

Teoría de la hiperfiltración. ¿Realmente tiene traducción clínica?

R. Matesanz y A. González

Servicio de Nefrología. Centro Ramón y Cajal. Madrid.

Si hubiera que buscar la idea que más ha hecho modificar los conceptos del pensamiento nefrológico en los últimos años, ésta sería, sin duda, la tan brillante como repetidamente defendida por Brenner teoría de la hiperfiltración¹⁻⁹. Independientemente de su valor intrínseco, una buena parte de su poder de convocatoria radica en el hecho de ser fácilmente inteligible, en franco contraste con el confusionismo inmunológico¹⁰ que viene impregnando buena parte de la nefrología y acumulando multitud de datos experimentales que, desgraciadamente, por ahora han tenido una menor repercusión de la deseada en la realidad cotidiana. Como la mayoría de las grandes teorías, su exposición es muy simple: toda reducción de masa renal, de la causa que fuere, conlleva una hipertrofia compensadora estructural y funcional del tejido renal ileso y, por tanto, una repartición del mismo trabajo entre una cantidad menor de unidades funcionales, que se traduce en un aumento del filtrado glomerular por nefrona intacta de magnitud directamente proporcional a la cantidad del tejido destruido. Considerada clásicamente como beneficiosa, por minimizar la reducción del filtrado glomerular que se produciría, por ejemplo, tras extirpar un riñón, esta hiperfiltración por nefrona, o bien alguno de sus determinantes, puede inducir una pérdida de la selectividad de carga y tamaño de la membrana basal que permita el paso de proteínas a su través y una «sobrecarga» del mesangio, con posterior esclerosis glomerular y pérdida adicional de nefronas que cerraría un círculo vicioso tendente a la destrucción progresiva e inexorable del parénquima renal, aunque la causa primitiva que inició el proceso haya desaparecido.

La idea de establecer un cierto paralelismo entre lo que le ocurre al riñón insuficiente y las situaciones de fallo de otros órganos, como el corazón, en los que el reposo o la disminución relativa de la actividad habitual constituyen un principio terapéutico perfectamente establecido, no es, desde luego, nueva, y ya Addis, en los años cuarenta¹¹, abogaba por

la restricción proteica en la insuficiencia renal como método terapéutico de dar descanso al riñón enfermo. El mérito de Brenner y su grupo radica en repescar y desarrollar este concepto, dándole un refrendo experimental que, por otra parte, tampoco es original: hace más de cincuenta años, Chanutin¹² describía un modelo experimental en ratas con el que, «reduciendo la masa renal al mínimo compatible con la vida, se ha conseguido... el desarrollo progresivo de poliuria, albuminuria, retención de nitrógeno, hipertrofia renal, hipertensión e hipertrofia cardíaca». Desde entonces se ha conseguido repetidamente la reproducción en ratas de un síndrome de proteinuria, esclerosis glomerular e insuficiencia renal progresiva^{13, 14}. Morfológicamente se traduce por aumento del tamaño glomerular, vacuolización epitelial, fusión pedicular, expansión de la matriz mesangial, hialinización y por fin esclerosis, tanto más rápida e intensa cuanto mayor sea la masa renal eliminada^{2, 6, 13, 15}. Funcionalmente se produce un incremento del filtrado glomerular por nefrona aislada^{1, 2, 15, 16}, también proporcional a la pérdida de parénquima funcionante^{2, 16}, registrándose una proteinuria^{6, 12, 13} atribuida a la pérdida de permeabilidad selectiva de la membrana glomerular. Lo que es más importante, estas alteraciones funcionales y morfológicas pueden prevenirse mediante la restricción proteica^{2, 18-20} o la administración de heparina^{14, 21}. Una objeción teórica importante que se plantea a todo este entramado experimental radica en el hecho de que la rata alimentada normalmente desarrolla de forma espontánea con la edad lesiones de glomerulosclerosis con proteinuria, sobre todo en animales machos²²⁻²⁴, que, sin embargo, pueden prevenirse restringiendo las proteínas de la dieta²⁵.

No obstante, y pese a todo el respaldo teórico que pudiera acumular, el momento crucial para cualquier teoría se produce al intentar comprobar su aplicación práctica. ¿Realmente la hiperfiltración explica situaciones de daño renal en la clínica humana hasta ahora no bien aclaradas? Y si es así, ¿en cuántos de los procesos para los que se ha invocado se ha acumulado experiencia suficiente como para afirmar la existencia de una relación causa-efecto y actuar en consecuencia desde el punto de vista terapéutico?

Puede considerarse establecida en la especie humana la existencia del síndrome clínico-patológico caracterizado por proteinuria, glomerulosclerosis fo-

Correspondencia: Dr. Rafael Matesanz.
Servicio de Nefrología.
Centro Ramón y Cajal.
Carretera de Colmenar, km. 9,100.
28034 Madrid

cal a insuficiencia renal progresiva en las situaciones de déficit congénito de nefronas: la oligomeganefronía o hipoplasia bilateral oligomeganefrónica²⁶⁻³⁰ y en determinados casos de agenesia renal unilateral³⁰⁻³³; mientras que la primera representa un verdadero experimento viviente en favor de la teoría de la hiperfiltración, su relativa rareza la relega a un segundo plano en cuanto a trascendencia, frente a la importancia numérica que puede tener una situación como la agenesia renal, cuya incidencia estimada en la población general, según datos de autopsia, oscila entre 1:552³⁴ y 1:1.286³⁵, pudiéndose considerar la cifra intermedia de 1:1.000 personas^{32, 36} como bastante aproximada a la realidad, con un predominio en el sexo masculino³⁶. El toque de atención sobre la asociación entre glomerulosclerosis focal y segmentaria y la agenesia renal se produjo en 1982, cuando Kiprov³¹ publicó ocho casos bien documentados, demostrando que la posibilidad estadística de asociación casual era muy remota, en franco contraste con la ausencia de hallazgos patológicos en otros 10 pacientes uninefrectomizados por diversas causas en la edad adulta y fallecidos por causas extrarrenales de ocho a cuarenta y seis años después. Se sabía que la incidencia de insuficiencia renal es muy elevada en sujetos con agenesia unilateral, alcanzando hasta un 15,5 % en una serie de 232 casos publicada en 1960³⁷, con diagnósticos bastante discutibles a la luz de los conocimientos actuales, y aunque la presencia de malformaciones nefrourológicas múltiples constituye un hecho muy frecuente en este grupo de población^{37, 38}, lo cierto es que cualquier revisión bibliográfica antigua pone de manifiesto la existencia de numerosos casos de síndromes nefróticos e insuficiencias renales mal explicadas, que muy probablemente son ejemplos de este tipo de patología³⁸. Hoy se puede afirmar la existencia de una hiperfiltración en las personas con agenesia unilateral³⁹ y de lesiones de esclerosis focal con proteinuria y evolución a la insuficiencia renal en una cierta proporción de ellas³⁰⁻³³, superior a la esperable por mero azar³¹, sin que haya sido posible hasta ahora determinar qué diferencia a los que desarrollan este síndrome de los que no lo hacen.

