

# Disminución de masa renal funcional y progresión de la insuficiencia renal

B. Rodríguez-Iturbe y J. Mosquera \*

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario. Instituto de Investigaciones Biomédicas (FUNDACITE-Zulia). \* Instituto de Investigaciones Clínicas. Universidad del Zulia, Maracaibo (Venezuela).

Por muchos años, la posibilidad de detener la progresión del daño renal crónico era sólo una abstracción teórica que de alguna manera habitaba en el subconsciente del nefrólogo clínico. Aparte del control de la tensión arterial, solamente la restricción proteica en la dieta gozaba de popularidad general, buscando minimizar los síntomas de la uremia, sin que se esperara que esta modificación en la alimentación tuviera influencia sobre la evolución de la enfermedad renal propiamente dicha. En la última década se ha producido una verdadera avalancha de investigaciones que, tomadas en conjunto, parecen indicar que estamos más cerca de poder influir decisivamente en los aspectos preventivos de la insuficiencia renal crónica. Esta visión optimista del futuro a mediano plazo se apoya, en primer término, en la descripción, caracterización y posibilidad de manipulación de un número creciente de factores producidos por células activadas en el riñón enfermo que son capaces de favorecer la multiplicación celular y promover la generación de tejido cicatrizal<sup>1</sup>; y en segundo lugar, porque la formulación de los elegantes postulados de Brenner y sus colaboradores<sup>2</sup> sobre la influencia de factores hemodinámicos como una vía patogénica común en la evolución hacia la cronicidad ofrece una atractiva explicación, sustentada en un conjunto impresionante de datos experimentales, para el curso inexorable del daño renal crónico y sugiere la posibilidad de influirlo con tratamientos dirigidos a modificar las fuerzas hemodinámicas operativas a nivel intraglomerular.

El énfasis relativamente reciente en describir índices histológicos de «actividad» y de «cronicidad» que coexisten en proporción variable a medida que las nefropatías evolucionan hacia su fase terminal tiene la utilidad práctica de establecer diferencias entre los fenómenos potencialmente reversibles, tales como el incremento de la población celular residente e infiltrante en el riñón, por una par-

te, y la severidad del daño irreversiblemente establecido, por la otra parte, tipificado por el grado de incremento de matriz mesangial y la fibrosis. Además, dicho enfoque pone de relieve el papel que juega la proliferación e infiltración celular en el curso hacia la cronicidad de la insuficiencia renal.

Es posible que una variedad de influencias que potencialmente promueven la progresión de la enfermedad renal ejerzan su acción patogénica no solamente en base a su capacidad para activar *directamente* mecanismos de producción de citocinas fibrogénicas, sino además *indirectamente*, mediante el desarrollo de condiciones críticas de hipertensión e hiperfiltración en el capilar glomerular (fig. 1).

Es de particular interés el análisis de factores de riesgo susceptibles de tratamiento y considerar en qué momento deberían iniciarse medidas terapéuticas para maximizar sus posibilidades de éxito. De hecho, es probable que exista un momento en la evolución del daño renal cuando éste se hace inevitablemente progresivo<sup>3</sup>. La hipótesis que asigna a la hiperfiltración glomerular un papel protagónico en la progresión de la enfermedad renal lleva implícito el concepto de que existe una reserva funcional en el riñón sano<sup>4</sup>, disponible para satisfacer incrementos de la demanda, y que esta capacidad de repuesta desaparece a medida que disminuye el tejido renal funcional. ¿Es este concepto válido? ¿Podemos, en una etapa pre-azotémica, identificar pacientes que tienen riesgo de presentar una evolución más torpida evaluando el incremento de la filtración glomerular en respuesta a estímulos determinados<sup>5</sup>, ¿o bien estudiando la capacidad de excreción urinaria de fosfato<sup>6</sup>, ¿o tal vez en base a la inducción de proteinuria mediante la administración intravenosa de coloides<sup>7</sup>? Revisaremos, dentro de las restricciones de espacio, el estado actual de algunas interrogantes, cuya clarificación es de considerable interés para el nefrólogo clínico.

**Abreviaturas:** Se han utilizado las iniciales del nombre en inglés de las citocinas fibrogénicas por lo generalizado de su uso. TGF = factor de transformación de crecimiento; PDGF = factor de crecimiento derivado de plaquetas; EGF = factor de crecimiento epitelial; IGF = factor de crecimiento parecido a la insulina; FGF = factor de crecimiento de fibroblastos; IL = interleucina; TNF = factor de necrosis tumoral.

## ¿Es posible que factores hemodinámicos estimulen la producción de citocinas fibrogénicas?

Brenner y sus asociados<sup>2</sup> han propuesto que el incremento sostenido en la presión y flujo en el capilar glo-

Correspondencia: Apartado postal 1.430. Maracaibo 4001-A, Venezuela.

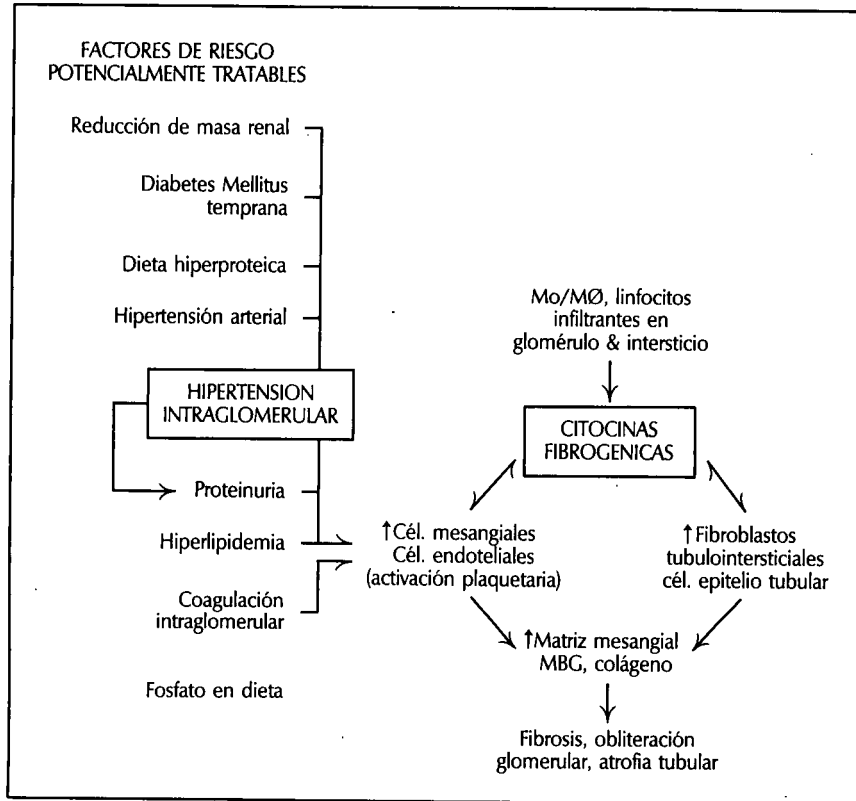


Fig. 1.—Factores involucrados en la hiperfiltración glomerular.

merular constituye un elemento promotor de la progresión del daño renal. Las nefronas individuales estarían sujetas a estas alteraciones hemodinámicas en situaciones de disminución de masa renal funcionante de cualquier etiología, pero además estas condiciones pudieran estar presentes en la hipertensión sistémica y diabetes mellitus temprana, posiblemente debido al estímulo de la hiperglicemia moderada. La dieta hiperproteica, condicionando una vasodilatación crónica renal, favorecería la hiperfiltración glomerular y, por ende, la progresión del daño (figura 1).

