

# Factores que desencadenan glomerulosclerosis después de la reducción de la masa renal

O. Flores, M. Mac Laughlin, B. Gallego y J. M. López-Novoa

Instituto de Investigación Nefrológica Reina Sofía. Departamento de Fisiología y Farmacología. Universidad de Salamanca.

## INTRODUCCION

Después de una extensa reducción de la masa renal, las nefronas remanentes realizan una adaptación bioquímica, morfológica y funcional que les permite conservar la homeostasis del medio interno. Se han realizados muchos e interesantes estudios con el intento de reconocer cuál es, dentro de los mecanismos adaptativos, el determinante del desarrollo de glomerulosclerosis (GSC). La GSC es el proceso de sustitución total o parcial del ovillo glomerular por material hialino fibroso con la consecuente pérdida de la capacidad de filtración.

La masa renal remanente sufre unos mecanismos compensadores como son hiperfunción, hipertensión glomerular e hipertrofia; todos ellos contribuyen al daño glomerular. Fundamentalmente el tema se centra en la distinción entre hipertensión glomerular e hipertrofia como causas determinantes de este deterioro. La hipertensión glomerular y la hiperfunción van a aumentar el normal tránsito de macromoléculas por el mesangio dañando el glomérulo. La hipertrofia, por su parte, puede llevar a la esclerosis glomerular sea por el efecto de las citoquinas o factores de crecimiento liberados por el glomérulo hipertrofiado o directamente por las modificaciones biofísicas a nivel de la pared de los capilares glomerulares (fig. 1).

## ¿HIPERTENSION INTRAGLOMERULAR O HIPERTROFIA?

Bidani y cols. (1990)<sup>1</sup>, teniendo en cuenta que trabajos previos sugerían que el aumento de presión capilar glomerular es el mecanismo desencadenante del daño glomerular<sup>2,3</sup>, se propusieron distinguir entre los efectos sistémicos e intraglomerulares del incremento de presión sobre el desarrollo de GSC. Para ello trabajaron con ratas Wistar Kyoto (WKY) con reducción de 5/6 de la masa renal. Estas ratas presentan la particularidad de ser genéticamente resistentes al desarrollo de hipertensión. De esta manera este modelo les permite distinguir las contribuciones independientes de la hipertensión sistémica y de la hiperfiltración glomerular y/o hipertrofia sobre el daño glomerular. Las ratas normotensas con disminución de la masa renal presentaban a las seis semanas un incremento de la filtración glomerular por nefrona (FGN), la presión en el capilar glomerular (Pcg) estaba sólo ligeramente incrementada (5 mmHg) y la presión arterial sistémica no se modificaba. La masa renal remanente en estas ratas presentaba una hipertrofia e hiperfiltración glomerular comparable a la observada en otras cepas de ratas 5/6 nefrectomizadas<sup>4,5</sup>. Los datos demuestran que los cambios adaptativos (hiperfiltración e hipertrofia) no son necesariamente perjudiciales cuando ocurren en ausencia de hipertensión sistémica. Ya que el incremento de Pcg fue pequeño, se puede atribuir a esto la ausencia de GSC. Los autores concluyen que mientras no se desarrolle hipertensión sistémica, la hiperfiltración y la hipertrofia glomerular no llevan a daño glomerular. Si todo este proceso se desencadena sólo en presencia de hipertensión sistémica parecería entonces que el fallo está en el mecanismo autorregulatorio. Este permite, por vasoconstricción de la arteriola aferente, que los cambios en la presión arterial sistémica no se trasladen al capilar glomerular. En este sentido, el incremento marcado en la Pcg en el modelo de reducción de la masa renal se ha atribuido a un

Correspondencia: Dr. J. M. López-Novoa.  
Departamento de Fisiología y Farmacología.  
Universidad de Salamanca.  
Edificio Departamental.  
Campus Miguel de Unamuno.  
Avda. Campo Charro, s/n.  
37007 Salamanca.  
España.

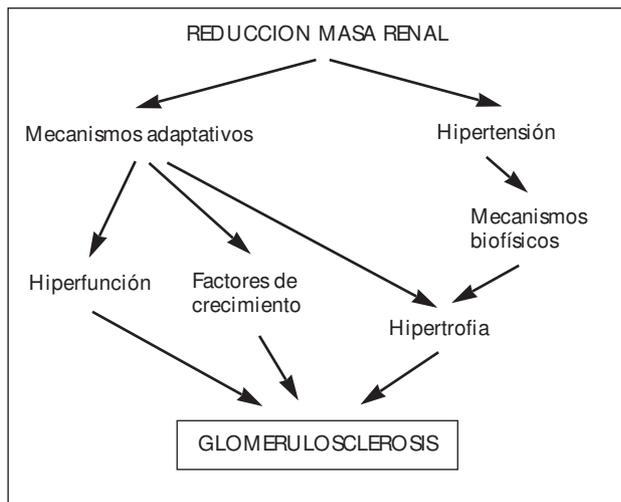


Fig. 1.—Mecanismos generales implicados en el desarrollo de glomerulosclerosis después de una reducción de la masa renal.

fallo en el mecanismo autorregulatorio<sup>2, 6, 7-11</sup>. En el modelo de ratas SHR (ratas espontáneamente hipertensas) se ha comprobado que no se desarrolla esclerosis glomerular a pesar de la hipertensión sistémica. Precisamente en este modelo se conserva intacto el mecanismo autorregulador, de tal forma que la vasoconstricción aferente impide el traslado de la presión arterial sistémica al capilar glomerular, que se mantiene así dentro de límites normales.