La nefrectomía representa una situación parecida a la agenesia, pero con importantes matices que hacen diferente el curso de los acontecimientos posteriores, con un factor pronóstico potencialmente importante: la edad en que se realiza la nefrectomía. Si ésta se realiza en los primeros años de la vida se produce una hipertrofia estructural que continúa observándose al menos tres años después, que alcanza hasta un 65 % del tamaño basal, es más acentuada cuando se efectúa antes de los tres años de vida, y como se mantiene la relación superficie renal/filtrado glomerular se induce que da lugar a un modelo de hiperfiltración⁴⁰ probablemente distinto al de la agenesia, en-

tre otras razones por estar definitivamente fijado el número definitivo de glomérulos en la especie humana ya en el momento del nacimiento⁴¹.

En la hipertrofia compensadora posnefrectomía intervienen una serie de hormonas como la HGH y los andrógenos⁵, así como unos «factores renotróficos» todavía mal definidos^{5, 16}; ello significa que las implicaciones de quedarse con un 50 % de la masa renal son distintas en la infancia, cuando el organismo se encuentra en período de crecimiento; en la adolescencia, con su característico estallido hormonal, y en la edad adulta, cuando el crecimiento se ha detenido y la hipertrofia compensadora también va a ser menor^{31, 42, 43}; existe, no obstante, al menos un grupo⁴⁴ que, basándose en una muestra pequeña de casos, y pese a constatar un 11 % de proteinuria, hipertensión y descenso significativo del filtrado glomerular, aboga por un menor riesgo de la nefrectomía en la infancia, en contra de la opinión generalizada. Un factor adicional a tener muy en cuenta tanto en las agenesias como en las nefrectomías de riñones con anomalías congénitas, dada la frecuencia con que éstas son múltiples^{37, 38}, es la posibilidad de que el riñón restante sea displásico⁴³ y se parta, por tanto, de un número de nefronas funcionantes muy inferior al 50 % teórico. Los factores hormonales, junto con una ingesta proteica habitualmente mayor, probablemente expliquen la mayor incidencia del «síndrome de hiperfiltración» en el sexo masculino, tanto a nivel experimental como clínico^{23, 24, 31, 33, 42, 43, 45}.

De todas las implicaciones potenciales de esta teoría la que más polémica ha suscitado por sus enormes repercusiones es la posibilidad de que la pérdida de un riñón por causa accidental, terapéutica o como donación para un trasplante, pueda desembocar, a través de una hiperfiltración continuada, en un síndrome progresivo de proteinuria, glomerulosclerosis, hipertensión e insuficiencia renal similar al descrito en el animal de experimentación. Cualquier intento de demostrar que la nefrectomía conlleva un riesgo elevado tendría que comenzar por desterrar el sentimiento generalizado de relativa inocuidad que desde el siglo pasado⁴⁶ invade con respecto a esta técnica tanto a los médicos como a la población general, incluyendo un sector tan poco influenciado por sentimentalismos como las compañías de seguros norteamericanas⁴⁷. Las implicaciones a corto y medio plazo de la nefrectomía, desde el punto de vista morfológico⁴⁵ y funcional^{16, 39, 40, 47, 49}, han sido estudiadas repetidamente desde hace muchos años y bajo multitud de perspectivas. En líneas generales, entre la primera y la tercera semanas se ha registrado ya un aumento importante del filtrado glomerular en el riñón restante, independiente del sexo, edad y filtrado previos⁵⁰, con un discreto ascenso de la creatinina, que desciende después a valores cercanos a los

basales^{49, 52} si no hay complicaciones. Con posterioridad, y a lo largo de varios años, se produce un incremento del filtrado más modesto, inversamente relacionado con la edad, tiempo transcurrido desde la nefrectomía y aclaramiento anterior a la misma⁵⁰. Con todo, no se llegan a alcanzar los niveles previos de la función renal, dependiendo del procedimiento empleado en la medición, pudiéndose hablar de una disminución de la «reserva renal» demostrable con pruebas de sobrecarga⁵³⁻⁵⁶.

En el tema de las nefrectomías en la edad adulta hay que distinguir aún otras dos situaciones que no son plenamente equiparables: la donación de un riñón para trasplante y la extirpación por un proceso limitado a un solo riñón (en presencia, por supuesto, del contralateral sano). La población de donantes es un grupo distinto a la población general, al estar seleccionado en dos sentidos: la mayor incidencia de hipertensión y nefropatías de diversos tipos entre los familiares de insuficientes renales^{57, 58} y el hecho de estar constatemente «sanos» en el momento de la donación (los donantes retribuidos no emparentados⁵⁷ aceptados por la legislación de otros países sólo tendrían este segundo condicionante, al menos teóricamente).

Comenzando por las nefrectomías realizadas como consecuencia de procesos unilaterales no hipertensivos, el debate quedó abierto con el trabajo de Zucchelli en 1983⁴², que encontró proteinuria en siete de 24 monorrenos, aparecida como media, doce años después de la nefrectomía, sin que existiera hipertensión ni otra causa conocida que desencadenara el proceso, pese a que se investigaron circunstancias más o menos vagamente involucradas estadísticamente con la aparición de proteinuria, como el consumo de tabaco⁵⁹. Cuatro de estos enfermos fueron biopsiados, encontrándose una hialinosis segmentaria y focal, permaneciendo todos ellos con una función renal conservada, pero con proteinuria persistente a los siete años de la detección de la misma. Estos datos han sido corroborados con distintos matices por varios grupos de nuestro país, tanto desde el punto de vista morfológico³³ como clínico^{60, 61}; de ellos parece deducirse que, en general, la uninefrectomía «per se» no deteriora la función renal a largo plazo si no hay factores añadidos, aunque sí se asocia con el riesgo de desarrollar proteinuria leve e hipertensión con una frecuencia superior a la de la población general.

