

## II. NUEVOS MECANISMOS DEL DAÑO GLOMERULAR Y TUBULAR

# *Disminución de la masa renal funcionante y proteinuria*

M. Praga, E. Morales, J. C. Herrero, Y. Revilla, I. Bello y R. Díaz González

Servicios de Nefrología, Urología y Radiología. Hospital 12 de Octubre. Madrid

La denominada «teoría de la hiperfiltración glomerular» ha generado un ingente número de trabajos experimentales y no pocas polémicas acerca de su posible extrapolación al ser humano. Como es sabido, dicha teoría se basó en los modelos experimentales de ablación renal extensa: tras la resección, generalmente quirúrgica, de más de 2/3 o 3/5 partes del parénquima renal, los animales de experimentación desarrollaban proteinuria e insuficiencia renal progresiva, mostrando lesiones de glomerulosclerosis (GES) progresiva en el parénquima renal remanente<sup>1,2</sup>. Los estudios de micropunción demostraron una correlación entre la aparición de estas lesiones y los cambios hemodinámicos que seguían a la extirpación renal masiva: vasodilatación renal, preferentemente a nivel de la arteriola glomerular aferente, con aumento de la presión hidrostática en el capilar glomerular<sup>3</sup>. Este último parámetro era el que más estrechamente se relacionaba con la aparición de proteinuria y GES. Contrarrestando la hipertensión intraglomerular con medidas que actuarán a nivel preglomerular (dietas hipoprotéicas) o postglomerular (inhibidores de la ECA) se conseguía una notable disminución de las lesiones<sup>4-6</sup>. En años posteriores se ha ido concediendo cada vez mayor importancia a otros mecanismos adaptativos no hemodinámicos que también influyen en la progresión del daño renal en las nefronas remanentes: la hipertrofia glomerular y el aumento en la síntesis de diversos factores del crecimiento que contribuyen decisivamente al aumento de matriz extracelular y aparición de zonas de GES<sup>7-9</sup>. Sin duda, una de las consecuencias más importantes de la teoría de la hiperfiltración ha sido el relanzamiento de terapéuticas clásicas, como la restricción protéica, o la demostración de la eficacia de los inhibidores de la ECA (IECA) en este tipo de enfermedades. Trabajos posteriores han extendido la utili-

dad de estos fármacos a la nefropatía diabética y, en general, a un considerable número de padecimientos renales en los que los IECA pueden frenar la evolución hacia la insuficiencia renal terminal<sup>10-12</sup>.

### APLICACION DE LA TEORIA DE LA HIPERFILTRACION AL SER HUMANO

Tras la definición conceptual de la teoría (una disminución crítica en el número de nefronas funcionantes conlleva una serie de mecanismos adaptativos en las nefronas restantes que, en último término, juegan un papel decisivo en la progresión hacia la insuficiencia renal terminal) se ha discutido mucho acerca de la validez de su extrapolación al ser humano. Hoy en día se acepta que existen entidades cuya patogenia puede explicarse por hiperfiltración secundaria a disminución de nefronas funcionantes. Tal es el caso de la oligomeganefronía, buen número de casos con agenesia o hipoplasia renal unilateral, la nefropatía del reflujo y, quizá, la nefropatía asociada a anemia drepanocítica<sup>13-16</sup>. La observación en estas entidades de proteinuria, insuficiencia renal progresiva y lesiones de GES han hecho suponer una patogenia similar a la de los modelos experimentales con ablación renal extensa.

Sin embargo, la posibilidad de una hiperfiltración glomerular en el ser humano tras la pérdida quirúrgica de masa renal ha sido más debatida. Tras el desarrollo experimental de esta teoría, numerosos grupos se apresuraron a revisar la evolución de los donantes vivos de riñón; estos sujetos, tras la donación de un 50% de su masa renal, podrían haber desarrollado un proceso de hiperfiltración glomerular. La evidencia acumulada permite descartar esta posibilidad, o, al menos, que tenga significación clínica: la mayoría de las series publicadas muestran que la función renal continúa siendo normal después de muchos años de realizada la donación y sólo un pequeño porcentaje desarrolla proteinuria y/o hipertensión arterial de escasa significación y, en algunas series, de prevalencia similar a la de la población general<sup>17-20</sup>.

