



EL FORO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGÍA (Celebrado en Valencia, XXIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología)

Nefropatía por hiperfiltración

Ponente: M. Praga

Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Moderador: J. C. Rodríguez Pérez

Hospital Nuestra Señora del Pino. Las Palmas de Gran Canaria.

PRESENTACIÓN DE LOS CASOS

Caso 1

Varón de 62 años. A la edad de 35 años sufrió una nefrectomía del riñón izquierdo por litiasis recurrente con episodios de pielonefritis. A los 53 años se detectó una masa en el polo superior del riñón derecho en un examen rutinario. Los estudios radiológicos fueron sugestivos de tumor renal localizado de pequeño tamaño, procediéndose a una heminefrectomía superior de dicho riñón. El estudio histológico mostró un carcinoma renal. En el examen preoperatorio la TA era 145/80 mmHg, peso 83 kg y talla 1,65. Los datos analíticos eran los siguientes: Hto 46%, Hgb 13 g/dL, glucosa 95 mg/dL, ácido úrico 7,1 mg/dL, creatinina sérica 1,2 mg/dL, colesterol total 245 mg/dL, triglicéridos 133 mg/dL, bilirrubina total 0,9 mg/dL, GOT, GPT y GGT dentro de límites normales. El aclaramiento de creatinina era de 78 mL/min. La proteinuria era negativa y el sedimento urinario normal. El resto del estudio preoperatorio rutinario fue normal. El postoperatorio transcurrió sin problemas y fue dado de alta. En los años siguientes permaneció asintomático, con TA normal sin medicación y sin edema, hematuria u otra sintomatología nefrourológica. Las revisiones urológicas fueron espaciándose a intervalos de 1-2 años. Nueve años después de la heminefrectomía, por observarse una creatinina sérica de 3,2 mg/dL es remitido al Servicio de Nefrología. La TA era 155/95 mmHg, peso 89 kg; la exploración física fue normal, sin edema. Datos analíticos: Hto 35%, Hgb 10,4 g/dL, creatinina 3,4 mg/dL, con aclaramiento de creatinina de 35 ml/min. Glucemia 115 mg/dL, úrico 8,4 mg/dL, colesterol total 297 mg/dL, triglicéridos 188 mg/dL, proteínas totales 7 g/dL, albúmina 3,9 g/dL. En orina, proteinuria de 8,5 g/día, con sedimento normal. Los valores de complemento sérico fueron normales y el estudio inmunológico

co practicado (ANA, anti-DNA, ANCA, crioglobulinas, inmunolectroforesis) negativo. La ecografía renal mostró un hemiriñón inferior derecho hipertrofiado sin datos de uropatía obstructiva. Revisando los datos analíticos de la historia, se observaba la aparición de proteinuria (+a++) a partir del 3^{er} año tras la heminefrectomía, pero no se hizo cuantificación de la misma hasta 5 años después, siendo de 6,4 g/día. La creatinina era de 1,6 mg/dL al 3^{er} año, 1,9 mg/dL al 5^o y 2,7 mg/dL a los 8 años. El enfermo no había recibido medicación salvo analgésicos ocasionales.

Se instauró tratamiento con dieta sin sal y captopril a dosis de 50-100 mg/día. La TA se estabilizó en valores de 130-140/80-90 mmHg y la proteinuria descendió a 2-4,5 g/día. La función renal se estabilizó durante 1,5-2 años, pero posteriormente se observó un progresivo declive, iniciándose diálisis crónica a los 67 años, 14 después de la heminefrectomía.

Caso 2

Mujer de 21 años que acudió al hospital en 1992 por un cuadro sistémico con deterioro de función renal. Cuatro meses antes había comenzado con astenia, febrícula y epistaxis de repetición. Fue diagnosticada de sinusitis y tratada con antibióticos. Un mes antes del ingreso reaparecen las epistaxis, con fiebre, decaimiento general y aparición de hematuria macroscópica con disminución del volumen de diuresis. Al ingreso destacaba anemia (Hto 28%, Hgb 8 g/dL) con plaquetas y leucocitos normales, Crs de 2,5 mg/dL, proteinuria de 2,1 g/día y hematuria macroscópica. Se confirmó la sinusitis y la rinitis hemorrágica. En la Rx tórax aparecían varios nódulos homogéneos, alguno de ellos con cavitación central. Se realizó una biopsia renal percutánea que mostró semi-lunas celulares circunferenciales afectando al 75% de

los glomérulos; se observaba también una reacción granulomatosa periglomerular. La inmunofluorescencia fue negativa. Una biopsia de tabique nasal mostró vasculitis granulomatosa. Con posterioridad a los datos de las biopsias, se recibe el estudio inmunológico que mostraba intensa positividad de c-ANCA, siendo negativos los restantes tests. Con el diagnóstico de granulomatosis de Wegener con severa afectación renal, se inicia tratamiento con esteroides y ciclofosfamida (administrada en bolos iv mensuales durante los primeros 6 meses). La Crs, que había alcanzado 4,5 mg/dL, inicia un progresivo descenso, junto con desaparición de las manifestaciones sistémicas. A los 4 meses de evolución la Crs era 1,5 mg/dL, con aclaramiento de Crs de 66 mL/min; proteinuria de 1 g/día, sedimento con 30 hematíes por campo. A los 7 meses de tratamiento, Crs de 1,2 mg/dL, con aclaramiento de 75 ml/min y proteinuria de 0,6 g/24. Al año y medio de evolución, con cifras similares, se suspende la ciclofosfamida por ausencia de actividad clínica y ANCA persistentemente negativos. A partir del 2º año, con dosis de esteroides de mantenimiento, se observa un progresivo aumento de la proteinuria: 1994, 2-3 g/día, 1995 5-8 g/día. La TA oscila entre 110-130/70-80 mmHg y la Crs entre 1,5-2 mg/dL. No presenta edema, hematuria ni datos de actividad clínica o analítica de la enfermedad de base. Se inicia tratamiento con un inhibidor del enzima de conversión de la angiotensina (IECA) con lo que la proteinuria desciende a 1-2 g/24 h, manteniendo Crs alrededor de 1,3 mg/dL hasta la actualidad.

DISCUSIÓN

Los dos pacientes que se han presentado constituyen claros ejemplos de un problema que ha venido preocupando desde hace muchos años a toda la comunidad nefrológica y médica: la progresión hasta el fallo renal terminal de enfermedades renales en las que la causa inicial ha desaparecido y no existe evidencia clínica de actividad del proceso de base. Así, en el primer caso asistimos a un lento pero progresivo deterioro de la función renal tras la extirpación de una parte considerable del parénquima renal (3/4 partes del mismo) pero sin que medien problemas específicos aparentes sobre el hemiriñón restante. En el 2º caso se produce una agresión importante sobre el parénquima en el seno de una enfermedad de Wegener, pero la paciente recupera función renal prácticamente normal con el tratamiento inmunosupresor. No obstante, en los años siguientes se observa la aparición de una proteinuria masiva que se logra contrarrestar en gran parte con la instauración de IECA, manteniendo función renal estable.

El modelo experimental de la ablación renal. Concepto hemodinámico de la nefropatía por hiperfiltración

A finales de la década de los 70, Barry Brenner y cols. elaboraron una teoría que trataba de explicar la progresión hacia la insuficiencia terminal que la mayoría de las enfermedades renales presentan. Retomaron para ello un modelo experimental, el de la ablación extensa de parénquima renal, que ya había sido estudiado muchos años antes por otros grupos¹. Se había demostrado que tras la extirpación amplia de masa renal (3/4 ó 5/6 partes) se observaba proteinuria, azotemia progresiva, y lesiones de glomeruloesclerosis en los glomérulos remanentes^{1,2}. Utilizando ratas Munich-Wistar a las que se había nefrectomizado un riñón e infartado 5/6 partes del contralateral, el grupo de Brenner estudió mediante micropunción los cambios hemodinámicos que se producían en los glomérulos remanentes. A la semana de la reducción de masa renal se observaba un incremento del flujo plasmático y del filtrado glomerular por nefrona, junto con un incremento de la presión hidrostática del capilar glomerular³. Diversos estudios de este grupo y de otros fueron confirmando las alteraciones hemodinámicas referidas^{4,7}, que iban seguidas de profundas alteraciones en la estructura normal de los glomérulos (tabla I): vacuolización de las células epiteliales, con despegamiento de la membrana basal, proliferación de células y matriz mesangiales, cambios estructurales en células endoteliales y finalmente glomeruloesclerosis

Tabla I. Alteraciones funcionales e histológicas en el modelo de la ablación renal experimental

Cambios funcionales

- Vasodilatación preglomerular.
- Aumento del flujo plasmático y del filtrado glomerular por nefrona.
- Aumento de la presión capilar glomerular y de la fracción de filtración.
- Proteinuria.
- Hipertensión arterial sistémica.
- Insuficiencia renal progresiva.

Cambios histológicos

- Alteraciones en las células epiteliales glomerulares (vacuolización, separación de la membrana basal).
- Proliferación de células y matriz mesangiales.
- Glomeruloesclerosis progresiva.
- Dilatación tubular, formación de pseudoquistes.
- Infiltración celular intersticial, seguida de fibrosis progresiva.

progresiva; se observan también cambios a nivel tubulointersticial, con dilatación tubular y formación de pseudoquistes, infiltrados celulares y fibrosis intersticial progresiva^{2,4-9}. Brenner y cols. defendieron la hipótesis de que estas lesiones histológicas eran consecuencia del aumento del flujo y de la presión intraglomerulares; la vasodilatación preglomerular que se observa tras la nefrectomía subtotal permitiría la transmisión al capilar glomerular de la hipertensión sistémica^{5,6,10}. En este sentido, modelos experimentales de hipertensión arterial con resistencias vasculares elevadas no mostraban incremento de la presión intraglomerular ni lesiones histológicas; cuando se nefrectomizaban parcialmente estos animales se observaba una vasodilatación preglomerular, con hipertensión intraglomerular, proteinuria y glomeruloesclerosis progresiva^{11,12}. Por otra parte, ya en los trabajos iniciales del grupo de Brenner y posteriormente confirmados por otros autores, se demostró que la instauración de una dieta hipoproteica contrarrestaba en gran medida los cambios hemodinámicos post-nefrectomía, previniendo la aparición de glomeruloesclerosis y proteinuria^{3,5-7,13,14}. El efecto favorable de la restricción proteica fue interpretado inicialmente en clave hemodinámica, restaurando las propiedades reguladoras de las arteriolas preglomerulares.

En base a estas observaciones experimentales, el grupo de Brenner desarrolló una teoría, conocida desde entonces como teoría o hipótesis de la «hiperfiltración glomerular», que trataba de explicar la progresión inespecífica de la mayoría de las enfermedades renales hacia la insuficiencia renal terminal (fig. 1): cuando un determinado proceso, de la etiología que sea, destruye funcionalmente un amplio número de nefronas, se producen en las restantes las adaptaciones hemodinámicas referidas antes: vasodilatación preglomerular, aumento del flujo plasmático por nefrona y aumento de la presión intracapilar glomerular. Estos cambios hemodinámicos, no obstante, son nocivos a largo plazo, conduciendo a la aparición de glomeruloesclerosis, proteinuria e insuficiencia renal⁶.

Los trabajos comentados obtuvieron rápidamente una amplia difusión, porque ofrecían una interpretación global de la progresión de la IRC de fácil comprensión, a través del concepto crucial de la disminución crítica en el número de nefronas circulantes. Pero además, dichos trabajos demostraron los efectos favorables sobre el modelo de la ablación renal de un tipo de fármacos que ha demostrado posteriormente su eficacia en la clínica humana: los inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (IECA). La angiotensina II ejerce un efecto vasoconstrictor sobre las arteriolas renales, pero es

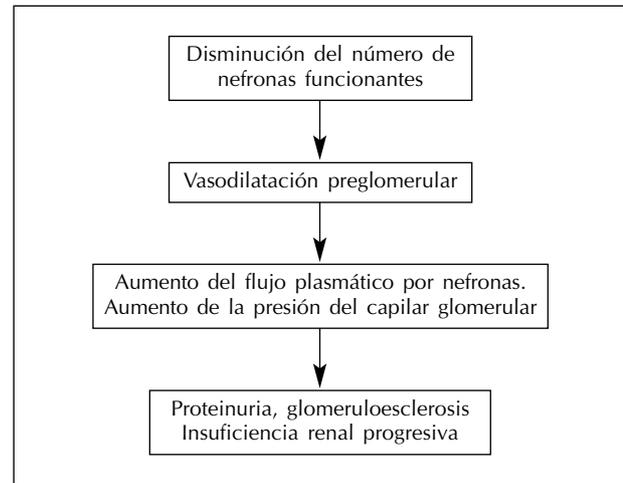


Fig. 1.—Esquema de la teoría clásica de la hiperfiltración glomerular.

más potente sobre la arteriola eferente que sobre la aferente¹⁵. Esta peculiaridad conduce a una disminución de la presión hidrostática del capilar glomerular, a través de una vasodilatación preferente sobre las arteriolas postglomerulares. De acuerdo con la hipótesis de Brenner y cols., este efecto de los IECA debería causar una atenuación de las lesiones inducidas por disminución en el número de nefronas; numerosos trabajos experimentales han confirmado este hecho, mostrando que los IECA previenen la aparición de las lesiones histológicas, la proteinuria y el fallo renal progresivo que se observa en los modelos de ablación renal¹⁶⁻²⁰. Los efectos beneficiosos de los IECA y de la restricción proteica son también evidentes cuando estas medidas terapéuticas se instauran en animales de experimentación que ya han desarrollado proteinuria algunas semanas después de la ablación, es decir, cuando existe ya daño estructural renal¹⁹.

Reserva funcional renal

Mientras que la restricción proteica ejerce un efecto favorable en el modelo experimental de la ablación renal a través de una vasoconstricción preglomerular, diversos trabajos han mostrado que la sobrecarga proteica, bien oral o en forma de administración intravenosa de aminoácidos, induce un significativo aumento del filtrado glomerular asociado a vasodilatación de arteriolas aferentes²¹⁻²³. Según la teoría hemodinámica de Brenner, este aumento del filtrado glomerular podría interpretarse como una reserva funcional renal que sólo se pone de manifiesto

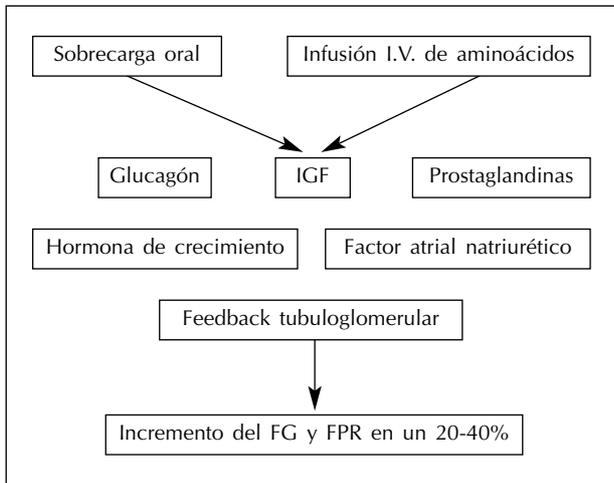


Fig. 2.—Mecanismos teóricos involucrados en el incremento del filtrado glomerular tras una sobrecarga proteica.

to tras la citada sobrecarga proteica o cuando una enfermedad renal progresiva va eliminando este recurso funcional potencial. A pesar de numerosos estudios, siguen sin estar totalmente aclarados los mecanismos fisiológicos de esta modificación del filtrado glomerular (fig. 2). Se ha sugerido que el incremento en la síntesis de glucagón, hormona del crecimiento, factor atrial natriurético, prostaglandinas o factor del crecimiento similar a la insulina (IGF) mediado por la sobrecarga proteica podrían ser, como mecanismo único o en combinación, los responsables²¹⁻²⁴; sin embargo, existen datos contradictorios.

