

Factores de progresión en la insuficiencia renal crónica

R. Herrera* y W. Román**

* Profesor de Nefrología. ** Especialista en Fisiología. Instituto Superior de Ciencias Médicas. La Habana (Cuba).

El estudio de los procesos que determinan la progresión de la insuficiencia renal crónica (IRC) ha centrado el interés de los nefrólogos desde hace más de veinte años por el posible impacto clínico que tiene enlentecer la progresión de la misma.

Las enfermedades renales crónicas, tanto primarias como secundarias, una vez alcanzado un punto crítico de daño renal, evolucionan progresivamente hacia la IRC terminal; esto ocurre de una forma inexorable aun cuando se elimine el agente causal que determinó el daño inicial¹⁻³. En la mayoría de los casos de IRC en el humano, la evolución crónica hacia la etapa terminal traduce una relación lineal entre la disminución de la función renal expresada por el inverso o el logaritmo de la creatinina sérica y el tiempo; en ausencia de factores aceleradores de la progresión, esta evolución se hace de una manera rítmica, constante, a grado tal que para un mismo paciente se hace posible realizar un cálculo matemático aproximado del tiempo en que el paciente llegará a la etapa terminal de su enfermedad⁴.

Entre los factores fisiopatológicos que pueden explicar la progresión de la IRC, además de la persistencia de la actividad de la enfermedad de base, se consideran los siguientes:

1. Cambios hemodinámicos.
2. Anormalidades metabólicas.
3. Alteraciones endocrinas.
4. Trastornos de la coagulación.
5. Estimulación de factores de crecimiento tisular.
6. Perturbaciones inmunológicas.

Cambios hemodinámicos

A medida que se va reduciendo la masa nefronal ocurren una serie de mecanismos adaptativos en las nefronas residuales tanto en su porción glomerular como tubular^{5,6}. En lo que respecta al glomérulo, estos cambios se evidencian por una disminución de la resistencia a ni-

vel de las arteriolas aferentes y eferentes, con predominio en la primera⁶, determinando un aumento del flujo plasmático renal, de la presión capilar intraglomerular y de la intensidad de filtración glomerular^{7,8}. Estudios experimentales plantean que la hiperperfusión y la hiperfiltración glomerular no son por sí solas las responsables del daño glomerular, sino que el papel fundamental lo desempeña la hiperpresión capilar intraglomerular, asociada o no a hipertensión arterial sistémica^{9,10}. Este proceso en el humano, en ausencia de hipertensión arterial sistémica, ha sido puesto en dudas por algunos investigadores al no poder lograr su reproducibilidad en todos los modelos experimentales en diferentes animales, excepto la rata². No obstante, existe un consenso de criterios, avalados en ocasiones por ensayos terapéuticos en humanos (ej., los realizados con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) y estudios experimentales, que apoyan la importancia de la hipertensión glomerular en la progresión de la IRC y la consideran como la principal causa de la pérdida nefronal progresiva^{11,12}.

La hipertensión arterial sistémica se erige como un importante factor de progresión y se considera que es capaz, *per se*, de causar daño renal caracterizado por esclerosis arteriolar o del glomérulo^{1,9}. El papel lesivo de la hipertensión sistémica cobra particular importancia en presencia de cambios hemodinámicos glomerulares descritos porque la vasodilatación de la arteriola aferente elimina el efecto protector sobre el glomérulo, permitiendo la transmisión a éste de la hipertensión^{6,9}. Hay estudios que señalan que el control de la hipertensión arterial no siempre resulta en una disminución de la hipertensión glomerular o en protección estructural^{10,12,13}.

El aumento de la presión glomerular pudiera ser el responsable inicial de la filtración aumentada de proteínas que conduce a la proteinuria. En presencia de lesión glomerular, la proteinuria es un importante factor de aceleración de la progresión en pacientes con síndrome nefrótico y en modelos experimentales de IRC¹⁴⁻¹⁶; adicionalmente es una guía útil para medir efectos terapéuticos y un buen índice de la velocidad de progresión de la IRC.