Correspondencia: Dr. Manuel Praga  
Servicio de Nefrología  
Hospital 12 de Octubre  
Crta. de Andalucía, km 5,400  
48041 Madrid

Respecto al desarrollo de hiperfiltración glomerular en pacientes nefrectomizados por motivos distintos a la donación, las cosas están menos claras: en diversos trabajos se han dibujado unos resultados favorables, con mantenimiento de función renal normal muchos años después de la extirpación del 50% de masa renal<sup>20-22</sup>. No obstante, la incidencia de proteinuria moderada y de hipertensión arterial parece verse incrementada<sup>23,24</sup>. Un reciente metaanálisis de trabajos publicados sobre este tema llegaba a conclusiones similares: función renal normal mantenida en el tiempo, pero con tendencia a desarrollar hipertensión arterial y proteinuria moderada<sup>20</sup>. No obstante, otras series publicadas muestran datos mucho más preocupantes, con un número importante de pacientes que van lentamente desarrollando proteinuria e insuficiencia renal progresiva (hasta un 30% de los casos en una serie) tras la uninefrectomía<sup>25,26</sup>.

Cabría esperar que aquellos pacientes con resecciones quirúrgicas de más del 50% de la masa renal (p. e. pacientes con tumores renales bilaterales que obligan a la nefrectomía total de un lado y parcial del otro), desarrollarán con claridad un síndrome de hiperfiltración, debido a su similitud con los trabajos experimentales de ablación renal (extirpación de más de 2/3 del parénquima renal). Sin embargo, aquí también existen datos contradictorios; en el estudio de Novick y cols., la mayoría de sus pacientes con reducción > 50% de la masa renal mostraban proteinuria, insuficiencia renal progresiva y, en los casos biopsiados, lesiones de glomeruloesclerosis<sup>27</sup>. Por el contrario, otros trabajos con pacientes de similares características, arrojan dudas sobre la inevitabilidad de la aparición de proteinuria o insuficiencia renal tras tales ablaciones extensas de masa renal<sup>28</sup>.

Para tratar de explicar las diferencias entre las nefrectomías para donación de trasplante renal de vivo y las nefrectomías de cualquier otra causa respecto al desarrollo de hiperfiltración, hay que señalar varios

aspectos importantes. Por un lado, los pacientes valorados para posible donación renal se someten a un estudio completo y son seguidos, en general, de manera controlada. El estudio preoperatorio asegura la total normalidad del riñón que no se va a trasplantar y muchos de los potenciales donantes que presenten hipertensión, obesidad, problemas cardiovasculares, etcétera, son excluidos. Por el contrario, los estudios publicados acerca de la evolución a largo plazo de nefrectomías no enfocadas a la donación son escasos, la población incluida es heterogénea y, en algunos, faltan datos importantes en la evolución del paciente o el tiempo de seguimiento es demasiado corto.

### DISMINUCION DE MASA RENAL E HIPERFILTRACION GLOMERULAR: EL PAPEL DE LA OBESIDAD

Para analizar los factores que pudieran contribuir al desarrollo de cuadros compatibles con hiperfiltración glomerular, hemos revisado nuestra experiencia con pacientes monorrenos, bien por agenesia renal congénita o por nefrectomía unilateral por motivos distintos a la donación.

