

Mecanismos hemodinámicos de daño glomerular

M. Franco y J. Herrera-Acosta

Departamento de Nefrología. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. México.

Los mecanismos que determinan la progresión de las nefropatías a la insuficiencia renal crónica han sido motivo de intensa investigación en los últimos años; estudios experimentales¹ y clínicos² han demostrado que la progresión de una nefropatía puede continuar aun después de que ha desaparecido el factor causal. Así, algunos casos de glomerulonefritis aguda progresan a la insuficiencia renal varios años después de que se detuvo el proceso inmunológico². Pacientes con nefropatía por analgésicos³ o con nefropatía por reflujo⁴ pueden progresar a la insuficiencia renal a pesar de la suspensión del nefrotóxico o la corrección quirúrgica del reflujo. Recientemente se han caracterizado algunos mecanismos fisiopatológicos que contribuyen a la progresión del daño renal. Así, se reconoce que las adaptaciones de la microcirculación renal a la disminución de nefronas funcionantes, la hipertrofia del tejido renal, los procesos de trombosis y coagulación de los capilares glomerulares, la proteinuria y alteraciones metabólicas, como la hiperlipidemia y la hiperglicemia, juegan un papel primordial en el deterioro de la función renal (fig. 1). El propósito de este trabajo es revisar las adaptaciones funcionales, estructurales y metabólicas que ocurren en la progresión de las nefropatías, haciendo énfasis en las alteraciones hemodinámicas glomerulares.

La pérdida de nefronas funcionantes que ocurre durante el curso de una nefropatía, o la extirpación quirúrgica de tejido renal, trae consigo adaptaciones funcionales y estructurales de las nefronas remanentes que permite suplir en parte la función de las que se han perdido. La extirpación de un riñón en donadores sanos para trasplante renal produce hipertrofia e incremento de la función renal hasta de un 70 % en el riñón no extirpado⁵. La respuesta de nefronas individuales a la reducción experimental de la masa renal^{1,6} se caracteriza por elevación marcada de la filtración glomerular, determinada por aumento del flujo plasmático y de la presión capilar glomerular; el incremento en el flujo resulta de la dilatación de los vasos pre y posglomerulares, que disminuyen las resisten-

cias aferente y eferente; sin embargo, la caída de resistencia aferente es proporcionalmente mayor, lo que permite que se eleve la presión intraglomerular. Acompañando a estas adaptaciones hemodinámicas hay hipertrofia del glomérulo y de los segmentos tubulares. La magnitud de estos cambios es mayor mientras más sea la masa renal que se ha perdido. Estas adaptaciones son útiles, pues permiten suplir parcialmente la función que se ha perdido; sin embargo, cuando la masa renal se ha reducido más allá de un nivel crítico, alrededor del 70-80 %, estas adaptaciones son capaces por sí mismas de producir daño renal progresivo. Esta hipótesis, propuesta inicialmente por Hostetter y cols.¹, se basa en estudios de ratas con disminución de más del 75 % de la masa renal, en las que se observó que nefronas previamente sanas, al ser expuestas súbitamente a un aumento de presión y flujo glomerular, desarrollaban lesiones que progresaron a la esclerosis, produciendo uremia; más aún, cuando se previno la elevación de presión y flujo glomerular mediante dieta hipoproteica, se evitó el daño glomerular, demostrando así la participación de las alteraciones hemodinámicas en el desarrollo de los cambios estructurales. Esta asociación entre hiperperfusión glomerular y daño renal se ha confirmado posteriormente en otros modelos experimentales, como la hipertensión experimental con ablación parcial de la masa renal^{6,7} y en diabetes mellitus experimental^{8,9}.

Por otra parte, ha sido posible establecer que el aumento de la presión intraglomerular, más que el aumento en filtración y flujo, es el principal determinante de la lesión glomerular¹⁰⁻¹². En nuestro laboratorio⁶ evaluamos la participación de la hiperperfusión y la hipertensión glomerular como mecanismos independientes de lesión renal en ratas con reducción de dos tercios de la masa renal izquierda e hipertensión sistémica inducida mediante estenosis de la arteria renal derecha. La ablación produjo un aumento significativo del flujo plasmático glomerular de 98 a 254 nl/min y de la filtración glomerular por nefrona de 30 a 75 nl/min, sin cambios en la presión capilar glomerular (44 vs 43 mmHg). Cuando se añadió hipertensión arterial, el flujo plasmático y la filtración aumentaron en la misma proporción (258 y 77 nl/min, respectivamente); sin embargo, la presión capilar glomerular resultó significativamente más alta que en el grupo control (52 mmHg) (fig. 2). Los estudios histológicos demostraron

Correspondencia: Dra. Martha Franco y/o Dr. Jaime Herrera-Acosta.
Departamento de Nefrología.
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.
Juan Badiano, 1. Col. sección XVI.
México, DF. CP 14080.
México.

