

El tratamiento hipotensor y la progresión de la insuficiencia renal

B. Miranda * y A. Oliet **

* Servicio de Nefrología. Hospital La Paz. Madrid.

** Sección de Nefrología. Hospital Severo Ochoa. Leganés (Madrid).

Una vez alcanzado cierto deterioro funcional, la enfermedad renal crónica progresa generalmente hacia estadios de insuficiencia renal avanzada, en los que es necesario el tratamiento sustitutivo para preservar la vida del paciente. Esta progresión tiene lugar independientemente del origen del daño renal, aun cuando el desencadenante esté inactivo o se haya solucionado mediante tratamiento.

Este proceso ha despertado el interés de diferentes grupos de trabajo que han estudiado tanto los mecanismos como las características de esta progresión. Mitch y cols.¹ y Rutherford y cols.² hacen énfasis en la predictibilidad de esta progresión y demuestran que la inversa de la creatinina decrece linealmente con el factor tiempo. Williams³ confirma esto en un 70 % de los pacientes, encontrando progresión no lineal o estabilización en los restantes. El hecho de que una vez establecida la insuficiencia renal progrese de forma lineal, independientemente del insulto inicial, hablaría en favor de la existencia de mecanismos de deterioro comunes a todas las patologías.

El análisis de la secuencia de hechos, que llevan finalmente a la insuficiencia renal constaría de dos fases bien definidas: en primer lugar, el conocimiento del daño inmunológico, metabólico o vascular que inicia la enfermedad y que, de persistir, podría justificar la progresión de la misma, y en segundo lugar, el conocimiento de las características del proceso intrarrenal que se desarrolla como consecuencia de la agresión inicial y que justificaría el deterioro progresivo de la función renal, a pesar del cese o estabilización del daño inicial.

Los mecanismos intrarrenales que se ponen en marcha tras el insulto inicial no son totalmente conocidos en la actualidad, probablemente por dos razones que complican los procesos de estudio y comprensión de los mismos:

a) Porque las estructuras renales responden de la misma manera ante agresiones de diferente naturale-

za y, por tanto, las alteraciones funcionales y estructurales son las mismas ante un daño inmunológico que ante uno vascular, por ejemplo.

b) Porque la insuficiencia renal desencadena una serie de complicaciones extrarrenales que revierten sobre el propio riñón, entre otras la hipertensión arterial⁴ o la malnutrición⁵, a las que es preciso combatir para evitar un deterioro aún más rápido.

Por tanto, la progresión de la insuficiencia renal resultaría probablemente de una suma de mecanismos intrarrenales, glomerulares e intersticiales, que se ponen en marcha tras la agresión inicial, y de factores extrarrenales, propios de la enfermedad renal crónica, que pueden afectar a dichos mecanismos intrarrenales de progresión⁶.

A continuación revisaremos brevemente estos factores, haciendo más énfasis en la relación de la hipertensión sistémica y glomerular con la enfermedad renal, para finalmente señalar cómo algunos fármacos hipotensores pueden incidir en este proceso de progresión.

MECANISMOS INTRARRENALES DE PROGRESION DE LA ENFERMEDAD RENAL

A) Glomerulares

La insuficiencia renal terminal se corresponde anatómicamente con una reducción del número de capilares y áreas localizadas de proliferación celular y fibrosis: glomeruloesclerosis⁶. Su patogenia ha sido atribuida a disfunción epitelial y mesangial, siendo los probables mecanismos responsables de muy diversa naturaleza:

A.1. *Flujo incrementado de macromoléculas al mesangio.* En el modelo experimental de ratas tratadas con aminonucleósido de puomicina se ha podido demostrar un flujo incrementado de macromoléculas al mesangio y una estrecha correlación entre el depósito de macromoléculas y la esclerosis glomerular⁷.

A.2. *Mecanismos inespecíficos de inflamación.* La mayoría de las enfermedades glomerulares se caracterizan por presentar infiltrados de macrófagos en

Correspondencia: Dra. Blanca Miranda Serrano.
Servicio de Nefrología.
Hospital La Paz.
Paseo de la Castellana, 261.
28046 Madrid.

el glomérulo en estadios tempranos de la enfermedad, y ello se ha asociado con el grado de proteinuria y deterioro de la función renal⁸. Los macrófagos pueden interaccionar con las células mesangiales, induciendo proliferación, y liberar factores capaces de estimular las células endoteliales, los fibroblastos y las plaquetas⁶, poniéndose en marcha todos los mecanismos de inflamación, producción de colágeno y fibrosis. A estos mecanismos se suma el hecho de que la proteinuria severa se ha asociado a un retraso del aclaramiento mesangial de los complejos inmunes, lo cual constituye un factor predisponente al desarrollo de esclerosis glomerular⁹.