En los últimos tres años se ha acumulado una notable cantidad de literatura acerca de los riesgos, ventajas e inconvenientes de todo tipo respecto a la donación de un riñón de vivo a insuficientes renales^{51, 52, 62-72}. Dejando aparte el riesgo a corto y medio plazo, no muy bien conocido, pero aparentemente pequeño^{64, 71}, y la repercusión psicológica de la donación⁷², el problema se centra en saber a

largo plazo qué porcentaje de donantes hace proteinuria, hipertensión y descenso de la función renal, y en qué cuantía y hasta qué punto pueden atribuirse los hallazgos a hiperfiltración o a otras circunstancias asociadas. En la tabla I se intenta resumir el estado actual de datos publicados sobre el tema. Como puede apreciarse, en la mayoría de las series estudiadas a largo plazo hay un porcentaje muy apreciable de donantes con proteinuria e hipertensión, pero con escasas repercusiones sobre la función renal, ya que si bien los estudios coinciden en unos valores medios de filtrado glomerular entre un 68 y un 85 % de los basales^{51, 62, 63, 65}, los casos de deterioro significativo son muy escasos y casi siempre se trata de procesos asociados. Dos donantes requirieron diálisis por síndrome hemolítico-urémico⁶⁴ y glomerulonefritis membrano-proliferativa⁷⁰; en otro se produjo una «glomerulonefritis de novo»⁶² y tan sólo una donante no biopsiada desarrolló un síndrome nefrótico con insuficiencia renal de patogenia incierta⁷⁰. Sin embargo, un 25 % de los donantes de Sa Kellariou⁶⁷ tenían una creatinina sérica mayor de 1,4 mg/dl., y tres de Weiland hicieron elevaciones de «alrededor de 2 mg/dl.»⁶⁴, con incrementos similares en algún caso de casi todas las series cuando se analizan a fondo los datos presentados. Por otra parte, la interpretación de porcentajes de proteinuria choca frontalmente con algo tan aparentemente simple como la definición de proteinuria patológica, que, según los distintos autores, se fija en 500 mg/24 h.^{65, 68}, 250 mg/24 h.⁶³, 200 mg/24 h.⁶², 150 mg/24 h.^{61, 70, 73, 74}, 150 mg/24 h. para los hombres y 93 mg/24 h. para las mujeres^{52, 69}, métodos cualitativos⁶⁷, o simplemente no se considera oportuno definirla⁶⁶. Se comprende que en un asunto en que se están tratando alteraciones tan sutiles las modificaciones del dintel de la normalidad van a alterar en gran manera los porcentajes de proteinuria, lo que tan sólo contribuye a dificultar la valoración de la magnitud del problema.

Otro tanto puede decirse de la incidencia de hipertensión arterial entre los donantes. Si los datos se expresan como porcentajes de hipertensos respecto al total de donantes es preciso compararlos con la incidencia en la población general, a ser posible de la zona donde se realizó el estudio, agrupados por edad y sexo⁷⁵, cosa que no siempre es factible dada la escasez de la muestra. Parece detectarse una incidencia aumentada de hipertensión en varones de más de cincuenta años^{52, 65, 69, 70}, con tendencia a aumentar a medida que transcurren los años desde la nefrectomía^{63, 66}. Otros autores refieren un incremento progresivo de las cifras medias de presión arterial^{52, 65}, lo que probablemente resulta más correcto e ilustrativo, dada la imposibilidad de establecer un límite claro entre normo e hipertensión⁷⁶. Particular interés tiene la observación del grupo de la

Clínica Mayo ^{52, 69, 71} de que los hipertensos detectados durante el seguimiento tenían unas cifras tensionales significativamente superiores al resto ya en el momento de la donación, lo que aconsejaría ser más estrictos en los criterios de donación con respecto a las cifras de presión arterial. No se ha demostrado en estos estudios una relación clara entre hipertensión y deterioro de la función renal, que sí está probada en la población general ⁷⁷, aunque es posible que un mayor tamaño de la muestra y un más prolongado período de seguimiento pudieran ponerlo de manifiesto. La demostración de esta relación sería de gran importancia, tanto teórica como práctica, a la vista de los múltiples estudios que sugieren que en determinadas situaciones la hipertensión podría causar directamente el daño glomerular a través de un incremento de la presión transcápilar, del flujo glomerular y del filtrado por nefrona aislada, debido a la incapacidad de contracción adecuada de las arteriolas ⁷⁸⁻⁸¹.

Si la edad es importante a la hora de valorar la incidencia y el grado de hipertensión en relación con la población general, no lo es menos en cuanto al estudio histológico de lo que ocurre en el riñón ⁸². La especie humana desarrolla un cierto grado de esclerosis glomerular con la edad, que si bien se calcu-

la en tan sólo un 0,1-10 % entre los treinta y los cuarenta años, va aumentando hasta un 30 % entre los setenta y ochenta años ^{83, 84}, sin que exista correlación entre el grado de esclerosis y las lesiones vasculares ⁸⁵. También en la vejez el grado de hialinización parece superior en el sexo masculino ⁸⁵. Sería muy interesante demostrar una correlación entre el grado de esclerosis y el consumo de proteínas a lo largo de la vida, pero por el momento no pasa de ser una posibilidad a explorar.

Otro tema de gran interés es el hecho de que, si bien la mayoría de las nefropatías glomerulares primarias aparentemente son producidas a través de mecanismos inmunológicos, existen procesos, como algunas glomerulonefritis endocapilares postestreptocócicas, en que, tras el insulto inicial, no es posible identificar signos séricos ni histológicos sugestivos de un proceso inmunológico activo, y, sin embargo, un número limitado de casos pueden evolucionar a la insuficiencia renal a lo largo de muchos años, como lo muestra la discutida serie de Baldwin ^{81, 86-88}. Algo parecido puede decirse de procesos sin causa inmunológica, como el reflujo vesicoureteral, en que la insuficiencia renal puede progresar una vez corregido quirúrgicamente, incluso en ausencia de factores agravantes, como hipertensión o infección urina-

Tabla I. Datos sobre donantes de riñón en la literatura

N.º ref.	Primer autor	N.º de donantes	Años de seguimiento	Proteinuria	Hipertensión	Deterioro de función renal	Otros
51	Bertolatus	22	3	No	Aumento progresivo TA	No	
52	Velosa	100	10-20	13 %	18,7 % V50-79 a: 44 %	No	2 enfermos con «procesos asociados»
69	Anderson: misma serie de enfermos						
62	Vincenti	20	15,8 (14,5-18,5)	10 %	5 %	No	1 GN «de novo»
63	Hakim	52	Más de 10	23 %	10-14 a: 37 % > 15 a: 50 %	No	
64	Weiland	472 (datos parciales)	8,3 (1-19)	?	8,8 %	No	1 SHU - IRC 3 Cr > 2 mg/dl
65	Mathillas	38	10-18	10,5 %	23,8 %	No	
66	Tapson	75	1-20	1,3 %	< 10 a: 13 % > 10 a: 38 %	No	
67	Sakellariou	55	4,5 (1-12)	14,5 %	30,9 %	No	25 % con Cr > 1,4 mg/dl
68	Paul	49	8,2 (1-17)	16,3 %	8 %	No	
70	Miller	46	6 (2-15)	39 %	31 %	No	2 IRC (1 GN 1 ?)