Un factor causal (reconocido en estudios clínicos y experimentales, que promueve la elevación sostenida del flujo sanguíneo renal, la presión intraglomerular y la intensidad de filtración glomerular) es la dieta rica en proteínas; el mecanismo de producción exacto no está bien

Correspondencia: Dr. Raúl Herrera Valdés.
Instituto de Nefrología.
Calle 26 y R. Boyeros.
La Habana 6 (Cuba).

establecido; se postulan: un aumento en la producción de glomerulopresina por el hígado, un incremento en la concentración de aminoácidos que son sustratos del metabolismo renal, incrementos en la liberación de ADH con efecto sobre el mesangio y aumento de la presión de filtración, estimulación de la producción de angiotensina II, aumento de la síntesis de tromboxano, aumento de la excreción de prostaglandina E₂, etc.¹⁷⁻²².

En la figura se muestra la secuencia de eventos que a partir de la disminución de la masa renal originan glomerulosclerosis por cambios hemodinámicos.

Anormalidades metabólicas

Paralelamente a los cambios glomerulares se ha constatado en estudios experimentales un aumento en la longitud y diámetro de diversos segmentos tubulares, manifestándose este fenómeno fundamentalmente a nivel del túbulo proximal. Estos cambios resultan en un aumento de la reabsorción del filtrado y esto coadyuva a la mantención del equilibrio glomerulotubular. Otra de las consecuencias de estos cambios es un incremento en la amoniogénesis²³. Se postula que el aumento de las concentraciones intrarrenales de amoníaco puede constituir la señal que origina un mecanismo de daño al tejido renal al activar la vía alternativa del complemento y generar factores quimiotácticos y citolíticos que originan inflamación tubulointersticial²³. Este mecanismo lesional sobre el intersticio puede ser potencializado por la deposición de cristales de fosfatos de calcio o/y de urato. La hiperuricemia es aceptada por unos y discutida por otros como factor de progresión de la IRC^{23, 24}; la secuencia de estos cambios se muestra en la figura 1.

La ingestión elevada de fosfatos o la hiperfosfatemia han sido sugeridas como factores deletéreos de la función renal (fig.). Se plantea que el daño renal inducido por los fosfatos es debido a la deposición de fosfato de calcio en el riñón, presumiblemente por un incremento en la excreción de fosfatos por la nefrona²⁵.

La hiperlipoproteinemia se invoca como un fuerte factor adverso de progresión. Estudios experimentales han demostrado el desarrollo de una proteinuria y de daño glomerular progresivo después de haberse establecido una hiperlipemia sin existir previamente cambios hemodinámicos glomerulares²⁶⁻²⁸. El mecanismo exacto por el cual la hiperlipemia contribuye al daño glomerular es desconocido. Se postula que las lipoproteínas de baja y muy baja densidad pueden unirse a los glucosaminoglicanos de la membrana basal glomerular, cambiando las características electroestructurales de la misma y por ende su permeabilidad; esto conllevaría a la proteinuria, y particularmente a un aumento en la excreción de lipoproteínas que serán ingeridas por las células mesangiales y macrófagos (fig. 1), liberándose factores de crecimiento con la consiguiente proliferación de células mesangiales y deposición de material hialino en la membrana basal, desarro-

llándose además una hipertensión glomerular secundaria posiblemente por un incremento en la producción de eicosanoides²⁹.

Alteraciones endocrinas

Estudios realizados en pacientes con IRC han demostrado que, en aquellos con deterioro más acelerado de la función renal, los valores del producto fosfocálcico estaban significativamente más elevados, imbricándose así en la progresión de la IRC la hormona paratiroidea (PTH) y el metabolismo fosfocálcico³⁰⁻³². La PTH tiene su efecto sobre la progresión de la IRC tanto por el incremento del producto fosfocálcico como por su efecto directo en la precipitación del calcio en el intersticio renal. Otra forma de influenciar negativamente la paratormona en la progresión de la IRC sería por su efecto inductor de hiperlipidemia en la uremia³¹. En nuestra experiencia hemos observado la asociación de aumentos de los niveles de PTH y triglicéridos en la evolución de la IRC experimental en la rata por ablación de cinco sextos de la masa renal; estos niveles disminuyen con el entrenamiento físico³³, lo que pudiera explicar el efecto beneficioso del entrenamiento físico en este modelo experimental^{33, 34}.