Por otra parte, la elevación del filtrado en un 20-40% de su valor basal tras la administración de proteínas es un fenómeno evidenciable ya a los pocos minutos, con un pico máximo a los 30-180 min. Esta rapidez apunta hacia otros mecanismos, distintos al estímulo en la síntesis de proteínas/hormonas. Uno de los mejores candidatos, según diversos estudios, puede ser la modificación de los mecanismos de retroalimentación tubuloglomerulares (tubuloglomerular feedback): la rápida filtración de los aminoácidos aportados conduce a un incremento de la reabsorción en el túbulo proximal; la reabsorción de sodio aumenta en paralelo y con ello disminuye el sodio que llega a los segmentos distales de la nefrona y se altera la retroalimentación tubuloglomerular, produciéndose una vasodilatación arteriolar preeglomerular²⁵. La reserva funcional renal (RFR) se cuantificaría según la siguiente fórmula: $RFR = \text{filtrado glomerular estimulado (por sobrecarga proteica)} - \text{filtrado glomerular basal}$. Según este concepto, las enfermedades renales progresivas cursarían

primero con una desaparición de la RFR antes de que fueran evidentes la elevación de urea/creatinina o el descenso del filtrado glomerular. Aunque algunos trabajos sugirieron una incapacidad para elevar el filtrado en pacientes con función renal normal que había pasado una glomerulonefritis postestreptocócica²⁶, diversos estudios posteriores no han validado la hipótesis de la RFR: en pacientes con insuficiencia renal avanzada puede observarse también un significativo incremento de filtrado glomerular con sobrecarga proteica, proporcionalmente similar al de sujetos con función renal normal. El mismo efecto se observa en sujetos con disminución de la masa renal^{27,28}. Por otra parte, la variedad de factores que pueden influir en la estimulación del filtrado con proteínas hizo muy difícil la estandarización de este método (formas de administración de la sobrecarga, cantidad, tiempo de máxima estimulación, estado de hidratación del sujeto). Con todo ello, la medición de la RFR para estudiar la severidad real de una determinada nefropatía ha perdido interés en los últimos años.

Hipertrofia glomerular y nefropatía por hiperfiltración

En contraposición con el punto de vista hemodinámico, otros grupos observaron que la aparición de proteinuria y glomeruloesclerosis en el modelo de la ablación renal se correlacionaba mejor con la superficie global de los glomérulos remanentes que con sus propiedades hemodinámicas^{29,30}. A los pocos días de la pérdida de masa renal se aprecia ya un importante aumento del volumen glomerular y esta hipertrofia de sus estructuras parecía preceder a la aparición de complicaciones. En particular, el grupo de Ichikawa y cols. desarrolló estudios muy demostrativos acerca de esta relación; así, observaron que las ratas sometidas a nefrectomía extensa (> 5/6 partes) mostraban un incremento de la presión intraglomerular similar a otro grupo en las que se realizaba una derivación de un uréter a peritoneo acompañado de nefrectomía parcial contralateral. Sin embargo, sólo el primer grupo presentaba hipertrofia glomerular a los pocos días de la intervención. Interesantemente, la aparición posterior de proteinuria, fallo renal y glomeruloesclerosis progresiva se observaba en este grupo con nefrectomía extensa e hipertrofia, mientras que el otro grupo no mostraba lesiones de glomeruloesclerosis significativamente mayor que un grupo de ratas control, a pesar de la presencia de hipertensión intraglomerular³¹. Por tanto, para estos autores la reducción en el número de nefronas funcionantes induce daño renal

progresivo a través de los mecanismos hipertróficos compensadores de la pérdida de masa renal. Una vez que aparecen las lesiones de glomeruloesclerosis, el volumen glomerular hipertrofiado comienza a disminuir hasta llegarse a la glomeruloesclerosis global con colapso de todas las estructuras²⁹⁻³².

Al igual que ocurría en los trabajos del grupo de Brenner sobre el potente efecto protector de la restricción proteica y de los IECA en el modelo de ablación renal, el grupo de Ichikawa corroboró la eficacia de estas medidas, pero observando que se correlacionaba con un efecto antihipertrófico independiente de cambios hemodinámicos^{30,32}. Mostraron que la protección del parénquima era más acusada cuanto mayor era la dosis de IECA administrada³², sin encontrar relación con la influencia de estos fármacos sobre la presión arterial sistémica o la intraglomerular. Los trabajos del grupo de Ichikawa fueron recibidos con gran interés porque encajaban bien con otros estudios que mostraban un efecto beneficioso de los IECA en modelos experimentales no acompañados de HTA ni de incremento de la presión intraglomerular. Por ejemplo, los IECA habían mostrado su capacidad para reducir la proteinuria y las lesiones histológicas en el modelo experimental de síndrome nefrótico inducido por la administración de puromicina^{29,33}; igualmente, los IECA reducen de manera significativa las lesiones renales y las alteraciones funcionales en modelos de glomerulonefritis por inmunocomplejos³⁴.

Tras un período de polémica acerca de la predominancia de uno u otro mecanismo (hemodinámico versus hipertrófico), hoy en día se tiende a considerar la coexistencia de ambos mecanismos de daño renal. Incluso, desde un punto de vista teórico, estas dos vías patogénicas pueden tener un efecto sinérgico: según la ley de Laplace, la tensión que se ejerce sobre la pared de una esfera es el producto de la presión transmural por el radio de la esfera. Es decir, que un capilar glomerular dilatado en el seno de hipertrofia glomerular global, será más sensible a los daños inducidos por un aumento en la presión hidrostática en su interior³⁵. Del mismo modo, los efectos favorables de los IECA y de las dietas hipoproteicas, probablemente deriven tanto de sus propiedades hemodinámicas como antihipertróficas. En la clínica humana se han recogido datos que sugieren la combinación de ambos efectos: por una parte, la influencia de los IECA sobre la hemodinámica glomerular (vasodilatación preferente de las arteriolas postglomerulares, con disminución de la presión intraglomerular) está bien ilustrada por su capacidad para producir fracaso renal agudo en aquellos pacientes con problemas en el aflujo sanguíneo al glomérulo (estenosis bilateral de arterias renales, volu-

men circulante efectivo inadecuado...). Por otra, se ha observado³⁶ que la administración de un IECA a pacientes con proteinuria va seguida en las primeras horas de cambios hemodinámicos (disminución de la TA sistémica, de las resistencias vasculares renales, de la fracción de filtración y del filtrado glomerular) que se acompañan de una reducción de la proteinuria en un 10-15%. Todos los parámetros hemodinámicos comentados tienden a estabilizarse en los días posteriores, mientras se continúa administrando el IECA, o incluso tienden a aproximarse a los valores basales. Por el contrario, la proteinuria continúa incrementando su disminución, ya independientemente de las modificaciones hemodinámicas, hasta alcanzar una reducción máxima de un 40-50% hacia la 4ª semana de toma del IECA. Es probable que el efecto antiproteinúrico sostenido de los IECA sea debido a sus propiedades antihipertróficas.

Mecanismos implicados en la hipertrofia glomerular

Tras la constatación de la importancia de los fenómenos hipertróficos en la progresión del daño renal, numerosos estudios han aclarado en parte sus mecanismos patogénicos. Hoy en día sabemos que tras la resección amplia de parénquima renal se observa rápidamente un incremento en la producción de diversas citoquinas y factores de crecimiento. La angiotensina II y la endotelina son agentes vasoconstrictores, pero que también poseen capacidad como factores de crecimiento, cuya síntesis se exagera tras la reducción de parénquima renal³⁷⁻³⁹. El bloqueo en la síntesis de angiotensina II, con IECA como ya se conoce desde hace años, o con los más recientes antagonistas específicos de los receptores de angiotensina II (ARA) previene la aparición de proteinuria y glomeruloesclerosis. Recientemente se ha demostrado que la administración de un antagonista de receptores de endotelina produce los mismos efectos favorables en el modelo de la ablación renal⁴⁰. Diversos factores de crecimiento (factor de crecimiento similar a la insulina —IGF—, factor transformador del crecimiento beta-TGF- β , factor de crecimiento de los fibroblastos —FGF—, factor derivado de las plaquetas —PDGF—) aumentan su producción y actividad tras la reducción de masa renal^{38,41}. De ellos, el TGF- β tiene una particular trascendencia patogénica, debido a su potente efecto estimulador de la fibrosis-esclerosis glomerular e intersticial. El TGF- β estimula la síntesis de todas las proteínas de matriz extracelular, a la vez que disminuye la lisis de las mismas a través de una disminución de proteasas y un incremento en la pro-

ducción de inhibidores de las proteasas⁴¹. Paralelamente, estimula la producción local de diversas integrinas y de TGF- β , estableciéndose un círculo vicioso que conduce a la esclerosis tisular progresiva.

El papel cicatrizador de TGF- β , fisiológico en condiciones de daño tisular local (heridas, etc.), ha demostrado su relevancia patogénica en multitud de enfermedades renales: glomerulonefritis diversas, nefropatía diabética, modelos de ablación renal o rechazo crónico del trasplante renal⁴¹⁻⁴⁴. Se considera, por tanto, que su inhibición o bloqueo de receptores pueden ser armas terapéuticas de gran potencial futuro. No obstante, hay que tener en cuenta que la angiotensina II (y también la endotelina) es uno de los principales estímulos conocidos de producción de TGF- β , como se muestra en la figura 3. Por tanto, los IECA probablemente ejerzan parte de sus conocidos efectos favorables a través de la reducción en los niveles de TGF- β , al igual que los ARA⁴¹. Por otra parte, las bases moleculares que rigen la hipertrofia glomerular post-ablación, comienzan a ser estudiados mediante el análisis de la expresión genética en este modelo⁴⁵.

En los últimos años hemos asistido a un gran avance en la comprensión de los mecanismos básicos de la hipertrofia/hiperplasia celulares. El ciclo celular, desde fases de reposo (G0) a las de proliferación (G1-S-G2-mitosis) está regulado por un complejo sistema en el que las quinasas ciclin dependientes (CDK) y sus inhibidores específicos juegan un papel trascendental^{46,47} (fig. 4). El TGF- β bloquea la activación de quinasas (ciclina E) necesarias para que la célula, una vez activada, pase de la fase G1 del ciclo celular a la fase S. De esta forma la célula per-

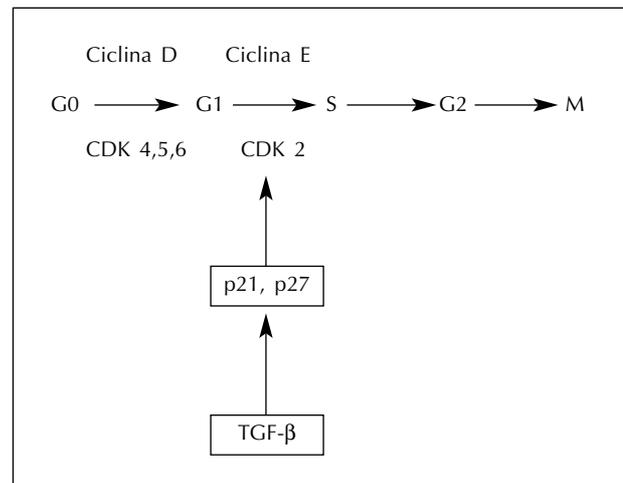


Fig. 4.—Fases del ciclo celular. Para pasar de la fase de reposo (G0) a las de síntesis de DNA (S) y mitosis (M) se requiere la actuación de ciclinas y quinasas dependientes de ciclina (CDK) específicas. Estos pasos son bloqueados por diversos inhibidores específicos de las CDK como el p21 y el p27. El TGF- β estimula estos inhibidores. El bloqueo de la fase celular en G1 causa hipertrofia celular.

manece bloqueada en la fase G1 tardía, hipertrofiada, sin pasar a estadios de proliferación. De gran importancia en esta capacidad de bloqueo del TGF- β son diversos inhibidores específicos de las quinasas celulares, en particular el p21 y el p27. La manipulación genética de la expresión/síntesis del TGF- β , o la de inhibidores de quinasas (p21, p27) pone de manifiesto la trascendencia de estos mediadores: así, el daño glomerular e intersticial de los modelos de ablación renal se ve contrarrestado en animales con anulación funcional de p21⁴⁸, o con la administración de anticuerpos anti-TGF- β o de decorin, un proteoglicano de efectos opuestos al TGF- β ⁴¹.

Otras vías de daño renal en la nefropatía de la hiperfiltración

Un análisis detallado de otros mecanismos implicados en la nefropatía de la hiperfiltración, además de los aspectos hemodinámicos e hipertróficos comentados, está fuera del alcance de esta revisión. No obstante, debemos señalar el papel del depósito de lípidos, por su posible relevancia en la clínica humana. Así, el estudio de las ratas Zucker, un modelo experimental que desarrolla obesidad, hiperlipidemia y glomeruloesclerosis de manera espontánea, mostró que la reducción de masa renal acelera notablemente la aparición de lesiones^{49,50}. En los glomerulos dañados, el depósito de lípidos era evidente. Diversos estudios han mostrado que el exceso de

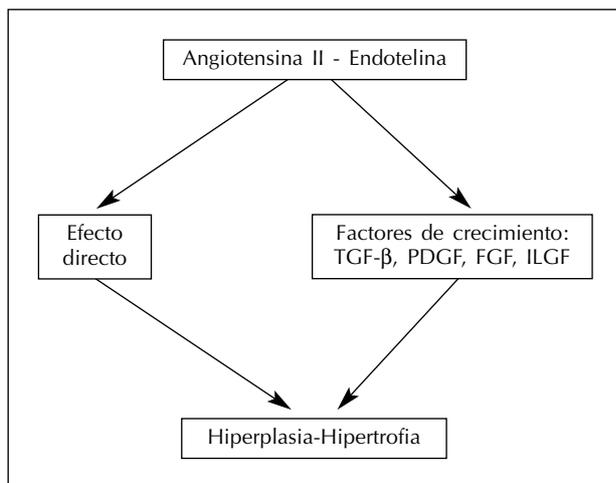


Fig. 3.—Hormonas vasoactivas, factores de crecimiento e hipertrofia renal.

Tabla II. Mecanismos de daño tubulointersticial en los modelos de ablación renal

- Aumento del metabolismo de las nefronas residuales.
- Incremento del consumo de O₂ y formación de radicales libres.
- Incremento en la producción de amonio por nefrona, con activación del sistema de complemento (C5n-9) a nivel local.
- Mecanismos de concentración de orina en un número reducido de nefronas, con aumento en la síntesis de TGF-β.
- Daño directo tubular por transferrina y hierro libre en el túbulo.
- Toxicidad tubulointersticial por proteinuria (ver fig. 5).

lípidos, en particular las apoB-lipoproteínas, estimulan la proliferación de células mesangiales y de matriz extracelular^{51,52}. En las ratas Zucker, las dietas ricas en grasas aceleraban la progresión del daño renal, mientras que los agentes hipolipemiantes (probucol, clofibrato, estatinas) lo reducía^{50,53}.

Aunque la mayoría de trabajos experimentales en el modelo de ablación renal se han centrado en las alteraciones glomerulares, varios estudios han mostrado las repercusiones de la disminución nefronal sobre los túbulos e intersticio (tabla II). El metabolismo de las nefronas residuales se incrementa notablemente, con un aumento del consumo de O₂ y formación de oxígeno activado⁵⁴. Para mantener un equilibrio ácido-base correcto, la excreción de amonio por nefrona aumenta; esta amoniogénesis exacerbada causa una activación del sistema de complemento terminal (C5-C9) a nivel local, con lisis de las membranas celulares⁵⁵. En esta línea de investigación, se ha comprobado que el tratamiento con bicarbonato enlentece o previene la aparición de lesiones de hiperfiltración⁵⁴. Por otra parte, los mecanismos de concentración medular ven también alterada su regulación en presencia de una reducción drástica en el número de nefronas. Se ha comprobado que en el modelo de ablación renal la concentración de la orina (por ejemplo, ratas sometidas a restricción hídrica), aumenta la producción de TGF-β a nivel local. Cuando las mismas ratas son tratadas con una ingesta abundantes de líquidos, disminuye la expresión de dicho factor y se previene la formación de esclerosis glomerular e intersticial^{56,57}.

Además de los tratamientos (restricción proteica, IECA) que han demostrado reiteradamente su eficacia en los modelos experimentales y, de manera más importante, corroborado su influencia favorable en el hombre, otras alternativas terapéuticas ensayadas con éxito en los modelos experimentales de hiperfiltración no han sido evaluadas aún en el ser hu-

mano. El listado de las mismas (ver tabla III) incluye heparina e incluso agentes inmunosupresores como el micofenolato mofetil^{58,59}.

Papel de la proteinuria

Numerosos estudios clínicos han mostrado que la cuantía de la proteinuria constituye un marcador pronóstico de gran importancia en cualquier nefropatía. Con la excepción de la poliquistosis renal y probablemente bastantes casos de nefroangiosclerosis, la mayoría de los procesos renales que evolucionan hacia la IRC se acompañan de proteinuria considerable. Sin embargo, estudios recientes están cambiando el concepto tradicional de la proteinuria como un marcador sin más de la severidad del daño renal, demostrando que el paso anómalo de estas proteínas por los túbulos y estructuras glomerulares induce lesiones específicas.

