

# La progresión de la enfermedad renal. Una revisión.

*Miguel Rondón Nucete y Pilar López*

Unidad de Nefrología. Departamento de Medicina. Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela.

## *Resumen*

La progresión de la enfermedad renal es un tema de actualidad para los nefrólogos y otros integrantes del equipo de salud que se ocupan de este tipo de enfermedades. Su importancia deriva del hecho de que con un tratamiento conservador adecuado se puede retardar el inicio de los tratamientos de suplencia los cuales son muy costosos y aún de difícil realización en países como los nuestros en los cuales más del 40% de la población vive en pobreza crítica. En este trabajo se presentan las bases fisiopatológicas de la enfermedad renal, los factores de riesgo que aceleran la progresión de la enfermedad renal y algunas medidas terapéuticas que mejoran dicha progresión.

Palabras claves: Progresión de la enfermedad renal, factores de crecimiento, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina 1, dieta

## *Abstract*

### **The progression of renal disease. A review.**

Progression of renal disease is a present subject for the nephrologist and other health professionals who work on this kind of disease. Its importance come from the fact that with adequate and conservative treatment, it is possible to retard the commencement of supplementary treatments which are very expensive and difficult to carry out in countries such as ours with 40% of its population living in extreme poverty. This work contains the physio-pathological basis of the renal disease, the risk factors that accelerate the progression of renal disease and some therapeutic measurements that improve such progression.

Key words: Progression of renal disease, growth factors, Ace inhibitors, diet.

En la actualidad se acepta que algunos pacientes que sufren una pérdida parcial de su función renal, eventualmente progresan hacia la insuficiencia renal crónica, aún cuando el proceso que originó la disfunción renal ya no esté presente (Hebert *et al.* 1990). Este fenómeno se puede presentar, en el caso de una glomerulonefritis con alteración de función renal, de un síndrome urinario obstructivo sometido a cirugía, de una hipertensión arterial, de un reflujo vésico-ureteral o de un infarto renal en un riñón único. El propósito de este trabajo es de revisar los conceptos actuales sobre la progresión de la enfermedad renal, precisar los factores de riesgo que contribuyen a la progresión de la insuficiencia renal crónica (IRC) y finalmente dar a conocer ciertas medidas terapéuticas que puedan influir sobre esos factores de riesgo y eventualmente sobre la progresión de la enfermedad renal. En general los pacientes

muestran un período de estabilidad y luego pueden hacer proteinuria, hipertensión arterial, elevación de las cifras de creatinina y si se hace una biopsia renal se encuentran glomérulos esclerosados. Estos ejemplos muestran que los pacientes con lesión renal de diversas etiologías tienen un destino común: el desarrollo de una glomeruloesclerosis y la disminución de la función renal (Hebert *et al.* 1990). Cuando se estudia el fenómeno de la progresión de la enfermedad renal es útil conocer los métodos para precisar la evolución de la función renal. A pesar de sus dificultades se siguen utilizando las medidas secuenciales de la creatinina plasmática y del ritmo de progresión que indica la relación entre el tiempo y el inverso de la creatinina plasmática. También se utilizarán el yodotalamato marcado con 1125 o 1131 o el 99m TcDTPA que permiten tener una idea correcta de la evolución de la insuficiencia renal (Montoliu *et al.* 1991). Se