Los estudios realizados en ratas con ablación de siete octavos del tejido renal<sup>8</sup> dan apoyo impresionante a la teoría de estos investigadores, cuyo atractivo principal es postular un mecanismo patogénico autoperpetuante, potencialmente operativo cualquiera que sea la naturaleza del daño inicial. La pérdida de unidades funcionantes es, por sí misma, un factor que facilita la destrucción progresiva de las nefronas residuales porque la adaptación hemodinámica las somete a condiciones de hiperfiltración, constituyéndose así un círculo vicioso inexorable. Cabe preguntarse, en primer término, si las alteraciones hemodinámicas intraglomerulares son capaces, al menos teóricamente, de disparar la producción de citocinas fibrogénicas. Esta pregunta debe responderse afirmativamente, pues la hipertrofia glomerular encontrada en muchos modelos animales, si fuera el resultado de fenóme-

nos hemodinámicos, indicaría que la tensión en el capilar glomerular pudiera haberse incrementado hasta cinco veces<sup>9</sup>, y un estímulo mecánico tan intenso puede dañar las células endoteliales, iniciando localmente la cascada de la coagulación con generación de factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF y TGF); aun las células mesangiales, estando parcialmente expuestas al efecto directo de la presión intracapilar, pueden sufrir transformaciones de la forma, división y metabolismo que conduzcan al incremento de la matriz mesangial<sup>10</sup>.

Las células residentes en el glomérulo secretan una variedad de citocinas con potencialidad de inducir la proliferación celular y la esclerosis. Por ejemplo, las células mesangiales secretan interleucinas 1 y 6, TNF, TGF, PDGF e IGF-1<sup>11-17</sup>, y las células endoteliales producen interleucina 6, PDGF, TGF y endotelina<sup>18-20</sup>. Por su parte, las células infiltrantes, y en particular las del sistema monocito/macrófago y linfocitos, producen interleucinas, TGF- $\beta$ , TNF y PDGF<sup>21-23</sup>. Todas estas citocinas tienen la propiedad de estimular la proliferación de las células glomerulares y de los fibroblastos intersticiales (tabla I).

Además de la inducción de multiplicación celular, la mayoría de estas citocinas promueven la producción de matriz extracelular; por ejemplo, el TGF- $\beta$  regula la producción de proteoglicanos, colágenos y fibronectina por las células mesangiales y por las células epiteliales<sup>24-26</sup>. Los fibroblastos intersticiales y las células del epitelio tubular

**Tabla I.** Propiedades atribuidas a las distintas citocinas

Citocina	Glomérulo		Intersticio-túbulo	
	Proliferación celular	Matriz extracelular	Proliferación celular	Matriz extracelular
TGF-beta .....		↑ (24, 25, 93)	↑ (29)	↑ (29, 1)
PDGF .....	↑ (90, 91)	↑ (91)	↑ (1)	↑ (1)
EGF .....	↑ (15)		↑ (15, 29, 95)	↑ (29, 95)
IGF .....	↑ (15)			
FGF .....	↑ (15)	↑ (15)	↑ (1)	
IL-1 .....	↑ (11)	↑ (93)		↑ (29)
IL-6 .....	↑ (16)			
TNF-beta .....	↑ (92)	↑ (92)	↑ (1)	↑ (29)

TGF = factor de transformación de crecimiento; PDGF = factor de crecimiento derivado de plaquetas; EGF = factor de crecimiento epitelial; IGF = factor de crecimiento parecido a insulina; FGF = factor de crecimiento de fibroblastos; IL = interleucina; TNF = factor de necrosis tumoral. Números entre paréntesis son las referencias correspondientes.

pueden ser activados por citocinas<sup>27, 28</sup>, secretar colágeno y procolágeno<sup>29, 30</sup> y, a su vez, secretar factores estimulantes de la producción de matriz intersticial<sup>30-32</sup> (tabla I).

**¿Cuál es la relación entre el crecimiento renal compensatorio y los cambios hemodinámicos resultantes de la reducción de tejido renal?**

Es bien conocido que la ablación quirúrgica del riñón se acompaña de un crecimiento del riñón restante asociado a una recuperación parcial de la función. Este tema es ampliamente cubierto por excelentes revisiones recientes<sup>30-34</sup>. Evidentemente, la asociación entre cambios anatómicos y funcionales no implica que los fenómenos metabólicos que traen como resultado el crecimiento renal sean iniciados necesariamente por el incremento en la «carga de trabajo» en las nefronas residuales. Zucalà y Zuccheli<sup>35</sup> han enfatizado recientemente las diferencias entre el cambio estructural compensatorio, característico del crecimiento postnecrotomía, y el cambio funcional compensatorio, tal como se observa después de una sobrecarga proteica. Esencialmente, el cambio estructural es un proceso caracterizado por incremento en la actividad mitótica<sup>36</sup> y síntesis de RNA y DNA renal<sup>36-38</sup>, con actividad enzimática intensa e incorporación de fosfato a las membranas celulares<sup>39, 40</sup>. Este proceso se acompaña de un aumento de volumen glomerular debido a hiperplasia e hipertrofia de las células mesangiales y epiteliales, y se asocia con aumento de tamaño de los túbulos proximales, rectos y colectores<sup>41-43</sup>. El crecimiento del riñón se demuestra por incrementos de peso que comienzan en las primeras doce horas postnecrotomía y alcanzan entre el 40-50 % aproximadamente en las semanas siguientes. El aumento de la filtración glomerular acompaña a los cambios de tamaño y, en el hombre, puede esperarse que se recupere el 70 % de la filtración glomerular existente antes de la uninefrectomía después de dos a cuatro semanas<sup>44, 45</sup>. La recuperación funcional pudiera ser el fenóme-

no de retroalimentación negativa que frena los estímulos del crecimiento renal<sup>35</sup>.