A.3. Coagulación intraglomerular. Se ha demostrado que el proceso de coagulación intraglomerular contribuye a la progresión de la esclerosis glomerular¹⁰ y que la terapia con inhibidores de la agregación plaquetaria¹¹ o con inhibidores de la tromboxano sintetasa¹² mejora la histología glomerular. La coagulación intraglomerular puede ser puesta en marcha por diferentes mecanismos relacionados con la activación macrofágica, plaquetaria y endotelial antes comentadas.

A.4. Alteración hemodinámica intrarrenal: hiperfiltración. Hace ya algunas décadas que varios autores constataron el hecho de que la resección de tres cuartas partes del tejido renal conducía a la aparición de proteinuria, insuficiencia renal e hipertensión arterial, y que histológicamente esto se correspondía con una esclerosis glomerular¹³. Posteriormente se describieron los cambios anatomopatológicos secuenciales de este proceso: hipertrofia glomerular, vacuolización de células epiteliales, fusión pedicelar, proliferación mesangial, colapso de asas capilares, hialinización y finalmente esclerosis¹⁴. En los últimos años ha crecido el interés por la teoría de que, después de una reducción crítica de la masa renal, la progresión de la lesión glomerular se debe a un aumento en la perfusión nefronal y en la presión capilar intraglomerular, secundarias a una vasodilatación aferente¹⁵. Esto tendría lugar en el seno de la adaptación renal a la pérdida de nefronas funcionales y por ser sobrepasada la capacidad de autorregulación de las mismas. El modelo experimental de ablación quirúrgica del tejido renal representa lo que sucede con la pérdida progresiva de nefronas en el ser humano. La reducción de la masa nefronal induce un aumento del filtrado glomerular en las nefronas restantes¹⁶, que es proporcional a la cantidad de tejido reseñado¹⁷. Esta hiperfiltración, inicialmente adaptativa, se convierte a la larga en perjudicial.

La base hemodinámica de esta teoría se apoya en los trabajos de Deen y cols.¹⁷ que midieron por primera vez la presión capilar intraglomerular en ratas Munich-Wistar, demostrando que estaba incrementada tras la nefrectomía subtotal. Posteriormente, Hostetter y cols.^{18, 19} confirman lo anterior, demon-

do aumentos de presión hidrostática transcápilar y daño glomerular atribuible a esa hiperpresión. Los mecanismos por los que la hiperpresión glomerular modifica la función celular e induce desarrollo de lesiones histológicas no quedan bien aclarados en la literatura e implican varios factores: daño estructural directo de tipo mecánico, cambios en la permeabilidad de la barrera con incremento del paso de macromoléculas al mesangio, disfunción celular epitelial y mesangial y liberación de factores inespecíficos de inflamación a partir de células residentes y circulantes⁶. Existen enfermedades humanas en las que esta secuencia es evidente, en las que un daño inicial no glomerular conduce a la esclerosis parcelar del glomérulo²⁰⁻²³. También en enfermedades que presentan daño primario glomerular el proceso encaja bien con una alteración hemodinámica y un patrón de hiperfiltración²⁴. Por supuesto, esta teoría no explica en su totalidad el proceso de deterioro de la función renal en todas las especies ni en todas las enfermedades y se han elaborado teóricas vías sumatorias y alternativas. Así, por ejemplo, Fine²⁵ establece la teoría de la tolerancia glomerular. Para él la capacidad de autorregulación glomerular, responsable de la respuesta hemodinámica ante la pérdida de masa renal funcionante, es diferente en cada especie y depende, entre otras cosas, de diferencias en la producción de sustancias vasoactivas y de diferencias en la sensibilidad a las mismas. Klahr⁶, basándose en que no siempre existe correlación entre hipertensión glomerular e hipertrofia nefronal, sugiere que deben existir factores de crecimiento local que justifiquen las diferencias en las respuestas histológicas.

B) Intersticiales

Se ha dado menos importancia a las estructuras tubulointersticiales en cuanto al papel que puedan desempeñar en el proceso de deterioro renal. Existen, sin embargo, datos que hacen pensar lo contrario. Así, el grado de deterioro de función renal se correlaciona mejor, histológicamente, con los cambios tubulointersticiales que con los glomerulares²⁶ y en animales nefrectomizados las modificaciones dietéticas también están más relacionadas con alteraciones estructurales tubulointersticiales²⁷.

Los mecanismos barajados son, también aquí, de muy diversa naturaleza. Se ha demostrado que tras la nefrectomía parcial la tasa de consumo de oxígeno del tejido restante es equivalente a la de un riñón normal²⁸. Estudios *in vivo*, utilizando resonancia magnética nuclear, confirman este hecho²⁶. Este hipermetabolismo parece depender del transporte de Na y de otros cotransportes tubulares, así como de la necesidad de síntesis de factores de crecimiento tubulodependientes.