Modelos experimentales en los que se induce proteinuria masiva (administración de puromicina o adriamicina), han mostrado que las proteínas filtradas por el glomérulo se reabsorben activamente por las células del túbulo proximal^{60,61}. Esta reabsorción va acompañada de cambios histológicos, particularmente acúmulo de las proteínas en los lisosomas con congestión de los mismos y finalmente rotura. Por otra parte, la presencia de proteínas en la luz tubular estimula la síntesis por las células epiteliales de un numeroso grupo de citoquinas y factores de crecimiento: endotelina, TGF-β, factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), factores quimiotácticos de monocitos (MCP-1) y RANTES. Estos factores vehiculan la infiltración celular del intersticio y, a través de sus propiedades pro-fibrogénicas, la aparición de zonas de fibrosis⁶¹⁻⁶³ (fig. 5). Estos hallazgos (infiltrados linfocí-

Tabla III. Medidas terapéuticas que han demostrado efecto favorable en los modelos experimentales de hiperfiltración

- Restricción proteica.
- Inhibidores de la ECA y antagonistas de receptores de angiotensina II.
- Fármacos hipolipemiantes.
- Antagonistas de receptores de endotelina.
- Bicarbonato sódico.
- Antioxidantes.
- Ingesta abundante de agua.
- Heparina y otros anticoagulantes.
- ω-3 ácidos grasos.
- Micofenolato mofetil.

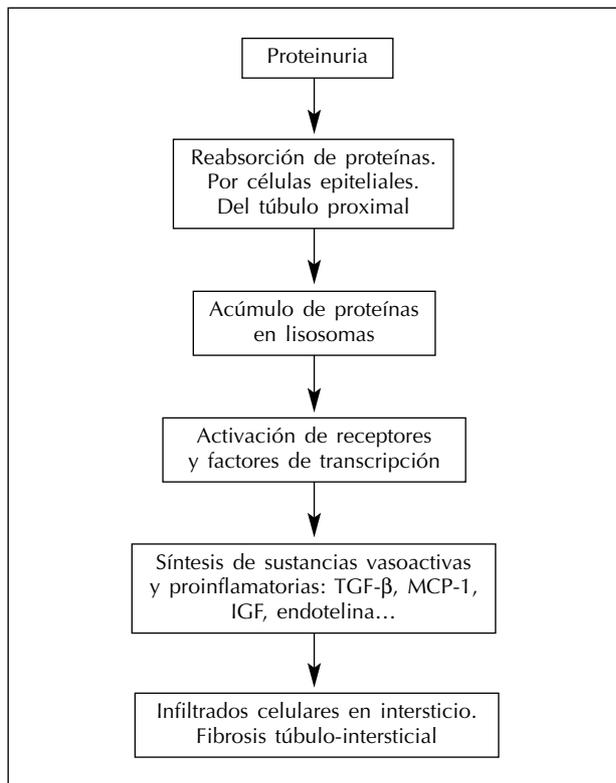


Fig. 5.—Esquema de los mecanismos de daño tubulointersticial inducido por la proteinuria.

tarios, bandas de fibrosis) son un hallazgo común, conocido desde hace tiempo, en cualquier nefropatía proteinúrica. Numerosos trabajos han mostrado que el valor pronóstico de las lesiones tubulointersticiales es mayor que el de las glomerulares, incluso en enfermedades glomerulares primarias.

Los mecanismos que median entre la proteinuria y el aumento de producción de los mencionados factores son en gran parte desconocidos, pero comienzan a descubrirse vías de conexión. Por una parte, las células del epitelio tubular proximal presentan en su superficie receptores específicos para numerosas sustancias vasoactivas y proinflamatorias que el glomérulo deja escapar al perder su capacidad de selección. Por otra parte, se ha comprobado que la reabsorción proteica estimula la expresión de diversos genes proinflamatorios y profibrogénicos a través del factor de transcripción NF- κ B (nuclear factor κ B)⁶³. La importancia de este factor de transcripción viene demostrada en estudios que bloquean su producción con agentes específicos: con esta vía de activación bloqueada, la proteinuria inducida por adriamicina no se acompaña de la esperada inflamación y fibrosis tubulointersticial⁶⁴.

La importancia de la proteinuria como agente tubulotóxico se puede observar en la clínica: algunos pacientes con proteinuria masiva por glomerulonefritis muestran datos evidentes de disfunción del túbulo proximal: glucosuria renal, acidosis tubular o hipouricemia; estas alteraciones se asocian con un peor pronóstico⁶⁵.

Aplicación de la hipótesis de la hiperfiltración al ser humano. Pacientes con disminución de masa renal

La polémica acerca de si los datos experimentales del modelo de ablación renal pueden ser extrapolados al ser humano no está aún cerrada. Antes de examinar los datos disponibles en la clínica (como veremos, muy escasos en relación con la evidencia experimental), debemos resaltar que la susceptibilidad al desarrollo de alteraciones renales tras la extirpación de masa renal es muy diferente de unas especies a otras⁶⁶. Así, los perros muestran una resistencia relativa, mientras que los gatos se comportan de manera similar a las ratas Munich-Wistar, el modelo más usado para estudiar esta patología. Sin embargo, otras cepas de ratas, como la Wistar-Kyoto o la Wistar-Furth, presentan muy escasas anomalías tras resecciones amplias del parénquima. Incluso otras especies, como el conejo, desarrollan complicaciones renales tras la ablación (hipercalcemia, hipercalciuria y litiasis renal), pero totalmente distintas al modelo de hiperfiltración descrito⁶⁶.

El tipo de enfermo más adecuado para analizar si los postulados de la hiperfiltración son válidos en la clínica serían casos similares al paciente 1 que discutimos hoy: extirpaciones de más de un 70-80% de la masa renal. Existen pocas series publicadas de enfermos con estas características^{67,68}, pero la mayoría de los casos descritos se comportan como el paciente presentado: desarrollo de proteinuria e insuficiencia renal, lo cual concuerda con la evolución de los modelos experimentales. Igualmente, en los pocos casos en que se ha obtenido biopsia renal de la escasa masa renal remanente, se han observado lesiones de glomerulosclerosis segmentaria y focal⁶⁷. La principal diferencia con los modelos de laboratorio reside en la marcada lentitud en el desarrollo de anomalías en el ser humano: precisan años de seguimiento, como en el paciente 1, para apreciar la aparición de proteinuria y deterioro renal.

Además de la resección extensa de parénquima (> 2/3) existen otras entidades clínicas en las que los datos disponibles son muy sugerentes de nefropatía por hiperfiltración (tabla IV). Entre los enfermos con agenesia renal unilateral, la incidencia de proteinuria

Tabla IV. Entidades clínicas asociadas a la hiperfiltración glomerular*Con masa renal normal*

- Estadios iniciales de la nefropatía diabética.
- Obesidad.
- Cardiopatías cianóticas congénitas.
- Síndrome de la apnea del sueño.

Con masa renal disminuida

- Agenesia, displasia o hipoplasia renal unilateral congénita.
- Riñones ectópicos.
- Oligomeganefronía.
- Nefropatía del reflujo vesico-ureteral.
- Extirpaciones quirúrgicas extensas de masa renal (por ejemplo, tumores renales en riñones únicos).
- Procesos que anulan amplias zonas del parénquima (por ejemplo, tuberculosis renal bilateral, embolismos renales, uropatía obstructiva crónica).
- Cualquier proceso (por ejemplo, glomerulonefritis extracapilares) que anule un amplio número de nefronas.
- Trasplante renal.

e insuficiencia renal progresiva parece ser muy elevada, con un curso clínico muy similar al de los enfermos con resecciones amplias de parénquima^{69,70}. A pesar de disponer de un riñón desde el nacimiento, se sospecha que no pocos de estos órganos presentan anomalías de desarrollo, con un número de nefronas funcionantes inferior al de un riñón normal. En los casos biopsiados se han observado lesiones de glomeruloesclerosis focal, reforzando la hipótesis de la hiperfiltración⁶⁹. Aún no se han realizado estudios multicéntricos para precisar la prevalencia real de nefropatía por hiperfiltración en la agenesia renal, a pesar de que no es una enfermedad rara.

Otras entidades clínicas que también cursan con disminución del número de nefronas funcionantes presentan a menudo proteinuria, insuficiencia renal progresiva y lesiones de glomeruloesclerosis: tal es el caso de la oligomeganefronía, hipoplasias-displasias renales severas, riñones únicos ectópicos o la nefropatía del reflujo⁷¹⁻⁷⁴. En esta última entidad, muy importante desde el punto de vista clínico por su frecuencia, se supone que la formación de cicatrices por infecciones repetidas en los primeros meses-años de vida conduce a una reducción crítica de la masa nefronal. La corrección quirúrgica del reflujo vesico-ureteral cuando ya se ha instaurado proteinuria e insuficiencia renal no altera el curso lentamente progresivo de la nefropatía⁷⁴.

Para estudiar si la disminución de masa renal en un 50% (nefrectomía unilateral en pacientes con masa renal previamente normal) desencadena ne-

fropatía por hiperfiltración, se han analizado sobre todo los donantes de riñón para trasplante renal de vivo. La revisión de la literatura⁷⁵⁻⁷⁸ muestra que estos pacientes mantienen una función renal normal muchos años después de la nefrectomía; con relación a la población control varias series han mostrado una prevalencia de proteinuria e hipertensión significativamente mayores en los nefrectomizados, pero de muy escasa trascendencia clínica. Es decir, que en este grupo de pacientes no existen datos sugestivos de una nefropatía por hiperfiltración. La evolución es menos clara en los pacientes nefrectomizados por motivos distintos a la donación renal: las series publicadas son escasas y los resultados contradictorios. Por un lado, algunos trabajos muestran evoluciones favorables, sin proteinuria o insuficiencia renal de mayor prevalencia que en la población no nefrectomizada^{79,80}. Por el contrario, otros estudios han mostrado una mayor prevalencia de proteinuria e hipertensión⁸¹ o incluso el desarrollo de nefropatía por hiperfiltración, en un elevado porcentaje (30-40%) de los enfermos nefrectomizados seguidos a muy largo plazo⁸²⁻⁸⁴.

Influencia de la obesidad en pacientes con masa renal disminuida

Como hemos visto, existe una disparidad en el riesgo de desarrollar nefropatía tras la extirpación de masa renal. La ausencia de datos clínicos acerca de qué factores concomitantes podrían condicionar este riesgo es llamativa. Recientemente hemos revisado la evolución de 105 casos de nefrectomía unilateral que fueron seguidos prolongadamente en nuestro centro, así como la de 15 pacientes con agenesia renal unilateral. Entre los uninefrectomizados, excluimos para el análisis aquellos que presentaban proteinuria o insuficiencia renal en el momento de la nefrectomía.

Observamos que 20 de los 105 casos habían desarrollado proteinuria e insuficiencia renal lentamente progresiva después de la nefrectomía^{85,86}. La proteinuria había comenzado a aparecer en los 3-5 primeros años tras la intervención, pero había alcanzado rango nefrótico en muchos de ellos posteriormente. La proteinuria precedió siempre la aparición de insuficiencia renal; tras un seguimiento medio de casi 20 años, la creatinina sérica era de $3,9 \pm 3,2$ mg/dl. En dos pacientes en los que se había realizado biopsia renal del riñón único, los hallazgos fueron concordantes con nefropatía por hiperfiltración: lesiones de glomeruloesclerosis segmentaria y focal, con glomérulos hipertróficos. La compara-

ción entre estos sujetos con clínica sugestiva de hiperfiltración y los restantes casos que continuaban mostrando función renal normal y proteinuria negativa muchos años después de la nefrectomía reveló que la única diferencia significativa residía en la obesidad: los sujetos con cuadros de hiperfiltración post-nefrectomía presentaban un índice de masa corporal (IMC) mayor que los restantes, en el momento de la nefrectomía y durante el seguimiento, y la mayoría de ellos (80%) eran obesos (IMC > 30 kg/m²). Por análisis multivariable, el IMC en el momento de la nefrectomía fue el único factor que se correlacionó con el riesgo de desarrollar posteriormente proteinuria e insuficiencia renal. Entre los 15 pacientes con agenesia unilateral encontramos que más del 50% habían desarrollado proteinuria e insuficiencia renal. De nuevo, el IMC de estos pacientes era significativamente mayor que el de aquellos que mantenían función renal normal^{85,86}.

Los datos mostrados sugieren que la obesidad puede ser un factor precipitante en la aparición de lesiones por hiperfiltración tras la reducción de masa renal. Obsérvese que el paciente n^o 1 de los discutidos presentaba ya obesidad en el momento de la nefrectomía (IMC = 30,5). Fisiopatológicamente, esta conexión entre obesidad y agravamiento de la hiperfiltración no debiera sorprender, porque es conocido que los sujetos obesos presentan filtrados glomerulares elevados de manera habitual; por otra parte, la resistencia a la insulina, frecuente entre obesos, induce cambios hemodinámicos glomerulares (vasodilatación de arteriolas preglomerulares) que puede agravar los que siguen a la reducción crítica de masa nefronal. Por último, las dislipemias y alteraciones en la función endotelial, también comunes en la obesidad, pueden jugar un papel⁸⁷⁻⁸⁹. Sorprendentemente no existe información previa acerca de este dato (peso, IMC) en los estudios clínicos sobre reducción de masa renal y nefropatía.

Recientemente se ha publicado un estudio muy interesante acerca de esta conexión entre obesidad y glomeruloesclerosis: la leptina, hormona producida por los adipocitos y cuyos niveles están elevados en sujetos obesos, induce proliferación celular glomerular, incremento de expresión de TGF- β , proteinuria y lesiones de glomeruloesclerosis cuando se infunde a animales de experimentación⁹⁰.

Características clínicas de la nefropatía por hiperfiltración

Al no disponer en el ser humano de los parámetros hemodinámicos (filtrado glomerular por nefrona, presión del capilar glomerular, etc.) que carac-

terizan la hiperfiltración en los modelos experimentales, el diagnóstico o sospecha de esta entidad recae exclusivamente en datos clínicos. De nuevo, los datos publicados son poco abundantes. Una característica constante parece ser la lentitud del proceso, a diferencia de la rapidez con que las ratas sometidas a ablación renal desarrollan proteinuria y glomeruloesclerosis. En la clínica, se necesitan años de seguimiento para apreciar, cuando ocurren, estas complicaciones^{67-72,82-85}. Los dos casos discutidos hoy son buenos ejemplos de esta característica.

En un estudio previo de nuestro grupo encontramos que los pacientes que no desarrollan hipoalbuminemia en presencia de proteinuria masiva poseen características clínicas peculiares, además de responder mejor (mayor respuesta antiproteinúrica) a los IECA⁹¹. La mayoría de los pacientes sin repercusión bioquímica de proteinurias nefróticas tenían diagnósticos compatibles con hiperfiltración: nefropatía del reflujo, proteinuria asociada a reducción de masa renal u obesidad, extracapilares antiguas inactivas (casos similares a la paciente n^o 2 de hoy). Recientemente hemos revisado este tema, analizando nuestros pacientes con diagnóstico histológico de glomeruloesclerosis segmentaria y focal y proteinuria nefrótica mantenida. Cuando dividimos a los enfermos entre aquellos con hipoalbuminemia y síndrome nefrótico completo y los que mantenían proteínas totales y albúmina séricas normales, encontramos que los primeros habían sido diagnosticados de glomeruloesclerosis primaria o idiopática, mientras que en los segundos el diagnóstico correspondía, en la práctica totalidad de casos, a nefropatías por hiperfiltración: nefropatías del reflujo, obesidad o reducción de masa renal funcionante⁹². Estos datos confirmaban la peculiaridad clínica de los pacientes con hiperfiltración, que no desarrollan hipoalbuminemia incluso con proteinurias que superan los 20-25 g/día, como hemos visto en casos de obesidad mórbida o nefropatías del reflujo. Los dos pacientes discutidos hoy presentaban también esta discordancia entre proteinuria nefrótica y falta de repercusión bioquímica.