La relación entre el incremento de la presión capilar glomerular y el daño renal se estudió también en un modelo de hipertensión sistémica conseguida colocando un clip en la arteria renal y retirando 2/3 de la masa renal del riñón contralateral<sup>12</sup>. Se compararon con: a) ratas sin riñón clipado, y b) ratas normales. Dos meses después de la cirugía las ratas con riñón clipado presentaban una presión arterial significativamente aumentada, alrededor de 170 mmHg. El FGN estaba incrementado en los dos grupos con reducción de la masa renal en niveles semejantes. Sin embargo, sólo el grupo con hipertensión sistémica (riñón clipado) presentaba incremento de Pcg. Observaciones histológicas en las ratas con riñón contralateral no clipado demostraron un aumento significativo del volumen glomerular sin evidencia de daño, mientras que en el grupo hipertenso el volumen glomerular estaba más aumentado y al mismo tiempo se presentaban marcados cambios histológicos. Los resultados demuestran nuevamente que la hiperfunción glomerular no daña el glomérulo si no está acompañada de incrementos en la Pcg. El factor crítico, según estos autores, es el incremento de Pcg. El defecto en la vasoconstricción aferente en respuesta a la hipertensión sistémica continúa siendo la

constante que asocia la hipertensión sistémica al daño glomerular<sup>13-15</sup>.

Sin embargo, otros estudios consideran más importante la hipertrofia compensatoria que la hipertensión intraglomerular como principal determinante del daño glomerular y de la esclerosis<sup>16, 17</sup>. Yoshida y cols. (1989)<sup>18</sup> investigaron la posible relación causa-efecto entre la hiperfunción, la hipertrofia y la esclerosis glomerular. Estudiaron para ello las secuencias morfológicas y funcionales de la reducción de 2/3 de la masa del riñón izquierdo junto con diversión ureteral (DU) o extracción del riñón derecho (5/6 N). Como control utilizaron ratas en las cuales el riñón derecho permaneció intacto. A las cuatro semanas observaron el mismo grado de hiperfunción glomerular con pronunciados incrementos de Pcg (15 mmHg) en los grupos DU y 5/6N; sin embargo, sólo en el último grupo se desarrollaba hipertrofia glomerular. Consecuentemente este grupo presentaba una marcada GSC que no se presentaba en el grupo DU, en el cual no se observaba hipertrofia, aunque sí hiperfunción. Por lo tanto, no había asociación entre hiperfunción glomerular y GSC, mientras que sí la había entre hipertrofia y GSC. En otras palabras, estos autores concluyeron que la GSC estaba asociada a hipertrofia y no a hiperfunción.

Con todo lo anteriormente expuesto puede deducirse que tanto la hipertensión glomerular como la hipertrofia son los procesos claves que van a conducir a GSC actuando de forma sinérgica por los mecanismos que se detallarán más adelante. Sin embargo, existen otros fenómenos que de forma paralela van a contribuir al daño glomerular; es el caso de la hiperfunción, que aislada no va a provocar GSC<sup>1</sup>. Cambios en la hemodinamia glomerular, como el aumento del flujo sanguíneo renal, incrementan el proceso denominado *shear stress* o, lo que es lo mismo, un aumento del fenómeno de fricción sobre las células endoteliales y mesangiales por parte del fluido con el cual están en contacto. Hsied y cols. (1991)<sup>19</sup> demostraron que el *shear stress* induce en las células endoteliales la expresión de genes de factores de crecimiento, sustancias directamente implicadas en el desencadenamiento de GSC.

Además este aumento del FSR debido a la hiperfunción, junto con el aumento de la Pcg, van a aumentar el habitual tránsito de macromoléculas a través del mesangio<sup>20</sup>. El mesangio glomerular juega un papel importante en la regulación fisiológica de la microcirculación glomerular. Existen evidencias de que un flujo plasmático que acarrea macromoléculas circula a través del mesangio. Cambios en los determinantes de la hemodinamia glomerular y en la liberación y/o producción de sustancias vasoactivas, particularmente la angiotensina II (Ang II), pueden influenciar grandemente el movimiento mesangial de

macromoléculas. Cambios cuali o cuantitativos en este movimiento pueden llevar a daño mesangial. Se han propuesto tres mecanismos para relacionar el tránsito de macromoléculas en el mesangio con el daño glomerular progresivo que lleva a GSC: 1) aumento del movimiento de macromoléculas; 2) persistencia de moléculas atrapadas en el mesangio; 3) cambios en el flujo y presión glomerular que pueden inducir cambios en el movimiento de macromoléculas. Raji y Keane (1985)<sup>21</sup> definieron una rama aferente y otra eferente en el mesangio, para diferenciar la captación mesangial de macromoléculas y la pérdida de las mismas, respectivamente<sup>22</sup>. No obstante, dada la inmediatez de ambos procesos, es imposible separarlos en la práctica. Factores capaces de influenciar la rama aferente incluyen los niveles sanguíneos de macromoléculas, el estado del sistema mononuclear fagocítico y las características de las macromoléculas: tamaño, tipo, digestibilidad y carga. Factores hemodinámicos y sustancias vasoactivas capaces de inducir cambios en la microcirculación glomerular pueden influenciar la rama eferente del mesangio, como lo sugieren experimentos que estudiaron la relación entre hemodinamia renal y procesamiento mesangial de macromoléculas<sup>22-25</sup>, y de esta forma aumentar el tránsito o la permanencia de macromoléculas en el mesangio, provocando un daño en el glomérulo (fig. 2).