Por otro lado, en los riñones crónicamente enfer-

mos se deposita calcio en el intersticio. El grado de calcificación y fibrosis parece correlacionarse con las cifras de fósforo sérico y con el producto $Ca \times P^{29}$. La restricción aislada de fósforo tiene un efecto beneficioso sobre las lesiones renales³⁰; sin embargo, la paratiroidectomía no es eficaz si no se acompaña de la extracción simultánea del tiroides³¹. Quizá, y uniéndolo a lo antes dicho, por el efecto que sobre el consumo de O_2 tiene el hipotiroidismo.

Se ha propuesto otro mecanismo alternativo que justificaría la fibrosis intersticial progresiva: las ratas cuya ingesta se suplementa con bicarbonato tienen menos fibrosis y depósitos intersticiales de C_3 . Quizá la sobrecarga alcalina reduciría la producción tubular de amonio, que actúa como una convertasa para la vía alternativa³².

FACTORES EXTRARENALES QUE AFECTAN A LA PROGRESION DE LA ENFERMEDAD RENAL

A) *Ingesta proteica*. La restricción proteica alivia la sintomatología urémica y reduce la progresión de la lesión renal. Clásicamente se han barajado tres hipótesis que relacionan la ingesta proteica con la progresión de la insuficiencia renal: 1) acúmulo de algún producto tóxico del metabolismo proteico³³, 2) la restricción proteica habitualmente asocia restricción de fósforo y 3) la dieta hiperproteica provoca vasodilatación preferentemente aferente, empeorando la teórica situación de hiperfiltración³⁴. Pero además actualmente se sabe que las dietas hipoproteicas disminuyen los niveles séricos de lípidos³⁵, reducen la activación de células inflamatorias y la proliferación celular³⁶ y pueden inhibir, en parte, la coagulación intraglomerular³⁷.

B) *Lípidos séricos*. Es de todos conocido que en el seno de la enfermedad renal se producen alteraciones del metabolismo lipídico. La hipercolesterolemia, y más específicamente la elevación de las LDL, puede contribuir al daño endotelial. A nivel glomerular, la hiperlipoproteinemia puede provocar lesiones mediante tres mecanismos fundamentales: 1) neutralización de las cargas aniónicas de la membrana basal, 2) acúmulo de lipoproteínas filtradas en las células mesangiales, constituyendo un estímulo para la proliferación mesangial y la producción de matriz mesangial y 3) daño endotelial directo, con secuelas hemodinámicas y trombóticas^{38, 39}.

Las dietas ricas en colesterol inducen glomeruloesclerosis focal en cerdos⁴⁰, agravan la esclerosis glomerular en ratas tratadas con aminonucleósido de puromicina⁴¹ y disminuyen la supervivencia de ratas NZBW con nefropatía lúpica, resultando beneficiosa en este mismo modelo experimental y en otras enfermedades renales de características inmunológicas la administración de ácidos grasos poliinsaturados⁴²⁻⁴⁴.

Los ácidos grasos poliinsaturados son precursores de prostaglandinas y leucotrienos, que tienen efectos conocidos sobre el músculo liso vascular, la agregabilidad plaquetaria, la viscosidad sanguínea y la actividad fibrinolítica. Además la producción de prostaglandinas es necesaria para la normal autorregulación hemodinámica intrarrenal⁴⁵.

C) *Hipertensión arterial*. La relación entre hipertensión arterial y riñón es conocida desde hace mucho tiempo. El riñón participa activamente en la patogenia de la hipertensión arterial esencial y en la de algunas secundarias. Por otro lado, una vez que las cifras tensionales se mantienen elevadas, el riñón es uno de los órganos más dañados por el propio proceso hipertensivo, pudiendo desarrollarse una insuficiencia renal «de novo» o agravarse una disfunción establecida de otro origen.

El mecanismo, a través del cual el riñón es dañado por la hipertensión arterial, es objeto de amplia controversia, oponiéndose dos teorías: la isquémica, según la cual el daño glomerular sería secundario a una lesión arteriolar previa⁴, y la de la transmisión de la hipertensión sistémica al glomérulo, con daño secundario a la hipertensión glomerular⁴⁶. Si se traduce el concepto histopatológico clásico de lesión isquémica a términos fisiológicos, se debería esperar disminución del flujo y de la presión hidrostática del capilar glomerular, lo cual contrasta con lo observado en las distintas formas de hipertensión arterial experimental:

— En ratas Holtzman la hipertensión se transmite a todas las estructuras intrarrenales, incluido el capilar glomerular⁴⁷. Si a estas mismas ratas se las somete a una nefrectomía subtotal, se produce un importante incremento del flujo plasmático y del filtrado por nefrona, así como de la presión intraglomerular⁴⁸.

— En ratas DOCA-sal uninefrectomizadas la presión intraglomerular está asimismo muy elevada⁴⁹.