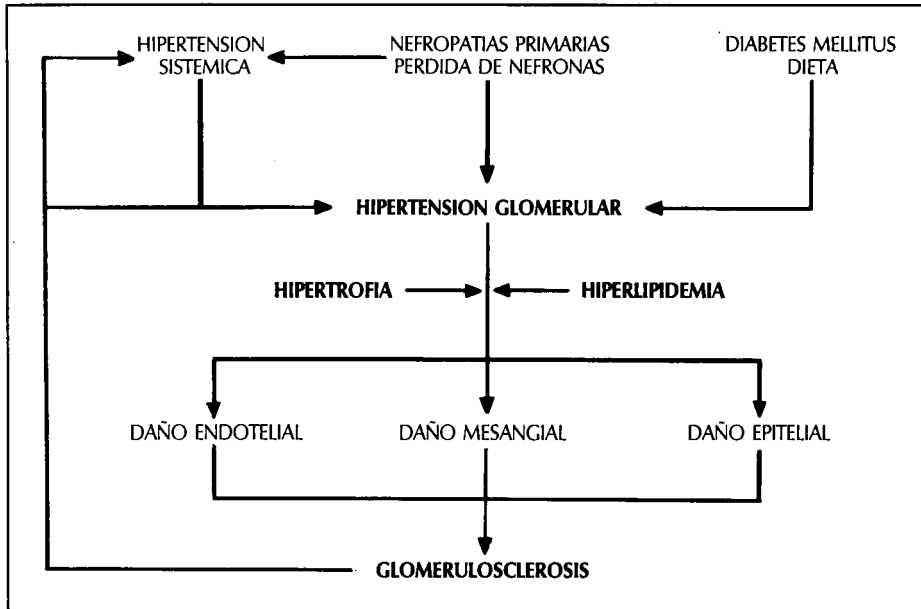


Fig. 1.—Esquema de los mecanismos que participan en la progresión de las nefropatías a la glomerulosclerosis.

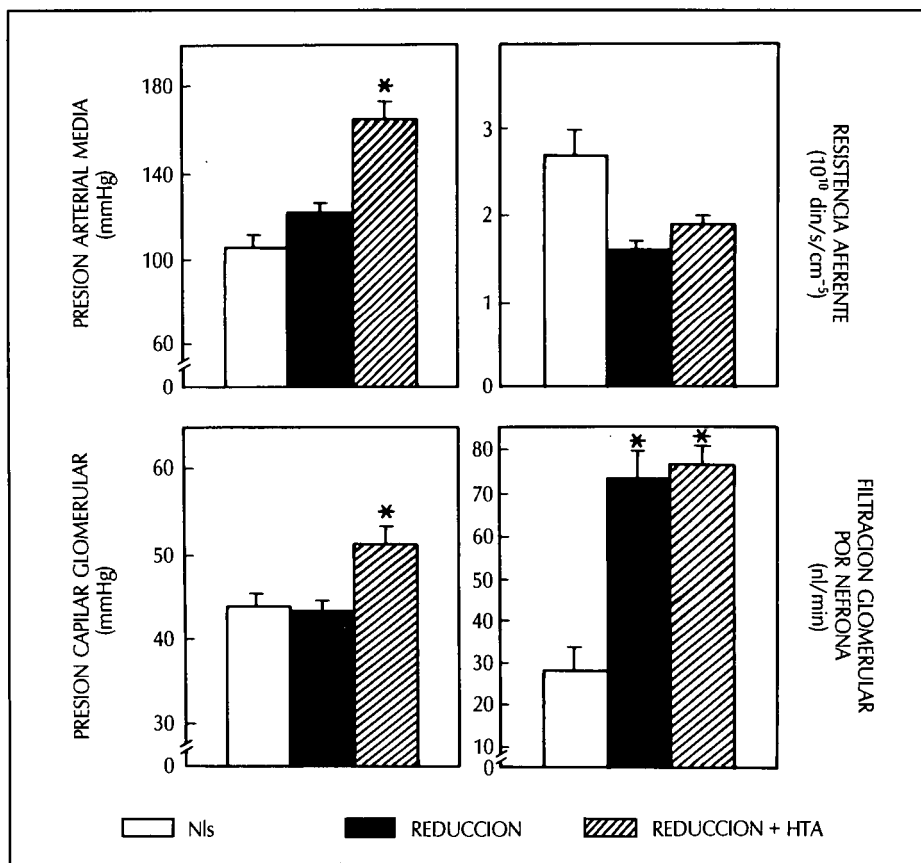


Fig. 2.—Presión arterial media y hemodinámica glomerular en animales normales □, con reducción de la masa renal ■ y reducción más hipertensión ▨. Como se puede observar, la reducción de masa renal elevó importante la filtración glomerular, pero sólo el grupo con reducción más hipertensión arterial desarrolló hipertensión glomerular. * = $p < 0,05$ vs. Nls.

glomérulos con expansión y proliferación del mesangio, dilatación de asas capilares, formación de microaneurismas y esclerosis glomerular segmental y global en las ratas con ablación e hipertensión; en cambio, los animales que sólo tenían reducción de la masa renal no presentaron alteraciones histológicas. Resultados semejantes se han obtenido en ratas con ablación extensa de la masa renal¹³ y en ratas con diabetes experimental¹⁴, en las que la disminución de la presión glomerular inducida con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina previene la esclerosis glomerular a pesar de que persista la elevación de la filtración y el flujo glomerular.