#### Agenesia renal

Hemos estudiado 15 casos con agenesia renal unilateral; 9 (Grupo I) habían desarrollado datos clínicos compatibles con hiperfiltración glomerular: proteinuria > 1 g/24 h y/o insuficiencia renal. Los restantes 6 enfermos (Grupo II) presentaban proteinuria y microalbuminuria negativas y la función renal era normal. En la [tabla I](#) se recogen las principales características de los pacientes. Es de destacar la diferencia significativa de edad entre ambos grupos y la diferencia en el índice de masa corporal. Existían una

**Tabla I.** Pacientes con agenesia renal

	Edad (años)	Sexo	HTA	Peso (kg)	IMC	SCr (mg/dl)	Clcr (ml/m)	Prot (g/día)
Grupo I (n = 9)	52 ± 12	5 hombres 4 mujeres	7 (77%)	81,8 ± 14,2	31,3 ± 4,4	4,4 ± 3,1	25 ± 17	3,5 ± 2,5
	p < 0,01				p < 0,05	p < 0,01	p < 0,001	p < 0,001
Grupo II (n = 6)	27 ± 10	4 hombres 2 mujeres	2 (33%)	74,2 ± 8,7	25,7 ± 3,6	0,9 ± 0,2	98 ± 10	0

Grupo I: Pacientes con proteinuria y/o insuficiencia renal

Grupo II: Pacientes sin proteinuria, con función renal normal

Correlaciones: Edad-Proteinuria: 0,58 (p < 0,01)

Edad-Clcr: -0,72 (p < 0,01)

IMC-Clcr: -0,64 (p < 0,01)

correlación significativa entre la edad y la proteinuria, y correlación negativa significativa del aclaramiento de creatinina con la edad y el IMC (tabla I).

### Nefrectomía unilateral

Hemos identificado 18 casos que, tras la extirpación de un riñón, desarrollaron lentamente un cuadro de proteinuria (> 1g/24 h) y/o insuficiencia renal progresiva. Se excluyeron casos que tuvieran patología sistémicas, afecciones conocidas en el riñón remanente, o que presentaran insuficiencia renal o proteinuria previamente a la nefrectomía. Como grupo control (Grupo II), seleccionamos 18 casos que tuvieran una edad similar en el momento de la nefrectomía y con un tiempo de seguimiento superponible al grupo I. Los motivos de las nefrectomías se definen en la figura 1.

En la tabla II se reflejan las principales características de ambos grupos. El dato más destacable fue la diferencia de peso y de IMC entre los dos grupos (fig. 2). El porcentaje de hipertensos fue significativamente mayor en el Grupo I, pero al comienzo del seguimiento no alcanzaba significación estadística. Hubo un predominio de varones en el Grupo I, pero

también sin significación estadística. Tanto el peso como el IMC mostraron una correlación significativa tanto con la función renal (creatinina, aclaramiento de creatinina) como con la proteinuria (tabla II).

Resumiendo los datos de este estudio, la obesidad parece jugar un papel fundamental en el desarrollo de hiperfiltración tras la resección de masa renal. En los pacientes con agenesia, además, la diferencia significativa de edad (tabla I) sugiere que el paso del tiempo va haciendo más probable la presentación de esta complicación. Es de destacar, en nuestra serie, el considerable número de enfermos con agenesia que mostraron datos de hiperfiltración. Sin embargo, el papel crítico de la obesidad es más evidente incluso entre los pacientes con uninefrectomía. La diferencia de peso e IMC entre los casos que desarrollaron hiperfiltración (Grupo I) y aquellos con total normalidad renal tras un idéntico período de seguimiento post-nefrectomía (Grupo II) es muy evidente. Más aún, entre los pacientes del Grupo I sólo había 5 (un 27%) sin obesidad, mientras que los 13 restantes (73%) presentaba distintos grados de obesidad (fig. 3). La obesidad se define como un IMC > 30 (IMC = peso en kg/altura en metros, al cuadrado). Por el contrario, dentro del Grupo II, sólo un enfermo presentaba obesidad (fig. 3).