La hiperfiltración inducida por una sobrecarga proteica es un fenómeno hemodinámico agudo, en cuya fisiología participan probablemente varias hormonas<sup>5</sup>. Este proceso de hiperfiltración ocurre sin cambios estructurales que permitan dar una base anatómica al aumento funcional que se requiere. Sin embargo, la uninefrectomía impone condiciones de hiperfiltración que han sido evaluadas bajo el concepto de la reserva funcional renal por varios autores, como será analizado posteriormente.

**¿Está la reducción de masa renal asociada a daño del tejido funcional restante?**

La respuesta a esta pregunta no es simple. Por una parte, existen diferencias entre las diferentes especies estudiadas y, por otra parte, debe definirse lo que se entiende como daño renal, pues no es lo mismo demostrar patología histológica del tipo de la esclerosis glomerular o aumento de la matriz mesangial que el desarrollo de manifestaciones bioquímicas como la retención azoada. Los clásicos estudios de Shimamura y cols.<sup>46</sup> y Hostetter y cols.<sup>47</sup>, ampliamente validados posteriormente, fueron realizados en ratas. Más recientemente, Provoost y asociados<sup>48</sup> demostraron que ratas uninefrectomizadas de la cepa WAG/RJ, relativamente resistentes a los efectos de la reducción de tejido renal funcionante, sufren un deterioro progresivo de la función renal si se espera lo suficiente y que dicho deterioro podía posponerse, pero no evitarse con una dieta baja en proteínas. En contraste con estos estudios, las investigaciones realizadas en el conejo<sup>49</sup>, el perro<sup>50</sup> y el mandril<sup>51</sup> han demostrado que estas especies son relativamente resistentes a los efectos de nefrectomías subtotaes. Robertson y sus asociados<sup>50</sup>, siguiendo por cuatro años 12 perros con reducciones del 75 % de la masa renal, no encontraron deterioro progre-

sivo de la filtración glomerular ni correlación entre los hallazgos histológicos y el contenido proteico de la dieta. Burgoignie y cols.<sup>51</sup>, con reducciones semejantes de masa renal en mandriles, encontraron función renal estable, al menos por períodos de hasta cuatro meses; sin embargo, los animales experimentaron un aumento significativo de la presión arterial, la proteinuria se duplicó y tres de 10 animales presentaron incremento de la matriz mesangial.

El «modelo» humano más atractivo para evaluar los efectos de la «sobrecarga de trabajo» sin enfermedad renal asociada es el proporcionado por donantes vivos de riñón para trasplante y aquellos pacientes con agenesia congénita unilateral del riñón. El seguimiento de estos individuos indica que no existe aparentemente evolución hacia uremia, y este hecho plantea que el humano es más semejante al perro, conejo y mandril en lo que respecta a la relativamente buena preservación de la función renal (filtración glomerular) después de la ablación renal. Una revisión reciente de Fontino<sup>52</sup> indica que 25 estudios de seguimiento que se prolongan hasta veinte años después de la donación del riñón no demuestran deterioro de la filtración glomerular del riñón único restante. Resultados similares reportó nuestro grupo<sup>53</sup>. Seguimientos de hasta cuarenta años en pacientes nefrectomizados en la infancia demuestran que la filtración glomerular tiene una tendencia a disminuir, pero sólo uno de 36 individuos tenía valores de filtración glomerular por debajo de lo normal<sup>54</sup>.

Sin embargo, la reducción de masa renal no es totalmente inocua, porque se sabe que donantes vivos de riñón presentan una incidencia mayor de proteinuria e hipertensión<sup>55</sup>, y en casos de agenesia renal, el riñón presente tiene una mayor incidencia de esclerosis glomerular focal<sup>56</sup>. Además, estos estudios no definen si las reducciones de masa renal mayores del 50 % inducen el desarrollo de insuficiencia renal crónica irreversible. En este sentido son importantes las observaciones de Novick y cols.<sup>57</sup>, quienes evaluaron 14 pacientes con riñón único a quienes les fueron practicadas resecciones del 25 al 75 % de ese riñón único, debido a que eran asiento de carcinoma renal. Estos autores demostraron que la severidad de la proteinuria (presente en nueve pacientes) estaba inversamente relacionada con la cantidad de tejido renal remanente y que la esclerosis glomerular estaba presente en cuatro pacientes. Este estudio permite establecer una relación entre la cantidad de tejido renal funcional y el riesgo de daño renal progresivo, pero al mismo tiempo enfatiza que la función renal permanece estable por períodos de siete a quince años aun en aquellos casos con reducción de la masa renal por encima del 50 %.

Está claro que la progresión de daño renal después de ablación quirúrgica tiene una considerable variación interespecie. Fine y cols.<sup>58</sup> han presentado una coherente argumentación en favor de que el humano es relativamente resistente a las condiciones hemodinámicas de hipertensión intraglomerular.

### ¿Es la hiperfiltración glomerular un factor de riesgo en la progresión a la cronicidad?

El deterioro progresivo de la función renal sucede en la gran mayoría de los pacientes con insuficiencia renal crónica de cualquier etiología<sup>59-61</sup>. Está bien establecido que la velocidad de progresión hacia la cronicidad tiene variaciones individuales y que las diferentes enfermedades tienen un curso diferente; por ejemplo, Oldrizzi y asociados<sup>62</sup> han reportado que pacientes con glomerulonefritis crónica empeoran más rápidamente que los pacientes con pielonefritis. Evidentemente, la existencia de hiperlipidemia, la severidad de la proteinuria, la hiperfosfatemia, el control de la tensión arterial y los ajustes dietéticos constituyen, entre otros, factores parcialmente responsables de la mayor o menor rapidez de la pérdida de función renal; pero es crítico analizar si la hiperfiltración puede ser un factor común a todos estos factores y si su influencia se incrementa a medida que se reduce el número de nefronas sanas disponibles.

En la etapa temprana de la diabetes mellitus insulino-dependiente (fig. 1), la filtración glomerular está por encima de 160 ml/min en el 61 % de los pacientes<sup>63</sup>. Mogensén y Christensen<sup>64</sup> encontraron que solamente los pacientes con filtración glomerular por encima de 150 ml/min presentaban incrementos en la proteinuria en seguimientos de diez años; sin embargo, estos mismos pacientes con hiperfiltración tenían incrementos significativos de la presión arterial durante ese tiempo, y la severidad de la hipertensión está claramente asociada con el incremento de la proteinuria. La mejoría de la proteinuria obtenida con el tratamiento de inhibidores de la convertasa de la angiotensina<sup>65</sup> no puede tomarse *a priori* como debida a la mejoría de las fuerzas hemodinámicas intraglomerulares, pues otros tratamientos antihipertensivos que tienen efectos muy diferentes sobre la filtración glomerular tienen efectos comparables a los inhibidores de la convertasa de la angiotensina<sup>66</sup>, y, finalmente, es importante enfatizar que un efecto antiproteinúrico no es necesariamente un efecto protector de la filtración glomerular.