En condiciones normales, la presión capilar glomerular está determinada por el balance entre las resistencias aferente y eferente, que la mantienen constante cuando ocurren cambios en la presión arterial. Esta capacidad de autorregulación es determinada principalmente por los vasos preglomerulares, que responden a señales vasoconstrictoras o vasodilatadoras enviadas por la mácula densa. Este mecanismo de autorregulación se denomina sistema retroalimentario tubuloglomerular (SRTG)¹⁵. La integridad funcional de los vasos preglomerulares es fundamental para mantener la presión intraglomerular dentro de la normalidad. Esto se ha puesto de manifiesto en ratas con hipertensión genética, en las que la resistencia aferente se eleva en respuesta a la hipertensión arterial, la presión en el capilar glomerular se mantiene normal¹⁶ y no se desarrollan lesiones estructurales glomerulares¹⁷. La elevación de la resistencia aferente se debe, en parte, a hiperactividad del SRTG¹⁸. Sin embargo, si a estas ratas se les extirpa un riñón, la resistencia arteriolar disminuye por menor actividad del SRTG^{19, 20}, lo que permite la transmisión de una mayor proporción de la presión sistémica al capilar glomerular y la hipertensión glomerular resultante da lugar a esclerosis glomerular.

La elevación sostenida de la presión capilar glomerular que se observa en distintas condiciones patológicas sugiere la existencia de una disfunción del SRTG⁸. Recientemente, Seney y cols.²² estudiaron ratas con ablación de cinco sextos de la masa renal, en las que se evaluó el SRTG mediante perfusión a flujos crecientes a la mácula densa y demostraron que la mácula envía señales vasoconstrictoras a la arteriola aferente sólo cuando el flujo tubular es muy alto, por lo que, en condiciones de flujo normal, los vasos preglomerulares se encuentran dilatados y, en consecuencia, aumenta el flujo y la presión a los capilares glomerulares. La disfunción del SRTG también se ha demostrado en otros modelos de lesión renal, que cursan con hiperfiltración e hipertensión glomerular, como la diabetes mellitus experimental y la hipertensión de Goldblatt^{22, 23}.

Por otra parte, aunque se ha demostrado claramente que la hipertensión glomerular precede al desarrollo de esclerosis glomerular aun en nefropatías en las que la tensión arterial es normal^{8, 9, 24-26}, es bien conocido que la presencia de hipertensión sistémica acelera la progresión de las nefropatías a la etapa terminal. La adición de hiperten-

sión sistémica a varios modelos experimentales de enfermedad renal, como nefropatía diabética²⁷, nefritis por suero nefrotóxico²⁸ y la nefrosis por puromicina²⁹, agrava las lesiones histológicas. El mecanismo por el cual la hipertensión agrava lesiones renales preexistentes ha sido motivo de controversia; algunos estudios han demostrado que la hipertensión agrava las lesiones propias de la nefropatía^{27, 30}; otros, en cambio, han encontrado que las lesiones propias de la hipertensión se agregan a las lesiones características de la nefropatía²⁰. En nuestro laboratorio²⁹ estudiamos ratas con una forma leve de nefropatía por aminonucleósido de puromicina (ANP), que por sí sola no evoluciona a la esclerosis glomerular, a las que se indujo hipertensión sistémica; después de dieciocho semanas se efectuaron estudios de micropunción y análisis histológico. La puromicina produjo proteinuria transitoria y disminución tardía de la filtración glomerular por reducción del coeficiente de ultrafiltración glomerular (Kf), sin alteraciones histológicas. En cambio, la asociación de hipertensión sistémica (170 mmHg) a la nefropatía por aminonucleósido produjo proteinuria persistente y aumento desproporcionado de la presión capilar glomerular, que se asoció a una falta de elevación de la resistencia aferente y disminución del coeficiente de ultrafiltración (figura 3), así como esclerosis glomerular y lesión tubulointersticial significativas. Estos hallazgos demuestran que la hipertensión glomerular fue el resultado de la falta de respuesta de la resistencia aferente, que no aumentó en proporción a la elevación en presión arterial, indicando una autorregulación deficiente; la alteración en autorregulación posiblemente está relacionada con la disminución concomitante del coeficiente de ultrafiltración. La disminución del Kf reduce la filtración glomerular y el flujo tubular proximal; en consecuencia, la concentración de NaCl que llega a la mácula densa es baja; esto genera señales vasodilatadoras para mantener la filtración glomerular, que interfiere con la respuesta vasoconstrictora preglomerular. Estos estudios sugieren que, en presencia de lesión renal subyacente, la respuesta autorregulatoria de la microcirculación renal se encuentra alterada, lo que permite que una mayor proporción de la presión arterial se transmita al glomérulo, propiciando el desarrollo de lesión glomerular.