Además se ha postulado otro mecanismo por el cual el aumento de la Pcg daña el glomérulo en el trabajo realizado por Shankland y cols. en 1994<sup>26</sup>. En él demuestran que ratas SHR uninefrectomizadas con elevación de la Pcg muestran un aumento en la expresión de los genes de diferentes factores de crecimiento como factor de crecimiento derivado de plaquetas, PDGF y factor de crecimiento transformante  $\beta$ , TGF- $\beta$ , implicados directamente en fenómenos que desarrollan GSC, como son proliferación celular y síntesis de matriz mesangial; un tratamiento

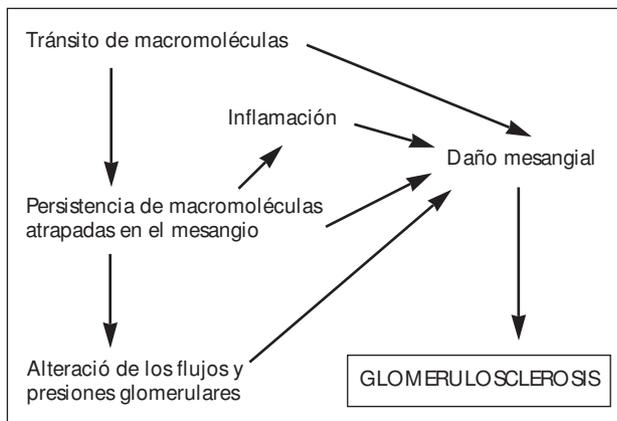


Fig. 2.—Relación entre el tránsito de macromoléculas a través de mesangio y el daño glomerular.

farmacológico que revierte el aumento de la Pcg logra suprimir la expresión de estos genes y así el desarrollo de GSC.

## AUMENTO DE LA TENSION GLOMERULAR. FACTORES BIOFISICOS

El aumento de la tensión en la pared del capilar glomerular como consecuencia de la hipertrofia ha sido también considerado un efecto perjudicial para el glomérulo<sup>27,28</sup>. La ley de Laplace relaciona la tensión circunferencial en la pared del vaso (T) con la presión transmural (P) (diferencia entre la presión interna y la externa sobre la pared del vaso) y el radio r. Según esta ley, la T es directamente proporcional al radio, siendo P el factor de proporcionalidad ( $T = P \cdot r$ ). La representación gráfica de T en función de r es una línea recta que pasa por el origen. Cuanto mayor es la presión, mayor es la pendiente.

En el caso particular de un vaso sanguíneo, si éste fuera un cilindro distensible, el aumento de presión determinaría el del radio y, consecuentemente, el de la tensión en la pared. La representación gráfica sería una línea recta como la que describimos anteriormente. En la práctica, la relación no es lineal, sino curvilínea, debido a la heterogeneidad de la pared del vaso sanguíneo. Esta está formada por fibras elásticas y colágenas (más rígidas que las anteriores) y células musculares lisas. A pequeñas presiones y pequeño radio, las fibras elásticas están en tensión, no así las colágenas. A medida que aumenta la presión y, en consecuencia, el radio, aumenta la tensión. En este caso, un conjunto mayor de fibras colágenas se verá sometido a tensión y la rigidez de la pared aumenta. En otras palabras, el vaso se hace menos distensible (es necesario un mayor incremento de P para obtener el mismo incremento de V). De acuerdo a lo anteriormente expresado, el capilar glomerular hipertrofiado tendrá la tensión de su pared aumentada por el aumento del diámetro del vaso. Por lo tanto, el capilar es más sensible a los efectos de aumentos en la Pcg.

Cuando el capilar glomerular se hipertrofia, el estiramiento del glomérulo y de la célula mesangial resultan de la interacción entre el nivel de distensibilidad y de la tensión de la pared capilar, dependiendo de Pcg y r. El glomérulo hipertrofiado posee una distensibilidad anormalmente disminuida (endurecimiento por estiramiento de fibras colágenas) y, aun cuando los niveles de Pcg se mantengan dentro de los límites normales, se puede presentar un efecto mecánico significativo por el aumento de la tensión. Por todo esto se ha sugerido que el incremento de la tensión en la pared glomerular representa la vía final común por la cual la hipertensión intraglomerular y/o

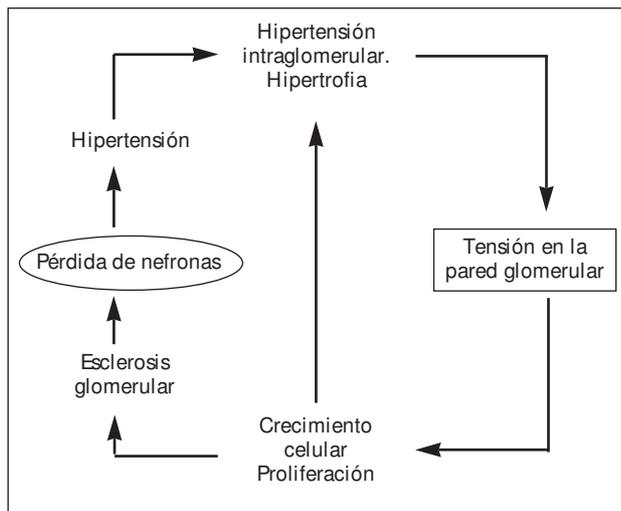


Fig. 3.—Proceso en cadena que relaciona la pérdida de nefronas con el aumento de tensión en la pared del vaso y los fenómenos implicados en el desarrollo de la esclerosis glomerular.

la hipertrofia resulta en daño glomerular y esclerosis. La tensión en el capilar glomerular, más que la presión intraglomerular, sería el mecanismo patogénico que induciría el daño glomerular. La hiperfiltración y la hipertrofia sólo contribuirían a aumentar la vulnerabilidad de las nefronas remanentes (fig. 3). En conclusión, es el aumento de la tensión en la pared del vaso glomerular el desencadenante de los fenómenos que provocan la GSC, que se caracteriza por una excesiva proliferación celular y un acúmulo de matriz mesangial que incluso llega a obturar la luz del capilar, evitando así la filtración glomerular.