Hiperfiltración en el trasplante renal

Dado que el trasplante renal se efectúa con un único riñón que generalmente sufre diversas agresiones (isquemia prolongada, rechazos, etc.), se puede sospechar que los mecanismos desencadenantes de una nefropatía por hiperfiltración (reducción crítica del número de nefronas) participan en el complejo proceso conocido como rechazo crónico del injerto. Existen diversos datos en apoyo de esta hipótesis; así,

Terasaki y cols., analizando los resultados de un gran número de trasplantes (21.097) disponibles en el UNOS Scientific Renal Transplant Registry de Norteamérica⁹³ mostraron que la evolución de los injertos era significativamente peor en presencia de condicionantes que encajaban bien con una situación de hiperfiltración: los trasplantes efectuados en receptores obesos (> 100 kg) y los que utilizaron riñones de donantes infantiles o ancianos tenían una supervivencia claramente inferior a los realizados en receptores de peso normal o con donantes entre 15 y 45 años. Igualmente, cuando el donante era varón y la receptora mujer los resultados eran significativamente mejores que en la situación contraria (donante mujer a receptor varón). Estos datos sugerían que el número de nefronas aportado en el momento del trasplante, en relación con el peso del receptor, tenían importancia pronóstica. Similares resultados han sido descritos en otros estudios⁹⁴, mostrando la importancia de la relación entre peso del riñón trasplantado y superficie corporal del receptor en la evolución posterior del injerto. Por otra parte, numerosos estudios han mostrado que la obesidad del receptor es un factor negativo para la supervivencia del injerto⁹⁵⁻⁹⁷, lo que puede conectar perfectamente con lo comentado anteriormente acerca de la influencia de la obesidad en pacientes portadores de riñones únicos. Teniendo en cuenta que muchos pacientes trasplantados experimentan grandes ganancias de peso⁹⁸ el control de la obesidad puede tener implicaciones terapéuticas de interés, aunque no existen datos en este sentido.

Hiperfiltración con masa renal normal

Obesidad

Además de las situaciones de hiperfiltración producida por reducción de masa renal, existe evidencia, experimental y clínica, de que los mismos mecanismos pueden aparecer en algunas patologías sin que sea necesaria la disminución en el número de nefronas. La diabetes mellitus es la entidad mejor estudiada, pero varios trabajos clínicos han mostrado que los enfermos obesos pueden desarrollar proteinuria y lesiones de glomeruloesclerosis aún en presencia de una masa renal normal⁹⁹⁻¹⁰¹. La evolución clínica y los datos histológicos son muy sugestivos de una nefropatía de la hiperfiltración. Como veíamos antes existen algunos datos experimentales implicando la dislipemia, la hiperinsulinemia o la leptina en la patogenia de esta complicación de la obesidad⁸⁷⁻⁹⁰, pero aún permanecen oscuros muchos aspectos. El modelo experimental que más se ase-

meja a esta condición clínica sería el de las ratas Zucker obesas, que desarrollan espontáneamente obesidad y fallo renal por glomeruloesclerosis. El papel de los lípidos, y más concretamente de los triglicéridos, ha sido resaltado en la formación de la esclerosis glomerular en este modelo^{50, 53, 102}. En una serie previa de 146 pacientes obesos, encontramos que un 6,8% presentaban proteinuria > 1 g/día¹⁰³.

La mayoría de los casos descritos de proteinuria asociada a obesidad no reflejan la evolución a largo plazo; de hecho, muy pocos casos con insuficiencia renal terminal por esta entidad han sido descritos¹⁰¹ y algunos autores sugieren que puede tratarse de un fenómeno funcional de escasa trascendencia clínica. En nuestra experiencia con 12 casos de glomeruloesclerosis segmentaria y focal asociada a obesidad y seguidos durante muchos años, encontramos que 6 (50%) presentaron un deterioro lentamente progresivo de la función, alcanzando la insuficiencia renal terminal y diálisis; los 6 restantes han mantenido una función renal normal: todos los casos fueron tratados con IECA y en todos se pautó dieta hipocalórica con escasos resultados en ambos grupos.

La principal diferencia radicaba en la función renal al inicio del seguimiento: todos los casos que evolucionaron desfavorablemente presentaban ya deterioro de función renal cuando fueron remitidos, a diferencia de los 6 restantes, que iniciaron tratamiento con IECA cuando aún tenían función renal normal. Estos datos ilustran la importancia de una detección precoz de esta patología.

Diabetes mellitus

No disponemos de tiempo para revisar en profundidad el tema de la hiperfiltración en la diabetes, pero es conocido desde hace años que todos los aspectos hemodinámicos e hipertróficos que acompañan a la reducción de masa renal son también objetivables en los animales de experimentación en los que se induce diabetes, sin necesidad de practicar ablación renal. El aumento de presión hidrostática dentro del capilar glomerular, con vasodilatación de arteriolas aferentes, incremento del filtrado glomerular por nefrona y aumento de la fracción de filtración se observan muy rápidamente tras la inducción de diabetes con estreptozotocina¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. Igualmente, la hipertrofia de los glomérulos y las implicaciones de los factores de crecimiento en la patogenia de la nefropatía diabética experimental (en particular el TGF- β) han sido progresivamente aclarados^{107, 108}. Las mismas medidas que en los modelos experimentales de ablación renal (restricción proteica, IECA) han

probado su eficacia, previenen y mejoran las lesiones de la nefropatía diabética^{105,106}.

En el paciente diabético se ha constatado la existencia de hiperfiltración glomerular: aproximadamente un 50% de los diabéticos tipo I y un 35-45% en la tipo II presentan filtrados glomerulares considerablemente elevados (> 150 ml/m), junto con nefromegalia¹⁰⁹⁻¹¹². Estos cambios funcionales y morfológicos pueden revertirse rápidamente con un estricto control de la glucemia o con restricción proteica. A pesar de numerosos estudios siguen sin estar totalmente identificados los mecanismos que inducen hiperfiltración en la diabetes. Como se observa en la figura 6 es probable que los cambios en la reabsorción tubular de sodio, inducidos por la presencia anómala de glucosa en los túbulos, tenga importancia decisiva, a través de una modificación de la retroalimentación túbulo-glomerular.

Aunque existen datos contradictorios, varios estudios han mostrado que la presencia de hiperfiltración glomerular predice la ulterior aparición de nefropatía diabética: tras varios años con filtrados glomerulares elevados, muchos de estos pacientes comienzan a presentar microalbuminuria, tendencia a hipertensión arterial y evolución del filtrado glomerular hacia valores normales^{110,112}. De hecho, la fase de hiperfiltración es considerada por muchos autores como el primer estadio de la nefropatía diabética. El perfil evolutivo de la nefropatía diabética en la diabetes tipo I ha sido aclarado sobre todo por los estudios de autores daneses. Por el contrario, en la diabetes tipo II (cuya prevalencia es hoy en día muy superior a la I) persisten algunos aspectos por determinar: uno de ellos es la coexistencia de otros factores asociados a hiperfiltración, como la obesidad. Pensamos que las implicaciones de la obesidad en la patogenia de la nefropatía diabética tipo II han sido insuficientemente analizadas, teniendo en cuenta la gran prevalencia de obesidad en estos enfermos y las conexiones que antes apuntábamos entre obesidad y proteinuria/esclerosis glomerular⁸⁷⁻⁹⁰. A modo de ejemplo, uno de los colectivos donde la diabetes tipo II ha sido más estudiada debido a su enorme prevalencia es el de los indios Pima: el IMC medio de los pacientes estudiados en los años 60-70 era de 32 y en los últimos trabajos alcanza nada menos que 35 kg/m²¹¹³. Esto, junto con otros datos epidemiológicos, ilustra acerca del gran impacto de la obesidad en los colectivos más propensos al desarrollo de diabetes.

Otra situación que pone de manifiesto la importancia de la hiperfiltración en la nefropatía diabética la constituyen aquellos pacientes diabéticos con reducción de masa renal (necroscismos, agenesias, riñones únicos funcionantes...). Existen muy pocas se-

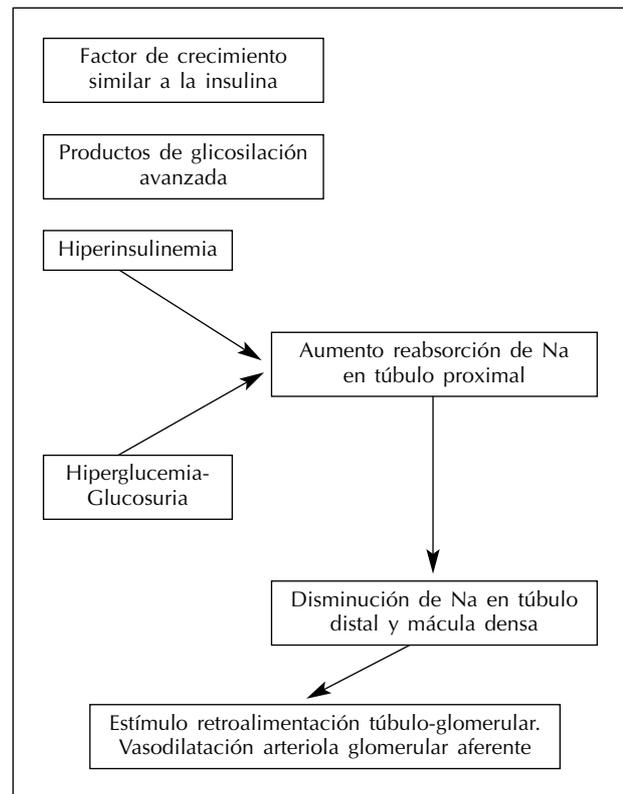


Fig. 6.—Factores posiblemente implicados en la hiperfiltración de la diabetes mellitus.

ries en la literatura^{114,115}. Recientemente hemos reunido 29 pacientes con estas características en colaboración con la Dra. Ana Gonzalo del Hospital Ramón y Cajal¹¹⁶. Al final del seguimiento sólo tres casos presentaban función renal normal. Los 26 restantes habían desarrollado proteinuria/insuficiencia renal, ilustrando la importancia de esta sumación de factores hiperfiltrantes (diabetes + reducción nefronal). Por otra parte, los datos clínicos y evolutivos sugerían más una hiperfiltración «pura» que una nefropatía diabética típica: la prevalencia de retinopatía era baja (10%) a pesar de la afectación renal, pocos pacientes presentaban hipoalbuminemia a pesar de proteinurias nefróticas y el ritmo de pérdida de la función renal fue llamativamente lento, más cercano al de otras nefropatías por hiperfiltración que al de una nefropatía diabética clásica.

Aspectos terapéuticos y pronósticos

La información disponible sobre medidas de tratamiento en las nefropatías por hiperfiltración, analizadas de manera específica, es más bien escasa.

Sin embargo, los tratamientos que resultaron eficaces en los modelos experimentales de hiperfiltración (dieta hipoproteica, IECA) han demostrado su utilidad para enlentecer la progresión de la IRC en un gran número de patologías. En cuanto a la restricción proteica, diversos estudios prospectivos han confirmado su capacidad para enlentecer dicha progresión, aunque los resultados no son uniformes¹¹⁷⁻¹¹⁹; en general, la influencia favorable que muestran los estudios más amplios y mejor diseñados, como el Modification of Diet in Renal Diseases (MDRD), aunque significativa, no parece de gran relevancia clínica: algunos autores han cuestionado la indicación de dietas estrictas hipoproteicas teniendo en cuenta este beneficio sólo marginal y los riesgos de malnutrición que conllevan. El estudio MDRD mostró que la influencia favorable de reducir la tensión arterial a cifras más bajas de lo previamente aceptado (a valores de 125-130/75-80 mmHg) era particularmente evidente, sobre todo en pacientes con proteinuria > 1 g/24 h¹²⁰. Al contrario que las dietas hipoproteicas, los IECA sí han mostrado una importante influencia favorable en la progresión de la IRC. Diversos estudios en la década de los 80 mostraron que todos los IECA poseían un importante efecto antiproteinúrico, en gran medida independiente de su efecto antihipertensivo^{121,122}. En un estudio previo de nuestro grupo analizamos el efecto del captopril en pacientes con proteinuria nefrótica¹²³; la reducción de proteinuria en el total de los pacientes fue de un 50% respecto al valor basal. No obstante, observamos que la respuesta difería notablemente de unas entidades a otras: en la GN membranosa y en la glomeruloesclerosis idiopática la caída de proteinuria oscilaba entre el 20-40%. En la IgA la reducción era mayor, un 43%. Pero donde el efecto antiproteinúrico resultó ser más llamativo fue en las nefropatías por hiperfiltración, con reducciones de 55-65% en entidades como la nefropatía del reflujo, proteinuria asociada a reducción de masa renal o extracapilares antiguas.

Por otra parte, en este estudio encontramos un dato de gran importancia y que después ha sido corroborado por otros autores^{124,125}: aquellos pacientes con reducciones importantes de la proteinuria mostraban una estabilización o enlentecimiento en la progresión del fallo renal, mientras que aquellos con pobre o nula respuesta antiproteinúrica continuaban progresando como antes de la introducción del IECA. En otras palabras, la reducción de proteinuria con un IECA (efecto que es ya observable en las primeras semanas de tratamiento) predice el efecto favorable del mismo sobre la progresión del fallo renal. En los últimos años, varios estudios multicéntricos de gran importancia han mostrado la capaci-

dad de los IECA para reducir el riesgo de progresión de la enfermedad renal tanto en la nefropatía diabética¹²⁶, como en las no diabéticas^{125,127}. Un dato común a estos estudios ha sido la confirmación del valor pronóstico del efecto antiproteinúrico: la estabilización de la función guardó una estrecha relación con este dato. Es importante señalar que la influencia favorable de los IECA se observó también en pacientes normotensos, mostrando de nuevo que la prevención de la progresión con estos fármacos es en gran medida independiente de su efecto hipotensor.

La difusión de estos estudios multicéntricos ha generado un cierto triunfalismo acerca de la posibilidad de evitar la progresión de las enfermedades renales hacia la uremia terminal. Hay que tener en cuenta que las patologías incluidas en los mismos fueron muy diversas y necesitamos más información acerca de la respuesta específica de entidades concretas. Por otra parte, probablemente lo que estamos consiguiendo ya en la práctica cotidiana es un enlentecimiento de la progresión de algunas entidades, sobre todo las que cursan con proteinuria, pero no una estabilización. Recientemente, Locatelli analizaba la influencia práctica de estas medidas terapéuticas¹²⁸, extrapolando los datos de los estudios multicéntricos más importantes: así, una dieta hipoproteica mantenida durante 9 años retrasaría el comienzo de la diálisis en 1 año; con los IECA, 11 años de tratamiento retrasarían en 4 la entrada en diálisis según el estudio AIPRI¹²⁷, mientras que según los datos del estudio REIN¹²⁵, 6 años de tratamiento equivaldrían a 3 años de retraso de la diálisis.

Con este panorama, no debemos olvidar aquellas medidas que potencian el efecto renoprotector de los IECA: es importante destacar que la adición de una dieta hipoproteica tiene un efecto antiproteinúrico sinérgico con los IECA¹²⁹. Por otra parte, en un estudio realizado recientemente en pacientes con nefropatías diabéticas y no-diabéticas y proteinuria > 1 g/24 h, observamos que la combinación de un IECA y un ARA reducía la proteinuria de forma significativamente mayor que estos medicamentos administrados por separado, sin que hubiera diferencias en la TA que justificaran la diferencia. Datos similares han sido recientemente publicados en pacientes con IgA¹³⁰. Por tanto, es posible que un bloqueo más completo y a distintos niveles del eje renina-angiotensina con los dos tipos de medicamentos (IECA + ARA) induzca una protección renal mayor. Otra medida terapéutica que en nuestra opinión está infrutilizada es la administración de dietas hipocalóricas a sujetos obesos con proteinuria. Hace años mostramos que en pacientes con proteinuria asociada a obesidad la administración de un

IECA causaba una drástica disminución de la proteinuria; en el mismo tipo de pacientes, una dieta hipocalórica con pérdida de peso fue seguida de una reducción de proteinuria similar a la obtenida con IECA¹³¹.

Resultados similares han sido publicados en diabéticos tipo II¹³². Por último, de las restantes medidas terapéuticas que han mostrado su efectividad en los modelos experimentales, pocas han sido ensayadas de forma organizada en la clínica. Los fármacos hipolipemiantes, de los que se esperaba un notable efecto nefroprotector a la luz de los datos experimentales, no han corroborado este hecho de forma convincente: en un estudio previo observamos que la administración de una estatina a pacientes con proteinuria importante (la mayoría de los enfermos tenían glomerulonefritis primarias) inducía una clara mejoría del perfil lipídico, con descensos de colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos y con una perfecta tolerancia. No obstante, la proteinuria del grupo tratado no mostró ninguna disminución tras 6 meses de tratamiento, sin diferencias con un grupo control no tratado¹³³. La mayoría de los estudios realizados han encontrado resultados similares, aunque es posible que con seguimientos más prolongados se pudiera observar un efecto favorable sobre la función renal.