V: varones; a: años; GN: glomerulonefritis; SHU: síndrome hemolítico urémico; IRC: insuficiencia renal crónica.

ria activa^{89, 90}, o la necrosis cortical, en que al período de lenta recuperación de un pequeño porcentaje de la función renal suele seguir un también lento pero progresivo deterioro de la misma, acompañado habitualmente de hipertensión y proteinuria⁹¹. Histológicamente estos enfermos suelen mostrar lesiones de esclerosis focal y segmentaria que afectan sobre todo a las nefronas yuxtamedulares. Tanto la evolución clínica como histopatológica son muy sugestivas de la operatividad de un mecanismo de hiperfiltración como responsable del deterioro de la función renal en todos o parte de estos procesos^{9, 81}, siendo precisamente las nefronas yuxtamedulares, que habitualmente soportan una perfusión superior que las corticales⁸, las que son afectadas preferentemente por esta lesión, que en caso de perseverar el mecanismo que la inició acabará indefectiblemente con la esclerosis renal total. La tríada de glomerulosclerosis proteinuria e insuficiencia renal progresiva se da con frecuencia en la nefropatía por analgésicos⁸ y la obesidad masiva⁹², entre otros procesos también sugestivos de que en ellos actúe un mecanismo de hiperfiltración (si bien en un estudio reciente no se confirma la existencia de esclerosis glomerular relacionada con la obesidad⁹³). Un probable factor común a todas estas situaciones sería una vasodilatación arteriolar mantenida, que tendría el significado de un mecanismo adaptativo «sobrepasado» ante el aumento de flujo, con lo que los glomérulos padecerían directamente el daño resultante de cualquier incremento de presión^{8, 9, 81}; en este sentido, las lesiones de glomerulosclerosis focal encontradas en la disautonomía familiar, que es una situación de vasodilatación mantenida, tienen un notable interés conceptual^{8, 94}.

Particular atención merece la patogenia de la nefropatía diabética: existen indicios que hacen pensar que en la diabetes mellitus tipo I la hiperfiltración precede a la pérdida de nefronas y, por tanto, podría contribuir tanto al inicio como a la progresión de la afectación renal^{3, 4, 8, 9}, que se ve acelerada por la hipertensión tanto en el terreno experimental⁸⁰ como clínico⁹⁵. La hipótesis de la hiperperfusión como mecanismo patogénico de las lesiones de la nefropatía diabética se ve elegantemente apoyada por el enfermo publicado por Berkman con diabetes y estenosis de una arteria renal, en quien las lesiones de glomerulosclerosis nodular sólo existían en el riñón con arteria normal, pero no en el «protegido» por la estenosis⁹⁶. Por otra parte, el caso publicado recientemente⁴³ de un niño no diabético que desarrolló un síndrome nefrótico con glomerulosclerosis focal posnefrectomía a través de un probable mecanismo de hiperfiltración, en el que se detectan gotas capsulares y engrosamiento marcado de la membrana basal glomerular, que son lesiones consideradas hasta ahora como características de la diabetes, plan-

tea una serie de interrogantes realmente apasionantes. No es preciso resaltar las implicaciones clínicas que podrían tener estos conceptos en la prevención y el tratamiento de la nefropatía diabética⁹⁷.

Otro hecho relevante susceptible de ser explicado mediante la teoría de la hiperfiltración es la inexorabilidad en la progresión de las insuficiencias renales crónicas, una vez sobrepasados determinados niveles de filtrado glomerular, que pueden estimarse en 25-30 ml/min., independientemente de la causa primaria responsable del deterioro inicial^{8, 9, 81}. Desde los trabajos de Mitch en 1976 se conoce la existencia en un alto porcentaje de insuficientes renales avanzados de una correlación lineal entre la inversa de la creatinina y el tiempo, que permite conocer con bastante aproximación el ritmo de deterioro de la función renal para un enfermo determinado⁹⁸⁻¹⁰⁰, habiéndose desarrollado incluso programas para su aplicación en microcomputadoras¹⁰¹; este ritmo de descenso, que se mantiene incluso una vez comenzado el tratamiento sustitutivo¹⁰², parece depender más de características individuales del paciente que de su proceso de base^{98, 99}, y probablemente refleja la pérdida continuada de nefronas funcionantes que se va produciendo en el parénquima renal de cada enfermo por un proceso de esclerosis glomerular progresiva mediada por hiperfiltración^{8, 9, 81}. Las modificaciones de esta línea de correlación se han utilizado para evaluar determinados protocolos terapéuticos^{103, 104}, así como la influencia de diversos factores sobre la progresión de la insuficiencia renal¹⁰⁵, y, por consiguiente, constituyen un excelente procedimiento para investigar si una terapéutica dirigida a disminuir la hiperfiltración es efectivamente capaz de modificar la evolución natural del proceso.

Por lo que sabemos en la actualidad, el procedimiento fundamental a nuestra disposición para modificar clínica o experimentalmente la perfusión renal es la administración de proteínas por vía oral a corto o medio plazo, o bien la administración aguda de aminoácidos^{8, 53-56, 106}. Puesto que la infusión aguda de aminoácidos en el modelo experimental de riñón aislado tiene una repercusión mínima sobre el flujo renal⁸, es probable que el mediador de la hiperfiltración inducida por la sobrecarga proteica sea algún factor hormonal, posiblemente el glucagón, que es un conocido agente natriurético^{106, 107} a expensas de inducir vasodilatación e incremento del flujo renal. Se estimula selectivamente por la infusión de aminoácidos¹⁰⁸ o la sobrecarga proteica oral¹⁰⁹, y además se encuentra muy elevado en la cetoacidosis diabética¹¹⁰⁻¹¹³, la obesidad^{110, 111} y la insuficiencia renal^{107, 109, 112-116}, situaciones para las que se ha invocado un mecanismo de hiperfiltración. Si realmente la hiper glucagonemia tiene algún papel patogénico en estas situaciones y si su supresión pu-

diera tener algún interés terapéutico, es un aspecto a investigar en el futuro ¹¹⁶.