Queda por explicar, sin embargo, el mecanismo por el cual los cambios en la tensión de la pared producirían una activación de las células glomerulares, provocando proliferación y una excesiva formación de matriz mesangial, o, en otras palabras, cómo es detectado el estiramiento y transformado en señal metabólica. El estiramiento de las células musculares lisas induce un incremento en el  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular debido primariamente al influjo de  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular y secundariamente a su liberación de los depósitos intracelulares<sup>29</sup>. En general, el aumento de  $\text{Ca}^{2+}$  en el interior celular se debe:

1. Estimulación que provoca la apertura de: 1.1) canales de  $\text{Ca}^{2+}$  activados por el estiramiento (activados por una distensión mecánica o por un aumento de la presión intravascular y, por consiguiente, un aumento de la tensión según la ley de Laplace). Son insensibles a los antagonistas de  $\text{Ca}^{2+}$ , y/o 1.2) canales transmembrana de  $\text{Ca}^{2+}$  dependientes de voltaje (CDV, activados por despolarización) que aumentan la permeabilidad de la membrana para los iones

$\text{Ca}^{2+}$ , permitiendo que el ión entre a la célula a favor de un gradiente de concentración. Existen en el músculo liso dos tipos de CDV: 1.2.1) canales T (transitorios o de tránsito) activados por despolarizaciones débiles, que se inactivan rápidamente. Son insensibles a los antagonistas de  $\text{Ca}^{2+}$ ; 1.2.2) canales L (larga duración) se abren por grandes despolarizaciones y tardan más tiempo en inactivarse que los canales T. Son los mayoritarios y los más importantes desde el punto de vista funcional, siendo el blanco de los moduladores de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$ .

2. Activación de un receptor por el agonista fisiológico correspondiente: 2.1) Acoplado a fosfolipasa C (PLC), que cataliza la rotura del fosfatidil inositol 4,5-bisfosfato ( $\text{PIP}_2$ ) en inositol trifosfato ( $\text{IP}_3$ ) y diacilglicerol (DAG). El  $\text{IP}_3$  actúa como segundo mensajero intracelular promoviendo la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  del retículo endoplásmico y pudiendo de esta forma incrementar la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  libre citosólico desde  $0,1 \mu\text{M}$  a  $1 \mu\text{M}$ . A partir de una cierta concentración el  $\text{Ca}^{2+}$  citosólico se une a la calmodulina y a otras proteínas citoplasmáticas, creando complejos que activan ciertas fosfoquinasas dependientes de  $\text{Ca}^{2+}$ , capaces de fosforilar proteínas. El DAG también induce fosforilación de proteínas, por ejemplo aumentando la sensibilidad de la maquinaria contráctil al  $\text{Ca}^{2+}$  y la modulación de algunos de los mecanismos que se encargan de regular el pH intracelular. De esta forma éste se incrementa hasta un valor de 8, que es el pH óptimo para la interacción del  $\text{IP}_3$  con sus receptores del retículo sarcoplásmico. Por otro lado, el DAG es capaz de activar una PKC, la cual puede fosforilar proteínas tanto de membrana como intracelulares, modificando de alguna forma múltiples procesos celulares. 2.2) No acoplado a PLC: produce un influjo de  $\text{Ca}^{2+}$  que activa directamente la apertura de canales de  $\text{Ca}^{2+}$  operados por receptor.

La presión en el capilar glomerular es mucho mayor que la de cualquier otro capilar del organismo y ésta además está aumentada en la reducción de 5/6 de la masa renal<sup>30</sup>. Las células mesangiales están sometidas a los cambios en Pcg que normalmente se producen después de la reducción de la masa renal, por estar ubicadas en forma contigua a las células endoteliales del capilar glomerular. Células mesangiales en cultivo<sup>31</sup>, cuando se someten a procesos de estiramiento-relajación y en ausencia de factores de crecimiento, aumentan la síntesis de proteínas (colágenas y no colágenas) y se induce proliferación celular, sugiriendo que el «stretch» físico puede por sí solo alterar la morfología y función de la célula mesangial *in vivo*. Este proceso de estiramiento-relajación causa, a su vez, un aumento de la expresión

de los genes de respuesta rápida *c-fos* y *zif 268/egr-1*, siendo el aumento máximo dentro de los 30 minutos. Esta inducción de genes es precedida por una translocación de PKC desde el citoplasma a la membrana y por un aumento del influjo de  $^{45}\text{Ca}$ . Este efecto se inhibe por bloqueo de la PKC, mientras que una inhibición menor se observaba cuando se disminuye el influjo de calcio. La activación de genes de respuesta rápida da lugar a proteínas que actúan como factores de transcripción, que son capaces de unirse a sitios específicos del DNA y activar la proliferación.