Se plantea que, por mecanismos no precisados, la hormona tiroidea juega un papel acelerador de la progresión de la IRC, encontrándose en esta enfermedad niveles plasmáticos elevados de T3 y T4¹.

La resistencia periférica a la insulina que suele verse en los pacientes diabéticos, hipertensos y, en general, en los pacientes con IRC induce altos niveles plasmáticos de insulina y ésta estimula el proceso de aterosclerosis, mediante la formación de placas de lípidos en las células de músculo liso, aumento en la síntesis de tejido conectivo en las paredes arteriales y otros incrementos en la producción de factores de crecimiento, posibles causantes de engrosamiento de la pared y estrechamiento de la luz vascular. Adicionalmente, la insulina incrementa las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y colesterol total, mientras disminuye el efecto protector de las HDL. La aterosclerosis y la glomerulosclerosis son fenómenos en su fisiopatogenia muy similares^{35, 36}. Una nueva hipótesis surge pues: que los niveles altos de insulina pudieran acelerar la esclerosis glomerular³⁷.

Trastornos de la coagulación

Numerosas evidencias sugieren la participación de la coagulación intraglomerular en la patogénesis de ciertas enfermedades renales. La existencia de un daño del endotelio de los capilares glomerulares, especialmente cuando está asociado con hipertensión intraglomerular, condiciona adhesión plaquetaria que ocasiona activación por la vía intrínseca de la cascada de la coagulación. Este proceso está influenciado por la producción de tromboxano