— En ratas SHR se encuentra una elevación de las resistencias vasculares de la arteriola aferente en las nefronas superficiales, localizándose, fundamentalmente, la lesión glomerular en las nefronas profundas. Ello hace pensar que la vasoconstricción aferente protege a la nefrona contra la transmisión de la hipertensión sistémica y, por tanto, contra la aparición de lesión glomerular estructural^{50, 51}. Si estas ratas son nefrectomizadas parcialmente, las resistencias vasculares caen y la lesión histológica se extiende a todas las nefronas⁵².

Por tanto, parece que, sea cual sea el modelo experimental que se analice, la aparición de esclerosis glomerular va unida a la presencia de hiperflujo e hiperpresión glomerular.

Revisando lo que ocurre en el seno de la hipertensión secundaria o sumada a lesión parenquimatosa renal, nos encontramos con que la presencia de hi-

pertensión agrava o acelera cualquier lesión glomerular subyacente⁵³. En la nefritis nefrotóxica la superposición de hipertensión arterial inducida por clipaje de la arteria renal agrava la enfermedad glomerular, manifestado por aumento de la proteinuria y del número de glomérulos esclerosados⁵⁴. Con técnicas de micropunción, además de confirmarse lo anterior, se demuestra la existencia de hiperpresión glomerular⁵⁵.

Existen otros factores que han sido implicados en la progresión de la enfermedad renal, como el ejercicio físico⁵⁶, la ingesta de Na⁵⁷ o la de hidratos de carbono⁵⁸, pero su importancia siempre queda remitida a los factores comentados con anterioridad.

Tras todo lo expuesto parece imposible atribuir la esclerosis glomerular progresiva de la insuficiencia renal a una sola alteración funcional o a una sola estructura renal. La activación crónica de los diferentes tipos de células renales, residentes y visitantes, sumada al efecto de factores extrarrenales sobre los diferentes sistemas funcionales intrarrenales, constituyen un complejo mecanismo de producción de esclerosis.

TRATAMIENTO HIPOTENSOR Y EVOLUCION DE LAS LESIONES RENALES

El tratamiento hipotensor convencional en los distintos modelos de hipertensión arterial experimental conlleva una gran mejoría en la evolución del daño renal. Así, en ratas SHR tratadas desde el nacimiento, la aparición de proteinuria e insuficiencia renal es posterior a la de ratas no tratadas^{59, 60}. Sin embargo, el hecho de que el mantenimiento de cifras tensionales en límites normales no prevenga totalmente contra la aparición de lesión renal, indica que deben existir otros factores responsables del daño nefronal.

Se han realizado estudios en los que, tras medir la hemodinámica glomerular con distintas terapéuticas, se llega a la conclusión de que el tratamiento hipotensor convencional (diuréticos, vasodilatadores, bloqueantes adrenérgicos), a pesar de disminuir efectivamente la presión sistémica, no consigue reducir la presión intraglomerular⁶¹. Quizá sea éste el motivo de que la reducción de la presión arterial sistémica no proteja totalmente al glomérulo. Recientemente se ha constatado el hecho de que en ratas SHR uninefrectomizadas el tratamiento hipotensor con hidralazina, hidroclorotiazida y reserpina consigue reducir las presiones intraglomerulares, si bien no se ha podido explicar el hecho de que se produzca este efecto sólo en este modelo experimental⁶².

En el ser humano, con la introducción del tratamiento hipotensor, se consigue reducir la morbimortalidad renal y extrarrenal de la hipertensión esen-

cial⁶³; sin embargo, existe un porcentaje de pacientes que, a pesar de un adecuado control de las cifras tensionales, desarrolla lesión renal^{64, 65}.

Si revisamos los datos de HTA secundaria y enfermedad parenquimatosa renal, originariamente no hipertensiva, nos encontramos con que un control adecuado es fundamental para prevenir mayores deterioros de función renal. Además, en la enfermedad glomerular diabética y no diabética, el tratamiento hipotensor convencional precoz y agresivo parece determinar una mejor evolución de las lesiones^{66, 67}.

Basándonos en resultados experimentales de evolución de función renal en glomerulonefritis con HTA tratadas con inhibidores de la enzima convertidora^{68, 69}, se plantea la posibilidad de que existan fármacos hipotensores capaces de actuar en dos sentidos, por un lado disminuyendo las cifras tensionales y por otro lado inhibiendo alguno de los mecanismos implicados en la progresión de las lesiones renales.

1. Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

La angiotensina II es un potente agente vasoconstrictor que a nivel renal provoca fundamentalmente contracción de la arteriola eferente⁷⁰ y de los capilares peritubulares⁷¹. Si la capacidad de autorregulación renal está perdida, como hemos visto que ocurre en los pacientes con enfermedad renal, la hipertensión sistémica se transmite al glomérulo. Los inhibidores de la enzima convertidora, al vasodilatar la arteriola eferente, disminuyen el gradiente de presión transcápilar, pudiendo así atenuar el daño glomerular secundario a la hiperperfusión e hiperpresión⁷².