Los efectos de la dieta hiperproteica (fig. 1) sobre la filtración glomerular han sido objeto de la atención de numerosos investigadores (revisados en referencia 67). Ciertamente, el efecto vasodilatador crónico de la ingesta alta en proteínas no es el único efecto que ella posee; la restricción proteica disminuye la producción de eicosanoides en el glomérulo, disminuye la angiotensina II intraglomerular, disminuye la producción renal de IGF-1 y, casi inevitablemente, las dietas hipoproteicas son bajas en fósforo y se asocian con disminución de los niveles de lípidos en sangre, de tal suerte que la disminución de la hiperfiltración no es el único mecanismo patogénico susceptible de ser mejorado por la restricción proteica en la dieta (revisados en referencia 9).

Existe evidencia abundante que indica que un control adecuado de la tensión arterial retarda el progreso hacia

la insuficiencia renal crónica. La hipertensión maligna se asocia con daño del endotelio arteriolar y activación local del sistema de coagulación, de manera que la pregunta importante es la relativa al papel que juega la hiperfiltración glomerular en el daño renal inducido por la hipertensión sistémica. Los inhibidores de la convertasa de la angiotensina que potencialmente corrigen la hipertensión intraglomerular tienen efectos variables, y es bien sabido que cuando existe un cierto grado de insuficiencia renal la retención azoada puede empeorarse con el uso de estas drogas. De hecho se ha sugerido que el tratamiento con inhibidores de la convertasa de la angiotensina es apropiado solamente cuando la creatinina sérica está por debajo de  $220 \mu\text{mol/l}^3$ .

Como se señala en la figura 1, existen influencias que intervienen independientemente de la hipertensión intraglomerular estimulando la producción de citoquinas por las células mesangiales y endoteliales. Entre ellas se cuentan la proteinuria, hiperlipemia y la activación de la coagulación intraglomerular. La proteinuria puede facilitar el acceso de macromoléculas al mesangio, las cuales pueden inducir proliferación celular e incrementos de la síntesis de matriz mesangial<sup>68</sup>. Los tratamientos tendentes a disminuir los niveles séricos de lípidos disminuyen el número de células mesangiales y la producción de matriz en ratas obesas de la cepa Zucker<sup>69</sup>. El efecto benéfico de reducir los niveles lipídicos puede explicarse porque la hipercolesterolemia puede inducir adhesión de monocitos a células endoteliales y las lipoproteínas de baja densidad son capaces de estimular la secreción de péptidos activos por los macrófagos<sup>69</sup>. El papel que desempeña la coagulación inducida localmente en el glomérulo es importante y probablemente ejerce una acción en forma directa (fig. 1). Se han reportado efectos benéficos de la heparina sobre la proliferación mesangial y la producción de matriz mesangial; además, las drogas que bloquean la agregabilidad plaquetaria protegen contra el desarrollo de daño residual y minimizan la secreción de PDGF por las células endoteliales<sup>70</sup>.

La evidencia disponible en los momentos actuales indica que el daño de las nefronas puede ocurrir independientemente de la hiperfiltración. Pukerson y cols.<sup>71</sup> demostraron que ratas con ablación renal subtotal tratadas con inhibidores de la síntesis del tromboxano tenían menos glomérulos esclerosados y menos proteinuria, a pesar de que este tratamiento causa, de hecho, un incremento en el flujo plasmático y de la filtración glomerular por nefrona. Estudios de micropuntura seriada que permiten las mediciones funcionales en la misma nefrona repetitivamente han demostrado en el modelo de ratas con ablación renal subtotal<sup>72</sup>, y en la nefropatía por puromicina y adriamicina<sup>73</sup>, que no son las nefronas hiperfiltrantes las que desarrollan esclerosis glomerular en etapas posteriores y que la administración de captopril puede ejercer un efecto benéfico independiente de su efecto sobre la presión hidráulica en el capilar glomerular<sup>73</sup>. La dieta hiperproteica también puede causar daño glomerular

caracterizado por glomerulosclerosis por mecanismos independientes de su acción sobre la hemodinamia intraglomerular<sup>74</sup>.

Evidentemente, en el humano no es posible tener medidas directas de la presión intraglomerular. La filtración glomerular total está aumentada en las etapas tempranas de la diabetes mellitus insulino-dependiente, en el embarazo y en el riñón único. Sin embargo, en ninguna de estas condiciones puede asumirse *a priori* que existe incremento de la presión hidráulica transcápilar como factor causal de hiperfiltración en la nefrona aislada. Por ejemplo, en la rata, el incremento de la filtración glomerular renal observada en el embarazo es debida a un aumento del flujo plasmático renal y no hay aumento de la presión hidráulica transcápilar.

### **¿Existen pruebas clínicas que permitan identificar individuos con riesgo aumentado de evolucionar hacia la uremia terminal?**

La posibilidad de detectar en una etapa preazotémica aquellos pacientes que tienen mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal crónica es de importancia obvia por la posibilidad de influir tempranamente en el curso de la enfermedad. La determinación de la reserva funcional renal, la valoración de la resistencia a presentar proteinuria después de la administración de coloides intravenosos y la evaluación de la secreción tubular de fosfato son tres maneras que se han sugerido para identificar estos pacientes (tabla II).

#### *La reserva funcional del riñón*

El concepto de reserva funcional del riñón, entendido como la capacidad de incrementar la filtración glomerular en respuesta a un estímulo, y la manera de evaluarla fueron descritos inicialmente por Bosch y cols.<sup>4</sup>. El estímulo usado con el propósito de evaluar esta capacidad de respuesta es la sobrecarga aguda de proteínas, administradas por vía oral o endovenosa, y el valor dado como «reserva funcional» corresponde a la diferencia aritmética entre el nivel alcanzado con la estimulación y el nivel basal (no estimulado) de la filtración glomerular.

El estudio de la reserva funcional del riñón ha sido objeto de numerosos estudios que fueron el tema de revisiones recientes<sup>5, 35, 75</sup>. La comida de prueba consiste en aproximadamente un gramo de proteína por kilogramo de peso, suministrado en forma de carne roja. Esta comida se asocia habitualmente a una sobrecarga hídrica forzada por vía oral con el objeto de minimizar errores en la colección urinaria, de manera que los estudios clínicos se hacen en condiciones de supresión de hormona anti-diurética y estímulo de la excreción renal de prostaglandina E condicionado por el volumen alto de orina producida. Otra manera de estimular la filtración glomerular es mediante la infusión de aminoácidos y dopamina por vía

**Tabla II.** Pruebas propuestas para identificar pacientes con enfermedad renal a riesgo de progresar a insuficiencia renal crónica