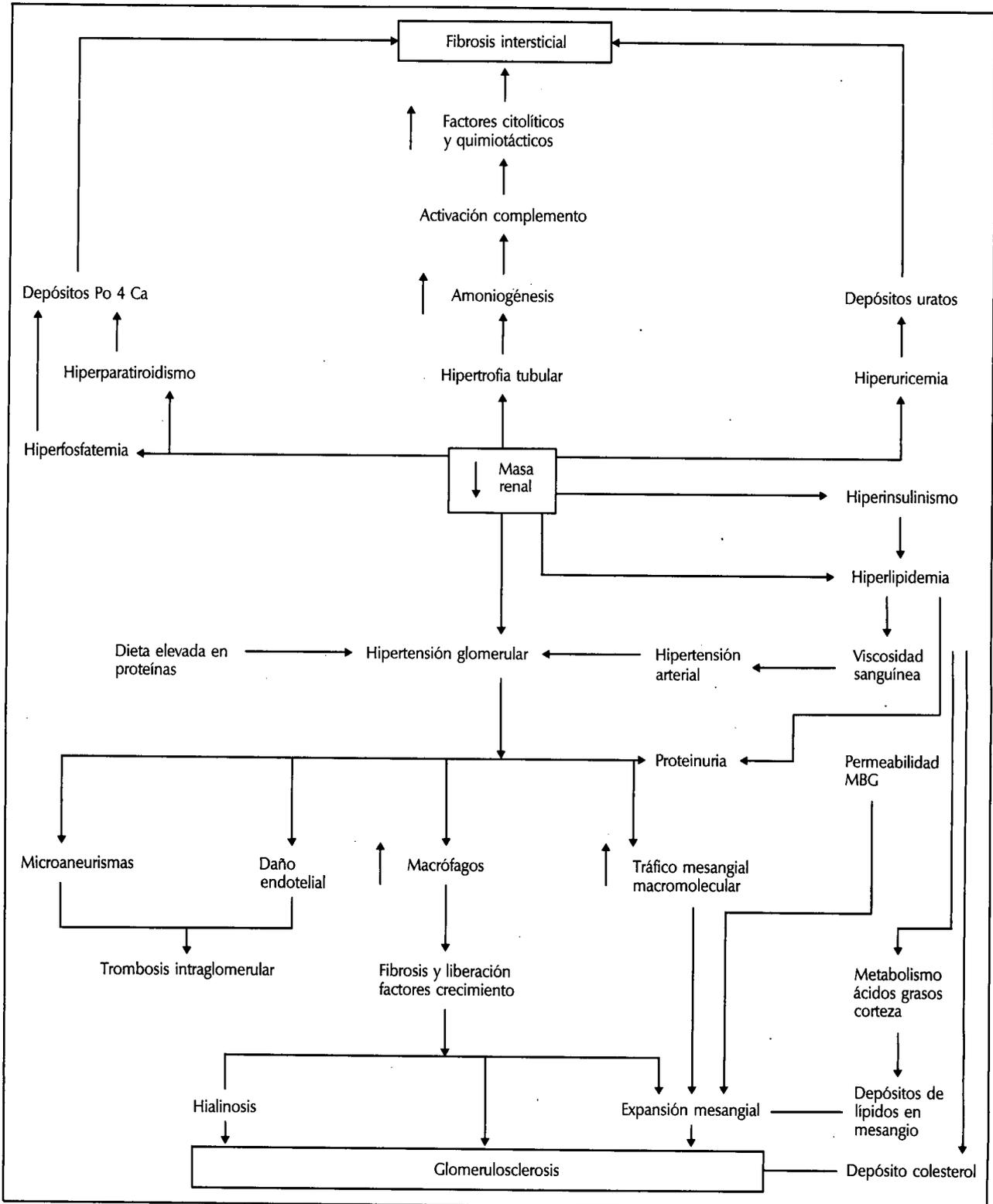


Fig. 1.—Representación esquemática de factores implicados en la progresión de la insuficiencia renal crónica. Es importante reconocer que tanto la glomerulosclerosis como la fibrosis intersticial pueden ser las lesiones finales que provocan el deterioro posterior de las nefronas sanas remanentes a partir de varios posibles mecanismos fisiopatológicos.

A₂, que potencializa la agregación plaquetaria y la liberación de factores de crecimiento por los monocitos activados que infiltran el tejido renal y provocan un incremento de la actividad protrombínica con la subsiguiente aceleración de la coagulación *in situ*. Similar efecto tiene la presencia de la disposición de las lipoproteínas plasmáticas³⁸⁻⁴¹.

Estimulación de factores de crecimiento tisular

Se plantea que en la IRC circulan en el plasma factores que promueven el crecimiento glomerular; son factores dializables que determinan un aumento del material mesangial, conllevando a la obliteración de capilares y a un mayor grado de glomerulosclerosis⁴². Por otra parte, hay una liberación de factores de crecimiento por las plaquetas y los macrófagos que estimulan la proliferación de células mesangiales⁴³.

Los macrófagos liberan además enzimas que causan destrucción de la membrana basal y conducen a fibrosis cicatricial. Otros procesos hipertrofos controlados genéticamente pudieran estar implicados en la susceptibilidad al daño de la pared arterial y a la injuria glomerular en la diabetes. Este planteamiento deriva de la observación de una mayor actividad metabólica en los fibroblastos de pacientes con nefropatía diabética que en aquellos de pacientes diabéticos sin nefropatías⁴⁴.

Perturbaciones inmunológicas

A más de la perpetuación de los mecanismos inmunológicos en aquellas enfermedades renales de origen inmunológico, en estudios experimentales se ha constatado la presencia de inmunoglobulinas (particularmente IgM) en glomérulos enfermos de riñones remanentes, lo que ha llevado a hipotetizar la posible existencia de una respuesta inmune directa contra antígenos renales que pudiera causar una pérdida progresiva de la función renal consecutiva a la ablación de la masa renal⁴⁵.

Conclusiones

En la figura se resumen todos los factores antes mencionados de una forma unitaria, considerando que los factores de progresión, que ocurren en su mayoría como consecuencia de los mecanismos adaptativos o de la evolución de la IRC *per se*, se conjugan y van desarrollando una secuencia lesional del riñón que puede ser como sigue:

- a) Daño a nivel del endotelio, que a través de la acción plaquetaria favorece la trombosis intraglomerular, la liberación de factores de crecimiento y la fibrosis.
- b) La formación de microaneurismas que coadyuvan a los cambios reseñados anteriormente.

c) Un aumento de la actividad macrófaga con liberación de factores de crecimiento que inducen la expansión mesangial e hialinosis.

d) Un incremento del tráfico mesangial de macromoléculas que aumenta la expansión mesangial.