Hipótesis de la relación entre un bajo peso en el nacimiento y el riesgo de padecer hipertensión, diabetes tipo II y fallo renal

En trabajos publicados hace bastantes años se había comprobado que el sometimiento de animales de laboratorio preñados a dietas de bajo contenido proteico iba seguido por el nacimiento de crías que tenían un peso inferior al normal y además un número de nefronas por riñón también inferior al habitual^{134,135}. Estudios posteriores demostraron, en el mismo modelo, que la restricción proteica durante el embarazo induce también un deficiente desarrollo del páncreas endocrino, con una disminución de los islotes de Langerhans¹³⁶. En base a estos estudios se ha postulado en los últimos años una teoría que, en cierta manera, supone una actualización y extensión del concepto básico de la teoría de la hiperfiltración: la disminución en el número de nefronas, no por ablaciones quirúrgicas o padecimientos renales adquiridos, sino por un desarrollo renal intraútero deficiente, condicionaría en la edad adulta un mayor riesgo de HTA, nefroangiosclerosis y fallo renal progresivo^{137,138}. Del mismo modo, el nacimiento con un páncreas endocrino pobremente desarrollado predispondría a la aparición de diabe-

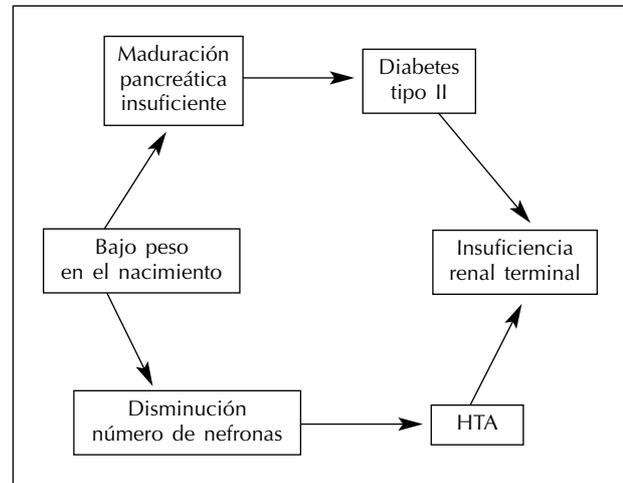


Fig. 7.—Teoría de la relación entre bajo peso en el nacimiento y propensión a diabetes, HTA e IRC.

tes mellitus del adulto^{139,140} (fig. 7). Diversos estudios epidemiológicos publicados en varios países¹⁴¹⁻¹⁴³ parecen confirmar la validez de esta hipótesis: analizando la situación en la edad adulta de los sujetos nacidos con un bajo peso se ha observado que la prevalencia de HTA y diabetes es significativamente mayor que la de la población con pesos normales al nacer. Estos estudios tienen en principio gran importancia, porque arrojarían luz sobre la enorme prevalencia actual de sujetos adultos con diabetes tipo II, HTA, nefroangiosclerosis e insuficiencia renal progresiva que constituyen la primera causa de entrada en diálisis en muchos países. Este tipo de patología se observa preferentemente en sujetos nacidos antes de la II Guerra Mundial, y en colectivos como los afro-americanos e indios de EEUU, o los aborígenes australianos. En todos ellos se puede sospechar una elevada prevalencia de defectuosa alimentación materna durante los embarazos. Años después, los cambios sociológicos experimentados (sedentarismo, obesidad, dietas inapropiadas) pueden desencadenar la descompensación de una reserva nefronal y pancreática congénitamente reducida, con la aparición de la patología citada.

PREGUNTAS

Dr. José Carlos Rodríguez Pérez (Hospital Nuestra Señora del Pino, Las Palmas de Gran Canaria).—¿Podría estar mediada genéticamente la hiperfiltración? En este sentido, ¿qué genes conocidos podrían intervenir y qué referencias existen en la literatura?

Dr. Praga.—El control genético de la hiperfiltración es un tema que está empezando a abordarse y la información es todavía preliminar. En un estudio reciente⁴⁵ se analizaron los genes cuya expresión aumentaba tras la ablación renal extensa (5/6 partes) de animales de experimentación. Cerca de 20 genes, algunos de ellos desconocidos, mostraban una clara regulación en sentido ascendente; los genes conocidos abarcaban genes que controlan funciones mitocondriales, aspectos del metabolismo de matriz extracelular, interacciones célula-matriz, señales intracelulares o metabolismo de los andrógenos. Este tipo de abordaje, cuando se perfeccionen las técnicas de análisis genético, va a ofrecer sin duda interesantes resultados. Desde luego, los genes que controlan la expresión de aquellos factores más directamente implicados en el desarrollo de hiperfiltración (angiotensina II, TGF- β , endotelina) deben ser objetivos prioritarios de estos estudios, pero la información disponible es escasa, en el sentido de identificar predisposiciones genéticas (polimorfismos) para la hiperfiltración. Uno de los polimorfismos más estudiados acerca de sus implicaciones en la progresión de la IRC es el de la delección (D) o inserción (I) en el gen del enzima de conversión de la angiotensina (ECA). El genotipo D/D parece asociarse a una mayor rapidez en la progresión de algunas nefropatías (IgA, nefropatía diabética...) aunque existen datos contradictorios¹⁴⁴. Respecto a su implicación en nefropatías por hiperfiltración, la información es muy escasa, pero se ha señalado que el genotipo D/D confiere un peor pronóstico en la nefropatía por reflujo¹⁴⁵.

Dr. José Luis Rodicio (Hospital Doce de Octubre, Madrid).—El papel de los IECA en el tratamiento de la hiperfiltración es claro, y los estudios experimentales apuntan hacia un efecto similar de los ARA. Quisiera conocer tu opinión acerca del posible papel de los calcioantagonistas en esta patología, tanto los dihidropiridínicos como los no-dihidropiridínicos. Como sabes, existen estudios acerca de un efecto nefroprotector y antiproteinúrico de los calcioantagonistas no-dihidropiridínicos, sobre todo en la nefropatía diabética. También quisiera conocer tu opinión acerca de la asociación de un IECA y un calcioantagonista para el tratamiento de este tipo de nefropatías.

Dr. Praga.—Efectivamente, se ha descrito que los calcioantagonistas no dihidropiridínicos, del tipo del diltiazem y verapamil poseen un efecto antiproteinúrico específico, a diferencia de los dihidropiridínicos (nifedipino, etc.). No obstante, casi toda la información acerca de este efecto favorable procede del mismo grupo^{146, 147} y centrada sobre todo en diabéticos tipo II con hipertensión severa. Es preciso tener en cuenta que la mejoría de la hipertensión

arterial en un paciente proteinúrico causa un descenso inespecífico de la proteinuria, pero los únicos medicamentos que hasta el momento actual han demostrado poseer una acción antiproteinúrica independiente de la TA son los IECA y los ARA¹²². Por otra parte, existe un estudio comparando específicamente el efecto antiproteinúrico de un IECA (trandolapril) con verapamil y con la asociación de ambos en nefropatías no diabéticas¹⁴⁸: el descenso de proteinuria fue significativamente mayor con el IECA (51%) que con el verapamil (12%) y el de éste pareció depender totalmente de la reducción de TA. La combinación de IECA más verapamil no incrementó el efecto antiproteinúrico del primero. Por tanto, creo que hace falta más información sobre el papel de estos calcioantagonistas, solos o en combinación con IECA/ARA en la nefropatía por hiperfiltración.

Dra. M.^a Dolores Jarillo (Hospital de Guadalajara).—¿Cree el ponente que los pacientes con HTA esencial sal-sensible obesos deben ser tratados en primer lugar con dieta hipocalórica antes de iniciar IECA o ARA II, o más bien sería preferible iniciar estas drogas para controlar la hiperfiltración y prevenir la aparición de proteinuria severa?

Dr. Praga.—Creo que la prevención y tratamiento de la obesidad en este tipo de pacientes es siempre importante, dadas las implicaciones que tiene en la aparición de complicaciones cardiovasculares y en un mejor control de la HTA. Respecto a la indicación específica de un IECA o un ARA en pacientes con riesgo de desarrollar nefropatía por hiperfiltración pero que aún no tienen proteinuria, no existen estudios que hayan abordado la potencialidad preventiva de estos fármacos en comparación con otros hipotensores. Probablemente lo fundamental sea un control estricto de TA, con el tipo de fármacos que mejor se adapten al perfil general (no sólo nefrológico) del enfermo.

Dr. José María Alcázar (Hospital Doce de Octubre, Madrid).—Me gustaría que comentaras el papel de la isquemia renal en la nefropatía de la hiperfiltración; se ha especulado durante muchos años y existen datos en la literatura acerca del papel protector de la estenosis de arteria renal en la progresión del daño renal. Sin embargo, los hallazgos de lesiones de hialinosis focal en los riñones con nefropatía isquémica irían en contra de esta hipótesis, ¿cuál es tu opinión al respecto?

Dr. Praga.—Es cierto que en la literatura existen algunos casos muy espectaculares de protección de parénquima por estenosis de la arteria renal: casos de nefropatía diabética unilateral, por presentar el riñón contralateral una estenosis arterial, o trasplantes de riñón con doble arteria, una de las cuales pre-

sentaba estenosis: el parénquima irrigado por ésta quedaba libre de las lesiones de rechazo crónico. Por encajar perfectamente con los postulados hemodinámicos de la hiperfiltración, estos casos tuvieron una amplia difusión. Incluso se publicaron casos de retinopatía diabética unilateral, al estar protegido el otro lado por una estenosis carotídea. No obstante, como dices, estos casos parecen ser más bien excepciones, puesto que la mayoría de riñones con nefropatía isquémica muestran lesiones importantes de glomeruloesclerosis focal. Incluso en trabajos recientes se ha hecho especial hincapié en la frecuente relación entre enfermedad renovascular y glomeruloesclerosis segmentaria y focal en pacientes ancianos¹⁴⁹. Hay que tener en cuenta que la isquemia renal estimula la síntesis de diversos factores (angiotensina II, endotelina, TGF- β) claves en la formación de esclerosis, sobrepasando probablemente, en la mayoría de los casos, la protección hemodinámica ofrecida por las estenosis arteriales.

Dra. Ana Vigil (Hospital Severo Ochoa, Leganes).—En pacientes con enfermedades sistémicas (LES, Wegener...) que han sido tratados con inmunosupresores (como el 2º caso) y que tardíamente presentan proteinuria y deterioro de función renal sin otros datos de afectación sistémica: ¿crees aconsejable la realización de una 2ª biopsia renal para valorar nuevo tratamiento inmunosupresor o bien, en ausencia de hipoalbuminemia, podemos asumir que se trata de una glomeruloesclerosis por hiperfiltración e iniciar tratamiento con un IECA o ARA?

Dr. Praga.—En mi experiencia, este tipo de evolución hacia procesos de hiperfiltración varios años después del insulto renal, no es infrecuente en las enfermedades sistémicas con afectación renal grave. La ausencia de repercusión de una proteinuria nefrótica, efectivamente, hablaría a favor de un proceso de hiperfiltración, pero es fundamental el analizar si existen o no datos clínicos de actividad del proceso de base. Además, la determinación de marcadores serológicos (ANA, anti-DNA, ANCA) ayuda a matizar la situación. Si no hay sospecha clínica o serológica de reactivación de la enfermedad sistémica creo que se puede evitar la rebiopsia y probar tratamiento con un IECA o ARA.

Dr. Joaquín Ortuño (Hospital Ramón y Cajal, Madrid).—Entre los mensajes de tu presentación está la separación clínica entre glomeruloesclerosis primarias y secundarias en relación con la repercusión de la proteinuria nefrótica. En relación con este tema, me gustaría hacerte dos preguntas: ¿existe alguna comparación entre la ingesta proteica de los grupos? Y en segundo lugar ¿existe alguna diferencia en el «turnover» de albúmina que pueda explicar la diferente repercusión? Además, me gustaría que me hi-

cieras una síntesis de la relación entre el efecto anti-proteinúrico y el efecto nefroprotector; ¿en qué medida la proteinuria *per se* puede considerarse como una variable independiente de daño renal y no como un simple marcador?

Dr. Praga.—En relación con la ingesta proteica no pudimos analizar detalladamente este dato por tratarse de un estudio retrospectivo⁹². No obstante, todos los pacientes habían sido sometidos al mismo tipo de dieta, normoproteica cuando la función renal era normal y con una moderada restricción (40-60 g/día) cuando la creatinina sérica era superior a 2,5-3 mg/dl, independientemente de que tuvieran o no repercusión bioquímica de su proteinuria nefrótica. Por tanto, no creo que la diferente repercusión de la proteinuria esté influida, al menos de manera decisiva, por la ingesta proteica. En cuanto al «turnover» de albúmina, no existen estudios que hayan investigado directamente su influencia en esta ausencia/presencia de repercusión bioquímica, pero se sabe desde hace años¹⁵⁰ que un porcentaje elevado de las proteínas filtradas en el glomérulo en condiciones patológicas son reabsorbidas y degradadas en el túbulo proximal. En este sentido, creo que son muy interesantes los datos que obtuvimos en otro trabajo⁹¹ acerca de enzimas indicadoras de daño tubular en el síndrome nefrótico: la excreción fraccional de N-acetil- β -glucosaminidasa (NAG) y la de β 2-microglobulina eran mucho más altas en aquellos pacientes con hipoalbuminemia secundaria a proteinuria nefrótica que en otros con normalidad de albúmina pese a proteinurias de similar rango nefrótico. En base a estos datos elaboramos una hipótesis tratando de explicar la diferente repercusión de unos pacientes a otros: las nefronas hiperfiltradoras podrían tener un diferente manejo tubular de las proteínas que le llegan, con una reabsorción-degradación muy escasa. Por el contrario, en los síndromes nefróticos convencionales (lesiones mínimas, membranosas, etc.) esta degradación podría ser muy importante y la elevada excreción de enzimas tubulares sería un reflejo de este hecho. De ser cierta esta hipótesis, la pérdida de proteínas (filtración glomerular) sería mucho más intensa en los síndromes nefróticos convencionales, con la consiguiente hipo-proteinemia-hipoalbuminemia. No obstante, la elevada reabsorción tubular enmascararía esta diferencia con los cuadros de hiperfiltración, haciendo que la excreción urinaria final de proteínas fuera similar en ambos grupos. Evidentemente, harían falta estudios muy complejos con albúmina marcada para validar estas hipótesis y, de ser ciertas, investigar los mecanismos del diferente comportamiento de los riñones hiperfiltradores. A nivel experimental tampoco se ha estudiado este tema de la repercusión bioquí-

mica, pero desde un punto de vista clínico continúa siendo provocativo el observar pacientes con proteinuria de 20-25 g/día que no desarrollan hipoalbuminemia ni edema (como es el caso en los reflujo, glomeruloesclerosis asociada a obesidad...) mientras que en una membranosa podemos encontrar al paciente en anasarca con proteinurias de 6-8 g/día. Respecto al tema de la proteinuria y daño renal, creo que en los últimos años se han ido conociendo cada vez más datos acerca de los mecanismos de daño tubular directo inducido por la proteinuria, como comentaba en la discusión⁶⁰⁻⁶⁴. Por otra parte, tanto en modelos experimentales como en la clínica, la reducción de la proteinuria va siempre asociada a un efecto beneficioso sobre la función renal y sobre la preservación de una morfología normal del parénquima. Algunos modelos experimentales son particularmente ilustrativos de estos hechos, como el de la proteinuria por sobrecarga⁶⁰ en el que se induce proteinuria sin alterar de manera importante la morfología glomerular; en éste y en otros modelos se han delineado cada vez con mayor profundidad la conexión entre proteinuria y lesión directa túbulo-intersticial.

Dr. Luis Hernando (Fundación Jiménez Díaz, Madrid).—Mi pregunta incide en la aparente paradoja de la ausencia de hipoalbuminemia y trastornos lipídicos en los enfermos con proteinuria masiva por masa renal reducida, ¿puede tener algo que ver en ello una distinta respuesta hepática?

Dr. Praga.—Efectivamente, está demostrado que en los síndromes nefróticos el hígado aumenta la síntesis de muy diversas proteínas para compensar su pérdida urinaria. Esta compensación hepática es en gran parte la responsable de la característica hiperlipidemia de los pacientes nefróticos¹⁵⁰⁻¹⁵². Pero es precisamente la hipoalbuminemia del síndrome nefrótico, con la consiguiente disminución de la presión oncótica, la que constituye el más potente estímulo de la síntesis proteica por el hígado en estas situaciones^{151,152}. Teniendo en cuenta que los pacientes con procesos de hiperfiltración no desarrollan hipoalbuminemia, como he mostrado previamente, la compensación hepática no debería, al menos teóricamente, explicar la paradoja que comentas. Hay que recalcar que en otras situaciones de pérdida proteica continuada, como la diálisis peritoneal, tampoco se produce hipoalbuminemia¹⁵³. Como decía antes, los pocos datos de que disponemos apuntarían hacia una diferente reabsorción-degradación de las proteínas en el túbulo proximal, que sería menor en los procesos de hiperfiltración que en las glomerulonefritis clásicas^{91,150}. No obstante, otro aspecto que probablemente sea importante es la lentitud en la instauración de la protei-

nuria masiva en los primeros, a lo largo de muchos años, en contraste con la rapidez de la mayoría de glomerulonefritis con síndrome nefrótico. Esta lentitud, característica de todos los procesos de hiperfiltración, puede hacer que la síntesis hepática vaya progresivamente adaptándose a la pérdida proteica y logrando compensarla. De todos modos, la forma clínicamente silente de los síndromes de hiperfiltración no es generalmente buena para el enfermo: las lesiones mínimas, membranosas, etc., acuden al nefrólogo en pocas semanas, por el edema. Por el contrario, los pacientes con hiperfiltración no infrecuentemente se presentan con insuficiencia renal avanzada, no percibida antes por la falta de repercusión clínica (edema).