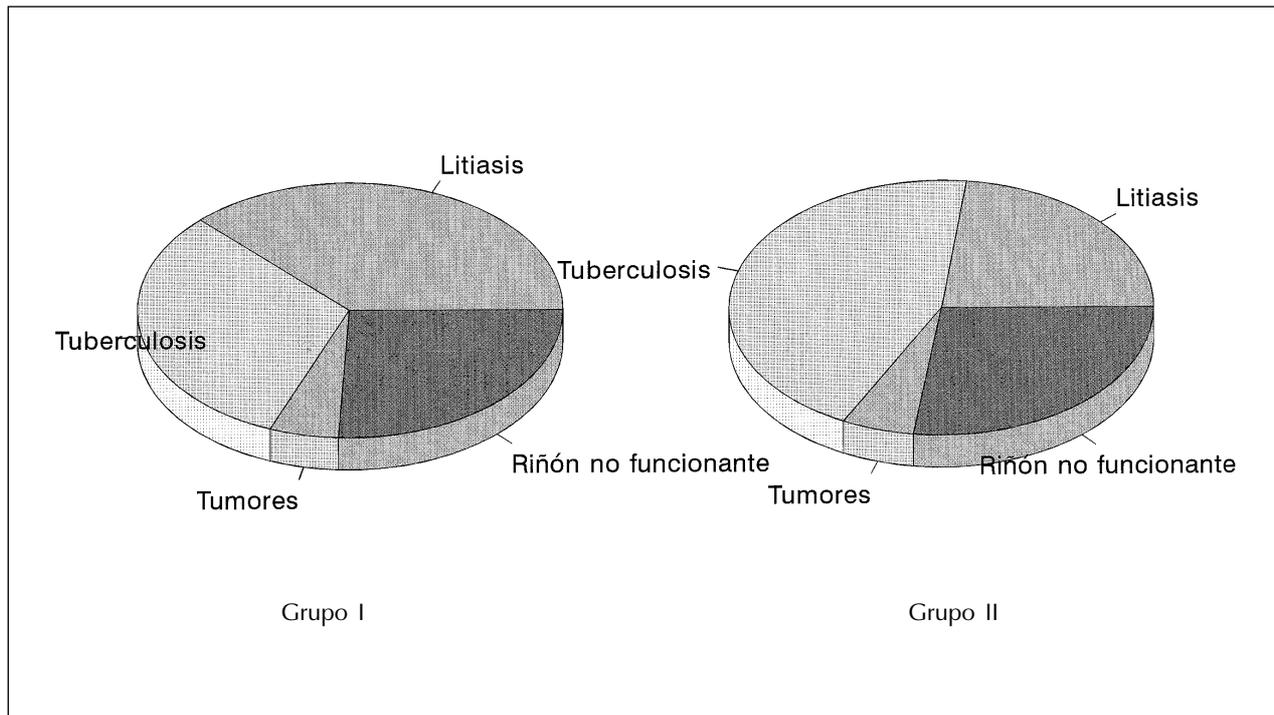


Fig. 1.—Motivos de la nefrectomía unilateral en los pacientes del Grupo I (proteinuria/insuficiencia renal) y del Grupo II (función renal normal sin proteinuria).

**Tabla II.** Pacientes con nefrectomía unilateral

	Sexo	Edad en la nefrectomía (años)	Seguimiento postnefrectomía (años)	HTA (Inicio)	HTA (Final)	Peso (Kg)	IMC	SCr (mg/dl)	Clcr (ml/m)	Prot (g/día)
Grupo I (n = 18)	11 hombres 7 mujeres	42 ± 13	22 ± 10	44%	88%	82 ± 14	32,4 ± 6,1	4,4 ± 3,1	31 ± 24	4,5 ± 3,7
						p < 0,001	p < 0,01	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
Grupo II (n = 18)	4 hombres 14 mujeres	39,5 ± 13	19,5 ± 7,8	27%	32%	64 ± 8	26,1 ± 3,9	0,9 ± 0,2	90 ± 15	0

Grupo I: Pacientes con proteinuria y/o insuficiencia renal.  
 Grupo II: Pacientes con la misma edad en el momento de la nefrectomía y similar período de seguimiento, que no desarrollaron proteinuria ni insuficiencia renal.