Todas estas vías confluyen en la esclerosis glomerular. Ha sido demostrado en estudios experimentales que, desde el punto de vista anatomohistológico, se van evidenciando los siguientes cambios: primero ocurre hipertrofia glomerular; después, vacuolización de las células epiteliales, sucedida por fusión de los pies de los podocitos; expansión del mesangio, denudación de las células epiteliales y endoteliales de la membrana basal y colapso capilar. Todo ello redundando evolutivamente en la expresión de esclerosis segmentaria y focal, que posteriormente evoluciona a la esclerosis global^{46, 47}.

Esta vía lesional está potencializada por la hipertensión arterial sistémica, la dieta rica en proteínas, la hiperlipidemia y posiblemente por el hiperinsulinismo; además, el daño progresivo de las nefronas residuales por la glomerulosclerosis se ve complementado por la lesión tubulointersticial que produce la amoniogénesis incrementada y que está potencializada por la hiperfosfatemia y el hiperparatiroidismo a través de la deposición de cristales de fosfato de calcio y por la hiperuricemia conducente a la precipitación de uratos, evolucionando a la fibrosis intersticial.

Otros factores clínicos (tabla I) pueden injertarse en la evolución de la IRC e incidir en la aceleración de la pérdida de la función renal, con la importancia de que una vez eliminados puede lograrse una recuperación funcional parcial; entre ellos se encuentran la obstrucción de las vías urinarias, las infecciones, las sustancias nefrotóxicas, las alteraciones hidroelectrolíticas, etc.

Tabla I. Factores de riesgo en la insuficiencia renal crónica

1. Persistencia de la actividad de la enfermedad de base.
2. Factores hemodinámicos:
 - Hipertensión glomerular.
 - Hiperfiltración glomerular.
 - Hipertensión arterial sistémica.
 - Dieta elevada en proteínas.
 - Diabetes mellitus.
 - Anemia severa.
 - Síndrome.
 - Embarazo.
 - Ablación de la masa renal.
3. Factores metabólicos:
 - Proteinuria.
 - Incremento de la amoniogénesis.
 - Hiperlipidemia.
 - Hiperfosfatemia.
 - Hipercalcemia.
 - Hiperuricemia.
4. Factores endocrinos:
 - Hiperparatiroidismo.
 - Hipertiroidismo.
 - Hiperinsulinismo.

Tabla I. Factores de riesgo en la insuficiencia renal crónica

5. Factores de la coagulación intraglomerular:
 - Actividad plaquetaria.
 - Tromboxano A₂.
6. Factores de crecimiento tisular:
 - Sustancias plasmáticas.
 - Actividad macrofágica y plaquetaria.
 - Procesos genéticos.
7. Factores inmunológicos:
 - Respuesta autoinmune.
8. Factores amplificadores del daño en la enfermedad de base:
 - Obstrucción de las vías urinarias.
 - Reflujo vesicoureteral.
 - Insuficiencia cardíaca.
 - Alteraciones hidroelectrolíticas.
 - Infección renal o sistémica.
 - Sustancias nefrotóxicas.
 - Analgésicos.