Característica estudiada	Prueba	Población identificada	Ref.
Incremento de la filtración glomerular en respuesta a estímulos (reserva funcional renal)	Comida proteica o aminoácidos EV	Pacientes con reducción del número de nefrones funcionantes (hiperfiltración de nefrones residuales que tienen reserva funcional disminuida)	(5, 35, 75)*
Proteinuria inducida por infusión de coloides	Administración e.v. de albúmina hiperoncótica	Pacientes con baja tolerancia glomerular a hipertensión intraglomerular	(7)
Excreción urinaria de fosfato	Excreción fraccional de fosfato	Identifica pacientes con evolución satisfactoria (excreción fraccional de fosfato > 80 %)	(6)

\* Las referencias relativas a la reserva funcional renal son artículos de revisión publicados recientemente.

intravenosa<sup>76</sup>, y se presume, pero no está demostrado<sup>5</sup>, que ambos métodos ejercen su efecto estimulador por un mecanismo común. Es sorprendente que la variabilidad observada en la estimulación de la filtración glomerular con una infusión de aminoácidos es comparable a la variabilidad de la respuesta que se observa con una comida proteica de prueba, a pesar de que la infusión de aminoácidos evita las imprecisiones derivadas de la absorción gastrointestinal. De cualquier forma, no se minimiza el error utilizando el método intravenoso<sup>5</sup>. Debe tenerse en cuenta que una comida de carne estimula la secreción tubular de creatinina, y, por ende, las mediciones de depuración de creatinina exceden significativamente las correspondientes de inulina después de transcurrida una hora de la ingestión de la comida de prueba. Los métodos utilizados para estudiar la reserva funcional renal con una sobrecarga aguda de proteínas inducen incrementos en la filtración glomerular que están alrededor del 20-30 % por encima del nivel basal<sup>5,75</sup>.

Numerosos estudios han explorado las características fisiológicas de esta respuesta y la potencial participación de hormonas tales como glucagón, hormona de crecimiento, aldosterona, renina, factor natriurético atrial, noradrenalina, cortisol y vasopresina en la hiperfiltración posprandial (revisados en referencia 5). A pesar de que existe coincidencia entre la aparición de hiperfiltración y el aumento de niveles de glucagón, hormona de crecimiento y factor natriurético atrial, ninguna de estas influencias hormonales explica por sí misma en forma suficiente la hiperfiltración observada; además, parece probable que se requiera la integridad, por lo menos parcial, del sistema vasodilatador renal de las prostaglandinas<sup>5</sup>.

Ahora bien, dista mucho de estar claro si la disminución de la respuesta a una sobrecarga aguda de proteínas identifica a pacientes con una reducción de reserva funcional renal, ni si esta reducción de reserva es un factor patogénico de importancia en la progresión hacia la cronicidad del daño renal. En primer lugar, la variabilidad de los resultados es muy grande y existe un coeficiente de

variación interestudio de aproximadamente el 50 % de los valores de reserva funcional encontrados en personas normales<sup>5</sup>. En estudios de poblaciones, los valores correspondientes a los percentiles 10 y 90 resultaron ser 19 ml/min<sup>-1</sup> y 112 ml/min<sup>-177</sup>. Es evidente que un error de esta naturaleza en la estimación de la reserva funcional «normal» hace improbable que esta medición, tal como se ha venido haciendo, tenga aplicabilidad práctica en el manejo de pacientes. Pero, además, el concepto mismo de la reserva funcional que implica una potencialidad de respuesta que es llamada a operar si la demanda se incrementa no es un concepto validado aún. Si éste fuera el caso, la disminución de la reserva funcional debería ser característica de la reducción de masa renal funcional e indicativo de hiperfiltración en las nefronas residuales. Estudios de estimulación de la filtración glomerular con proteínas han producido resultados contradictorios. Nosotros<sup>78</sup> y otros grupos<sup>79,80</sup> hemos encontrado una disminución en la reserva funcional en donantes vivos de riñón; sin embargo, otros investigadores<sup>81-83</sup> reportan que estos individuos tienen una respuesta normal a la sobrecarga oral de proteínas. Estudios en pacientes con insuficiencia renal crónica indican que ellos responden a una comida proteica de prueba con aumentos pequeños en su filtración glomerular, pero que, en términos porcentuales, no se diferencian de los aumentos observados en individuos sin enfermedad renal<sup>84,85</sup>; es decir, no existe una reducción de la capacidad de respuesta en aquellas nefronas que presumimos están sometidas a un estado de hiperfiltración crónica por daño renal. Sin embargo, la interpretación de estos hallazgos depende de que el valor de estimulación que se define como respuesta normal represente el incremento máximo de la filtración glomerular obtenible en el riñón sano. Este valor fue llamado «filtración glomerular máxima» por Bosch<sup>4</sup> únicamente para indicar que éste es el nivel obtenible con la comida proteica de prueba. Es probable que el estímulo que suministra una comida proteica ingerida con este propósito proporcione un estímulo que sea submáximo en el caso

de un riñón normal y máximo en condiciones de reducción de masa renal; si tal es el hecho, pudieran explicarse los resultados descritos anteriormente.

En los actuales momentos nos parece que es importante encontrar, si esto fuera posible, una manera de medir la verdadera capacidad máxima de incremento de la filtración glomerular antes de descartar el concepto de reserva funcional que es extraordinariamente atractivo desde un punto de vista teórico. Estudios de esta naturaleza podrían demostrar que los límites normales de este nivel tope de estimulación son más estrechos y la variabilidad en los resultados de las determinaciones de la reserva funcional es considerablemente menor.

#### *Proteinuria inducida por la expansión extracelular con coloides intravenosos*

La infusión endovenosa de coloides incrementa la proteinuria en pacientes con síndrome nefrótico<sup>86</sup>, quienes reaccionan con albuminuria y aumento de la excreción urinaria de IgG cuando reciben albúmina hiperoncótica, debido a la exacerbación de un defecto preexistente en la permeabilidad de la membrana basal<sup>87</sup>.

Fine<sup>7</sup> propuso que la aparición de proteinuria como respuesta a la expansión de volumen inducida por coloides podría identificar el grupo de pacientes que presentan una baja «tolerancia glomerular» a las influencias patogénicas de naturaleza hemodinámica. En este subgrupo de pacientes, la hipertensión intraglomerular crónica se asociaría con una evolución hacia la cronicidad. En contraste con estos pacientes estarían aquellos que no presentan proteinuria y que serían la población «resistente» a la hipertensión intraglomerular. En los actuales momentos no existen estudios que permitan probar o rechazar los postulados de Fine<sup>7</sup>.