La angiotensina II tiene además efecto sobre el paso de macromoléculas al mesangio y puede acelerar la mitogénesis de las células mesangiales⁷³. Sería este otro posible mecanismo de acción de estos agentes, con efecto beneficioso para la lesión renal, ya que bloquea otro de los factores que presumiblemente afectan a su progresión.

Los inhibidores de la enzima convertidora mejoran la evolución de la lesión renal en modelos experimentales de diabetes mellitus y de insuficiencia renal crónica^{68, 70}. Estos mismos fármacos enlentecen la progresión de la nefropatía en pacientes diabéticos⁷⁴ y en pacientes con insuficiencia renal de origen desconocido o intersticial, si se compara con la evolución seguida con tratamiento convencional (vasodilatadores, betabloqueantes y diuréticos)⁷⁵. En pacientes con nefropatía glomerular diabética y no diabética disminuyen de forma evidente la micro y macroalbuminuria^{74, 76, 77}. Este efecto podría ir mediado a través de cambios en la hemodinámica intraglomerular o en la selectividad de la barrera⁷⁸. Existe la hipótesis de que la proteinuria puede ser perjudicial para

el glomérulo y causar daño tubular directo⁶. Siendo así, la reducción de la proteinuria podría bloquear otro de los mecanismos de progresión de la lesión renal.

2. Calcio antagonistas

En el modelo experimental de ablación quirúrgica, tres semanas después de la nefrectomía y antes de que se observen alteraciones funcionales renales, se hace evidente un depósito tisular de calcio, que es posible prevenir mediante la administración de verapamil⁷⁹. El aumento de la captación celular renal de calcio, que se observa en modelos experimentales y humanos de insuficiencia renal, puede contribuir al progresivo deterioro por varios mecanismos: alteraciones mitocondriales secundarias a la sobrecarga de calcio, alteración en la membrana celular por activación de fosfolipasas y aumento de la formación de radicales O₂⁸⁰. En ratas nefrectomizadas el tratamiento con verapamil consigue que tanto la nefrocalcinosis como las lesiones glomerulares sean menores⁸⁰. En pacientes con insuficiencia renal de diferentes etiologías el tratamiento con nisoldipina parece enlentecer la progresión del fallo renal⁸¹.

El efecto de los bloqueantes de los canales del calcio tiene lugar en ausencia de cambios en la excreción urinaria de proteínas y de modificaciones de la presión arterial sistémica. Por otro lado, dadas las características del efecto sobre la hemodinámica renal de estos agentes⁷², no es de esperar que estos hallazgos se deban a que modifiquen las presiones intraglomerulares. De hecho, en otro estudio⁸² se comprueba, mediante micropunción, la ausencia de modificaciones de las presiones intraglomerulares en el modelo experimental de ablación quirúrgica. Parece, por tanto, que el mecanismo más probable de actuación de estos agentes en el enlentecimiento del proceso de deterioro renal sea la prevención del depósito tisular de calcio, aunque no hay que olvidar que los bloqueantes de los canales del calcio también pueden modificar la captación mesangial de macromoléculas⁸³ y que pueden tener algún efecto sobre los procesos de hipertrofia nefronal⁸⁴.

CONCLUSION FINAL

Los mecanismos exactos que determinan la progresión de la insuficiencia renal continúan sin estar totalmente aclarados. Hay numerosos sistemas funcionales renales y extrarrenales en compleja interrelación, implicados en un intento de encontrar una explicación coherente. Por el momento disponemos de algunas pautas de actuación que, si bien no paralizan, al menos sí enlentecen el progreso de la enfermedad renal. La restricción proteica y fosfórica, el

control de la hiperlipemia y determinados tratamientos hipotensores son ejemplos de ello.

Sabemos además que las posibles vías de actuación de estas maniobras terapéuticas son diferentes, por lo que podrían teóricamente tener efectos sinérgicos.

Quedan, por supuesto, numerosas rutas no exploradas que afectan a otros sistemas implicados en el proceso y cuya investigación resultaría provechosa, pensando en la posibilidad de reducir la morbimortalidad de la uremia terminal y la necesidad de tratamiento sustitutivo o al menos la duración del mismo.