Correlaciones: Peso-SCr: 0,42 (p < 0,05)      IMC-SCr: 0,37 (p < 0,05)  
 Peso-Clcr: -0,47 (p < 0,05)      IMC-Clcr: -0,51 (p < 0,01)  
 Peso-Proteinuria: 0,35 (p < 0,05)      IMC-Proteinuria: 0,33 (p < 0,05)

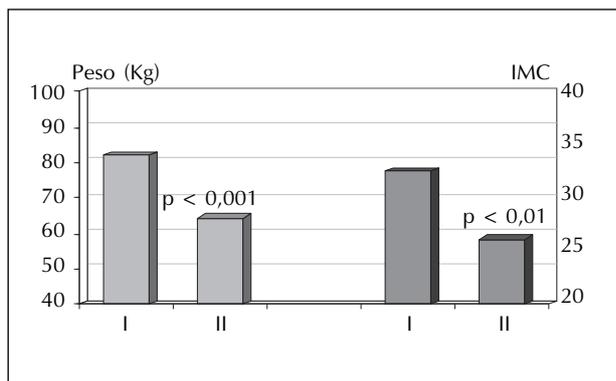


Fig. 2.—Peso e índice de masa corporal en los pacientes que desarrollaron proteinuria/insuficiencia renal tras la nefrectomía unilateral (Grupo I) y en los que mantuvieron función renal normal sin proteinuria (Grupo II).

Es sorprendente que este dato (el peso de los pacientes o su IMC) no haya sido valorado en los estudios clínicos realizados sobre el tema, teniendo en cuenta que la conexión entre obesidad e hiperfiltración ofrece diversos caminos de explicación patogénica: se ha señalado una situación de hiperfiltración glomerular en los pacientes obesos<sup>29</sup>, y los glomérulos de los obesos presentan hipertrofia cuando se los compara con los de sujetos de peso normal<sup>30</sup>. La proteinuria es una complicación reconocida de la obesidad<sup>31</sup>, aunque aparece en una minoría de casos<sup>32</sup>. Histológicamente, la proteinuria de la obesidad se asocia a la presencia de glomeruloesclerosis focal y la obesidad se reconoce, en las más recientes clasificaciones, como una de las causas de glomeruloesclerosis focal secundaria a hiperfiltración<sup>33</sup>. En este contexto parece lógico suponer que la obesidad, sumada a la hiperfiltración resultante

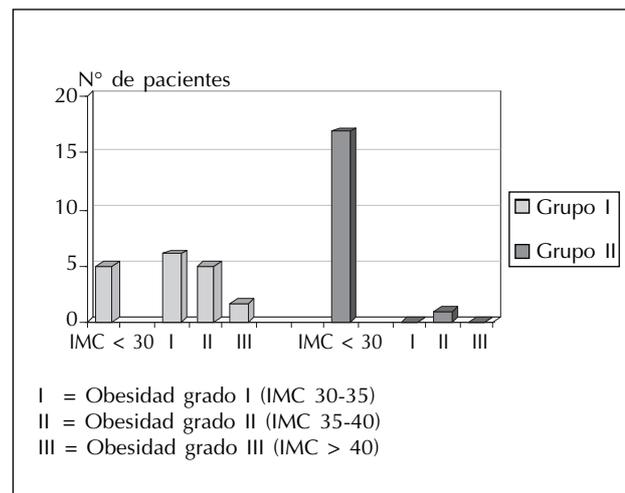


Fig. 3.—Distribución del IMC en los pacientes con nefrectomía unilateral del Grupo I y del Grupo II; se define la obesidad como un IMC > 30 (obesidad grado I 30-35; grado II 35-40; grado III > 40).

de una reducción de masa renal, favorezca decisivamente el desarrollo de proteinuria e insuficiencia renal.