Lo que sí está claro es que el consumo mantenido de una dieta de contenido alto en proteínas induce incrementos mantenidos de la perfusión y el filtrado renal, con entrada en funcionamiento de forma regular de las nefronas corticales, que en períodos de ayuno estarían en situación de «reserva» ⁸. La idea de que una reducción de las proteínas de la dieta puede significar un freno al síndrome de hiperfiltración que teóricamente puede producirse en toda situación de déficit de nefronas por agenesia, extirpación quirúrgica o proceso parenquimatoso, es el corolario y la principal consecuencia práctica de todo lo expuesto hasta ahora ^{8, 9, 11, 18-20, 55, 56, 65, 81, 105}. Diversos estudios recientes apuntan hacia la corroboración clínica de los numerosos datos experimentales acumulados ¹¹⁷⁻¹²², si bien existe aún la controversia sobre si el efecto beneficioso de la reducción proteica puede deberse en realidad al descenso consiguiente del fósforo en este tipo de dietas, con una más eficaz prevención del hiperparatiroidismo, a la restricción proteica en sí o a ambos factores ^{8, 9, 81, 105, 121-124}. Saber si estas prevenciones contra las dietas de contenido alto en proteínas, tan comunes en las sociedades opulentas occidentales, están justificadas en la población general, en personas monorrenas o sólo en pacientes muy seleccionados en base a características aún mal comprendidas, será, sin duda, objeto de un estudio exhaustivo en el futuro.

La lista de nuevas perspectivas que abre esta teoría se antoja interminable. Recurriendo a ella y a conceptos interrelacionados se intenta con más o menos éxito explicar aspectos tan variados de la nefrología como el llamado «rechazo crónico» del trasplantado, el deterioro de las nefropatías durante el embarazo, el peor pronóstico de algunas enfermedades renales en varones jóvenes, la posibilidad de que la proteinuria «per se» pueda ser lesiva para el glomérulo y el pronóstico ominoso que tiene el desarrollo de síndrome nefrótico para cualquier nefropatía.

En suma, la teoría de la hiperfiltración supone, cuando menos, una teoría racional, bien fundamentada y extremadamente sugestiva, que potencialmente es capaz de explicar numerosas situaciones de la patología renal y que tiene las nada desdeñables ventajas de haberse incorporado rápidamente al subconsciente colectivo nefrológico y de haber estimulado en gran manera nuevos caminos para la investigación. Confiamos que el tiempo no acabe por convertirla en un ejemplo de lo que sir Wilfred Trotter definió como «la misteriosa viabilidad de lo falso» ⁷⁶.

Bibliografía

1. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA y Brenner BM: Increased glomerular pressure and flow: A potentially adverse adaptation to reduced renal mass (A). *Clin Res* 27:498, 1979.
2. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA y Brenner BM: Hyperfiltration in remnant nephrons: A potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 241-I:F85-F93, 1981.
3. Hostetter TH, Troy JL y Brenner BM: Glomerular hemodynamics in experimental diabetes mellitus. *Kidney Int* 19:410-415, 1981.
4. Hostetter TH, Rennke HG y Brenner BM: The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Am J Med* 72:375-380, 1982.
5. Hostetter TH y Brenner BM: Glomerular adaptations to renal injury. En *Contemporary issues in Nephrology*, vol. 7: Chronic Renal Failure. Ed. por Brenner BM & Stein JH, Churchill Livingstone, p. 1, New York, 1981.
6. Olson JL, Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM y Venkatachalam MA: Altered glomerular permselectivity and progressive sclerosis following extreme ablation of renal mass. *Kidney Int* 22:112-126, 1982.
7. Hostetter TH, Rennke HG y Brenner BM: Compensatory renal hemodynamic injury: A final common pathway of residual nephron destruction. *Am J Kidney Dis* 1:310-314, 1982.
8. Brenner BM, Meyer TW y Hostetter TH: Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. *New Engl J Med* 307:652-659, 1982.
9. Brenner BM: Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int* 23:647-655, 1983.
10. Wilson CB y Dixon FJ: The renal response to immunological injury. En *The Kidney*. Ed. por Brenner & Rector, WB Saunders, p. 1237, Philadelphia, 1981.
11. Addis T: *Glomerular nephritis: diagnosis and treatment*. Ed. por The McMillan Company, New York, 1948 (citado en ref. 8).
12. Chañtín A y Ferris EB Jr: Experimental renal insufficiency produced by partial nephrectomy. I. Control diet. *Arch Intern Med* 49:767-787, 1932.
13. Shimamura T y Morrison AB: A progressive glomerulosclerosis occurring in partial five-sixths nephrectomy. *Am J Pathol* 79:95-101, 1975.
14. Purkerson ML, Hoffstein P y Klahr S: Pathogenesis of the glomerulopathy associated with renal infarction in rats. *Kidney Int* 19:407-417, 1976.
15. Kaufman JM, Di Meola HJ, Siegel NJ, Lytton B, Kashagarian M y Hayslett JP: Compensatory adaptation of structure and function following progressive renal ablation. *Kidney Int* 6:10-17, 1974.
16. Hayslett JP: Functional adaptation to reduction in renal mass. *Physiol Rev* 59:137-164, 1979.
17. Robson AM, Moran J, Root ER, Jager BV, Shankel S, Ingelfinger JE, Kievstra PA y Bricker NS: Mechanism of proteinuria in non glomerular disease. *Kidney Int* 16:416-429, 1979.
18. Neugarten J, Feiner HD, Schacht RG y Baldwin DS: Amelioration of experimental glomerulonephritis by dietary protein restriction. *Kidney Int* 24:595-601, 1983.
19. Remuzzi G, Zoja C, Remuzzi A, Rossini M; Battaglia C, Brogгинi M y Bertani T: Low protein diet prevents glomerular damage in adriamycin treated rats. *Kidney Int* 28:21-27, 1985.