Bibliografía

1. Morrison G, Geheb MA y Earley LE: Chronic renal failure. En Seldin DW y Giebish G (eds.) *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. biRaven Press. New York, 1985, 1901.
2. Fine LG: Preventing the progression of human renal disease: Have rational therapeutic principles emerged? *Kidney Int*, 33:116-128, 1988.
3. Klahr S, Purkerson ML y Heifets M: Factors that may retard the progression of renal disease. *Kidney Int*, 32:S35-S39, 1987.
4. Mitch WE, Waiser M, Buffington GA y Lemann Jr J: A simple method of estimating progression of chronic renal failure. *Lancet*, 2:1326-1328, 1976.
5. Fine LG: The biology of renal hypertrophy. *Kidney Int*, 29:619-634, 1984.
6. Deen WM, Maddox DA, Robertson CR y Brenner BM: Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. VII. Response to reduced renal mass. *Am J Physiol*, 227:556-562, 1974.
7. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG y Venkatachalam MA: Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol*, 241:F85-F93, 1981.
8. Meyer TW y Rennke HG: Progressive glomerular injury after limited renal infarction in the rat. *Am J Physiol*, 254:F856-F862, 1988.
9. Anderson S y Brenner BM: Intraglomerular hypertension: implications and drugs treatment. *Ann Rev Med*, 39:243-253, 1988.
10. Raij L, Chiou XC, Owens R y Wrigley B: Therapeutic implications of hypertension-induced glomerular injury: comparison of enalapril and a combination of hydralazine, reserpine and hydrochlorothiazide in a experimental model. *Am J Med*, 79 (suppl. 3i):37-41, 1985.
11. Keane WF y Shapiro BE: Renal protective effects of angiotensin converting enzyme inhibition. *Am J Cardiol*, 65:491-531, 1990.
12. Anderson S, Meyer T, Rennke HE y Brenner BM: Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in the rats with reduced renal mass. *J Clin Invest*, 76:612-619, 1985.
13. Raij L, Azar S y Keane WF: Mesangial immune injury, hipertension and progressive glomerular damage in Dahls rats. *Kidney Int*, 26:37-43, 1984.
14. Lewis EJ: Angiotensin-converting enzyme inhibition: considerations regarding proteinuria. *Am J Kidney Dis*, 10 (suppl. 1): 30-38, 1987.
15. Cooper ME, Allen TJ, MacMillan PA y Clarke BE: Enalapril retards glomerular basement membrane thickening and albuminuria in the diabetic rat. *Diabetologia*, 32:326-328, 1989.
16. Mogensen CE: Microalbuminuria and incipient diabetic nephropathy. *Diab Nephrol*, 3:79-82, 1984.
17. Maschio G, Oldrizzi L, Tessitore N, D'Angelo A, Valvo E, Lupo H, Loschiaro C, Fabris, Gammara L, Rugiu C y Pannzetta G: Early dietary protein and phosphorus renal restriction is effective in delaying progression of chronic failure. *Kidney Int*, 24 (suppl. 16):S273-S277, 1983.
18. Bankir L, Bouby N y Trinh-Trang-Tan MM: Possible involvement of vasopressin and urine concentrating process in the progression of chronic renal failure. *Kidney Int*, 36 (suppl. 27):S32-S37, 1989.
19. Bouby N, Trinh-Trang-Tan MM, Kriz W y Bankir L: Possible role of thick ascending limb an of the urine concentrating mechanism in the protein- induce increase in GFR and kidney mass. *Kidney Int*, 32 (suppl. 22):S57-S61, 1987.
20. Rosenberg ME, Swanson JE, Thomas BL y Hostetter TH: Glomerular and hormonal response to dietary protein intake in human renal disease. *Am J Physiol*, 253:F1083-F1090, 1987.
21. Paller MS y Hostetter TH: Dietary protein increase plasma renin and reduces pressor reactivity to angiotensin II. *Am J Physiol*, 251:F34-F39, 1986.
22. Fernández-Repollet, Tapia E y Martínez-Maldonado M: Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition altered renal hemodynamics induce by low protein diet in the rat. *J Clin Invest*, 80:1045-1049, 1987.
23. Klahr S: Insuficiencia renal crónica. Consideraciones generales y fisiopatología. En Llach F y Valderrábano (eds.). *Insuficiencia renal crónica, diálisis y trasplante renal*. Ediciones Norma. Madrid, p. 61, 1990.
24. Mitch WE: Influence of nutritional therapy on the progression of renal insufficiency. En *Nephrology. Proceedings IX International Congress of Nephrology*. Robinson RR (ed.). Springer-Verlag. New York-Berlin-Heidelberg-Tokyo, p. 1516, 1984.
25. Lau K: Phosphate excess and progressive renal failure: The precipitation-calcification hypothesis. *Kidney Int*, 36:918-937, 1989.
26. Diamond JR y Kamosky MJ: Exacerbation of chronic aminonucleoside nephrosis by dietary cholesterol supplementation. *Kidney Int*, 32:671-678, 1987.
27. Keane WF: Role of lipids in progression of renal diseases. (Abstract.) Joint meeting of drug modification of risk factors associated with the progression of renal disease. XIth International Congress of Nephrology. Tokio, July 1990.
28. Miyata J y Takebayashi S: Effect of hyperlipidemia on glomerular escleriosis in unilateral nephrectomized rats. *Acta Pathol JPN*, 37:1433-1439, 1987.
29. Klahr S y Harris K: Role of dietary lipids and renal eicosanoids on the progression of renal disease. *Kidney Int*, 36:S27-S31, 1989.
30. Massry SG: Neurotoxicity of parathyroid hormone in uremia. *Kidney Int*, 28 (suppl. 17):S5-S11, 1985.
31. Massry SG y Campbell RA: Pathogenesis of uremic toxicity. En Massary SG y Glasscock RJ (eds.). *Textbook of Nephrology*. Williams & Wilkins. Baltimore, p. 1126, 1989.
32. Mujais SK, Saatini S y Kurtzman NA: Pathophysiology of the uremic syndrome. En Brenner BM y Rector FC (eds.). *The Kidney*. 3rd ed. WB Saunders. Philadelphia, p. 1587, 1986.
33. Sollet Acosta I, Herrera Valdés R, Román Aldama W, Gómez Barry H y Ondrusikova O: Influencia del entrenamiento físico sobre la progresión y el deterioro sistémico de la IRC experimental. (Abstract.) Congreso de la Sociedad Cubana de Nefrología. La Habana, febrero, 1991.
34. Heifets M, Davis TA, Tegmeyer E y Klahr S: Exercise training ameliorates progressive renal disease in rats with subtotal nephrectomy. *Kidney Int*, 32:815-820, 1987.
35. El Nahas AM: Glomerulosclerosis: a form of atherosclerosis. En Davinson AM (ed.). *Nephrology. Proceedings of the Xth International Congress of Nephrology*. Baillière Tindall. London-Philadelphia-Toronto-Sydney-Tokyo, p. 1206, 1988.
36. Diamond JR y Kamosky MJ: Focal and segmental glomerulosclerosis: Analogies to atherosclerosis. *Kidney Int*, 33:917-924, 1988.
37. Neber MA: Hypertension: An insulin resistant state. (Abstract.) Joint meeting of concepts in pathophysiology of hypertension. XIth Int. Congress of Nephrology. Tokyo, July 1990.
38. Klahr S, Heifets M y Purkerson ML: The influence of anticoagulation on the progression of experimental renal disease. En Mitch