### CLINICA DE LA HIPERFILTRACION GLOMERULAR

Obviamente los pacientes con agenesia renal o reducción de masa renal funcional pueden padecer diversos procesos glomerulares (membranosas, lesiones mínimas, etc.) independientes de dicha disminución de masa renal. En ausencia de biopsia renal (cuya realización debe ser valorada con cuidado ante la presencia de un único riñón),

la diferenciación clínica puede plantear problemas. En nuestra experiencia hay dos datos muy importantes en este sentido y que no han sido señalados suficientemente en la literatura. Por una parte, el desarrollo de proteinuria, glomeruloesclerosis e insuficiencia renal secundaria a hiperfiltración en el ser humano parece ser muy lenta, sobre todo cuando se compara con los modelos experimentales. Es de destacar que el seguimiento post-nefrectomía de nuestros pacientes con uninefrectomía (tabla II) fue de alrededor de 20 años. Seguimientos inferiores a 10-15 años probablemente den una imagen falsamente optimista acerca de la prevalencia del síndrome de hiperfiltración. Por otra parte, existe un matiz clínico-analítico que es de gran utilidad en nuestra experiencia para valorar posibles síndromes de hiperfiltración. En estos últimos nunca se observa síndrome nefrótico completo (edema, hipoalbuminemia-hipoproteinemia) a pesar de que la proteinuria alcanza frecuentemente valores nefróticos. En una revisión reciente de nuestros pacientes diagnosticados de GES mediante biopsia renal, seleccionamos aquellos que mostraban proteinuria nefrótica persistente ( $> 3,5$  g/24 h) en el momento de la biopsia. De éstos ( $n = 37$ ), 19 (Grupo I) presentaban hipoalbuminemia persistente junto con un síndrome nefrótico completo (edema, hiperlipidemia). Los restantes 18 (Grupo II) mostraban cifras normales de proteínas totales y albúmina y ausencia de edema pese a la proteinuria nefrótica ( $6,7 \pm 3$  g/24 h; rango 3,7-16,9). Tras finalizar el estudio clínico completo, ninguno de los pacientes del Grupo I mostraban causas de GES secundaria, siendo diagnosticados todos ellos de GES primaria o idiopática. Por el contrario, de los 18 pacientes del Grupo II todos, excepto 2, presentaban causas de GES secundaria: 8 (44%) era obesos (IMC  $> 30$ ), 5 (27%) tenían reflujo vesico-ureteral grado III-IV, y 3 (16%) presentaban disminución de masa renal funcionante  $> 50\%$ . Por tanto, la presencia de un síndrome nefrótico completo (hipoproteinemia-hipoalbuminemia, hiperlipidemia, edema) va fuertemente en contra de un síndrome de hiperfiltración. En general, en nuestra experiencia es excepcional la presencia de un síndrome nefrótico completo en los casos de nefropatía del reflujo, proteinuria asociada a obesidad o a reducción de masa renal, pese a que en ocasiones la proteinuria alcanza en ellos valores masivos ( $> 10-15$  g/24 h). La base fisiopatológica de esta desproporción entre la severidad de la proteinuria y la falta de repercusión clínico-analítica es de difícil explicación<sup>34</sup>, pero probablemente la lentitud en el desarrollo de proteinuria en los cuadros de hiperfil-

tración favorezca la adaptación/compensación por el organismo ante la pérdida protéica.

## TRATAMIENTO

Como hemos venido apuntando, la proteinuria es un marcador precoz del desarrollo de hiperfiltración tras la reducción de masa renal funcionante. Generalmente, el deterioro de la función renal en esta patología va precedido de una proteinuria lentamente en aumento a lo largo de muchos años. La proteinuria, además de constituir un marcador pronóstico de gran importancia en cualquier nefropatía, probablemente ejerza por sí misma un efecto nocivo a nivel glomerular y túbulo-intersticial<sup>35</sup>. Por tanto, aquellas medidas que produjeran un descenso en los valores de proteinuria tendrían un efecto protector a largo plazo sobre la función renal. En este sentido, en un trabajo previo<sup>36</sup> encontramos que aquellos pacientes con proteinuria nefrótica que mostraban una clara respuesta antiproteinúrica a los IECA, tendían a la estabilización de su función renal. Dentro de las patologías estudiadas, la proteinuria asociada a disminución de masa renal y la nefropatía del reflujo fueron de las que mayor descenso de proteinuria mostraron con los IECA (descensos del 66% y 55% respectivamente, tras un año de tratamiento). Por tanto, los IECA parecen ser una opción terapéutica de primer orden en las situaciones clínicas de hiperfiltración, corroborando los datos experimentales. Por otra parte, como apuntábamos anteriormente, los IECA han demostrado una capacidad para enlentecer la progresión de la insuficiencia renal en muchas nefropatías de muy diversa patogenia<sup>10-12</sup>.