20. Kenner CH, Evan AP, Blomgren P, Aronoff GR y Luft FC: Effect of protein intake on renal function and structure in partially nephrectomized rats. *Kidney Int* 27:739-750, 1984.
21. Olson JL: Role of heparin as a protective agent following reduction of renal mass. *Kidney Int* 25:376-382, 1984.
22. Couser WG y Stilmant MM: Mesangial lesions and focal glomerular sclerosis in the aging rat. *Lab Invest* 33:491-501, 1975.
23. Elema JD y Arends A: Focal and segmental glomerular hyalinosis and sclerosis in the rat. *Lab Invest* 33:554-561, 1975.
24. Coleman GL, Barthold SW, Osbaldiston GW, Foster S y Jonas AM: Pathological changes during aging in barrier-reared Fischer 344 male rats. *J Gerontol* 32:258-278, 1977.
25. Yu BP, Masoro EJ, Murata I, Bertrand HA y Lynd FT: Life span study of SPF Fischer 344 male rats fed ad libitum or restricted diets: longevity, growth, lean body mass and disease. *J Gerontol* 37:130-141, 1982.
26. Royer P, Habib R, Mathieu H y Courtecuisse V: L'hypoplasie renale bilaterale congenitale avec reduction du nombre et hypertrophie des nephrons chez l'enfant. *An Ped* 9:133-146, 1962.
27. Callis LM y García L: Oligonefronia. *Arch Pediatr (Barc.)* 14:325-328, 1963.
28. Royer P: Malformaciones del riñón. En *Nefrología Pediátrica*. Ed. por Royer, Habib, Mathieu, Broyer. Ed. Toray, p. 5, Barcelona, 1975.
29. Bernstein J y Gardner KD: Hereditary tubulo-interstitial nephropathies. En *Contemporary Issues in Nephrology*, vol. 10: Tubulo-interstitial nephropathies. Ed por Cotran RS, Brenner BM, Stein JH, Churchill Livingstone, p. 335, New York, 1983.
30. Bhatena DB, Julian BA, McMorro RG y Bachler RW: Focal glomerular sclerosis of hypertrophied glomeruli in solitary functioning kidneys of humans. *Am J Kid Dis* 5:226-232, 1985.
31. Kiproff DD, Colvin RB y McCluskey RT: Focal and segmental glomerulosclerosis and proteinuria associated with unilateral renal agenesis. *Lab Invest* 46:275-281, 1982.
32. Thorner PS, Arbus GS, Celemajer DS y Baumal R: Focal segmental glomerulosclerosis and progressive renal failure associated with a unilateral kidney. *Pediatrics* 73:806-810, 1984.
33. Gutiérrez Millet V, Praga M, Nieto J, Gutiérrez Rodero F, Morales JM, Alcázar JM y Bello I: Hallazgos histológicos renales en sujetos monorrenos con proteinuria (A). *Nefrología* 5 (supl.1):46, 1985.
34. Campbell MD: Anomalies of the kidney. En *Urology*, 3.^a ed. Ed. por Campbell & Harrison. WB Saunders, vol. 2, p. 1418, Philadelphia, 1960.
35. Arnold J: A clinic-histologic consideration of renal malformations. *J. Urol* 550-554, 1960.
36. Kissane JM: Congenital malformations. En *Pathology of the Kidney*. Ed. por Hepstintall RM, Little Brown & Co., p. 69, Boston, 1974.
37. Ashly DJB y Mostofi FK: Renal agenesis and dysgenesis. *J Urol* 83:211, 1960 (citado en ref. 31).
38. Matesanz R, Ceballos T, Ferrer M, Casado S y Hernando L: Síndrome de Klippel-Feil y agenesia renal. *Rev Clin Esp* 146:383-386, 1977.
39. Aperia A, Broberger O y Wilton P: Renal function adaptation in the remnant kidney in patients with renal agenesis and in patients nephrectomized in childhood. *Acta Paediatr Scand* 67:611-615, 1978.
40. Aperia A, Broberger O, Wikstad I y Wilton P: Renal growth and function in patients nephrectomized in childhood. *Acta Paediatr Scand* 66:185-192, 1977.
41. Dunnill MS y Halley W: Some observations on the quantitative anatomy of the kidney. *J Path* 110:113-120; 1973.
42. Zucchelli P, Cagnoli L, Casanova S, Donini U y Pasquali S: Focal glomerulosclerosis in patients with unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 24:649-655, 1983.
43. Case Record 17-1985. *New Engl J Med* 312:1111-1119, 1985.
44. Robitaille P, Mongeau JG, Lortie L y Sinnassamy P: Long term follow up of patients who underwent unilateral nephrectomy in childhood. *Lancet* i:1297-1299, 1985.
45. Brenner BM: The progressive nature of renal disease. *Seminaires d'Uro-Nefrologie, Pitié-Salpêtrière*. Ed. Masson, p. 67, París, 1984.
46. Addis T, Myers BA y Oliver J: The effect of unilateral nephrectomy on the function and structure of the remaining kidney. *Arch Intern Med* 34:243-257, 1924.
47. Hollenberg NK y Tilney NL: Renal transplantaton: donor selection and surgical aspects. En *The Kidney*. Ed por Brenner & Rector. WB Saunders, p. 2599, Philadelphia, 1981.
48. Oliver J: The regulation of renal activity. X. The morphologic study. *Arch Intern Med* 34:258-265, 1924.
49. Pabico RC, McKenna BA y Freeman RB: Renal function before and after unilateral nephrectomy in renal donors. *Kidney Int* 8:166-175, 1975.
50. Boner G, Shelp WD, Newton M y Rieselbach RE: Factors influencing the increase in glomerular filtration rate in the remaining kidney of transplant donors. *Am J Med* 55:169-174, 1973.
51. Bertolatus JA, Friedlander MA, Scheidt C y Hunsicker LG: Urinary albumin excretion after donor nephrectomy. *Am J Kid Dis* 5:165-169, 1985.
52. Velosa JA, Anderson CF, Torres VE, Frohnert PP, Donadio Jr JV, Wilson DM y Offred K: Long-term renal status of kidney donors: calculated small risk of kidney donation. *Transplant Proc* 17:100-103, 1985.
53. Bosch JP, Lauer A y Glabman S: Short term protein loading in assessment of patients with renal disease. *Am J Med* 77:873-879, 1984.
54. Rodríguez-Iturbe B, Herrera J y García R: Response to acute protein load in kidney donors and in apparently normal postacute glomerulonephritis patients: Evidence for glomerular hyperfiltration. *Lancet* ii:461-464, 1985.
55. Jones G, Lee K y Swaminathan R: Glomerular filtration response to acute protein load. *Lancet* ii:838, 1985.
56. Gutiérrez Millet V, Ruilope LM, Nieto J, Morales JM y Praga M: Efectos de la ingesta de proteínas sobre la función renal en pacientes monorrenos proteinúricos con glomerulosclerosis focal (A). *Nefrología* 5 (supl. 1):30, 1985.
57. Editorial: A kidney to spare? *Lancet* ii:926-927, 1985.
58. Spanos PK, Simmons RL, Kjellstrand CM; Buselmeier TJ y Najarian JS: Screening potential related donors for renal disease. *Lancet* ii:645-648; 1974.
59. Dales LG, Friedman GD, Siegelau AB, Seltzer CC y Ury HK: Cigarette smoking habits and urine characteristics. *Nephron* 20:163-170, 1978.
60. Barceló P, Yáñez C, Gagliardi E, Ballarín JA y Del Río G: Efecto de la hiperfiltración sobre la función renal. Estudio retrospectivo de 178 nefrectomías (A). *Nefrología* 5 (supl. 1):47, 1985.
61. Gonzalo A, Matesanz R, Quintela J, Orte L y Ortuño J: Función renal, hipertensión y proteinuria posnefrectomía unilateral (A). *Nefrología* 5 (supl. 1):46, 1985.
62. Vincenti F, Amend WJC, Kaysen G, Feduska N, Birnbaum J, Duca R y Salvatierra O: Long term renal function in kidney donors. *Transplantation* 36:626-629, 1983.
63. Hakim RM, Goldszer RC y Brenner BM: Hypertension and proteinuria; long term sequelae of uninephrectomy in humans. *Kidney Int* 25:930-936, 1984.
64. Weiland D, Sutherland DER, Chavers B, Simmons RL, Ascher NL y Najarian JS: Information on 628 living-related kidney donors at a single institution with long term follow up in 472 cases. *Transplant Proc* 16:5-7, 1984.
65. Mathillas O, Attman PO, Aurell M, Blohmé I, Brynner H, Granerus G y Westberg G: Long-term outcome of renal