#### *Excreción urinaria de fosfato*

El método habitual de reconocer los factores que favorecen el desarrollo de insuficiencia renal crónica es analizar pacientes que progresan hacia la cronicidad e identificar en ellos características que les sean comunes. Planté<sup>6</sup> utilizó el enfoque opuesto: la evaluación de aquellos pacientes con insuficiencia renal que tienen mejoría o por lo menos estabilidad de su función renal sin recibir tratamiento. Este grupo de pacientes que demuestran buena evolución espontánea representan alrededor del 5 % de la población de pacientes con insuficiencia renal crónica en las series de Mitch y Walser<sup>61</sup>. Planté<sup>6</sup> estudió retrospectivamente 112 pacientes con insuficiencia renal de varios grados de severidad e identificó 15 que no evolucionaron hacia la cronicidad, en seguimientos de veinte a doscientos cuatro meses. La característica común identificada en estos pacientes era la alta capacidad de excretar fosfato. La excreción fraccional de fosfato en ellos habitualmente excedía el 80 % y en algunos casos se demostraba una secreción tubular de este elemento. To-

mando por separado aquellos pacientes con depuración de creatinina entre 30 ml/min y 60 ml/min, la excreción fraccional de fosfato fue dos veces más alta en los pacientes sobrevivientes que en los que desarrollaron uremia terminal.

La restricción dietética de fosfato tiene efectos beneficiosos en los modelos murino<sup>88,89</sup> y canino de ablación renal subtotal, pues enlentece la progresión hacia la cronicidad. El mecanismo de acción de esta maniobra terapéutica no es conocido (fig. 1). Se ha señalado la dificultad que existe en separar los efectos de la restricción proteica de los efectos de la restricción de fosfatos, pues ambas están usualmente asociadas en las prescripciones dietéticas. De cualquier manera, se presume que la precipitación de cristales de fósforo y calcio en el intersticio y túbulos renales pudiera inducir una reacción inflamatoria seguida de fibrosis.

Las observaciones de Planté<sup>6</sup> sugieren la posibilidad de identificar pacientes con excreción fraccional de fósforo de menos del 40 % para ser evaluados prospectivamente, y además plantean la posibilidad de utilizar diuréticos fosfatúricos del tipo indapamida en el manejo de pacientes renales.

#### **Agradecimientos**

Las investigaciones de los autores son financiadas por la Fundación para la Ciencia y Tecnología (FUNDACITE), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICIT), Consejo de Desarrollo Científico de la Universidad del Zulia (CONDES-LUZ) y la Asociación de Amigos del Riñón de Maracaibo.

#### **Bibliografía**

1. Kovacs EJ: Fibrogenic cytokines: the role of immune mediators in the development of scar tissue. *Immune Today*, 12:17-23, 1991.
2. 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. *N Engl J Med*, 307:652-659, 1982.
3. Maschio G, Oldrizzi L y Rugiu C: Is there a «point of no return» in progressive renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 2:832-840, 1991.
4. Bosch JP, Saccaggi AS, Lauer A y cols.: Renal functional reserve in humans. *Am J Med*, 75:943-949, 1983.
5. Rodríguez-Iturbe B: The renal response to an acute protein load in man: clinical perspective. *Nephrol Dial Transplant*, 5:1-9, 1990.
6. Planté C: Urinary phosphate excretion determines the progression of renal disease. *Kidney Int*, 36:S128-S132, 1989.
7. Fine LG: Preventing the progression of human renal disease: Have rational therapeutic principles emerged? *Kidney Int*, 33:116-128, 1988.
8. Brenner BM: Nephron adaptation to renal injury of ablation. *Am J Physiol*, 249:F324-328, 1985.
9. Jacobson HR: Chronic renal failure: pathophysiology. *Lancet*, 338:419-427, 1991.
10. Watson PA: Function follows form: generation of intracellular signals by cell deformation. *FASEB J*, 5:2013-2019, 1991.
11. Lovett DH, Ryan JL y Sterzel RB: A thymocyte activating factor derived from glomerular mesangial cells. *J Immunol*, 130:1769-1801, 1983.
12. Werber HI, Emancipator SN, Tykocinski ML y Sedor JR: The inter-