- WE, Brenner BM y Stein JH (eds.). *The progressive nature of renal disease*. Churchill Livingstone. New York, p. 45, 1986.
39. Ichikawa I, Yoshida Y, Fogo A, Purkerson ML y Klahr S: Effect of heparin on the glomerular structure and function of remnant nephrons. *Kidney Int*, 34:638-644, 1988.
 40. Purkerson ML, Tollefson BM y Klahr S: N-desulfated-acetylated heparin ameliorates the progression of renal diseases in rats with subtotal renal ablation. *J Clin Invest*, 81:69-74, 1988.
 41. Castellano JJ, Hoover RL, Harper RA y Kamosky MJ: Heparin and glomerular epithelial cell-secreted heparin-like species inhibit mesangial cell proliferation. *Am J Pathol*, 120:427-435, 1985.
 42. Fogo A, Motojima M, Ikoma M, Kawamura T e Ichikawa I: Evidence for role of circulating substance in the progression of glomerular esclerosis. (Abstract.) Xlth International Congress of Nephrology. Tokio, July 1990.
 43. Lovett DH, Ryan JL y Sterzel RB: Stimulation of rat mesangial cell proliferation by macromophage interleukin-1. *J Immunol*, 131:2830-2836, 1983.
 44. Vibert G: Risk factors in the progression of diabetic renal disease. Abstract Joint meeting drug modification of risk factors associated with the progression of renal disease. Xlth Int Congress of Nephrology. Tokyo, July 1990.
 45. Brenner BM y Meyer TW: Mechanisms of progression of renal disease. En Robinson RR (ed.). *Nephrology*. Springer Verlag. New York-Berlin-Heidelberg-Tokyo, p. 1233, 1984.
 46. Purkerson ML, Hoffstein PE y Klahr S: Pathogenesis of the glomerulopathy associated with renal infarction in rats. *Kidney Int*, 9:407-417, 1976.
 47. Waldherr R y Gretz N: Natural course of the development of histological lesions after 5/6 nephrectomy. *Cont Nephrol*, 60:64-72, 1988.