- function and proteinuria in kidney transplant donors. *Proc EDTA* 21:574-579, 1984.
66. Tapson JS, Marshall SM, Tisdall SR, Wilkinson R, Ward MK y Kerr DNS: Renal function and blood pressure after donor nephrectomy. *Proc EDTA* 21:580-587, 1984.
 67. Sakellariou G, Memmos D, Alexopoulos E, Tsoanelis T, Karatzas N; Psazakos K, Lianos O, Kalpakoglou S y Papadimitriou M: Late renal function of the remaining kidney in related living donors. *Transplant Proc* 17:191-194, 1985.
 68. Paul LC, Hoitsma AJ, Van Es LA y Koene RAP: Long term nephrologic follow up of living kidney donors. *Transplant Proc* 17:1592-1593, 1985.
 69. Anderson CF, Velosa JA, Frohner PP, Torres VE, Offord KP, Vogel JP, Donadio Jr JV y Wilson DM: The risks of unilateral nephrectomy: Status of kidney donors 10 to 20 years postoperatively. *Mayo Clin Proc* 60:367-374, 1985.
 70. Miller IJ; Suthanthiran M; Riggio RR, Williams JJ, Riehle PA, Vaughan ED, Stubenbord WT, Mouradian J; Cheigh JS y Stenzel KH: Impact of renal donation. Long term clinical and biochemical follow up of living donors in a single center. *Am J Med* 79:201-208, 1985.
 71. Sterioff S: Unilateral nephrectomy in living-related kidney donors is safe and beneficial. *Mayo Clin Proc* 60:423-424, 1985.
 72. Simmons RG y Anderson CR: Related donors and recipients: five to nine years post-transplant. *Transplant Proc* 14:9-12, 1982.
 73. Glasscock RL, Cohen AH, Bennett CM y Martínez-Maldonado M: Primary glomerular diseases. En *The Kidney*. Ed. por Brenner & Rector. WB Saunders, p. 1367, Philadelphia, 1981.
 74. Robinson RR: Isolated proteinuria in asymptomatic patients. *Kidney Int* 18:395-406, 1980.
 75. Hypertension detection and follow up program cooperative group: Blood pressure studies in 14 communities. *JAMA* 237:2385-2391, 1977.
 76. Pickering G: Normotension and hypertension: The mysterious viability of the false. *Am J Med* 65:561-563, 1978.
 77. Lindeman RD, Tobin JD y Shock NW: Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. *Kidney Int* 26:861-868, 1984.
 78. Azar S, Johnson MA, Hertel B y Tobian L: Single-nephron pressures, flows and resistances in hypertensive kidneys with nephrosclerosis. *Kidney Int* 12:28-40, 1977.
 79. Azar S, Johnson MA, Iwai J, Bruno L y Tobian L: Single-nephron dynamics in «pos-salt» rats with chronic hypertension. *J Lab Clin Med* 91:156-166, 1978.
 80. Mauer SM, Steffes MW, Azar S, Sandberg SK y Brown DS: The effects of Goldblatt hypertension on development of the glomerular lesions of diabetes mellitus in the rat. *Diabetes* 27:738-744, 1979.
 81. Baldwin DS: Chronic glomerulonephritis: nonimmunologic mechanisms of progressive glomerular damage. *Kidney Int* 21:109-120, 1982.
 82. Macías Núñez JF: Aspectos morfológicos, funcionales y patológicos del riñón del viejo. *Nefrología* 3:1-7, 1983.
 83. Kaplan C, Pasternach B, Shah H y Galo GR: Age related incidence of sclerotic glomeruli in human kidneys. *Am J Pathol* 80:227-234, 1975.
 84. Kappel B y Olsen S: Cortical interstitial tissue and sclerosed glomeruli in the normal human kidney related to age and sex. A quantitative study. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 387:271-277, 1980.
 85. McLachlan MSF, Guthrie JC, Anderson CK y Fulker MJ: Vascular and glomerular changes in the aging kidney. *J Pathol* 121:65-78, 1977.
 86. Baldwin DS, Gluck MC, Schacht RG y Gallo G: The long-term course of poststreptococcal glomerulonephritis. *Ann Intern Med* 80:343-358, 1974.
 87. Schacht RE, Gluck MC, Gallo CR y Baldwin DS: Progression to uremia after remission of acute poststreptococcal glomerulonephritis. *N Engl J Med* 295:977-981, 1976.
 88. Baldwin DS: Poststreptococcal glomerulonephritis. A progressive disease? *Am J Med* 62:1-11, 1977.
 89. Torres VE, Velosa JA, Holley KE, Kelalis P, Stickler GB y Kurtz SB: The progression of vesicoureteral reflux. *Ann Intern Med* 92:776-784, 1980.
 90. Cotran RS: Glomerulosclerosis in reflux nephropathy. *Kidney Int* 21:528-534, 1982.
 91. Kleinknecht D, Grünfeld JP, Gómez PC, Moreau JF y García Torres R: Diagnostic procedures and long term prognosis in bilateral renal cortical necrosis. *Kidney Int* 4:390-400, 1973.
 92. Warnke RA y Kempson RL: The nephrotic syndrome in massive obesity. A study by light, immunofluorescence and electron microscopy. *Arch Pathol Lab Med* 102:431-438, 1978.
 93. Kasiske BL y Napier J: Glomerular sclerosis in patients with massive obesity. *Am J Nephrol* 5:45-50, 1985.
 94. Pearson J, Gallo G, Gluck M y Axelrod F: Renal disease in familial dysautonomia. *Kidney Int* 17:102-112, 1980.
 95. Mogensen CE: Long-term antihypertensive treatment (over six years) inhibiting the progression of diabetic nephropathy. *Acta Endocrinologica* 242 (supl.):31-32, 1981.
 96. Berkman J y Rifkin H: Unilateral nodular diabetic glomerulosclerosis (Kimmelstiel-Wilson): report of a case. *Metabolism* 22:715-722, 1973.
 97. Friedman EA: Diabetic nephropathy: Strategies in prevention and management. *Kidney Int* 21:780-791, 1982.
 98. Mitch WE, Buffington GA, Lemaun L y Walker M: A simple method of estimating progression of renal failure. *Lancet* ii:1326-1328, 1976.
 99. Rutherford WE, Blondin J, Miller JP, Greenwalt AS y Vavra JD: Chronic progressive renal disease: rate of change of serum creatinine. *Kidney Int* 11:62-70, 1977.
 100. Oksa H, Pasternak A, Luomala M y Sirviö M: Progression of chronic renal failure. *Nephron* 35:31-34, 1983.
 101. Kirschbaum B: Breakpoints of reciprocal creatinine plots. *Nephron* 41:371, 1985.
 102. Matesanz R, Quereda C, Marcén R y Ortuño J: Progression of renal failure on hemodialysis treatment. *Nephron* 35:273-274, 1983.
 103. Coggins CH (CS-AINS): A controlled study of short term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy. *New Engl J Med* 301:1301-1306, 1979.
 104. Donadio JV, Kurtz SB, Mitchell JC, Istrup DM y Holkey KE: Platelet inhibitor treatment of diabetic nephropathy (A). *Kidney Int* 16:915, 1979.
 105. Mitch WE: Conservative management of chronic renal failure. En *Contemporary Issues in Nephrology*, vol. 7: Chronic renal failure. Ed por BM Brenner & JM Stein, Churchill Livingstone, p. 144, New York, 1981.
 106. Johannesson J, Lie M y Kill F: Effect of glycine and glucagon on glomerular filtration and renal metabolic rates. *Am J Physiol* 233:F61-F66, 1977.
 107. Bilbrey GL, Faloona CR, White MG, Atkins C, Hull AR y Knochel T-6693.JP: Hyperglucagonemia in uremia: reversal by renal transplantation. *Ann Intern Med* 82:525-528, 1975.
 108. Valverde I, Villanueva ML, Lozano I y Marco J: Presence of glucagon immunoreactivity in the globulin fraction of human plasma («big plasma glucagon»). *J Clin Endocrinol Metab* 40:296-302, 1974.
 109. Bilbrey GL, Faloona CR, White MG y Knochel JP: Hyperglucagonemia of renal failure. *J Clin Invest* 53:841-847, 1974.
 110. Valverde I, Dobbs R y Unger RH: Heterogeneity of plasma glucagon immunoreactivity in normal, depancreatized and alloxan-diabetic dogs. *Metab Clin Exp* 24:1021-1028, 1974.
 111. Sherwin RS, Fischer M, Hendler R y Felig P: Hyperglucagonemia and blood glucose regulation in normal, obese and diabetic subjects. *New Engl J Med* 294:455-461, 1976.