Un factor que habitualmente se asocia a las alteraciones hemodinámicas antes descritas y que puede participar en la progresión de las lesiones glomerulares es la hipertrofia, que ocurre a medida que disminuye el número de nefronas¹. A este respecto, la presencia de un estímulo hipertrófico, como la uninefrectomía, acelera la progresión a la glomerulosclerosis en distintas condiciones experimentales, como la glomerulonefritis por suero nefrotóxico, la glomerulonefritis por aminonucleósido de puromicina y la hipertensión experimental³¹. En la diabetes mellitus, tanto en pacientes como en formas experimentales, la hipertrofia glomerular precede a la esclerosis³². Por otra parte, maniobras como la dieta hiperproteica¹ o la administración de grandes dosis de esteroides³³, que

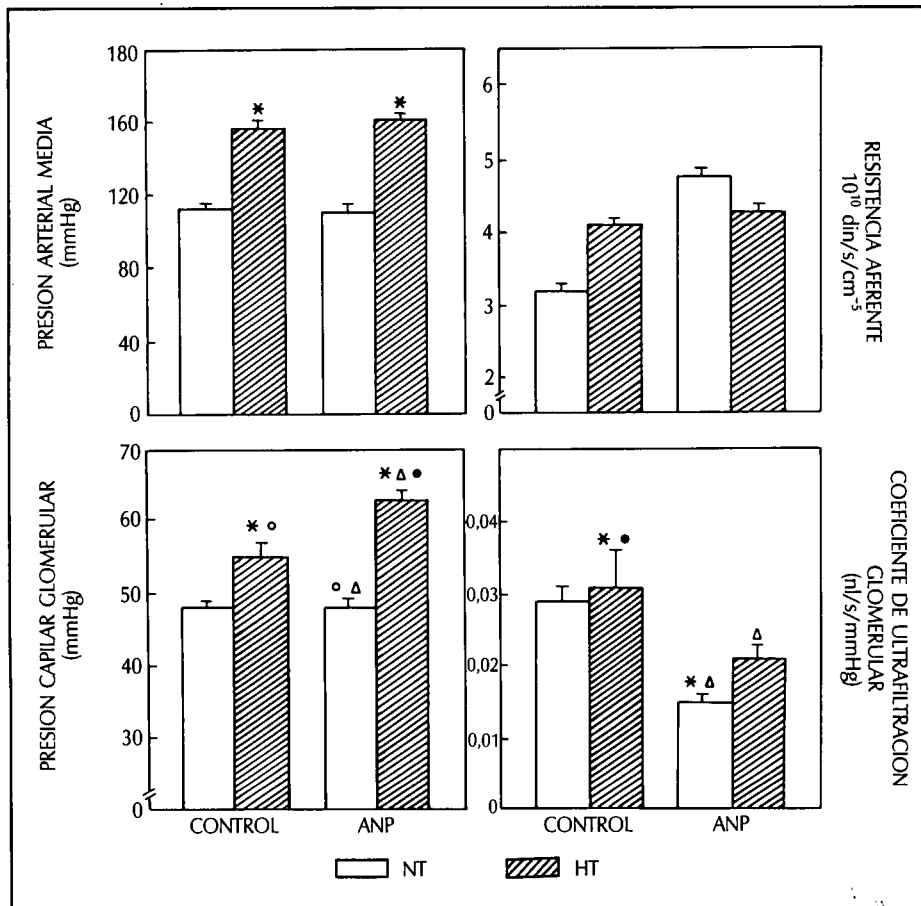


Fig. 3.—Presión arterial media y hemodinámica glomerular en animales con nefropatía por aminonucleosido de puromicina (ANP) y nefropatía con hipertensión agregada (HT). A pesar de una elevación similar de presión arterial entre los controles hipertensos y las ratas con ANP + HT, la asociación de nefropatía e hipertensión elevó en forma desproporcionada la presión capilar glomerular debido a una falta de elevación de resistencia aferente. * = $p < 0,05$ vs. control NT. Δ = $p < 0,05$ vs. control HT. • = $p < 0,05$ vs. NT ANP. o = $p < 0,05$ vs. ANP HT.

aceleran el desarrollo de glomerulosclerosis en ratas, acentúan la hipertrofia; en cambio, la dieta hipoproteica y algunos tratamientos antihipertensivos que previenen la esclerosis también previenen la hipertrofia³⁴. La reducción en el número de nefronas induce liberación de factores de crecimiento locales y circulantes que aumentan el volumen glomerular³¹. Este aumento se debe tanto a dilatación de asas capilares como a incremento en el número de células intraglomerulares, principalmente las mesangiales, así como hipertrofia y distorsión de las células epiteliales con pérdida de la barrera aniónica y aparición de proteinuria³¹; en algunas patologías, como la diabetes, la hipertrofia ocurre sin que disminuya el número de nefronas. Las alteraciones estructurales en la glomerulosclerosis ocurren predominantemente en el mesangio, lo que sugiere que los factores de crecimiento en el curso de las enfermedades renales producen activación y/o proliferación de las células mesangiales con producción excesiva y acúmulo de matriz mesangial en las áreas de esclerosis. Entre las sustancias capaces de estimular el crecimiento de células glomerulares y mesangiales se han identificado la interleukina I, el factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento epidérmico y el factor de