Queda entonces por explicar cómo los cambios en los valores de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular alteran la formación de matriz mesangial. Este proceso podría involucrar la acción de mediadores autocrinos o paracrinos, y uno de los posibles es el TGF- $\beta$ . Este es un potente estimulador de la síntesis de proteínas de la matriz por células mesangiales en cultivo<sup>32</sup> y es también producido por ellas<sup>33</sup>. Cuando las células mesangiales en cultivo se estiran se produce la liberación de TGF- $\beta$ <sup>34</sup>. Estos resultados sugieren que el TGF- $\beta$  se regula hacia arriba (up) en respuesta al estiramiento y puede actuar como un factor autocrino para aumentar la síntesis de matriz extracelular por las células mesangiales. Además disminuye la degradación de la matriz extracelular<sup>35</sup>, estimulando aún más su acumulación.

## LIBERACION DE FACTORES DE CRECIMIENTO

La simultaneidad de la hipertrofia y de la esclerosis glomerular sugiere además que citoquinas locales o circulantes u otras sustancias promotoras del crecimiento contribuirían a la hipertrofia glomerular y por estimulación de la formación de matriz mesangial llevarían a una acumulación de la misma típica de la GSC<sup>36</sup> (fig. 4). De esta forma muchos autores han encontrado aumentados determinados factores de crecimiento (FC), así como el número de sus receptores específicos dentro del glomérulo en este modelo experimental y que sucede al poco tiempo de la ablación renal<sup>37-39</sup>. Como ya hemos visto, en el modelo de 5/6 de reducción de la masa renal varios son los estímulos que van a provocar aumento de la expresión de FC, como son el *shear stress* provocado por aumento del FSR<sup>19</sup> y el estiramiento de las células glomerulares<sup>26</sup>.

Distintos factores de crecimiento, como el PDGF, factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), y hormonas vasoactivas, como la AgII o la endotelina, estimulan a través de la interacción con sus receptores específicos el rápido recambio de los fosfoinosítoles de la membrana celular, llevando al incremento del calcio intracelu-

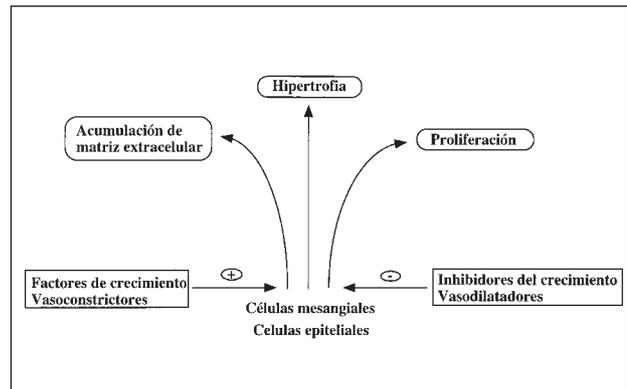


Fig. 4.—Efectos de algunas sustancias activas sobre la morfología y metabolismo de las células glomerulares.

lar que actúa como segundo mensajero. Esta estimulación se produce por la unión a dos tipos de receptores: el ligado a proteínas G y el receptor tirosina quinasa. De esta manera estimulan la PLC, cuyo mensajero intracelular es el calcio, como ya se ha visto.

La proliferación de células de mamíferos es inducida por FC, dependiendo de la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular<sup>40</sup>. Estudios realizados *in vitro* en células mesangiales en cultivo han mostrado que el PDGF y la trombina son capaces ambos de estimular la síntesis de DNA y la división celular a través de la activación de dos enzimas dependientes de la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular: PLC y PKC<sup>41, 42</sup>. Receptores dependientes de  $\text{Ca}^{2+}$  jugarían un importante papel mediando el efecto mitogénico de estas hormonas, ya que estimulan la síntesis de DNA en una forma dependiente del influjo de  $\text{Ca}^{2+}$  a la célula<sup>43-45</sup>. A este respecto, recientemente Doi y cols. (1988)<sup>46</sup> observaron que ratas transgénicas en las cuales la hormona de crecimiento o determinados FC están excesivamente expresados mueren a edad temprana debido al desarrollo de insuficiencia renal. El estudio histológico reveló que estos glomérulos se caracterizaban por hipertrofia, proliferación mesangial y esclerosis. Los autores proponen que hormonas circulantes o locales capaces de provocar el crecimiento de las células glomerulares juegan un papel fundamental en delinear el círculo vicioso que lleva a la enfermedad renal terminal. En estas condiciones de aumento de factores de crecimiento se estimula tanto la síntesis de matriz extracelular como la proliferación celular; como ya se ha dicho, el PDGF, a través de la activación de la PLC y la PKC, activa la división celular mediante la expresión de genes de respuesta rápida, lo que produce una proliferación exagerada de las células glomerulares, sobre todo las mesangiales. Estas, a su vez, son