Dr. Rafael Marín (Hospital Nuestra Señora de Covadonga, Oviedo).—Me ha interesado particularmente el tema de la obesidad y su relación con proteinuria y glomeruloesclerosis: dentro de la obesidad, ¿existe algún factor, como puede ser la relación obesidad global/obesidad central, los niveles elevados de colesterol total, triglicéridos o insulina o los disminuidos de HDL-colesterol, que se asocien con el riesgo de presentar nefropatía?

Dr. Praga.—Como bien dices, hay una serie de trastornos metabólicos en la obesidad que podrían incidir en las complicaciones renales, pero hay una sorprendente pobreza de estudios clínicos sobre el tema. A nivel experimental, me parecen muy interesantes los trabajos sobre la leptina, que comenté antes⁹⁰. El modelo que más se parece al de los enfermos obesos con nefropatía es el de las ratas Zucker con obesidad espontánea y en ellas los lípidos, y en particular los triglicéridos, parecen jugar un papel importante^{49-53,102}. No obstante, como comenté antes, estamos todavía a la espera de trabajos que demuestren un papel renoprotector específico de los tratamientos hipolipemiantes, porque la evidencia hasta ahora es más bien decepcionante. El tema de la obesidad, además, probablemente tenga importancia en enfermedades renales diferentes a la hiperfiltración: en pacientes obesos con IgA, LES y algunas otras entidades he observado que la reducción de peso o el tratamiento con IECA inducía una clara disminución de la proteinuria, como ocurría en nuestros enfermos con proteinuria secundaria a obesidad¹³¹. Creo que es un tema muy importante para estudiar prospectivamente, dada la epidemia de obesidad que estamos padeciendo en las sociedades desarrolladas. Por otra parte, la obesidad debe jugar un papel fundamental en la hipótesis del bajo peso en el nacimiento que comenté antes. Es impresionante observar la prevalencia de obesidad en colectivos como los aborígenes australianos o los indios de Norteamérica, en los que el riesgo de de-

sarrollar diabetes y fallo renal terminal es muy elevado. El paso de una vida rural con baja ingesta calórica a una vida sedentaria con obesidad, en personas con baja reserva pancreática y renal muy probablemente colabore en la aparición de estas patologías.

Dr. José Carlos Rodríguez Pérez (Hospital Nuestra Señora del Pino, Las Palmas).—Has presentado evidencia de hiperfiltración inducida por reducción de masa renal, por obesidad y por diabetes mellitus. ¿En qué proporción crees que participan los componentes hemodinámicos, metabólico-inmunológicos y de predisposición genética en los síndromes de hiperfiltración?

Dr. Praga.—En la clínica humana es muy difícil discernir, con los métodos de que disponemos hoy, la distinta participación de estos componentes. Basándome en la experiencia clínica, me llama la atención la frecuencia con que coexisten factores predisponentes, por ejemplo pacientes con obesidad asociada a reducción de masa renal o a diabetes mellitus. Es probable que dicha coexistencia tenga un efecto sinérgico en la aparición de lesiones de hiperfiltración, como mostré antes. También pienso que este sinergismo no está suficientemente investigado: en la Reunión del Club de Nefropatología de 1999 presentamos dos pacientes con diabetes mellitus tipo II, obesidad (como la que presentan la mayoría de estos diabéticos) y proteinuria franca. En un principio, fueron diagnosticados, lógicamente, de nefropatía diabética. Sin embargo, ambos habían sido biopsiados en otro centro muchos años antes, por proteinuria: ya mostraban obesidad pero no diabetes y en la biopsia se demostró una glomeruloesclerosis segmentaria y focal. Creo que pacientes de este tipo, que ilustran la coexistencia de ambos mecanismos (obesidad + diabetes) no son raros.

Dr. Juan Villaro (Hospital General de Valencia).—¿Hasta qué punto compensa indicar una dieta hipoproteica estricta teniendo en cuenta la dificultad en el cumplimiento de la misma y el riesgo implícito de desnutrición en un paciente con IRC?

Dr. Praga.—Creo que es una pregunta que estamos haciéndonos todos, sobre todo tras los pobres resultados, en este tema, del estudio MDRD^{118,120}. Sin embargo, no hay que olvidar que la gran mayoría de estudios demuestran una influencia favorable de estas dietas sobre la progresión de la IRC¹¹⁹. Mi actitud personal ante pacientes con IRC es prescribir una dieta hipoproteica de 0,6-0,8 g/kg/día, es decir, menos estricta de lo recomendado hace años por algunos autores (menos de 0,5 g/kg/día). Con ello parece que el riesgo de desnutrición proteica es remoto, aunque hay que vigilar siempre este aspecto. En cuanto al seguimiento de la dieta hipoprotei-

ca, es cierto que pocos pacientes las cumplen de forma sostenida¹¹⁷, pero si la restricción es menos rigurosa el seguimiento es mejor en mi experiencia.

Dra. Carmen Gómez Roldán (Hospital General de Albacete).—¿El efecto de la dieta hipoproteica como potenciador del papel de los IECA en el retraso de la insuficiencia renal compensaría el riesgo de malnutrición en la fase predialítica?

Dr. Praga.—Este es un aspecto importante en relación con la pregunta anterior. Dada la potencia que han mostrado los IECA para enlentecer la progresión de la IRC, el efecto antiproteinúrico sinérgico de la restricción proteica aumentaría la indicación de esta última. Pienso que este es un planteamiento adecuado, pero no hay que olvidar que dicho efecto sinérgico se ha demostrado con dietas hipoproteicas muy estrictas, de 0,3 g/kg/día¹²⁹. Sería muy interesante comprobar si el efecto aditivo se mantiene con dietas menos estrictas, de más de 0,6 g/kg/día.

Dr. Alfonso Otero (Hospital de Orense).—En la progresión hacia la IR terminal, independientemente de la lesión glomerular, parece evidente el papel que juega la lesión intersticial, lesión cuya morfología no parece debida a isquemia. En su opinión, ¿qué papel desempeña la relación proliferación/apoptosis? En segundo lugar, ¿pueden los polimorfismos del gen ECA y AT1-AT2 predecir la respuesta a los IECA y/o ARA?

Dr. Praga.—Como resalté en la discusión, el daño intersticial juega un papel clave en la progresión del daño renal en todos los modelos experimentales ensayados y también en el de la hiperfiltración. En relación con la primera pregunta, hay varias vías de agresión túbulo-intersticial en este modelo, pero el papel de la relación proliferación/apoptosis probablemente dependa sobre todo de la influencia de diversos factores de crecimiento y de la proteinuria. Como comenté anteriormente, los mecanismos íntimos del ciclo celular se conocen cada vez con mayor precisión y sabemos que la progresión de una célula desde las fases de reposo a las de proliferación pasa por diversos estadios controlados por un complejo equilibrio de quinasas ciclin-dependientes (CDK) y de inhibidores específicos^{46,47}. Sabemos que la estimulación selectiva de algunos de estos inhibidores (p27, p21) puede detener el ciclo en la fase G1, conduciendo a la hipertrofia celular, el papel de la angiotensina II y del TGF- β en estos procesos está siendo aclarado y tiene una gran trascendencia en los procesos de hiperfiltración y en la nefropatía diabética^{107,108}. Pero si los inhibidores de las ciclin-quinásas estimulados son otros (por ejemplo, p53) la detención del ciclo en las fases tardías de G1 conducirá a la apoptosis. Sin duda, la dilucidación de estos mecanismos de hipertrofia/proliferación/apoptosis y de los agentes que los modifican en situa-

ciones patológicas va a traer interesantes posibilidades terapéuticas. Por otra parte, en las situaciones de proteinuria, del tipo que sea, pasan al túbulo diversos factores de crecimiento (IGF-I, TGF- β , HGF...) que actúan a través de receptores apicales específicos¹⁵⁴. La presencia de estos factores tiene gran importancia en la inducción de fibrosis, producción de matriz extracelular y estímulo de muy diversas citoquinas⁶⁰⁻⁶³ pero además puede influir directamente sobre los mecanismos de hipertrofia/apoptosis de las células tubulares.

En cuanto a la segunda pregunta, existe información preliminar de que los distintos polimorfismos del gen de la ECA pueden condicionar la respuesta al tratamiento con IECA, pero los datos son contradictorios: algunos autores han encontrado una mayor respuesta antiproteinúrica en los pacientes con IgA, proteinuria y genotipo DD¹⁵⁵, lo cual resulta sorprendente dado que la mayoría de estudios muestra un peor pronóstico en los casos con este genotipo¹⁴⁴. Otros estudios, por el contrario, muestran una mejor respuesta al tratamiento en los genotipos II^{156,157}. Creo que, al igual que ocurre con los estudios sobre la influencia de estos genotipos en la progresión de la IRC, la disparidad de datos obliga a estudios más amplios.

Dr. Julio Pascual (Hospital Ramón y Cajal, Madrid).—En los estudios experimentales iniciales de corrección de la anemia con eritropoyetina en ratas con ablación renal se observó una aceleración en la progresión de la insuficiencia renal. Posteriormente este hecho no parece haberse confirmado en la clínica humana, ¿cuál es tu opinión al respecto?

Dr. Praga.—Es cierto que diversos estudios experimentales han mostrado que la anemia podría tener un efecto favorable en la progresión del daño renal, puesto que el descenso en el número de hematíes causa una disminución de resistencias arteriolas renales y una disminución de la PCG. La corrección de la anemia en estos modelos experimentales fue seguida de hipertensión arterial sistémica y de un aumento de las lesiones glomerulares. Los cambios reológicos inducidos por un aumento de la viscosidad sanguínea podrían jugar también un papel patológico.

Los estudios comentados causaron gran preocupación, dado que hoy en día el empleo de eritropoyetina es habitual en pacientes con IRC en fase de prediálisis, con una notable mejoría clínica. Sin embargo, los estudios clínicos practicados no han confirmado los hallazgos experimentales; por ejemplo, en un estudio prospectivo de 10 meses de duración, los enfermos tratados con eritropoyetina no mostraron un ritmo de progresión de la IRC diferente al del grupo no tratado, a pesar de que en los pri-

meros se observó un claro incremento del hematocrito¹⁵⁸. No están claras las causas de esta discrepancia con los modelos experimentales, pero hay que tener en cuenta que en estos últimos las repercusiones de la anemia y de su corrección sobre los niveles de tensión arterial sistémica son mucho más acentuados que en el ser humano.

Dr. Josep María Campistol (Hospital Clínic, Barcelona).—El tabaco aumenta la síntesis de TGF- β . ¿Existen datos en la literatura sobre el papel del tabaco en el desarrollo de síndrome de hiperfiltración? En segundo lugar, ¿existen realmente diferencias en el efecto preventivo de la hiperfiltración entre IECAs y ARAs?

Dr. Praga.—No conozco trabajos sobre influencia del tabaco en los cuadros específicos de hiperfiltración, pero sí sobre la relación tabaco-progresión de la IRC. Se ha señalado que los diabéticos fumadores tienen un riesgo claramente mayor de desarrollar microalbuminuria y proteinuria¹⁵⁹. También se ha sugerido que el tabaco acelera la progresión del daño renal en la poliquistosis renal del adulto y en la nefropatía IgA¹⁶⁰. Es interesante que en este último estudio los fumadores que tomaban una IECA parecían estar protegidos de los efectos perniciosos de la nicotina sobre la progresión del fallo renal. Además de la influencia sobre TGF- β , existirían otras diversas influencias dañinas del tabaco sobre la función renal, a través de daño endotelial, alteraciones en la fibrinólisis, cambios hemodinámicos, generación de radicales libres de oxígeno, etc.¹⁶⁰. Creo que este es un tema muy importante que no ha sido investigado con la intensidad que merece.

Respecto a la segunda pregunta, creo que los ARA están reproduciendo, tanto a nivel experimental como clínico, los efectos antiproteinúricos y renoprotectores de los IECA¹⁶¹⁻¹⁶³; es decir, el bloqueo del eje renina-angiotensina II, independientemente del nivel a que se efectúe, constituye una de las armas terapéuticas más potentes de las que disponemos para enlentecer la progresión del fallo renal. No hay que olvidar que también comparten, lógicamente, los efectos secundarios que más afectan a los nefrólogos (insuficiencia renal aguda en trastornos vasculares preglomerulares, hiperpotasemia...). Dado que la introducción de los ARA es mucho más reciente, aún no disponemos de ensayos terapéuticos amplios en nefropatías diabéticas o no-diabéticas, pero hay ya algunos en marcha. De todos modos, existen algunos aspectos muy interesantes pendientes de dilucidar: como comenté en la discusión, el uso combinado de ambos tipos de fármacos puede tener un efecto nefroprotector sinérgico, según lo apuntado de manera preliminar en algún estudio¹³⁰.

Dr. José María Morales (Hospital Doce de Octubre, Madrid).—¿Qué papel pueden jugar los IECA/ARA en la prevención de la nefropatía crónica del injerto?

Dr. Praga.—Como bien sabes, existen algunos trabajos que muestran un efecto antiproteinúrico y nefroprotector de los IECA en trasplantados con HTA y proteinuria¹⁶⁴. No obstante, llama la atención la escasez de datos en este campo, porque, como vimos antes, los mecanismos de hiperfiltración por masa renal disminuida, obesidad, etc., parecen jugar un papel importante en la nefropatía crónica del injerto⁹³⁻⁹⁸.

Además, datos recientes muestran que el tratamiento con ARA disminuye los niveles plasmáticos de TGF- β en pacientes con rechazo crónico, lo que es un dato muy interesante¹⁶⁵. Creo que son necesarios trabajos prospectivos para evaluar el potencial terapéutico de estos fármacos. Es posible que la dificultad de separar el componente inmunológico del rechazo de los factores no inmunológicos haya constituido un freno para la realización de estos estudios, pero con un número importante de casos se podría obviar este problema. Por otra parte, es posible que el temor a un deterioro funcional inducido por IECA/ARA (pacientes con riñón único, con tratamiento como la ciclosporina o FK-506 con efectos hemodinámicos...) haya limitado el uso de los mismos en el trasplante renal. No olvidemos que los primeros casos de fracaso renal agudo por IECA se describieron en trasplantados renales con estenosis de la arteria renal¹⁶⁶. Pienso que, con la debidas precauciones (vigilancia inicial estricta de la función renal y del potasio) el uso de IECA/ARA no sólo no está contraindicado en el trasplante renal, sino que puede aportar influencias beneficiosas pendientes de investigar.

Dr. Eduardo Hernández (Hospital Doce de Octubre, Madrid).—¿Qué papel terapéutico pueden tener los antiinflamatorios no esteroideos en el tratamiento de la proteinuria?

Dr. Praga.—Si asumimos la idea de que la proteinuria es nefrotóxica por sí misma, como hemos comentado, cualquier medida terapéutica que causara reducción de la misma tendría efectos favorables. Desde hace años se conoce que los AINEs poseen capacidad antiproteinúrica, tanto experimentalmente¹⁶⁷ como en la clínica^{168,169}. La inhibición en la síntesis de tromboxano explicaría en parte esta propiedad, que no se acompaña de disminuciones del filtrado glomerular¹⁶⁷. Incluso algunos autores han sugerido que deberían usarse más en pacientes con nefropatías proteinúricas dado que también parecen potenciar el efecto de los IECA¹⁶⁹. No obstante, los diversos efectos indeseables de los AINEs

administrados crónicamente, tanto renales como extrarrenales, obligan a valorar con cautela esta proposición. La situación podría cambiar cuando dispongamos de AINEs con capacidad de inhibir selectivamente la isoforma inducible de la ciclooxigenasa (COX-2): experimentalmente se ha probado su eficacia, con menos efectos secundarios, y con potente respuesta antiproteinúrica en modelos de glomerulonefritis por inmunocomplejos¹⁷⁰.

Dr. Alberto Martínez Castela (Hospital de Bellvitge, Hospitalet, Barcelona).—Existen ya algunas evidencias de que los ARA pueden ser tan eficaces como los IECA en el control de la progresión de la nefropatía diabética tipo II. ¿Cuál sería el momento de iniciar dicho tratamiento en la diabetes tipo II; ¿sería más protectora una asociación IECA + ARA?