crecimiento semejante a la insulina, la endotelina y la hormona de crecimiento^{31,35}. Por otra parte, la dilatación de las asas capilares acentúa los efectos deletéreos de la hipertensión glomerular, pues de acuerdo con la ley de Laplace, un aumento relativamente pequeño en el diámetro del capilar glomerular resulta en un incremento mayor en la tensión de la pared capilar³⁴.

Recientemente se ha propuesto que el balance entre la producción de factores vasodilatadores y vasoconstrictores producidos por el endotelio vascular participa importantemente en la regulación del tono vascular³⁶. Baylis y cols.³⁷ han demostrado que la inhibición crónica de la producción del factor relajante, derivado del endotelio (óxido nítrico), en animales normales produce elevación de la presión arterial, de la presión capilar glomerular, disminución de la función renal y proteinuria, lo cual sugiere un papel predominante de este factor endotelial en el control del tono vascular periférico y renal. Por otra parte, la endotelina también tiene un papel patogénico en las alteraciones de la microcirculación renal. Se ha descrito que la infusión de este péptido en animales normales produce elevación de la PCG debido a su efecto vasoconstrictor predominantemente eferente³⁸; además, se ha ob-

servado que, en animales con reducción de la masa renal, la excreción urinaria de endotelina se encuentra aumentada³⁹. Estos hallazgos sugieren que una alteración en el balance entre factores vasoconstrictores y vasodilatadores producidos por las células endoteliales puede contribuir a las alteraciones hemodinámicas que llevan a la esclerosis.

La asociación entre factores hemodinámicos, como la hipertensión glomerular y la progresión a la lesión renal terminal, han dado lugar a la búsqueda de maniobras terapéuticas para normalizar la presión glomerular y prevenir el desarrollo de esclerosis. Los estudios iniciales realizados en los años treinta demostraron que la dieta baja en proteínas atenuaba las lesiones histológicas y retardaba la progresión a la insuficiencia renal en ratas con nefritis experimental⁴⁰; posteriormente, en 1981, Hostetter y cols.⁸ confirmaron esta observación en ratas con ablación extrema de la masa renal y demostraron que el efecto benéfico de la dieta hipoproteica se debía a que la resistencia preglomerular se elevaba y mantenía la presión glomerular normal. Por el contrario, la dieta normal inducía vasodilatación renal, aumento de la presión glomerular y esclerosis progresiva. Estudios posteriores en otros modelos de nefropatía^{9,41} han confirmado este efecto.

El control de la tensión arterial con fármacos antihipertensivos se ha utilizado para reducir la presión arterial y prevenir la esclerosis; sin embargo, no todos los fármacos antihipertensivos han resultado igualmente eficaces a pe-

sar de normalizar la tensión arterial. Dworkin y cols.⁴² utilizaron un esquema antihipertensivo triple a base de hidralazina, hidroclorotiazida y reserpina en ratas uninefrectomizadas con hipertensión por mineralocorticoides y observaron que, aun cuando la tensión arterial disminuyó a cifras normales, la presión glomerular persistió elevada y las ratas desarrollaron esclerosis glomerular igual que los animales no tratados. La persistencia de la hipertensión glomerular se atribuyó a una combinación de vasodilatación aferente y vasoconstricción eferente. Resultados semejantes se obtuvieron en ratas con ablación extensa de la masa renal¹; sin embargo, en otros modelos experimentales⁴³⁻⁴⁵, el mismo esquema resultó eficaz para normalizar la presión glomerular y prevenir la progresión a la esclerosis.

Por otra parte, el tratamiento antihipertensivo con inhibidores de la ECA ha resultado eficaz para disminuir la hipertensión glomerular y prevenir la progresión a la esclerosis tanto en modelos experimentales de nefropatía asociada a la hipertensión arterial^{1,13,43} como en nefropatías que cursan sin hipertensión arterial⁴⁶. Se ha sugerido que la eficacia de este tratamiento se debe a la supresión de los efectos de angiotensina II tanto a nivel de circulación periférica como al bloqueo del efecto selectivo sobre arteriola eferente, que se traduce en disminución de la presión arterial, y a la ausencia del efecto estimulador del crecimiento celular que la angiotensina ejerce en células glomerulares.