debe recordar que la esclerosis glomerular es el resultado final de toda enfermedad glomerular progresiva y la fibrosis intersticial es el resultado final de toda enfermedad renal progresiva sea o no glomerular (Couser 1991). La esclerosis glomerular no puede ser atribuida a un simple defecto de la fisiología glomerular (Klahr *et al.* 1988). La activación permanente del mesangio se asocia con proliferación e infiltración de células y con la expansión de la matriz mesangial. Las células intrínsecas y las infiltrantes alteran el microambiente glomerular y así la esclerosis progresa inexorablemente, aún mucho tiempo después de que el insulto inicial haya desaparecido. Los mecanismos íntimos de la progresión de la enfermedad renal permanecen oscuros por dos razones. Primera, el glomérulo y el intersticio tienen más bien un limitado repertorio de respuestas ante la agresión y el riñón responde a los múltiples insultos de la misma manera. Las estructuras celulares especializadas son reemplazadas por fibroblastos, colágeno, matriz mesenquimal y concomitantemente pérdida de las funciones renales de filtración, reabsorción y secreción, y segunda, el riñón lesionado tiene la propensión a deteriorarse y en animales está claro que la IRC progresa a pesar de que la lesión original ha cesado (Klahr *et al.* 1988). Desde el punto de vista morfológico en la destrucción renal progresiva participan dos procesos importantes y definitivos. En primer lugar existe obliteración de los capilares glomerulares debido a la expansión mesangial, constituida esta expansión por un material complejo extracelular que contiene colágenos tipos II, IV, y V, fibronectina, laminina, heparin-sulfato, proteoaminoglucanos, y puede existir proliferación de células mesangiales y macrófagos. La proliferación de células mesangiales, la acumulación de matriz extracelular y la infiltración por macrófagos se relacionan entre sí (Jacobson 1991). Varios factores han sido propuestos como responsables de la progresión de la enfermedad renal y afectan la renovación de las células mesangiales y la producción y el depósito de la matriz extracelular. Algunos de esos factores son producidos por las células mesangiales pero muchos otros son derivados de los macrófagos. En segundo lugar el otro componente morfológico de la destrucción renal progresiva compromete al intersticio renal. Se ha evidenciado una estrecha correlación entre el grado de insuficiencia renal y la magnitud de la enfermedad tubulointersticial (Bohle *et al.* 1977; Bohle *et al.* 1990). Independientemente de que el daño intersticial sea primario o secundario los cambios en el intersticio son similares a los encontrados en el mesangio glomerular, es decir, se encuentra proliferación intersticial de fibroblastos, aumento del depósito de matriz extracelular e infiltración por macrófagos y linfocitos (Jacobson 1991). Se afirma que el

resultado final de las diferentes formas de glomerulonefritis progresivas está determinado por la presencia y severidad de los cambios intersticiales y no por el grado de alteración glomerular (Nath 1991, Cameron 1992). En efecto, en todas las formas de glomerulonefritis se localiza un importante infiltrado de células inmunocompetentes en el intersticio y el cual se correlaciona con el resultado final de estas glomerulonefritis (Cameron 1992). Se ha sugerido que el daño glomerular inmunológico requiere la participación de células T funcionando integralmente (Zou *et al.* 1990). Se recuerda que la gran mayoría de las células que infiltran el intersticio renal son los linfocitos T y que su número se correlaciona con el deterioro de la función renal (Muller *et al.* 1991). En muchas formas de glomerulonefritis acompañadas de inflamación intersticial se observó en las células epiteliales del túbulo proximal una anormal expresión de las moléculas-1 de adhesión intercelular, señalando así que las células epiteliales del túbulo proximal pueden jugar un papel importante en la presentación del antígeno (Muller *et al.* 1991). En las glomerulonefritis proliferativas, en la nefritis lúpica proliferativa, en la glomerulonefritis proliferativa mesangial difusa, hay un incremento de las células proliferativas glomerulares que no provienen de la circulación y que probablemente representan la proliferación de las células residentes glomerulares. Así mismo se ha observado un aumento en la expresión de la actina del músculo liso, siendo la actina un buen marcador del daño mesangial y se puede detectar por anticuerpos monoclonales en el tejido renal humano. La actina también puede ser expresión de una proliferación celular dentro del glomérulo. La actina sería útil en el diagnóstico y pronóstico de las enfermedades glomerulares esclerosadas o proliferativas (Alpers *et al.* 1992). La proliferación celular glomerular también se ha observado en lesiones glomerulares no inflamatorias como la esclerosis focal, la nefropatía diabética y la amiloidosis. (Couser *et al.* 1994). La inflamación y la fibrosis intersticial en las glomerulonefritis puede ser debida a varios factores como por ejemplo al depósito de anticuerpos, a la formación de complejos inmunes sobre la membrana basal tubular, a reacciones inmunes medidas por células con antígenos intersticiales, a reacciones inflamatorias de constituyentes tubulares tales como la proteína de Tamm-Horsfall, a efectos directos o indirectos de varios mediadores inflamatorios derivados de los glomérulos y a la osteopontina, que es una glucoproteína, secretada por las células epiteliales del túbulo renal, la cual tiene propiedades quimiotácticas y adherentes para los macrófagos y que podría ser un importante mediador para la fibrosis intersticial progresiva de la glomerulonefritis (Yee *et al.* 1991). También es