Teniendo en cuenta nuestros datos acerca de la influencia de la obesidad sobre la aparición y progresión de cuadros de hiperfiltración glomerular, la reducción del peso con dietas hipocalóricas probablemente juegue un papel terapéutico clave, aunque no existen estudios clínicos sobre el tema. En un estudio previo<sup>37</sup> encontramos que la proteinuria asociada a obesidad disminuía de manera similar con los IECA y con la reducción de peso. En resumen, los IECA y probablemente la prevención/tratamiento de la obesidad, serían alternativas terapéuticas eficaces en estos cuadros. La restricción del aporte protéico, es probablemente también recomendable en estos pacientes, aunque no existen trabajos específicos y prospectivos al respecto. Es interesante el hecho, comprobado en otro trabajo de nuestro grupo, de que la dieta hipoprotéica y los IECA, administrados simultáneamente, potencian su efecto antiproteinúrico<sup>38</sup>. De todos modos, según nuestra

experiencia, tanto los IECA como la restricción calórico-protéica son eficaces en la hiperfiltración asociada a disminución de masa renal cuando se instauran en estadios precoces del proceso. Si los pacientes presentan ya grados avanzados de insuficiencia renal, la evolución al fallo renal terminal ha sido habitual en nuestros casos.

## Bibliografía

- Schimamura T, Morrison AB: A progressive glomerulosclerosis occurring in partial five-sixths nephrectomized rats. *Am J Pathol* 79: 95-106, 1975.
- Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM: Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 245: F85-F93, 1981.
- Brenner BM: Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am J Physiol* 249: F324-F37, 1985.
- Hostetter TH, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM: Chronic effects of dietary protein in the rat with intact and reduced renal mass. *Kidney Int* 30: 509-517, 1986.
- Brunner FP, Thiel G, Hermle M, Bock HA, Mihatsch JM: Long-term enalapril and verapamil in rats with reduced renal mass. *Kidney Int* 36: 969-977, 1989.
- Meyer TW, Anderson S, Rennke KH, Brenner BM: Reversing glomerular hypertension stabilizes established glomerular injury. *Kidney Int* 31: 752-759, 1987.
- Fogo A, Yohida Y, Glick AD, Homma T, Ichikawa I: Serial micropuncture analysis of glomerular function in two rat models of glomerular sclerosis. *J Clin Invest* 82: 322-330, 1988.
- Klahr S, Schreiner G, Ichikawa I: The progression of renal disease. *N Engl J Med* 318: 1657-1666, 1988.
- Egido J: Vasoactive hormones and renal sclerosis. *Kidney Int* 49: 578-597, 1986.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 329: 1456-1462, 1993.
- Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann J, Motolesse M, Ponticelli C, Ritz E, Zuchelli P: Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 334: 939-945, 1996.
- Gisen Group: Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 349: 1857-1863, 1997.
- El-Khatil MT, Becker GJ, Kincaid-Smith P: Morphometric aspects of reflux nephropathy. *Kidney Int* 32: 261-266, 1987.
- Kiproff DD, Colvin RB, McCluskey AB: Focal and segmental glomerulosclerosis and proteinuria associated with unilateral renal agenesis. *Lab Invest* 46: 275-281, 1982.
- Elfenbein IB, Baluarte JH, Gruskin AB: Renal hypoplasia with oligomeganephronia. *Arch Pathol* 97: 143-149, 1974.
- Falk RJ, Scheinman J, Phillips G, Orringer E, Johnson A, Jennette JC: Prevalence and pathologic features of sickle cell nephropathy and response to inhibition of angiotensin-converting enzyme. *N Engl J Med* 326: 910-915, 1992.