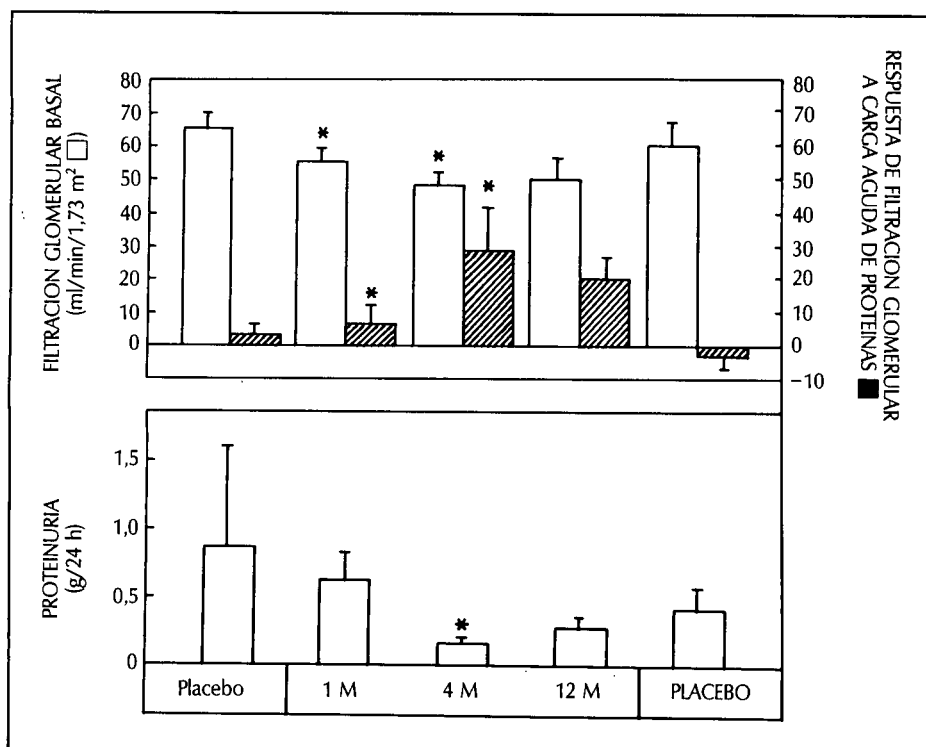


Fig. 4.—En el panel superior se observa la filtración glomerular basal y la respuesta de filtración a una carga oral de proteínas en pacientes con hipertensión postrasplante con tratamiento durante doce meses de fosinopril. La filtración glomerular disminuyó significativamente desde el primer mes de tratamiento y se recuperó la respuesta a la carga oral de proteínas, indicando disminución de la hiperfiltración. En el panel inferior se muestra la proteinuria, que disminuyó significativamente al cuarto mes. * = $p < 0,05$ vs. placebo.

El empleo de otros fármacos antihipertensivos, como los bloqueadores de los canales de calcio, ha dado resultados controvertidos. En algunos estudios, el empleo de estos fármacos no sólo no previno el daño renal, sino que las lesiones glomerulares fueron más extensas que en el grupo no tratado⁴⁷. Por otra parte, el tratamiento con nifedipina en ratas con hipertensión por mineralocorticoides previno la lesión glomerular y la proteinuria a pesar de no disminuir la presión glomerular⁴⁸. Estos resultados llevaron a Dworkin y cols. a sugerir que la prevención de la lesión renal se debe a inhibición de la proliferación celular, producida por disminución del calcio intracelular, resultante del bloqueo de canales de calcio⁴⁸.

En estudios clínicos se ha demostrado que el control de la presión arterial y la hiperfiltración retarda la progresión del daño renal en pacientes con insuficiencia renal⁴⁹; sin embargo, algunos medicamentos parecen ser más efectivos que otros; los inhibidores de la ECA parecen tener un efecto protector renal, pues disminuyen la hiperfiltración y la proteinuria⁵⁰⁻⁵²; en cambio, con los calcioantagonistas se han obtenido resultados controvertidos⁵³⁻⁵⁶. Recientemente, nosotros estudiamos un grupo de pacientes con hipertensión postrasplante y proteinuria que presentaban hiperfiltración. La administración de fosinopril durante un período de doce meses disminuyó la hiperfiltración y la proteinuria, las cuales reaparecieron al suspender el medicamento⁵ (fig. 4). Se requieren estudios prospectivos a largo plazo que permitan establecer conclusiones definitivas respecto a la eficacia de los distintos medicamentos antihipertensivos en la disminución de la progresión del daño renal.