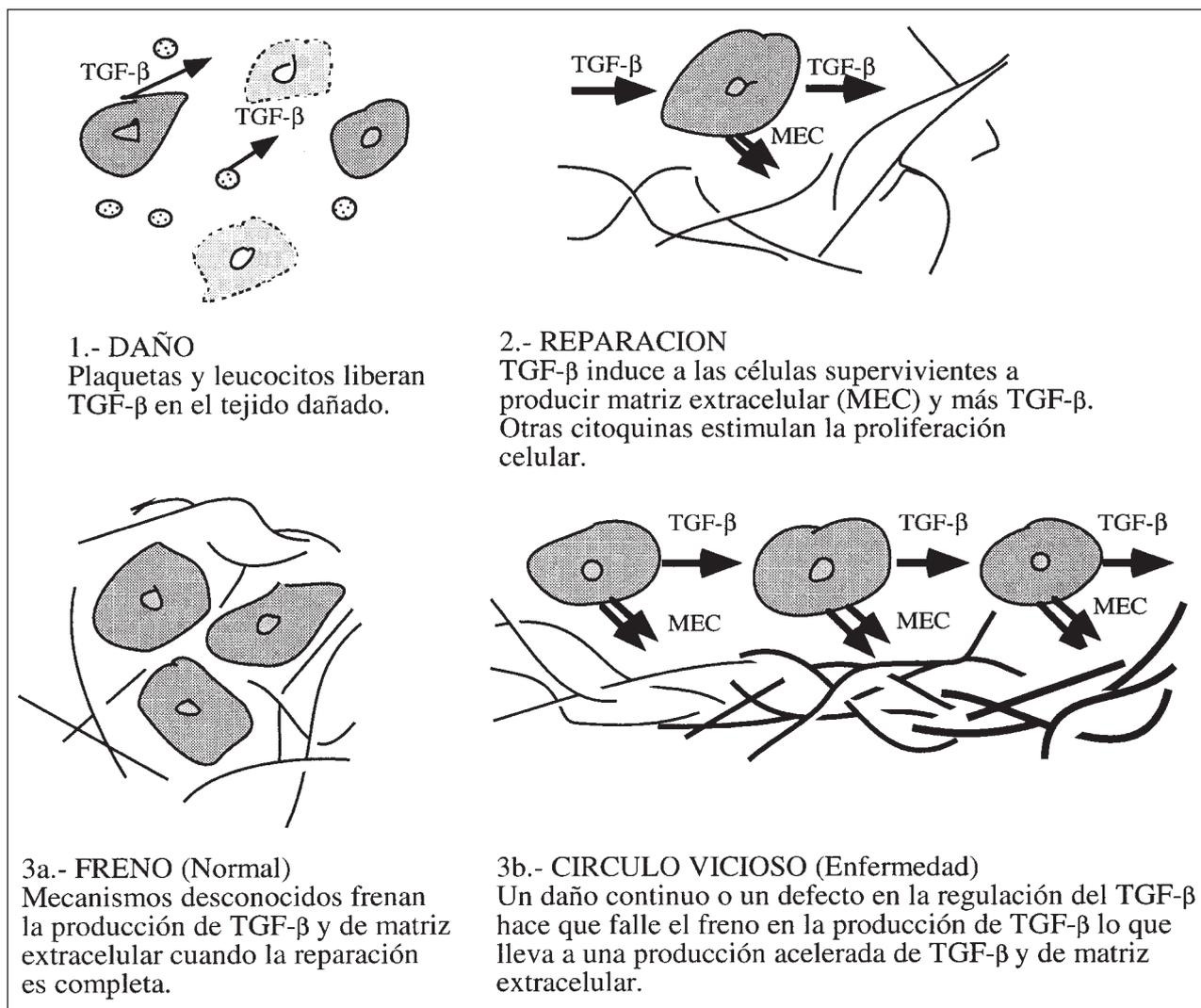


Fig. 5.—Implicación del TGF-β en el círculo vicioso que lleva a glomerulosclerosis por deposición excesiva de matriz mesangial (tomado de la referencia 50).

estimuladas por parte de FC como el TGF-β provocando el aumento de la síntesis de la matriz extracelular. El TGF-β además de producir el aumento de la matriz extracelular, bloquea la degradación de la misma, disminuyendo la expresión de colagenasa<sup>47</sup>, aumentando los niveles de inhibidores de proteasas y disminuyendo la secreción de las mismas como el activador del plasminógeno<sup>48</sup> que degradan proteínas de la matriz extracelular. Por lo tanto, además de servir como un factor autocrino para la rápida reparación del daño tisular, el TGF-β puede ser responsable del daño glomerular. En condiciones normales, cuando el proceso de reparación termina, se inhibe la producción de TGF-β y de matriz mesangial por mecanismos hasta ahora desconocidos<sup>49</sup>. Sin embargo, en

enfermedades glomerulares existe un fallo en este proceso de regulación que lleva a una producción acelerada de TGF-β. Se crea así un círculo vicioso que lleva a la producción de más matriz mesangial<sup>50</sup> (fig. 5). Cuando la matriz en exceso obtura el capilar glomerular aparece una lesión típicamente esclerótica (fig. 3).

Resumiendo, los fenómenos que ocurren después de la reducción de la masa renal y que al final van a provocar GSC son muy numerosos y complejos (figura 6), siendo fundamentalmente el aumento de tensión en la pared del capilar glomerular producido por la hipertensión intraglomerular y la hipertrofia de forma sinérgica el mecanismo desencadenante de la patología glomerular.