Dr. Praga.—Estoy de acuerdo con la nefroprotección de los IECA y ARA en la diabetes tipo II, pero aún no disponemos de grandes estudios controlados como el de Lewis y cols. en la tipo I¹²⁶. Dada la mayor heterogeneidad de lesiones que se observan en estos pacientes puede ser que la respuesta al bloqueo de la angiotensina II sea menos homogénea que en la tipo I y existe alguna evidencia en este sentido. En cualquier caso, estamos esperando los resultados de estudios prospectivos y multicéntricos con estos fármacos. Necesitamos información también sobre el asunto de la combinación IECA + ARA, sobre la que no hay publicaciones en diabéticos, que yo sepa. De todas maneras, creo que hay que ser cuidadoso con el empleo de estos fármacos en los diabéticos tipo II y no emplearlos de manera mecánica: hay que considerar que muchos de ellos comienzan el seguimiento con grados avanzados de insuficiencia renal, cuando la posible utilidad nefroprotectora de tales medicaciones es menor. Otro aspecto que me parece preocupante es el de la hiperpotasemia: he visto varios casos de hiperpotasemia tóxica por empleo combinado de IECA o ARA con diuréticos ahorradores de potasio en sujetos diabéticos (muchos de ellos con hipoaldosteronismo hiporeninémico y la consiguiente tendencia a hipercalemia) con insuficiencia renal. Por tanto, aunque creo que los IECA/ARA están indicados en diabéticos tipo II con proteinuria franca o incipiente, el manejo debe ser más cauteloso que en otras condiciones clínicas.

Dr. Fernando de Álvaro (Hospital La Paz, Madrid).—En la diabetes tipo I los IECA disminuyen más que otros hipotensores la proteinuria y enlentecen más la progresión de la nefropatía. Sin embargo, en el estudio UKPDS, de reciente aparición¹⁷¹ se observó que en diabéticos tipo II la reducción de TA ejerce claros efectos favorables sobre la progresión de la nefropatía, pero sin demostrarse diferencias

entre captopril y atenolol. ¿Cuál es tu interpretación de la falta de respuesta selectiva a los IECA en la diabetes tipo II y cuál crees que es el significado de la microalbuminuria en estos enfermos?

Dr. Praga.—Como comentaba antes, creo que en cierta medida se han extrapolado mecánicamente los datos de la diabetes tipo I, en la que existe información abundante sobre evolución y tratamiento, a la diabetes II y esto es criticable. Existen al menos datos parciales que sugieren que la respuesta a los IECA no es tan evidente como en la tipo I y el estudio que comentas va en esa línea. No obstante, están en marcha al menos dos grandes estudios multicéntricos para evaluar el efecto de los ARA en diabéticos tipo II con nefropatía y hay que esperar sus resultados. Lo mismo se podría decir sobre la microalbuminuria: mientras que en la tipo I la aparición de microalbuminuria constituye un dato bien analizado y se sabe que representa un estadio específico en la progresión de la nefropatía, en la tipo II no disponemos de información similar. Al contrario, en no pocos pacientes diabéticos tipo II, la microalbuminuria aparece antes de que se detecte la diabetes y está en relación con otros factores como hipertensión, edad, obesidad, tabaquismo, etc.¹⁷².

BIBLIOGRAFÍA

- Chanutin A, Ferris E: Experimental renal insufficiency produced by partial nephrectomy. *Arch Intern Med* 49: 767-787, 1932.
- Shimamura T, Morrison AB: A progressive glomerulosclerosis occurring in partial five-sixths nephrectomy. *Am J Pathol* 79: 95-101, 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* 241: F85-F93, 1981.
- Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM: Compensatory renal hemodynamic injury: a final common pathway of residual nephron destruction. *Am J Kidney Dis* 1: 310-314, 1982.
- Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH: Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 307: 652-659, 1982.
- Brenner BM: Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int* 23: 647-655, 1983.
- Nath KA, Kren SM, Hostetter TH: Dietary protein restriction in established renal injury in the rat. Selective role of glomerular capillary pressure in progressive glomerular dysfunction. *J Clin Invest* 78: 1199-1205, 1986.
- Purkerson ML, Hoffsten PE, Klahr S: Pathogenesis of the glomerulopathy associated with renal infarction in rats. *Kidney Int* 9: 407-417, 1976.
- Klahr S, Buerkert J, Purkerson ML: The role of dietary factors in the progression of chronic renal disease. *Kidney Int* 24: 579-587, 1983.
- Brenner BM: Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am J Physiol* 249: F324-F337, 1985.
- DiBona GF, Ríos LL: Mechanism of exaggerated diuresis in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* 234: F409-F416, 1978.
- Azar S, Johnson MA, Hertel B, Tobian L: Single-nephron pressure, flows and resistance in hypertensive kidneys with nephrosclerosis. *Kidney Int* 27: 739-750, 1985.
- Kenner CH, Evan AP, Blongrem P, Aronoff GR, Luft FC: Effect of protein intake on renal function and structure in partially nephrectomized rats. *Kidney Int* 27: 739-750, 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.
- Glick RL, Joyner WL, Gilmore JP: Reactivity of glomerular afferent and efferent arterioles in hypertension. *Kidney Int* 15: 109-115, 1979.
- Anderson S, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM: Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 76: 612-619, 1985.
- Anderson S, Rennke HG, 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.
- Michel JB, Dussaule JC, Choudat L: Effects of antihypertensive treatment in one-clip, two kidney hypertension in rats. *Kidney Int* 29: 1011-1020, 1986.
- Meyer TW, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM: Reversing glomerular hypertension stabilizes established glomerular injury. *Kidney Int* 31: 752-759, 1987.
- Keane WF, Anderson S, Aurell M, De Zeeuw D, Narins RG, Povar G: Angiotensin converting enzyme inhibitors and progressive renal insufficiency. *Ann Intern Med* 111: 503-516, 1989.
- Bosch JP, Lauer A, Glabman S: Short-term protein loading in the assessment of patients with renal disease. *Am J Med* 77: 873-879, 1984.
- Rodríguez-Iturbe B: The renal response to an acute protein load in man: clinical perspective. *Nephrol Dial Transplant* 5: 1-9, 1990.
- Amiel C, Blanchet F, Friedlander G, Nitenberg A: Renal functional reserve. *Nephrol Dial Transplant* 5: 763-770, 1990.
- Ruilope L, Rodicio JL, Robles R, Sancho J, Miranda B, Granger J, Romero C: Influence of a low-sodium diet on the renal response to aminoacid infusion in humans. *Kidney Int* 31: 992-999, 1987.
- Seney FD, Persson AEG, Wright FS: Modification of tubuloglomerular feedback signal by dietary protein. *Am J Physiol* 252: F83-F90, 1987.
- Rodríguez-Iturbe B, Herrera J, García R: Response to acute protein load in kidney donors and in apparently normal post-acute glomerulonephritis patients: evidence for glomerular hyperfiltration. *Lancet* 2: 461-464, 1985.
- Amore A, Coppo R, Roccatello D, Martina G, Rollino C, Novelli F, Amprimo MC, Cavalli G, Piccoli G: Single kidney function: effect of acute protein load and water loading on microalbuminuria. *Am J Med* 84: 711-718, 1988.
- Zuccala A, Gaggi R, Zucchelli A, Zucchelli P: Renal functional reserve in patients with a reduced number of functioning glomeruli. *Clin Nephrol* 32: 229-234, 1989.
- Fogo A, Yoshida Y, Glick AD, Homma H, Ichikawa I: Serial micropuncture analysis of glomerular function in two rat models of glomerular sclerosis. *J Clin Invest* 82: 322-330, 1988.
- Yoshida Y, Kawamura T, Ikoma M, Fogo A, Ichikawa I: Effects of antihypertensive drugs on glomerular morphology. *Kidney Int* 36: 626-635, 1989.

31. Yoshida Y, Fogo A, Ichikawa I: Glomerular hemodynamic changes vs. Hypertrophy in experimental glomerular sclerosis. *Kidney Int* 35: 654-660, 1989.
32. Ikoma M, Kawamura T, Kakinuma Y, Fogo A, Ichikawa I: Cause of variable therapeutic efficiency of angiotensin converting enzyme inhibitor on glomerular lesions. *Kidney Int* 40: 195-202, 1991.
33. Marinides GN, Groggel GC, Cohen AH, Border WA: Enalapril and low protein reverse chronic puromycin aminonucleoside nephropathy. *Kidney Int* 37: 749-757, 1990.
34. Ruiz-Ortega M, González S, Serón D, Comdom E, Bustos C, Largo L, González E, Ortiz A, Egido J: ACE inhibition reduces proteinuria, glomerular lesions and extracellular matrix production in a normotensive rat model of immune complex nephritis. *Kidney Int* 48: 1778-1791, 1995.
35. Daniels BS, Hostetter TH: Adverse effects of growth in the glomerular microcirculation. *Am J Physiol* 258: F1409-1416, 1990.
36. Gansevoort RT, De Zeeuw D, De Jong PE: Dissociation between the course of the hemodynamic and antiproteinuric effects of angiotensin I converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 44: 579-584, 1993.
37. Griffin SA, Brown WCB, MacPherson F, McGrath J, Wilson VG, Korsgaard N, Mulvany MJ, Lever AF: Angiotensin II causes vascular hypertrophy in part by a non-pressor mechanism. *Hypertension* 17: 626-635, 1991.
38. Egido J: Vasoactive hormones and renal sclerosis. *Kidney Int* 49: 578-597, 1996.
39. Orisio S, Benigni A, Bruzzi I, Corna D, Perico N, Zoja C, Benatti L, Remuzzi G: Renal endothelin gene expression is increased in remnant kidney and correlates with disease progression. *Kidney Int* 43: 354-358, 1993.
40. Benigni A, Zoja C, Corna D, Orisio S, Longaretti L, Bertani T, Remuzzi G: A specific endothelin subtype A receptor antagonist protects against injury in renal disease progression. *Kidney Int* 44: 440-444, 1993.
41. Border WA, Noble NA: TGF- β in kidney fibrosis: a target for gene therapy. *Kidney Int* 51: 1388-1396, 1997.
42. Okuda S, Languino LR, Ruoslati E, Border WA: Elevated expression of transforming-growth factor- β and proteoglycan production in experimental glomerulonephritis. *J Clin Invest* 86: 453-462, 1990.
43. Sharma K, Ziyadeh FN: Hyperglycemia and diabetic kidney disease. The case for transforming-growth factor- β as a key mediator. *Diabetes* 44: 1139-1146, 1995.
44. Shihab FS, Yamamoto T, Nast CC, Cohen AH, Noble NA, Gold LI, Border WA: Transforming-growth factor- β and matrix protein expression in acute and chronic rejection of human renal allografts. *J Am Soc Nephrol* 6: 2896-2898, 1995.
45. Zhang HZ, Wada J, Kanwar YS, Tsuchiyama Y, Hiragushi K, Hida K, Shikata K, Makino H: Screening for genes up-regulated in 5/6 nephrectomized mouse kidney. *Kidney Int* 56: 549-558, 1999.
46. Preisig P: A cell-cycle-dependent mechanism of renal tubule epithelial cell hypertrophy. *Kidney Int* 56: 1193-1198, 1999.
47. Shankland SJ: Cell cycle regulatory proteins in glomerular disease. *Kidney Int* 56: 1208-1215, 1999.
48. Megyesi J, Price PM, Tamayo E, Safirstein RL: The lack of a functional p21 gene ameliorates progression to chronic renal failure. *Proc Natl Acad Sci* 96: 10830-10835, 1999.
49. Keane WF, Kasiske BL, O'Donnell MP: The role of lipid abnormalities in renal and vascular injury. *Nefrología* 12 (Supl. 5): 42-48, 1992.
50. O'Donnell MP, Kasiske BL, Kim Y, Schmitz PG, Keane WF: Lovastatin retards the progression of established glomerular disease in obese Zucker rats. *Am J Kidney Dis* 22: 83-89, 1993.
51. Robin BH, Tan LC: LDL stimulates mesangial fibronectin production and chemoattractant expression. *Kidney Int* 43: 218-225, 1993.
52. Guijarro C, Kim Y, Schoonover CM, Massy CA, O'Donnell MP, Kasiske BL, Keane WF, Kashtan CE: Lovastatin inhibits lipopolysaccharide-induced NF- κ B activation in human mesangial cells. *Nephrol Dial Transplant* 11: 990-996, 1996.
53. Keane WF, Kasiske BL, O'Donnell MP, Kim Y: The role of altered lipid metabolism in the progression of renal disease: experimental evidence. *Am J Kidney Dis* 17 (Supl. 1): 38-42, 1991.
54. Nath KA, Croatt AJ, Hostetter TH: Oxygen consumption and oxidant stress in surviving nephrons. *Am J Physiol* 258: F1354-F1362, 1990.
55. Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH: Pathophysiology of chronic tubulointerstitial disease rats: interactions of dietary acid load, ammonia, and complement component C3. *J Clin Invest* 76: 667-675, 1985.
56. Bankir L, Kriz W: Adaptation of the kidney to protein intake and to urine concentration activity: similar consequences in health and CRF. *Kidney Int* 47: 7-24, 1995.
57. Sugiura T, Yamauchi A, Kitamura H, Matsuoka Y, Horio M, Imai E, Hori M: High water intake ameliorates tubulointerstitial injury in rats with subtotal nephrectomy: possible role of TGF- β . *Kidney Int* 55: 1800-1810, 1999.
58. Purkerson ML, Tollefsen DL, Klahr S: N-desulfated/acylated heparin ameliorates the progression of renal disease in rats with subtotal renal ablation. *J Clin Invest* 81: 69-74, 1988.
59. Fujihara CK, Malheiros DMA, Zatz R, Noronha IL: Mycophenolate mofetil attenuates renal injury in the rat remnant kidney. *Kidney Int* 54: 1510-1519, 1998.
60. Eddy AA: Interstitial nephritis induced by protein-overload proteinuria. *Am J Pathol* 135: 719-733, 1989.
61. Remuzzi G, Bertani T: Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int* 38: 384-394, 1990.
62. Wang Y, Chen J, Chen L, Tai YC, Rangan CK, Harris DCH: Induction of monocyte chemoattractant protein-1 in proximal tubule cell by urinary protein. *J Am Soc Nephrol* 8: 1537-1545, 1997.
63. Remuzzi G, Bertani T: Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 339: 1448-1456, 1998.
64. Rangan GK, Wang Y, Tai YC, Harris DCH: Inhibition of nuclear factor- κ B activation reduces cortical tubulointerstitial injury in proteinuric rats. *Kidney Int* 56: 118-134, 1999.
65. Praga M, Andrés A, Hernández E, Montoyo C, Mazuecos A, Campo C, Morales JM, Rodicio JL: Tubular dysfunction in nephrotic syndrome: incidence and prognostic implications. *Nephrol Dial Transplant* 6: 683-688, 1991.
66. Kren S, Hostetter TH: The course of the remnant kidney model in mice. *Kidney Int* 56: 333-337, 1999.
67. Novick AC, Gephardt C, 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.
68. Foster MH, Sant GR, Donohoe JF, Harrington JT: Prolonged survival with a remnant kidney. *Am J Kidney Dis* 17: 261-265, 1991.
69. Kiproff DD, Colvin RB, McCluskey AB: Focal and segmental glomerulosclerosis and proteinuria associated with unilateral renal agenesis. *Lab Invest* 46: 275-281, 1982.
70. Argueso LR, Ritchey ML, Boyle ET, Milliner DS, Bergstralh EJ, Kramer SA: Prognosis of patients with unilateral renal agenesis. *Pediatr Nephrol* 6: 412-416, 1992.
71. El-Khatil MT, Becker GJ, Kincaid-Smith P: Morphometric aspects of reflux nephropathy. *Kidney Int* 32: 261-266, 1987.
72. Elfenbein IB, Baluarte JH, Gruskin AB: Renal hypoplasia with oligomeganephronia. *Arch Pathol* 97: 143-149, 1974.