Bibliografía

1. Mitch WE, Walser M, Buffington GA y cols.: A simple method for estimating progression of chronic renal failure. *Lancet* 2:1326-1328, 1976.
2. Rutherford WE, Blondin J, Miller JP y cols.: Chronic progressive renal disease: rate of change of serum creatinine concentration. *Kidney Int* 11:62-70, 1977.
3. Williams PS, Fass G, Bone JM y cols.: Renal pathology and proteinuria determine progression in untreated mild/moderate chronic renal failure. *Quart J Med* 67:343-354, 1988.
4. Baldwin DS y Neugarten J: Blood pressure control and progression of renal insufficiency. En *The Progressive Nature of Renal Disease*. Editores: Mitch WE, Brenner BM, Stein JH. New York Churchill Livingstone, págs. 81-110, 1986.
5. Klahr S y Alleyne GA: Nutrición y riñón. En *Patología de las enfermedades sistémicas*. Editores: Suki WN y Eknoyan G. Doyma, págs. 277-315, 1984.
6. Klarhr S, Schreiner G, Ichikawa I y cols.: The progression of renal disease. *N Engl J Med* 25:1657-1666, 1988.
7. Grond J, Koudstaal J, Elema JD y cols.: Mesangial function and glomerular sclerosis in rats with aminonucleoside nephrosis. *Kidney Int* 27:405-410, 1985.
8. Bolton WK, Innes DJ, Sturgill BC y cols.: I-cells and macrophages in rapidly progressive glomerulonephritis: clinicopathologic correlations. *Kidney Int* 869-876, 1987.
9. Masugi Y, Masuda Y, Sato S y cols.: Retarded mesangial transport and its pathomorphologic sequelae in human and experimental renal diseases. *Acta Pathol Jpn* 33:219-236, 1983.
10. Klahr S, Heifets M y Purkerson ML: The influence of anticoagulation on the progression of experimental renal disease. En *The Progressive Nature of Renal Disease*. Editores: Mitch WE, Brenner BM, Stein JH. New York Churchill Livingstone, págs. 45-64, 1986.
11. Donadio JU, Anderson CF, Mitchell JC y cols.: Membranoproliferative GN: A prospective clinical trial of platelet-inhibitor therapy. *N Engl J Med* 310:1421-1426, 1984.
12. Lianos EA, Andres GA, Dunn MJ y cols.: Glomerular prostaglandin and thromboxane synthesis in rat nephrotoxic nephritis. *J Clin Invest* 72:1439-1448, 1983.
13. Chanutin A y Ferris E: Experimental renal insufficiency produced by partial nephrectomy. Control diet. *Arch Int Med* 49:767-787, 1932.
14. Shimamura T y Morrison AB: A progressive glomerulosclerosis occurring in partial five sixths nephrectomized rats. *Am J Pathol* 79:95-101, 1975.
15. Meyer TW, Anderson S y Brenner BM: The role of intrarenal hypertension and hyperperfusion in progressive glomerular injury. En *Controversies in Nephrology and Hypertension*. Editor: Narins RG. Churchill Livingstone, págs. 567-577, 1984.

