure and function - by long term protein restriction in rats with reduced - nephron mass *Abst Am Society Nephro*: 125, 1982.

- 26.- Gruskin A: The kidney in congenital heart disease, an overview. *Advances Pediatrics* 44: 133, 1977.
- 27.- Rudnick M, Bastl C, Elfinbein I & Narins R: The differential diagnosis of acute renal failure. En: Brenner and Lazarus: *Acute renal failure*. 1th ed. Saunders, - USA, 1983.
- 28.- Cannon P & Martinez Maldonado M: The patogenesis of cardiac edema. *Seminars in nephrology* 3: 211, 1983.
- 29.- Sparks M & Kopald H. Intrarenal distribution of blood with chronic congestive heart failure. *Am J Physiol* - 223: 840, 1972.
- 30.- Kilcoyne M, Schmidt D & Cannon P: Intrarenal blood flow in congestive heart failure. *Circulation* 47: 786 1973.
- 31.- Naval L & Rosivall L: Contribution of the renin angiotensin system to the control of intrarenal hemodynamics *Kidney Int* 25: 857, 1984.
- 32.- Levens N, Peach M & Carey R: Role of the intrarenal renin angiotensin system in the control of renal function. *Cir Res* 48: 157, 1981.