- leukin 1 gene is expressed by rat glomerular mesangial cells and is augmented in immune complex glomerulonephritis. *J Immunol*, 138:3207-3212, 1987.
13. Baud L, Oudinet J, Bens M, Noel L, Peraldi M, Rondeau E, Etienne J y Ardaillou R: Production of tumor necrosis factor by rat mesangial cells in response to bacterial lipopolysaccharide. *Kidney Int*, 35:1111-1118, 1989.
  14. Horii Y, Muraguchi A, Iwano M, Matsuda T, Hirayana T, Yamada H, Fujii Y, Dohi K, Ishikawa H, Ohmoto Y, Yoshizaki K, Hirano T y Kishimoto T: Involvement of IL-6 in mesangial proliferative glomerulonephritis. *J Immunol*, 143:3949-3955, 1989.
  15. Segal R y Fine LG: Polypeptide growth factors and the kidney. *Kidney Int*, 36 (suppl. 27):S2-S10, 1989.
  16. Ruef C, Budde K, Lacy J, Northemann W, Baumann M, Sterzel RB y Coleman DL: Interleukin 6 is an autocrine growth factor for mesangial cells. *Kidney Int*, 38:249-257, 1990.
  17. Abbott F, Ryan JJ, Ceska M, Matsushima K, Sarraf CE y Rees AJ: Interleukin-1B stimulates human mesangial cells to synthesize and release interleukins 6 and 8. *Kidney Int*, 40:597-605, 1991.
  18. Daniel TO, Gibbs VC, Milfay DF, Garovoy MR y Williams LT: Thrombin stimulates c-sis gene expression in microvascular endothelial cells. *J Biol Chem*, 261:9579-9582, 1986.
  19. Coltran RS y Pober JS: Cytokine-endothelial interactions in inflammation, immunity and vascular injury. *J Am Soc Nephrol*, 1:225-235, 1990.
  20. Warrens AN, Cassidy MJD, Takahashi K, Ghatei MA y Bloom SR: Endothelin in renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 5:418-422, 1990.
  21. Nathan CF: Secretory products of macrophages. *J Clin Invest*, 79:319-326, 1987.
  22. Ross R, Kaines EW y Bowen-Pope DF: The biology of platelet-derived growth factor. *Cell*, 46:155-169, 1986.
  23. Derynck R, Jarrett JA, Chen Y, Eaton DH, Bell JR, Assoian RK, Roberts AB, Sporn MB y Goeddel DV: Human transforming growth factor-beta complementary DNA sequence and expression in normal and transformed cells. *Nature*, 316:701-705, 1985.
  24. MacKay K, Strinker LJ, Stauffer JW, Doi T, Agodoa LY y Strinker GE: Transforming growth factor beta, murine glomerular receptors and responses of isolated glomerular cells. *J Clin Invest*, 83:1160-1167, 1989.
  25. Border WA, Okuda S, Lanquino LR y Rouslahti E: Transforming growth factor-beta regulates production of proteoglycans by mesangial cells. *Kidney Int*, 37:689-695, 1990.
  26. Border WA, Noble NA, Yamamoto T, Tomooka S y Kagami S: Antagonists of transforming growth factor-B: A novel approach to treatment of glomerulonephritis and prevention of glomerulosclerosis. *Kidney Int*, 41:566-570, 1992.
  27. Roberts H, Flanders KC, Kondajah P, Thompson NL, Van Obberghen-Schilling E, Wakefield L, Roosi R, De Crombrugge B, Heine U y Sporn M: Transforming growth factor-B: biochemistry and roles in embryogenesis, tissue repair, remodeling and carcinogenesis. *Rec Progr Horm Res*, 44:157-197, 1988.
  28. Merrit SE, Killen PD, Phan SH y Wiggins RC: Analysis of alpha (I), procollagen alpha I (IV) collagen, and beta-actin on RNA in glomerulus and cortex of rabbits with experimental anti-glomerular basement membrane disease. Evidence for early extraglomerular collagen biosynthesis. *Lab Invest*, 63:762-769, 1990.
  29. Alvarez RJ, Sun MJ, Haverty TD, Iozzo PV, Myer JC y Neilson EG: Biosynthetic and proliferative characteristics of tubulointerstitial fibroblasts probed with paracrine cytokines. *Kidney Int*, 41:14-23, 1992.
  30. Haverty TP, Kelly CI, Hines WH, Amenta PS, Watanabe M, Harper RA, Kefalides NA y Neilson EG: Characterization of a renal tubular epithelial cell line which secretes the autologous target antigen of autoimmune experimental interstitial nephritis. *J Cell Biol*, 107:1359-1368, 1988.
  31. Rubin-Kelley VE y Jevnikar AM: Antigen presentation by renal tubular epithelial cells. *J Amer Soc Nephrol*, 2:13-26, 1991.
  32. Kuncio GS, Neilson EG y Haverty T: Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis. *Kidney Int*, 39:550-556, 1991.
  33. Fine L: The biology of renal hypertrophy. *Kidney Int*, 29:619-634, 1985.
  34. Wesson LG: Compensatory growth and other growth responses of the kidney. *Nephron*, 51:149-184, 1989.
  35. Zuccalà A y Zucchelli P: Use and misuse of the renal functional reserve concept in clinical nephrology. *Nephrol Dial Transplant*, 5:410-417, 1990.
  36. Halliburton TW y Thomson RY: Chemical aspect of compensatory renal hypertrophy. *Cancer Res*, 25:1882-1887, 1965.
  37. Malt RA y Lemaître DA: Accretion and turnover of RNA in renopropial kidney. *Am J Physiol*, 214:1041-1047, 1968.
  38. Toback RG y Lowenstein LM: Thymidine metabolism during normal and compensatory renal growth. *Growth*, 38:35-44, 1974.
  39. Bean GH y Lowenstein LM: Choline pathways during normal and stimulated renal growth in rats. *J Clin Invest*, 61:1551-1554, 1978.
  40. Toback FG, Smith PD y Lowenstein LM: Phospholipid metabolism in the initiation of compensatory renal growth after acute reduction of renal mass. *J Clin Invest*, 54:91-97, 1974.
  41. Saphir O: The state of the glomerulus in experimental hypertrophy of the kidney of rabbits. *Am J Pathol*, 3:329-342, 1927.
  42. Hayslett JP, Kashgarian M y Epstein FH: Functional correlates of compensatory hypertrophy. *J Clin Invest*, 47:744-784, 1968.
  43. Fine LG, Trizna W, Bourgoigne JJ y Bricker NS: Functional profile of the isolated uremic nephron. Role of compensatory hypertrophy in the control of fluid reabsorption by the proximal straight tubule. *J Clin Invest*, 64:1033-1034, 1979.
  44. Flanigan WJ, Burns RO, Taracs RJ y cols.: Serial studies of glomerular filtration rate and renal plasma flow in kidney transplant donors, identical twins, and allograft recipients. *Am J Surg*, 116:788-794, 1974.
  45. Sugino N, Duffy G y Gulyassay PF: Renal function after unilateral nephrectomy in normal man. *Clin Res*, 15:143, 1967.
  46. Shimamura T y Morrison AB: A progressive glomerulosclerosis occurring in partial five-sixths nephrectomized rats. *Am J Pathol*, 79:95-106, 1975.
  47. Hostetter TH, Meyer TW, Renke HG y Brenner BM: Chronic effects of dietary protein on renal structure and function in the rat with intact and reduced renal mass. *Kidney Int*, 30:509-517, 1986.
  48. Provoost AP, De Keijzer MH y Molenaar JC: Effect of protein intake on lifelong changes in renal function of rats unilaterally nephrectomized at young age. *J Lab Clin Med*, 144:19-26, 1989.
  49. Eddy AA, Falk RJ, Sibley RK y Hostetter TH: Subtotal nephrectomy in the rabbit: a model of chronic hypercalcemia, nephrolithiasis, and obstructive nephropathy. *J Lab Clin Med*, 107:504-516, 1986.
  50. Robertson JL, Goldschmidt M, Kronfeld DS, Tomasz JE, Hill GS y Bovee KC: Long-term renal responses to be dietary protein in dogs with 75 % nephrectomy. *Kidney Int*, 29:511-519, 1986.
  51. Bourgoigne JJ, Gavellas G, Hwang KH, Disbrow MR, Sabnis SG y Antonovych TT: Renal function in baboons (*Papio Hamadryas*) with a remnant kidney, and impact of different protein diets. *Kidney Int*, 36 (suppl. 27):s86-s90, 1988.
  52. Fotino S: The solitary kidney: a model of chronic hyperfiltration in humans. *Am J Kidney Dis*, 13:88-98, 1989.
  53. García R, Martínez J, Smith R, Henríquez C, Zschaek D, Herrera J, Rodríguez-Iturbe B y Domínguez J: Evaluación de donantes de riñón 1 a 10 años después de nefrectomía. *Invest Clin*, 29:61-70, 1988.
  54. Wikstad I, Celsi G, Larsson L, Herin P y Ageria A: Kidney function in adults born with unilateral renal agenesis or nephrectomized in childhood. *Pediatr Nephrol*, 2:177-182, 1988.
  55. Hakim RM, Goldszter RC y Brenner BM: Hypertension and proteinuria: longterm sequelae of uninephrectomy in humans. *Kidney Int*, 25:930-936, 1984.
  56. Kiprov DD, Calvin RB y McCluskey RT: Focal and segmental glomerulosclerosis and proteinuria associated with unilateral renal agenesis. *Lab Invest*, 46:275-281, 1982.
  57. Novick AC, Gephardt G, Guz B, Steinmuller D y Tubbs RR: Long-term follow up after partial removal of a solitary kidney. *New Engl J Med*, 325:1058-1062, 1991.
  58. Woolf AS y Fine LG: Do glomerular hemodynamic adaptations influence the progression of human renal disease? *Pediatr Nephrol*, 5:88-93, 1991.
  59. Ahlem J: Incidence of chronic renal insufficiency. A study of the in-