112. Valverde I: Quantification of plasma glucagon immunoreactive components in normal and hyperglucagonemic states. En *Glucagon: Its role in physiology and clinical medicine*. Ed. por Foa P, Bajaj J, Foa NL, Springer-Verlag, p. 77, New York, Heidelberg, Berlín, 1977.
113. Kuku SF, Zeidler A, Emmanouel DS, Katz AI y Rubenstein AH: Heterogeneity of plasma glucagon patterns in patients with chronic renal failure and diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 42:173-176, 1976.
114. Emmanouel DS, Jaspan JB, Kuku SF, Rubenstein AH y Katz AI: Pathogenesis and characterization of hyperglucagonemia in the uremic rat. *J Clin Invest* 58:1266-1272, 1976.
115. Matesanz R, Casado S, Valverde I y Hernando L: Hyperglucagonemia and renal failure. *Proc EDTA* 14:571-573, 1977.
116. Matesanz R: Estudio de las fracciones glucagón inmunoreactivas del plasma en la insuficiencia renal experimental y en enfermos en hemodiálisis periódicas. Tesis doctoral, Universidad Autónoma, Madrid, 1980.
117. Mitch WE y Walser M: The effect of nutrition therapy on progression of chronic renal failure: quantitative assessment (A). *Clin Res* 24:407, 1976.
118. Giordano C: Protein restriction in chronic renal failure. *Kidney Int* 22:401-408, 1982.
119. Maschio G, Oldrizzi L, Tessitore N, D'Angelo A, Valvo E, Lupo A, Loschiavo C, Fabris A, Gammara L, Rugiu C y Panzetta G: Effects of dietary protein in early renal failure. *Kidney Int* 22:371-376, 1982.
120. Sitprija V y Suvanpha R: Low protein diet and chronic renal failure in Buddhist monks. *Br Med J* 287:469-471, 1983.
121. Barsotti G, Giannoni A, Morelli E, Lazzeri M, Vlamis I, Baldi R y Giovannetti S: The decline of renal function slowed by very low phosphorus intake in chronic renal patients following a low nitrogen diet. *Clin Nephrol* 21:54-59, 1984.
122. Giovannetti S: Dietary treatment of chronic renal failure: Why is not used more frequently? *Nephron* 40:1-12, 1985.
123. Ibels LS, Alfrey AC, Haut L y Huffer WE: Preservation of function in experimental renal disease by dietary phosphate restriction. *N Engl J Med* 298:122-126, 1978.
124. Barrientos A, Arteaga J, Rodicio JL, Alvarez Ude F, Alcázar JM y Ruilope LM: Role of the control of phosphate in the progression of chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 7:127-133, 1982.