Bibliografía

- Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatchalam MA y Brenner BM: Hiperfiltración en remnant nephrons: A potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol*, 241:F85-F93, 1981.
- Baldwin DS: Chronic glomerulonephritis; nonimmunologic mechanisms of progressive glomerular damage. *Kidney Int*, 21:109-120, 1982.
- Kindcaid-Smith P: Analgesic abuse and the kidney. *Kidney Int*, 17:250-260, 1980.
- Torres VE, Velosa JA, Holley KE, Kelalis PP, Strickler GB y Kurts SB: The progression of vesicoureteral reflux. *An Int Med*, 92:776-784, 1980.
- Bocchicchio T, Sandoval G, Ron O, Pérez-Grovas H, Bordes J y Herrera-Acosta J: Fosinopril prevents hyperfiltration and decreases proteinuria in post-transplant hypertensives. *Kidney Int*, 38:873-879, 1990.
- Tapia E, Gabbai FB, Calleja C, Franco M, Cermeño IJ, Bobadilla NA, Pérez JM, Alvarado JA y Herrera-Acosta J: Determinants of renal damage in rats with systemic hypertension and partial renal ablation. *Kidney Int*, 38:642-648, 1990.
- Dworkin DL y Feiner HD: Glomerular injury in uninephrectomized spontaneously hypertensive rats. A consequence of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest*, 77:797-809, 1986.
- Hostetter TH, Troy JL y Brenner BM: Glomerular hemodynamics in experimental diabetes mellitus. *Kidney Int*, 19:410-415, 1981.
- Zats R, Meyer TW, Rennke HG y Brenner BM: Predominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 82:5963-5967, 1985.
- Meyer TW, Anderson S, Rennke HG y Brenner BM: Reversing glomerular hypertension stabilizes established glomerular injury. *Kidney Int*, 31:752-759, 1987.
- Bidani AR, Mitchell KD, Schwartz MM, Navar LG y Lewis EJ: Absence of glomerular injury or nephron loss in a normotensive rat remnant kidney model. *Kidney Int*, 38:28-38, 1990.
- 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.
- Zats R, Dunn BR, Meyer TW, Anderson S, Rennke HG y Brenner BM: Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest*, 77:1925-1930, 1986.
- Wright FS y Briggs JB: Feedback control of glomerular blood flow, pressure and filtration rate. *Physiol Rev*, 59:958-1006, 1979.
- Arendshorst WJ y Beierwalter WH: Renal and nephron hemodynamics in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol*, 236:F246-F251, 1979.
- Feld LG, Van Liew JB, Galaske RG y Boylan JW: Selectivity of renal injury and proteinuria in spontaneously hypertensive rat. *Kidney Int*, 12:332-343, 1947.
- Arendshorst WJ: Altered reactivity of tubuloglomerular feedback. *Ann Rev Physiol*, 49:295-317, 1987.
- Muller-Suur R, Norlem BJ y Persson EAG: Resetting of tubuloglomerular feedback in rat kidneys after unilateral nephrectomy. *Kidney Int*, 18:48, 1980.
- Blantz RC, Peterson OW y Thompson SC: Tubuloglomerular feedback responses to acute contralateral nephrectomy. *Am J Physiol*, 260:F749-F756, 1991.
- Salmond R y Seney FD: Reset tubuloglomerular feedback permits and sustains glomerular hyperfunction after extensive renal ablation. *Am J Physiol*, 260:F395-F401, 1991.
- Seney FD y Salmond R: Tubuloglomerular feedback in diabetic rats. *Kidney Int*, 34:412, 1988.
- Schermann J, Gokel M, Weber P, Schubert G y Briggs JP: Tubuloglomerular feedback and glomerular morphology in Goldblatt hypertensive rats on a varying diet. *Kidney Int*, 29:520-529, 1986.
- Gabbai FB, Gushwa LC, Wilson CB y Blantz RC: An evaluation of the development of experimental membranous nephropathy. *Kidney Int*, 31:1267-1278, 1978.
- Anderson S, Diamond JR, Kamovsky MJ y Brenner BM: Mechanisms underlying transition from acute glomerular injury to glomerulosclerosis in a rat model of nephrotic syndrome. *J Clin Invest*, 82:1757-1768, 1988.
- O'Donnell MP, Kasiske BL, Raij L y Keane WF: Adriamycin-induced chronic proteinuria: a structural and functional study. *J Lab Clin Med*, 106:62-67, 1985.
- Mauer MS, Steffes MW, Azar S, Sandberg SK y Brown DM: The effects of Goldblatt hypertension on the development of glomerular lesions of diabetes mellitus in the rat. *Diabetes*, 27 (7):738-744, 1978.
- Neugarten J, Feiner HD, Schacht RG, Gallo GR y Baldwin DS: Aggravation of experimental glomerulonephritis by superimposed clip hypertension. *Kidney Int*, 22:257-263, 1982.
- Amato D, Tapia E, Bobadilla N, Calleja C, García-Torres R, López P, Alvarado JA, Franco M y Herrera-Acosta J: Goldblatt hypertension enhances focal segmental glomerulosclerosis in rats with puromycin aminonucleoside nephrosis. *Kidney Int*, 37 (1):498, 1990.
- Raij L, Azar S y Keane W: Mesangial immune injury, hypertension and progressive glomerular damage in Dahl rats with glomerulonephritis. *Kidney Int*, 26:137-143, 1984.
- Fogo A e Ichikawa I: Evidence for the central role of glomerular growth promoters in the development of sclerosis. *Sem Nephrol*, 8:329-342, 1989.
- Seyer-Hansen K, Hansen J y Gundersen HJC: Renal hypertrophy in experimental diabetes. *Diabetologia*, 18:501-505, 1980.
- García DL, Rennke H y Brenner BM: Chronic glucocorticoid therapy amplifies glomerular injury in rats with renal ablation. *J Clin Invest*, 80:867-874, 1987.
- Lafferty HM y Brenner BM: Are glomerular hypertension an hyper-