16. Hayslett JP: Functional adaptation to reduction in renal mass. *Physiol Rev* 59:137-164, 1979.
17. Deen WM, Maddox DA, Robertson CR y cols.: Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. VII. Response to renal reduced mass. *Am J Physiol* 227:556-562, 1974.
18. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG y cols.: Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 241:F85-F93, 1981.
19. 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.
20. Etteldorf JN, Smith JS, Tottle AH y cols.: Renal hemodynamic studies in adults with sickle cell anemia. *Am J Med* 18:243-249, 1955.
21. Kinkaid-Smith P: Glomerular and vascular lesions in chronic atrophic pyelonephritis and reflux nephropathy. *Adv Nephrol* 5:3-17, 1975.
22. Bhathena DB, Weiss JH, Holland NH y cols.: Focal and segmental glomerulosclerosis in reflux nephropathy. *Am J Med* 68:886-892, 1980.
23. Kiproff DD, Colvin RD, McKluskey RT y cols.: Focal and segmental glomerulosclerosis and proteinuria associated with unilateral renal agenesis. *Lab Invest* 46:275-281, 1982.
24. Hostetter TH y Rennke HG: The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Am J Med* 72:375-380, 1982.
25. Fine LG: Preventing the progression of human renal disease: have rational therapeutic principles emerged? *Kidney Int* 33:116-128, 1988.
26. Schrier RW, Harris D, Chan L y cols.: Tubular hypermetabolism as a factor in the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 12:243-249, 1988.
27. Klenner CH, Evan AP, Blomgren P y cols.: Effect of protein intake on renal function and structure in partially nephrectomized rats. *Kidney Int* 17:293-302, 1985.
28. Harris D, Chan L, Schrier W y cols.: Remnant kidney hypermetabolism and progression of chronic renal failure. *Am J Physiol* 23:F267-F276, 1988.
29. Haut LL, Alfrey AC, Guggenheim S y cols.: Renal toxicity of phosphate in rats. *Kidney Int* 17:122-129, 1980.
30. Lumergult D, Burke TG, Gillum DM y cols.: Phosphate depletion arrests progression of chronic renal failure independent of protein intake. *Kidney Int* 29:658-666, 1986.
31. Conger JD y Falk SA: The protective mechanism of thyroidectomy in chronic renal failure. *Kidney Int* 381(Res), 1987.
32. Nath KA, Hostetter MK y Hostetter TH: Pathophysiology of chronic tubulointerstitial disease in rats: interactions of dietary acid load, ammonia, and complement component C3. *J Clin Invest* 76:667-675, 1985.
33. Mitch WE: The influence of the diet on the progression of renal insufficiency. *Ann Rev Med* 35:249-264, 1984.
34. Brenner BM, Meyer TW y Hostetter TH: Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease. The role of hemodynamically mediated glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 307:652-659, 1982.
35. Klahr S y Tripathy K: Evaluation of renal function in malnutrition. *Arch Intern Med* 118:322-325, 1966.
36. Agus D, Mann R, Cohn D y cols.: Inhibitory role of dietary protein restriction on the development and expression of immune-mediated anti tubular basement membrane induced tubulointerstitial nephritis in rats. *J Clin Invest* 76:930-936, 1985.
37. Ichikawa I, Purkerson ML, Yates J y cols.: Dietary protein intake conditions the degree of renal vasoconstriction in acute renal failure caused by uretral obstruction. *Am J Physiol* 249:F54-F61, 1985.
38. Moorhead JF, Chan MK y Varguese Z: The role of abnormalities of lipid metabolism in the progression of renal disease. En *The Progressive Course of Renal Disease*. Editores: Brenner BM, Stein JH, Mitch WE. New York. Churchill Livingstone, págs. 133-148, 1986.
39. Kasiske BL, O'Donnell MP, Clearly MP y cols.: Effects of reduced renal mass on tissue lipids and renal injury in hyperlipidemic rats. *Kidney Int* 35:40-47, 1989.
40. French SW, Yamanaka W, Ostwaldi R y cols.: Dietary induced glomerulosclerosis in the guinea pig. *Arch Pathol* 83:204-210, 1967.
41. Diamond JR y Karnovsky MJ: Exacerbation of Chronic aminonucleoside nephrosis by dietary cholesterol supplementation. *Kidney Int* 32:671-677, 1987.
42. Prickett JD, Robinson DR, Steinberg AD y cols.: Effects of dietary enrichment with eicosapentaenoic acid upon autoimmune nephritis in female NZB-NZW/F1 MICE. *Arthritis an Rheumatism* 26:133-139, 1985.
43. Kelley VE, Ferretti A, Izui S y cols.: A fish oil diet rich in eicosapentaenoic acid reduces ciclooxigenase metabolites and suppresses lupus in MRL-1 PR MICE. *J Immunol* 134:1914-1919, 1985.
44. Kher V, Barcelli Vo, Weiss M y cols.: Effects of dietary linoleic acid enrichment on induction of immune complex nephritis in mice. *Nephron* 39:261-266, 1985.
45. Ruilope LM, Rodicio J, García-Robles y cols.: Influence of a low sodium diet on the renal response to aminoacid infusions in humans. *Kidney Int* 31:992-999, 1987.
46. Hill GS y Heptinstall RH: Steroid-induced hypertension in the rat. *Am J of Pathology* 52:1-9, 1968.
47. Azar S, Tobian L, Johnson MA y cols.: Glomerular efferent arteriolar capillary and tubular pressures in hypertension. *Am J Physiol* 277:1045-1050, 1974.
48. Azar S, Johnson MA, Hartel B y cols.: Single nephron pressures, flows, and resistances in hypertensive kidneys with nephrosclerosis. *Kidney Int* 12:28-40, 1977.
49. Dworkin LD, Hostetter TH, Rennke HG y cols.: Hemodynamic basis for glomerular injury in rats with desoxycorticosterone salt hypertension. *J Clin Invest* 73:1448-1461, 1984.
50. Feld LG, Van Liew JB, Galaske RC y cols.: Selectivity of renal injury and proteinuria in the spontaneously hypertensive RAT. *Kidney Int* 12:332-342, 1977.
51. Azar S, Johnson MA, Scheinman J y cols.: Regulation of glomerular capillary pressure and filtration rate in young kyoto hypertensive rats. *Clin Sci* 56:203-209, 1979.
52. Dworkin LD y Feiner HD: Evidence for hemodynamically mediated glomerular injury in uninephrectomized SHR. *Am Soc Nephrol* 16:106 (Res), 1983.
53. Iversen BM y Ofstad J: Influence of hypertension on the course of experimental GN in rats. *Kidney Int* 18:142 (Res), 1980.
54. Neugarten J, Feiner HD, Schacht RT y cols.: Aggravation of experimental glomerulonephritis by superimposed clip hypertension. *Kidney Int* 22:257-263, 1982.
55. Dworkin LD y Feiner HD: Glomerular injury in uninephrectomized SHR. A consequence of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 77:797-809, 1986.
56. Klahr S, Buerkert J y Purkerson M: Role of dietary factors in the progression of chronic renal disease. *Kidney Int* 24:579-587, 1983.
57. Lalich JJ, Burkholder PM y Paik WCW: Protein overload nephropathy in rats with unilateral nephrectomy. *Arch Pathol Lab Med* 99:72-79, 1975.
58. Laouri D, Kleinknecht C y Dodu D: Role of glucids in the progression of experimental renal failure. *Eur J Pediatr* 140:202 (Res), 1983.
59. Freis ED, Ragan D, Pillsbury H y cols.: Alteration of the course of hypertension in the spontaneous hypertensive rat. *Circ Res* 31:1-7, 1972.
60. Feld LG, Van Liew JB, Brentjens Jr y cols.: Renal lesions and proteinuria in the spontaneously hypertensive rat made normotensive by treatment. *Kidney Int* 20:606-614, 1981.
61. Dworkin LD, Feiner HD, Randazzo J y cols.: Glomerular hypertension and injury in desoxy-corticosterone salt rats on antihypertensive therapy. *Kidney Int* 31:718-724, 1987.