- Najarian JS, Chavers BM, McHugh LG, Matas AJ: 20 years or more of follow-up of living kidney donors. *Lancet* 340: 807-810, 1992.
- Watnick TJ, Jenkins RR, Rackoff P, Baumgarten A, Bia MJ: Microalbuminuria and hypertension in long-term renal donors. *Transplantation* 45: 59-65, 1997.
- Riehl J, Schmitt H, Bongartz D, Bergmann D, Sieberth HG: Long-term follow-up of kidney donors: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1615-1621, 1997.
- Kasiske BL, Ma JZ, Louis Ta, Swan SK: Long-term effects of reduced renal mass in humans. *Kidney Int* 48: 814-819, 1995.
- Narkum-Burgess DM, Nolan CR, Norman JE, Page WF, Miller PL, Meyer TW: Forty-five year follow-up after uninephrectomy. *Kidney Int* 43: 1110-1115, 1993.
- Robitaille P, Mongeau JG, Lortil L, Sinnassamy P: Long-term follow-up of patients who underwent unilateral nephrectomy in childhood. *Lancet* 1: 1297-1299, 1985.
- Hakim RM, Goldszer RC, Brenner BM: Hypertension and proteinuria: Long-term sequelae of uninephrectomy in humans. *Kidney Int* 25: 930-936, 1984.
- Yáñez C, Barceló P, Ballarín JA, Del Río G: Secuelas de la nefrectomía. Estudio a largo plazo de 178 pacientes. *Nefrología* 9: 379-384, 1989.
- Argueso LR, Ritchey ML, Boyle ET, Milliner DS, Bergstralh EJ, Kramer SA: Prognosis of children with solitary kidney after unilateral nephrectomy. *J Urol* 148: 747-751, 1992.
- Lent V, Harth J: Nephropathy in remnant kidneys: pathological proteinuria after unilateral nephrectomy. *J Urol* 152: 312-316, 1994.
- Novick AC, Gephardt G, Guz B, Steinmuller D, Tubbs RR: Long-term follow-up after partial removal of a solitary kidney. *N Engl J Med* 325: 1058-1062, 1991.
- Foster MH, Sant GR, Donohoe JF, Harrington JT: Prolonged survival with a remnant kidney. *Am J Kidney Dis* 17: 261-265, 1991.
- Brochmer-Monteson J, Rickers H, Bolsler J: Renal function and body composition before and after intestinal bypass operation in obese patients. *Scand J Clin Lab Invest* 40: 695-702, 1980.
- Kasiske BL, Napier J: Glomerular sclerosis in patients with massive obesity. *Am J Nephrol* 5: 45-60, 1985.
- Kasiske BL, Crosson JT: Renal disease in patients with massive obesity. *Arch Intern Med* 146: 1105-1109, 1986.
- Hernández E, Praga M, Montoyo C, León M, Moreno F, Rodicio JL: Proteinuria asociada a obesidad. Eficacia de la reducción de peso y del tratamiento con inhibidores del enzima de conversión. *Nefrología* 10: 378-385, 1990.
- D'Agati V: The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 46: 1223-1241, 1994.
- Praga M, Borstein B, Andrés A, Arenas J, Oliet A, Montoyo C, Ruilope LM, Rodicio JL: Nephrotic proteinuria without hypoalbuminemia: clinical characteristics and response to angiotensin-converting enzyme inhibition. *Am J Kidney Dis* 17: 330-338, 1991.
- Remuzzi G, Bertani T: Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int* 38: 384-394, 1990.
- Praga M, Hernández E, Montoyo C, Andrés A, Ruilope LM, Rodicio JL: Long-term beneficial effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitors in patients with nephrotic proteinuria. *Am J Kidney Dis* 20: 240-248, 1992.
- Praga M, Hernández E, Andrés A, León M, Ruilope LM, Rodicio JL: Effects of body-weight loss and captopril treatment on proteinuria associated with obesity. *Nephron* 70: 35-41, 1995.
- Ruilope LM, Casal MC, Praga M, Alcázar JM, Decap G, Lahera V, Rodicio JL: Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibition and a low protein intake. *J Am Soc Nephrol* 3: 1307-1311, 1992.