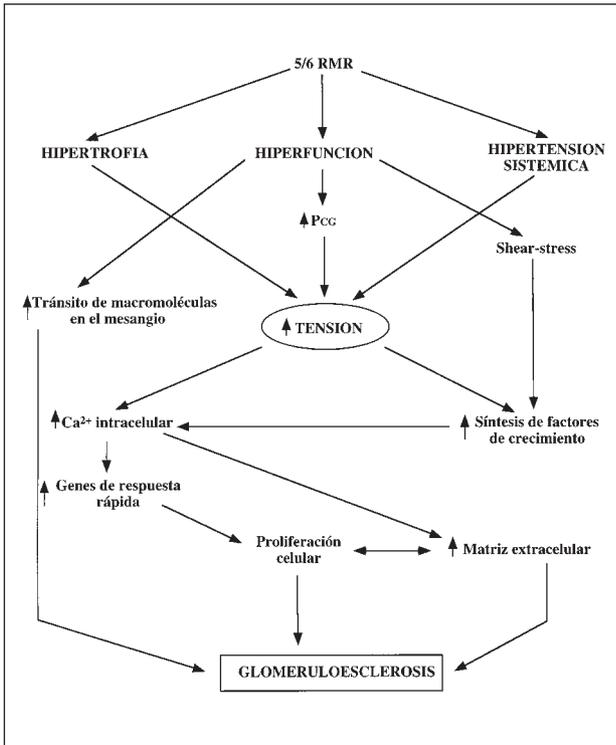


Fig. 6.—Cuadro explicativo de los procesos más característicos y la relación entre ellos, destacando el aumento de tensión como factor desencadenante de la patología glomerular.

## Bibliografía

1. Bidani AN, Mitchell KD, Schwartz MM, Navar G y Lewis EJ: Absence of glomerular injury of nephron loss in a normotensive rat remnant kidney model. *Kidney Int* 38:28-38, 1990.
2. Olson J y Heptinstall RH: Non immunologic mechanisms of glomerular injury. *Lab Invest* 59:564-578, 1988.
3. Brenner BM: Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am J Physiol* 249:F324-F337, 1985.
4. Rennke HG: Structural alterations associated with glomerular hyperfiltration. En *The Progressive Nature of Renal Disease*. En Mitch WE, Brenner BM, Stein JH, (eds.). New York, Churchill Livingstone, 1986, pp. 111-131.
5. 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.
6. Bidani AK, Schwartz MM y Lewis EJ: Renal autoregulation and vulnerability to hypertensive injury in remnant kidney. *Am J Physiol* 252:F1003-F1010, 1987.
7. Arendshorst WJ y Beierwaltes WH: Renal and nephron hemodynamics in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* 236:F246-F251, 1979.
8. Azar S, Johnson MA, Scheinmann J, Bruno L y Tobian L: Regulation of glomerular capillary pressure and filtration rate in young Kyoto hypertensive rats. *Clin Sci* 56:203-209, 1979.
9. Baldwin DS y Neugarten J: Hypertension and renal diseases. *Am J Kidney Dis* 3:186-191, 1987.

10. Navar LG: Renal autoregulation: Perspectives from whole kidney and single nephron studies. *Am Physiol* 234:F357-370, 1978.
11. Olson J, Wilson SK y Heptinstall RH: Relation of glomerular injury to preglomerular resistance in experimental hypertension. *Kidney Int* 29:849-857, 1986.
12. Tapia E, Gabbai FB, Calleja C, Franco M, Cermeño JL, 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.
13. Azar S, Johnson MA, Iwai J, Bruno L y Tobian L: Single nephron dynamics in «post-salt» rats with chronic hypertension. *J Lab Clin Med* 91:156-166, 1978.
14. Dworkin LD, Hostetter TH, Rennke HG y Brenner BM: Hemodynamic basis for glomerular injury in rats with desoxycorticosterone-salt hypertension. *J Clin Invest* 73:1448-1461, 1984.
15. Dworkin LD y Feiner HD: Glomerular injury in uninephrectomized spontaneously hypertensive rats. A consequence of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 77:797-809, 1986.
16. Fogo A e Ichikawa I: Evidence for the central role of glomerular growth in the development of sclerosis. *Semin Nephrol* 9:329-342, 1989.
17. Flyvberg A: Growth factors and diabetic complications. *Diabetic Med* 7:387-399, 1990.
18. Yoshida Y, Fogo A e Ichikawa I: Glomerular hemodynamic changes versus hypertrophy in experimental glomerular sclerosis. *Kidney Int* 35:654-660, 1989.
19. Hsieh HJ Li NQ y Frangos JA: Shear stress increases endothelial platelet derived growth factor m-RNA levels. *Am J Physiol* 260:H642-H646, 1991.
20. Rajj L, Keane WF, Cummings N, Michael AF y Wilson CD, eds.: The influence of hemodynamic factors upon mesangial kinetics of macromolecules. En: *Immunologic mechanisms in renal disease*. New York: Plenum Medical Books, 1983, pp. 141-150.
21. Rajj L y Keane WF: Glomerular mesangium: Its function and relationship with angiotensin II. *Am J Med* 79, S3C:24-30, 1985.
22. Rajj L, Keane WF, Osswald H y Michael A: Mesangial function in ureteral obstruction in the rat. *J Clin Invest* 64:1204-1212, 1979.
23. Keane WF y Rajj L: Impaired mesangial clearance of macromolecules in rats with chronic mesangial ferritin-antiferritin immune-complex deposition. *Lab Invest* 43:500-508, 1980.
24. Rajj L, Sibley RK y Keane WF: Mononuclear fagocytic system stimulation: Protective role from glomerular immune-complex deposition. *J Lab Clin Med* 98:558-567, 1981.
25. Keane WF y Rajj L: Determinants of glomerular mesangial localization of immune complexes: the role of endothelial fenestrae. *Lab Invest* 45:366-371, 1981.
26. Shankland SJ, Ly H, Thai K y Scholey JW: Increased glomerular capillary pressure alters glomerular cytokine expression. *Cir Res* 75:844-853, 1994.
27. Daniels BS y Hostetter TH: Adverse effects of growth in the glomerular microcirculation. *Am J Physiol* 258:F1409-F1416, 1990.
28. Nagata M, Schärer K y Kriz W: Glomerular damage after nephrectomy in young rats. I. Hypertrophy and distortion of capillary architecture. *Kidney Int* 42:136-147, 1992.
29. Davis MJ, Donovitz JA y Hood JD: Stretch activated single channel and whole cell in vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol* 262:C1083-C1088, 1992.
30. Hostetter TH, Olson J, Rennke HG, Venkatachalam MA y Brenner BM: Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 241:F85-F93, 1981.