62. Dworkin LD, Grosser M, Feiner DH y cols.: Renal vascular effects of antihypertensive therapy in uninephrectomized SHR. *Kidney Int* 35:790-798, 1989.
63. Veterans Administration Cooperative Group on Antihypertensive Agents. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA* 213:1143-1970, 1970.
64. Rostand SG, Brown G, Kirk KA y cols.: Renal insufficiency in treated essential hypertension. *N Eng J Med* 320:684-688, 1989.
65. Ruilope LM, Miranda B, Oliet A y cols.: Does and adequate control of blood pressure protect the kidney in essential hypertension? 12th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. Kyoto, A-1297, 1988.
66. Parving HH, Smidt VM, Andersen AR y cols.: Early aggressive antihypertensive treatment reduce rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* I:1175-1178, 1983.
67. Bergstrom J, Alvestrand A, Bucht H y cols.: Progression of chronic renal failure in man is retardated with more frequent clinical follows up and better blood pressure control. *Clin Nephrol* 25:1-6, 1986.
68. Raij L, Chiow X, Owens R y cols.: Therapeutic implications of HTA induced glomerular injury. Comparison between enalapril and a combination of hydralazine, reserpine and hydrochlorotiazide, in an experimental model. *Am J Med* 79 (Supp C):37-41, 1985.
69. Meyer TW, Anderson SA, Rennke HG y cols.: Reversing glomerular hypertension stabilizes established glomerular injury. *Kidney Int* 31:752-759, 1987.
70. Anderson S, Rennke HG y Brenner BM: Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. *J Clin Invest* 77:1993-2000, 1986.
71. Jensen PK y Steven K: Angiotensin II induced reduction of peritubular capillary diameter in the rat kidney. *Pflüegers Arch* 371:245-250, 1977.
72. Romero JC, Ruilope LM, Bentley MD y cols.: Comparison of the effects of calcium antagonists and converting enzyme inhibitors on renal function under normal and hypertensive conditions. *Am J Cardiol* 62:59 G-68 G, 1988.
73. Jaffer F, Schultz P, Abboud HE y cols.: Stimulation of human mesangial cell myogenesis by serotonin and other vasoactive agents. *Clinical Research* 35(3C):548 (Res), 1987.
74. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM y cols.: Effect of hypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *Br Med J* 294:1443-1447, 1987.
75. Ruilope LM, Miranda B, Morales JM y cols.: Converting enzyme inhibition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* XIII:120-126, 1989.
76. Ruilope LM, Miranda B, Oliet A y cols.: Control of hypertension with the converting enzyme inhibitor captopril reduces glomerular proteinuria. 12th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. Kyoto, A-923, 1988.
77. Heeg JA, Delong PE, Van Der Hem GK y cols.: Reduction of proteinuria by angiotensin converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 32:78-84, 1987.
78. Hutchinson FN, Schambelan M, Kayser GA y cols.: Modulation of albuminuria by dietary protein and converting enzyme inhibitor. *Am J Physiol* 253:F719-F725, 1987.
79. Goligorsky MS, Chaimovitz C, Rappaport J y cols.: Calcium metabolism in uremic nephrocalcinosis: preventive effect of verapamil. *Kidney Int* 27:774-779, 1985.
80. Harris DC, Hammond WS, Burke TJ y cols.: Verapamil protects against progression of experimental chronic renal failure. *Kidney Int* 31:41-46, 1987.
81. Eliahov HE, Cohen D, Hellberg B y cols.: Effect of the calcium channel blocker nisoldipine on the progression of chronic renal failure in man. *Am J Nephrol* 8:285-290, 1988.
82. Pelayo JC, Harris DC y Schrier EW: Effects of verapamil on glomerular hemodynamics in rats with partial nephrectomy. *Kidney Int* 31:391, 1987.
83. Raij L y Keana WF: Glomerular mesangium: Its function and relationship to angiotensin II. *Am J Med* 79 (Sup 3c):24-30, 1985.
84. Jobin SR y Bonjour JP: Compensatory renal growth modulation by calcium, PTH and 1-25 OH D3. *Kidney Int* 29:1124-1130, 1986.