60. Rutherford EW, Blondin J, Miller JP y cols.: Chronic progressive renal disease: Rate of change of serum creatinine. *Kidney Int*, 11:70-72, 1977.
61. Mitch WE y Walsler M: Nutritional therapy of the uremic patient. En *The Kidney*, Brenner BM, Rector FC (eds.). New York, Saunders, pp. 1759-1790, 1986.
62. Oldrizzi L, Rugiu C, Maschio G y cols.: Progression of renal failure in patients with renal disease of diverse etiology on protein-restricted diet. *Kidney Int*, 27:553-557, 1985.
63. Laborde K, Levy-Marchal C, Kindermans C, Dechaux M, Czernichow P y Sachs C: Glomerular function and microalbuminuria in children with insulin-dependent diabetes. *Pediatr Nephrol*, 4:39-43, 1990.
64. Mogensen CE y Christensen CK: Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med*, 311:89-93, 1984.
65. Parving H-H, Hommel E y Smidt UM: Protection of kidney function and decrease in albuminuria by captopril in insulin dependent diabetes with nephropathy. *Br Med J*, 294:1443-1447, 1987.
66. Pettinger WA, Lee HC, Reisch J y Mitchen HC: Long-term improvement in renal function after short-term blood pressure control in hypertensive nephrosclerosis. *Hypertension*, 13:766-781, 1989.
67. Klahr S, Buerkert J y Purkerson ML: Role of dietary factors in the progression of chronic renal disease. *Kidney Int*, 24:579-587, 1983.
68. Remuzzi G y Bertani T. Editorial review: is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int*, 38:384-394, 1990.
69. Keane WF, Mulcahy WS, Kasiske BL, Kim Y y O'Donnell MP: Hyperlipidemia and progressive renal disease. *Kidney Int*, 39:S41-48, 1991.
70. Klahr S, Schreiner G e Ichikawa I: The progression of renal disease. *N Engl J Med*, 318:1657-1666, 1988.
71. Purkerson ML, Joist JH, Yates J, Valdés A, Morrison A y Klar S: Inhibition of thromboxane synthesis ameliorates the progressive kidney disease of rats with subtotal renal ablation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 82:193-197, 1985.
72. Yoshida Y, Fogo A, Shiraga H, Glick A e Ichikawa I: Serial micropuncture analysis of single nephron function in subtotal renal ablation. *Kidney Int*, 33:855-867, 1988.
73. Fogo A, Yoshida Y, Glick A, Homma T e Ichikawa Iekuni: Serial micropuncture analysis of glomerular function in two rate models of glomerular sclerosis. *J Clin Invest*, 82:322-330, 1988.
74. O'Donnell MP, Kasiske BL, Schmitz PG, Keane WF y Daniels F: High protein intake accelerates glomerulosclerosis independent of effects on glomerular hemodynamics. *Kidney Int*, 37:1263-1269, 1990.
75. Amiel C, Blanchet F, Friedlander G y Nitenberg A: Renal functional reserve. *Nephrology Dialysis and Transplantation*, 5:763-770, 1990.
76. Ter Wee PM, Rosman JB, Van der Geest S y cols.: Renal hemodynamics during separate and combined infusion of aminoacids and dopamine. *Kidney Int*, 29:870-874, 1986.
77. Molina E, Herrera J y Rodríguez-Iturbe B: The renal functional reserve in health and renal disease in school age children. *Kidney Int*, 34:716-809, 1988.
78. 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*, 2:461-464, 1985.
79. Bosch JP, Lew S, Glabman S y Lauer A: Renal Hemodynamic changes in humans. Response to protein loading in normal and diseased kidneys. *Am J Med*, 81:809-815, 1986.
80. Ter Wee PM, Fegzess AM y Donker AJM: The effect of low-dose dopamine on renal function in uninephrectomized patients: special emphasis on kidney donors before and after nephrectomy. *Clin Nephrol*, 28:211-216, 1987.
81. Amore A, Coppo R, Roccatelli D y cols.: Single kidney function: effect of acute protein load and water loading on microalbuminuria. *Am J Med*, 84:711-717, 1988.
82. Zuccalà A, Gaggi R, Zucchelli A y cols.: Renal functional reserve in patients with a reduced number of functioning glomeruli. *Clin Nephrol*, 32:229-234, 1989.
83. Rugiu C, Oldrizzi C y Maschio G: Effects of an oral protein load on glomerular filtration rate in patients with solitary kidneys. *Kidney Int* 32 (suppl. 22):S29-S31, 1985.
84. Bilo HJC, Schaap GH, Blaak E, Gans ROB, Oe PL y Donker AJM: Effects of chronic and acute protein administration on renal function in patients with chronic renal insufficiency. *Nephron*, 53:171-187, 1989.
85. Chan AYM, Cheng M-LL, Keil LC y Myers BD: Functional response of healthy and diseased glomeruli to a large, protein rich meal. *J Clin Invest*, 81:245-254, 1988.
86. Chinard FP, Lanson HD, Eder HA, Greig RL y Miller A: A study of the mechanism of proteinuria in patients with the nephrotic syndrome. *J Clin Invest*, 33:621-628, 1954.
87. Shemesh O, Deen WM, Brenner BM, McNeely E y Myers B: Effect of colloid volume expansion on glomerular barrier size-selectivity in humans. *Kidney Int*, 29:916-923, 1986.
88. Lau K: Nephrology forum: phosphate excess and progressive renal failure: the precipitation-calcification hypothesis. *Kidney Int*, 36:918-937, 1989.
89. Brown SA, Crowell WA, Barsanti JA, White JV y Finco DR: Beneficial effects of dietary mineral restriction in dogs with marked reduction of functional renal mass. *J Am Soc Nephrol*, 1:1169-1179, 1991.
90. Floege J, Topley N y Resch K: Regulation of mesangial cell proliferation. *Am J Kidney Dis*, 17:673-676, 1991.
91. Sweeney C, Schultz P y Raij L: Interaction of endothelium and mesangium in glomerular injury. *J Am Soc Nephrol*, 1:S13-S20, 1990.
92. Melcion C, Lachman L, Killen PD, Morel-Maroger L y Striker GE: Mesangial cells, effect of monocytes products on proliferation and matrix synthesis. *Transplant Proc*, 14:559-564, 1982.
93. Roberts AM, McCune BK y Sporn MB: TGF- $\beta$ : Regulation of extracellular matrix. *Kidney Int*, 41:557-559, 1992.
94. Torbohm I, Berger B, Schonemark M, Kempis J, Rother K y Hansch GM: Modulation of collagen synthesis in glomerular epithelial cells by interleukin 1. *Clin Exp Immunol*, 75:427-431, 1989.
95. Toback FG: Regeneration after acute tubular necrosis. *Kidney Int*, 41:226-246, 1992.