- trophy independent risk factors for the progression of renal disease? *Seminars Nephrol*, 10:294-304, 1990.
35. Doi T, Striker LJ, Quaife C, Conti FG, Palniter R, Behringer R, Brinster R y Striker GE: Progressive glomerulosclerosis develops in transgenic mice chronically expressing growth hormone and growth hormone releasing factor but not in those expressing insulin-like growth factor. *Am J Pathol*, 131:398-403, 1988.
 36. Marsden PA y Brenner BN: Nitric oxide and endothelins: Novel autocrine/paracrine regulators of the circulation. *Sem Nephrol*, 11 (2):169-185, 1991.
 37. Baylis C, Samell L y Aihua D: A new model of systemic hypertension with high glomerular capillary blood pressure and proteinuria: Chronic blockade of endogenous endothelial derived relaxing factor. *J Am Soc Nephrol*, 2 (3):471, 1991 (abstract).
 38. King AJ, Brenner BM y Anderson S: Endothelin: a potent renal and systemic vasoconstrictor peptide. *Am J Physiol*, 256:F1051-F1058, 1989.
 39. Benigni A, Perico N, Gaspari F, Zoja C, Bellizzi L, Gabanelli M y Remuzzi G: Increased renal endothelin production in rats with reduced renal mass. *Am J Physiol*, 260:F331-F339, 1991.
 40. Farr LE y Smadel J: The effect of dietary protein on the course of nephrotoxic nephritis in rats. *J Exp Med*, 615-627, 1938.
 41. Neugarten JH, Feiner HD, Schacht RG y Baldwin DC: Ameliorative effect of dietary protein restriction on the course of nephrotoxic serum nephritis. *Clin Res*, 30:541A, 1982.
 42. Dworkin LD, Feiner HD y Raandazzo J: Glomerular hypertension and injury in desoxicorticosterone-salt rats on antihypertensive therapy. *Kidney Int*, 31:718-724, 1987.
 43. Dworkin LD, Grosser M, Feiner HD, Ullian M, Randazzo J y Parker M: Renal vascular effects of antihypertensive therapy in uninephrectomized SHR. *Kidney Int*, 35:790-798, 1989.
 44. Neugarten JH, Kaminetsky B, Feiner HD, Schacht RG, Liu DT y Baldwin DS: Nephrotoxic serum nephritis with hypertension: amelioration by antihypertensive therapy. *Kidney Int*, 28:135-139, 1985.
 45. Herrera-Acosta J, Gabbai FB, Tapia E, Cermeño JL, Calleja C, Bobadilla N y Romero L: Effect of captopril and hydrochlorothiazide on glomerular haemodynamics and histological damage in Goldblatt hypertension with partial renal ablation. *J Hypertension*, 4 (suppl.), 5:S275-S278, 1986.
 46. Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, Anderson S, Renke H y Brenner BM: Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest*, 77:1925-1930, 1986.
 47. Brunner FP, Thiel G, Hemle M, Bock HA y Mihatsch MJ: Long-term enalapril and verapamil in rats with reduced renal mass. *Kidney Int*, 36:969-977, 1989.
 48. Dworkin LD: Effects of calcium channel blockers on experimental glomerular injury. *J Am Soc Nephrol*, 1:S21-S27, 1990.
 49. Bergstrom J, Alvestrand A, Bucht H y Gutiérrez A: Progression of chronic renal failure in man is retarded with more frequent clinical follow-ups and better blood pressure control. *Clin Nephrol*, 25 (1):1-6, 1986.
 50. Ruilope LM, Miranda B, Morales JM, Rodicio JL, Romero JC y Raji L: Converting enzyme inhibition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*, 13:120-126, 1989.
 51. Mann JFE, Reich C y Ritz E: Use of angiotensin converting enzyme inhibitors for the preservation of kidney function. A retrospective study. *Nephron*, 55 (suppl.), 1:38-42, 1990.
 52. Heeg JA, De Jong PE y Van der Hem GK: Reduction of proteinuria by angiotensin converting enzyme inhibition. *Kidney Int*, 32:78-84, 1987.
 53. Bakris GL: Renal effects of calcium antagonists in diabetes mellitus. An overview of studies in animal models and in humans. *Am J Hypertens*, 4:489S-493S, 1991.
 54. Demarie BK y Bakris GL: Effects of different classes of calcium antagonists on proteinuria in diabetes subjects. *Ann Int Med*, 113:1546-1548, 1990.
 55. Minram A, Insúa A y Ribstein J: Contrasting effects of captopril and nifedipine in normotensive with incipient diabetic nephropathy. *J Hypertens*, 6:987-988, 1988.
 56. Bakris GL: Effects of diltiazem or lisinopril on massive proteinuria associated with diabetes mellitus. *Ann Int Med*, 112:701-702, 1990.