## REDUCCION DE LA MASA RENAL Y GLOMERULOSCLEROSIS

31. Harris RC, Akai Y, Yasuda T y Homma T: The role of physical forces in alterations of mesangial cells function. *Kidney Int* 45 (Suppl. 45):S17-S21, 1994.
32. MacKay K, Striker LJ, Stauffer JW, Doi T, Agodoa LY y Striker GE: Transforming growth factor- $\beta$ : Murine glomerular receptors and responses of isolated glomerular cells. *J Clin Invest* 83:1160-1167, 1989.
33. Kaname S, Uchida S, Ogata E y Kurokama K: Autocrine secretion of transforming growth factor- $\beta$  in cultured rat mesangial cells. *Kidney Int* 42:1319-1327, 1992.
34. Riser BL, Cortes P, Zhao X, Sastry KS, Hassett C y Narins RG: Mesangial cell (MC) stretch stimulates deformation of transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) and extracellular matrix (ECM) synthesis. (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 3:662, 1992.
35. Edwards DR, Murphy G, Reynolds JJ, Whitham SE, Docherty AJP, Angel P y Heath JK: Transforming growth factor beta modulates the expression of collagenase and metalloproteinase inhibitor. *EMBO J* 6:1899-1904, 1987.
36. Fleckenstein A, Fleckenstein-Grun G, Frey M y Thimm F: Experimental antiarteriosclerotic effects of calcium antagonists. *J Clin Pharmacol* 30:151-154, 1990.
37. Floege J, Burns MW, Alpers CE, Yoshimura A, Pritzl P, Gordon K, Seifert R, Bowen-Pope DF, Couser WG y Johnson RJ: Glomerular cell proliferation and PDGF expression precede glomerulosclerosis in the remnant kidney model. *Kidney Int* 41:297-309, 1992.
38. Tanaka R, Sugihara K, Tatematsu A y Fogo A: Internephron heterogeneity of growth factors and sclerosis. Modulation of platelet-derived growth factor by angiotensin II. *Kidney Int* 47:131-139, 1995.
39. Muchaneta-Kubara EC, Sayed-Ahmed N y El Nahas AM: Subtotal nephrectomy: a mosaic of growth factors. *Nephron Dial Transplant* 10 (3):320-327, 1995.
40. Balk SD, Whitfield T, Youndale T y Braun AC: Roles of calcium, serum, plasma and folic acid in the control of proliferation of normal and Rous sarcoma virus-infected chicken fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA* 70:675-679, 1973.
41. Rozengurt E y Snett-Smith J: Bombesin stimulation of DNA synthesis and cell division in cultures of Swiss 3T3 cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 80:2936-2940, 1983.
42. Takuwa N, Takuwa Y, Yanagisawa M, Yamashita K y Masaki T: A novel vasoactive peptide endothelin stimulates mitogenesis through inositol lipid turnover in Swiss 3T3 fibroblasts. *J Biol Chem* 264:7856-7861, 1989.
43. Nakaki T, Nakayama M, Yamamoto S y Kato R: Endothelin-mediated stimulation of DNA synthesis in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 158:880-883, 1989.
44. Supattapone S, Simpson AWM y Ashley CC: Free calcium rise and mitogenesis in glial cells caused by endothelin. *Biochem Biophys Res Commun* 165:1115-1122, 1989.
45. Imai E, Isaka Y, Fujiwara Y, Kaneda Y, Kamada T y Ueda N: Induction of a foreign gene into the kidney *in vivo*: development of glomerulosclerosis by the transfection of genes for PDGF and TGF- $\beta$ . *Contrib Nephrol* 107:205-215, 1994.
46. Doi T, Striker LJ, Quaife C y cols.: Progressive glomerulosclerosis develops in transgenic mice chronically expressing growth hormone and growth hormone releasing factor but not in those expressing insulinlike growth factor I. *Am J Pathol* 131:398-403, 1988.
47. Edwards DR, Murphy G, Reynolds JJ, Whitman SE, Docherty AJP, Angel P y Heath JK: Transforming growth factor beta modulates the expression of collagenase and metalloproteinase inhibitors. *Embo J* 6:1899-1904, 1987.
48. Laiho M, Saksela O, Andreassen PA y Keski-Oja J: Enhanced production and extracellular deposition of the endothelial type plasminogen activator inhibitor in cultured human lung fibroblasts by transforming growth factor- $\beta$ . *J Cell Biol* 103:2403-2410, 1986.
49. Border WA y Ruoslahti E: Transforming growth factor  $\beta$  in disease: the dark side of tissue repair. *J Clin Invest* 90:1-7, 1992.
50. Border WA y Noble NA: Transforming growth factor-beta in glomerular injury. *Exp Nephrol* 2:13-17, 1994.