73. Fetterman CH, Habib R: Congenital bilateral oligonephronic rena hypoplasia with hyperthropy of nephrons (oligomeganephronia). Studies by microdissection. *Am J Clin Pathol* 52: 199-207, 1969.
74. Torres VE, Velosa JA, Holley KE, Kelatis PP, Stickler GB, Kurtz SB: The progression of vesicoureteral reflux nephropathy. *Ann Intern Med* 92: 776-784, 1980.
75. Najarian JS, Chavers BM, McHugh LG, Matas AJ: 20 years or more of follow-up of living kidney donors. *Lancet* 340: 807-810, 1992.
76. Watnick TJ, Jenkins RR, Rackoff P, Baumgarten A, Bia MJ: Microalbuminuria and hypertension in long-term renal donors. *Transplantation* 45: 59-65, 1997.
77. 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.
78. Kasiske BL, Ma JZ, Louis T, Swan SK: Long-term effects of reduced renal mass in humans. *Kidney Int* 48: 814-819, 1995.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. Argueso LR, Ritchey ML, Boyle ET, Milliner DS, Bergstralh EJ, Kramer SA: Prognosis of children with solitary kidneys after unilateral nephrectomy. *J Urol* 148: 747-751, 1992.
83. Lent V, Harth J: Nephropathy in remnant kidneys: pathological proteinuria after unilateral nephrectomy. *J Urol* 152: 312-316, 1994.
84. Higashihara E, Horie S, Takeuchi T, Nutahara K, Aso Y: Long-term consequences of nephrectomy. *J Urol* 143: 239-243, 1990.
85. Praga M, Morales E, Herrero JC, Revilla Y, Bello I, Díaz-González R: Disminución de masa renal funcionante y proteinuria. *Nefrología* 18: 17-22, 1998.
86. Morales E, Herrero JC, Revilla Y, Domínguez-Gil B, Bello I, Díaz González R, Praga M: Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency in patients with renal mass reduction. *Nephrol Dial Transplant* 14: A47, 1999.
87. 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.
88. Dengel DR, Goldberg AP, Mayuga RS, Kairis GM, Weir MR: Insulin resistance, elevated glomerular filtration fraction and renal injury. *Hypertension* 28: 127-132, 1996.
89. Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, Hirakata H, Fujishima M: Effect of hyperinsulinemia on renal function in a general Japanese population: the Hisayama study. *Kidney Int* 55: 2450-2456, 1999.
90. Wolf G, Hamman A, Han DC, Helmchen U, Thaiss F, Zyyadeh FN, Stahl RA: Leptin stimulates proliferation and TGF- β expression in renal glomerular endothelial cells. Potential role in glomerulosclerosis. *Kidney Int* 56: 860-872, 1999.
91. Praga M, Bornstein 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.
92. Praga M, Morales E, Herrero JC, Pérez Campos A, Domínguez-Gil B, Alegre R, Vara J, Martínez MA: Absence of hypoalbuminemia despite massive proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis secondary to hyperfiltration. *Am J Kidney Dis* 33: 52-58, 1999.
93. Terasaki PI, Koyama H, Cecka J, Gjertson DW: The hyperfiltration hypothesis in human renal transplantation. *Transplantation* 57: 1450-1454, 1994.
94. Brenner BM, Mildford EL: Nephron underdosing: a programmed cause of chronic renal allograft failure. *Am J Kidney Dis* 21 (Supl. 2): 66-72, 1993.
95. Holley JL, Shapiro R, Lopatin WB, Tzakis AG, Hakala TR, Starzl TE: Obesity is a risk factor following cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 49: 387-389, 1990.
96. Gill IS, Hodge EE, Novick AC, Steinmuller DR, Garred D: Impact of obesity on renal transplantation. *Transplant Proc* 25: 1047-1048, 1993.
97. Pirsch JD, Armbrust MJ, Knechtel SJ, Dálessandro AM, Sollinger HW, Heisey DM, Belzer FO: Obesity as a risk factor following renal transplantation. *Transplantation* 59: 631-633, 1995.
98. Johnson CP, Gallagher-Lepak S, Zhu Y, Porth C, Kelber S, Roza AM, Adams MB: Factors influencing weight gain after renal transplantation. *Transplantation* 56: 822-827, 1993.
99. Kasiske BL, Napier J: Glomerular sclerosis in patients with massive obesity. *Am J Nephrol* 5: 45-50, 1985.
100. Jennette JC, Charles L, Grubb W: Glomerulomegaly and focal segmental glomerulosclerosis associated with obesity and sleep-apnea syndrome. *Am J Kidney Dis* 10: 470-472, 1987.
101. Verani RR: Obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis: pathologic features of the lesion and relationship with cardiomegaly and hyperlipidemia. *Am J Kidney Dis* 20: 629-634, 1992.
102. Gades MD, Van Goor H, Kaysen GA, Johnson PR, Horwitz BA, Stern JS: Brief periods of hyperphagia cause renal injury in the obese Zucker rat. *Kidney Int* 56: 1779-1787, 1999.
103. Hernández E, Praga M, Montoyo C, León M, Moreno F, Rodicio JL: Proteinuria asociada a obesidad. *Nefrología* 10: 378-385, 1990.
104. Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM: The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Am J Med* 72: 375-380, 1982.
105. Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM: Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 77: 1925-1930, 1986.
106. Anderson S, Rennke HG, García DL, Brenner BM: Short and long-term effects of antihypertensive therapy in the diabetic rat. *Kidney Int* 36: 526-536, 1989.
107. Schwieger J, Fine LG: Renal hypertrophy, growth factors and nephropathy in diabetes mellitus. *Semin Nephrol* 10: 242-253, 1990.
108. Al-Douahji M, Brugarolas J, Brown PA, Stehman-Breen C, Alpers CA, Shankland SJ: The cyclin kinase inhibitor p21 is required for glomerular hypertrophy in experimental diabetic nephropathy. *Kidney Int* 56: 1691-1699, 1999.
109. Mogensen CE, Andersen MJF: Increased kidney size and glomerular filtration rate in untreated juvenile diabetes: normalization by insulin treatment. *Diabetologia* 11: 221-224, 1975.
110. Mogensen CE, Christensen CK: Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 310: 89-93, 1984.
111. Parving HH: Impact of blood pressure and antihypertensive treatment on incipient and overt nephropathy, retinopathy and endothelial permeability in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 14: 260-269, 1991.

M. PRAGA

112. Rudberg S, Persson B, Dahlquist G: Increased glomerular filtration rate as predictor of diabetic nephropathy—results from a 8-year prospective study. *Kidney Int* 41: 822-828, 1992.
113. Myers BD, Nelson RG, Tan M, Beck GJ, Bennett PH, Knowler WC, Blouch K, Mitch WE: Progression of overt nephropathy in non-insulin dependent diabetes. *Kidney Int* 47: 1781-1789, 1995.
114. Nielsen FS, Gall M, Parving HH: Acquired oligonephropathy and diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 26: 898-903, 1995.
115. Matas M, Vallés M, Bronsoms J, Maté G, Ricart W, Bernadó L, Mauri JM: Nefropatía diabética temprana sobre riñón único. *Med Clin* 101: 216-218, 1993.
116. Praga M, Herrero JC, Hernández E, Morales E, Morales JM, Gonzalo A: Risk of proteinuria and renal failure among diabetic patients with reduced renal mass. *J Am Soc Nephrol* 9: 122A, 1998.
117. Locatelli F, Alberti D, Graziani G, Bucciatti G, Redaelli B, Giangrande A: Prospective, randomized, multicentric trial of the effect of protein restriction on progression of chronic renal insufficiency. *Lancet* 337: 1299-1304, 1991.
118. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kuseck JW, Striker G: The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 330: 877-884, 1994.
119. Kasiske BL, Lakatua JA, Ma JZ, Louis TA: A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* 31: 954-961, 1998.
120. Hunsicker L, Adler S, Caggiula A, England BK, Greene T, Kuseck JW, Rogers NL, Teschan PE: Predictors of the progression of renal disease in the modification of diet in renal disease study. *Kidney Int* 51: 1908-1919, 1997.
121. Kasiske BL, Kalil RSN, Ma JZ, Liao M, Keane WF: Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis. *Ann Intern Med* 118: 129-138, 1993.
122. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH, De Zeeuw D, De Jong PE: Antiproteinuric effect of blood-pressure -lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 10: 1963-1974, 1995.
123. Praga M, Hernández E, Montoyo C, Andrés A, Ruilope LM, Rodicio JL: Long-term beneficial effects of ACE inhibition in patients with nephrotic proteinuria. *Am J Kidney Dis* 20: 240-248, 1992.
124. Gansevoort TH, De Zeeuw D, De Jong PE: Long-term benefits of the antiproteinuric effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-diabetic renal diseases. *Am J Kidney Dis* 22: 202-206, 1993.
125. The GISEN Group: Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on declining in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 349: 1857-1863, 1997.
126. Lewis EJ, Hunsicker L, Bain RP, Rhode RP, for the Collaborative Study Group: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 329: 1456-1462, 1993.
127. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Motolese 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.
128. Locatelli F, Del Vecchio L: How long can dialysis be postponed by low protein diet and ACE inhibitors? *Nephrol Dial Transplant* 14: 1360-1364, 1999.
129. 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.
130. Russo D, Pisani A, Balletta M, De Nicola L, Savino MA, Andreucci M, Minutolo R: Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 33: 851-856, 1999.
131. 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.
132. Vasquez B, Flock EV, Savage PJ, Nagulesparan M, Bennion LJ, Barid HR, Bennet PH: Sustained reduction of proteinuria in type 2 (non-insulin dependent) diabetes following diet-induced reduction of hyperglycemia. *Diabetologia* 26: 127-133, 1984.
133. Aranda JL, Sánchez R, Guijarro C, Araque A, Pulido E, Praga M, Damiano A: Efecto de la pravastatina en la hipercolesterolemia asociada a proteinuria. *An Med Intern* 11: 523-527, 1994.
134. Zeman FJ: Effects of maternal protein restriction on the kidneys of the newborn young of rats. *J Nutr* 94: 111-116, 1968.
135. Hall SM, Zeman FJ: Kidney function of the progeny of rats fed a low protein diet. *J Nutr* 95: 49-54, 1969.
136. De Prins FA, Van Assche FA: Intrauterine growth retardation and development of endocrine pancreas in the experimental rat. *Biol Neonate* 41: 16-21, 1982.
137. Brenner BM, Chertow GM: Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis* 23: 171-175, 1994.
138. Lopes AA, Port FK: The low birth weight hypothesis as a plausible explanation for the black/white differences in hypertension, non-insulin dependent diabetes and end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 25: 350-356, 1995.
139. Barker DJP: The fetal origin of type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 130: 322-324, 1999.
140. Hattersley AT, Tooke JE: The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birthweight with diabetes and vascular disease. *Lancet* 353: 1789-1792, 1999.
141. Gennser G, Rymark P, Isberg PE: Low birth weight and risk of high blood pressure in adulthood. *BMJ* 296: 1498-1499, 1998.
142. Barker DJP, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadworth MEJ: Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 298: 564-567, 1989.
143. Curhan GC, Willet WC, Rimm EB, Spiegelman D, Ascherio AL, Stampfer MJ: Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus and obesity in US men. *Circulation* 94: 3246-3250, 1996.
144. Yoshida H, Kon V, Ichikawa I: Polymorphisms of the renin-angiotensin system genes in progressive renal disease. *Kidney Int* 50: 732-744, 1996.
145. Ozen S, Alikasifoglu M, Saatci U, Bakkaloglu A, Besbas N, Kara N, Kocak H, Erbas B, Unsal I, Tuncbilek E: Implications of certain genetic polymorphisms in scarring in vesicoureteral reflux: importance of ACE polymorphism. *Am J Kidney Dis* 34: 140-144, 1999.
146. Bakris GL: Effects of diltiazem or lisinopril on massive proteinuria associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 112: 707-708, 1990.
147. Bakris GL, Barnhill BW, Stadler R: Treatment of arterial hypertension in diabetic man: importance of therapeutic selection. *Kidney Int* 41: 898-906, 1992.
148. Hemmelder MH, De Zeeuw D, De Jong PE: Antiproteinuric efficacy of verapamil in comparison with trandolapril in non-diabetic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 14: 98-104, 1999.

149. Thadani R, Pascual M, Nickenleit V, Tolckoff-Rubin N, Colvin R: Preliminary description of focal segmental glomerulosclerosis in patients with renovascular disease. *Lancet* 347: 231-233, 1996.
150. Bernard DB: Extrarenal complications of the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 33: 1184-1202, 1988.
151. Appel GB, Blum CB, Chien S, Kunis CL, Appel AS: The hyperlipidemia of the nephrotic syndrome: relation to plasma albumin concentration, oncotic pressure and viscosity.
152. Joven J, Villabona C, Vilella E, Masana L, Alberti R, Vallés M: Abnormalities of lipoprotein metabolism in patients with the nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 323: 579-583, 1990.
153. Kaysen GA, Schoenfeld PY: Albumin homeostasis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 25: 107-114, 1984.
154. Wang SN, Lapage J, Hirschberg R: Glomerular ultrafiltration and apical tubular action of IGF-I, TGF and HGF in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 56: 1247-1251, 1999.
155. Yoshida H, Mitarai T, Kawamura T, Kitajima T, Miyazaki Y, Nagasawa R, Kawaguchi Y, Kubo H, Ichikawa I, Sakai O: Role of the deletion polymorphisms of the angiotensin converting enzyme gene in the progression and therapeutic responsiveness of IgA nephropathy. *J Clin Invest* 96: 2162-2169, 1995.
156. Jacobson P, Tarnow L, Rossing P, Cambein F, Lecert L, Poirier O, Parving HH: The insertion/deletion polymorphisms in the angiotensin I converting enzyme gene predicts the progression of diabetic nephropathy during ACE inhibition in insulin dependent diabetic patients. *J Am Soc Nephrol* 6: 450, 1995.
157. Gonzalo A, Tellería D, San Millán JC, Ortuño J: Angiotensin converting enzyme polymorphisms and antiproteinuric response to renoprotective therapy. *Nephrol Dial Transplant* 13: 1050-1051, 1998.
158. Besarab A, Ross RP, Nasca TJ: The use of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 4: 155-161, 1995.
159. Mülhauser I: Cigarette smoking and diabetes. An update. *Diabetes Med* 11: 336-343, 1994.
160. Orth SER, Stöckman A, Conradt CH, Ritz E: Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. *Kidney Int* 54: 926-931, 1998.
161. Amuchastegui SC, Azollini N, Mister M, Pezzotta A, Perico N, Remuzzi G: Chronic allograft nephropathy in the rat is improved by angiotensin II receptor blockade but not by calcium-channel antagonist. *J Am Soc Nephrol* 9: 1948-1952, 1998.
162. Gansevoort R, De Zeeuw D, Shahinfar S, Redfield A, De Jong PE: Effects of the angiotensin II antagonist losartan in hypertensive patients with renal disease. *J Hypertens* 12 (Supl. 2): S37-S42, 1994.
163. Fernández-Andrade C, Russo D, Iversen B, Zucchelli P, Aranda P, Guerra I, Casado S: Comparison of losartan and amlodipino in renally impaired hypertensive patients. *Kidney Int* 54 (Supl. 68): S120-S124, 1998.
164. Bochicchio T, Sandoval G, Ron O, Perz-Grovas H, Bordes J, Herrera-Acosta J: Fosinopril prevents hyperfiltration and decreases proteinuria in post-transplant hypertensives. *Kidney Int* 38: 873-879, 1990.
165. Campistol JM, Íñigo P, Jiménez W, Lario S, Clesca PH, Oppenheimer F, Rivera F: Losartan decreases plasma levels of TGF- β 1 in transplant patients with chronic allograft nephropathy. *Kidney Int* 56: 714-719, 1999.
166. Hricik DE, Browning PJ, Kopelman R, Goorno EW, Madias NE, Dzau VJ: Captopril-induced functional renal insufficiency in patients with bilateral renal-artery stenoses or renal-artery stenosis in a solitary kidney. *N Engl J Med* 308: 373-376, 1983.
167. Zoja C, Benigni A, Verroust P, Ronco P, Bertani T, Remuzzi G: Indomethacin reduces proteinuria in passive Heymann nephritis in rats. *Kidney Int* 31: 1335-1343, 1987.
168. Heeg JE, De Jong PE, Vriesendorp R, De Zeeuw D: Additive antiproteinuric effect of the NSAID indomethacin and the ACE inhibitor lisinopril. *Am J Nephrol* 10 (Supl. 1): 94-97, 1990.
169. Perico N, Remuzzi A, Sangalli F, Azzollini N, Mister M, Ruggerenti P, Remuzzi G: The antiproteinuric effect of angiotensin antagonism in human IgA nephropathy is potentiated by indomethacin. *J Am Soc Nephrol* 9: 2308-2317, 1998. *JASN* 1998.
170. Blume C, Heise G, Mühlfeld A, Bach D, Schrör K, Gerhardz DG, Grabensee B, Heering P: Effect of flosulide, a selective cyclooxygenase 2 inhibitor on passive Heymann nephritis in the rat. *Kidney Int* 56: 1770-1778, 1999.
171. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ* 317: 703-713, 1998.
172. Ritz E, Orth SER: Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 341: 1127-1133, 1999.