útil recordar que como consecuencia de la agresión inmune existen cambios hemodinámicos glomerulares y así se observa que en las glomerulonefritis endocapilares, en las glomerulonefritis membranosas y en las glomerulonefritis mesangiocapilares hay disminución de la filtración glomerular como consecuencia de una disminución del coeficiente de filtración glomerular y esta es debida al descenso del área de filtración en la superficie glomerular (Gabbai *et al.* 1991). En síntesis, si la lesión inicial no cura completamente y si persiste el daño, aparece una alteración biológica de las células glomerulares con persistencia de la actividad de las células infiltrantes y liberación de los factores del crecimiento y de la inflamación y disminución de la actividad de los factores del crecimiento, lo cual conduce a una hipertrofia glomerular y a la glomerulosclerosis. Así mismo la acción de los factores inflamatorios y del crecimiento origina una acumulación de la matriz mesangial y de la membrana basal con pérdida del tamaño, carga y selectividad de dicha membrana, la cual es responsable de la proteinuria, y se produce obliteración capilar, glomerulosclerosis y subsecuentemente el riñón terminal, la proteinuria, la hiperlipidemia y la hipertensión arterial sistemática también contribuyen al desarrollo de la glomerulosclerosis, la cual origina la nefropatía terminal, sólo susceptible de tratamientos de suplencia. Desde el punto de vista clínico existen estudios que definen los factores que influyen la progresión de la enfermedad renal y así, por ejemplo, en el caso de la nefropatía por IgA, que es una de las nefropatías más comunes actualmente, se asocia con una adversa evolución de los síntomas, la presencia de síndrome nefrótico e hipertensión arterial, una larga evolución de los síntomas, la presencia de adherencias glomerulares, y desde el punto de vista histopatológico se asocian con una evolución adversa de la nefropatía por IgA, el porcentaje de esclerosis glomerular, la presencia de adherencias glomerulares, el grado de atrofia tubular, la intensidad del depósito de IgA y el grado de fibrosis intersticial (Ibels *et al.* 1994) y se conoce que la pérdida de la autorregulación y la vasodilatación de la arteriola aferente renal hace que la microcirculación renal sea particularmente sensible a la hipertensión sistémica (Orth *et al.* 1993). En pacientes portadores del síndrome de inmunodeficiencia adquirida se han encontrado lesiones de glomerulosclerosis focal y segmentaria con proteinuria importante sin edemas ni hipertensión arterial y esos pacientes progresaban rápidamente hacia la insuficiencia renal, a pesar de no tener en los estudios histopatológicos renales una obliteración glomerular avanzada, de manera tal que la ausencia de una esclerosis glomerular difusa y la evolución rápida hacia la cronicidad han hecho sugerir que un único mecanismo

hemodinámico renal es el responsable para la progresión de la lesión renal en esos pacientes (Langs *et al.* 1990). En la glomerulosclerosis focal además de factores como la hipertensión arterial, el grado de la insuficiencia renal, la edad y el sexo se ha señalado que las lesiones tubulointersticiales y el síndrome nefrótico son los factores que más influyen en la progresión de este tipo de lesiones en pacientes portadoras de la misma (Wehrmann *et al.* 1990). En las glomerulonefritis rápidamente progresivas son las características clínicas las que definen la evolución de este tipo de lesión más que la nefritis tubulointersticial (Ratner *et al.* 1995). Varias hormonas, factores del crecimiento, citoquinas, radicales libres de oxígeno y lípidos biológicamente activos tienen influencia sobre la proliferación celular mesangial y sobre el depósito de matriz extracelular. La hipertrofia y la hiperfiltración con o sin hipertensión intraglomerular son consideradas factores importantes en la respuesta renal frente a la lesión nefritógena y pueden contribuir a la patogénesis de la insuficiencia renal progresiva. Se ha sugerido que los factores de crecimiento juegan algún papel al inicio de esos eventos y la hormona del crecimiento puede ocasionar hipertrofia e hiperfiltración glomerular (Hirscheberg *et al.* 1991). Se conoce por ejemplo que la interleuquina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF) inducen adhesión leucocitaria, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) origina proliferación de células mesangiales y el factor beta transformador del crecimiento (TGF-beta) favorece el depósito de matriz extracelular su hialinización y consiguiente glomerulosclerosis (Contran *et al.* 1995). Los factores de crecimiento, que son péptidos bioactivos, regulan los eventos moleculares y celulares que culminan con la síntesis del DNA y la división celular. Esos factores de crecimiento tienen efectos fisiológicos y fisiopatológicos sobre el riñón y así, por ejemplo, el factor de crecimiento epidérmico (EGF), quizá debido a su localización mantiene la integridad tubular y uroepitelial, pero también puede estimular la secreción del colágeno por las células del túbulo proximal y además tiene un efecto vasoconstrictor renal (Segal *et al.* 1989). El TOF-beta, que es sintetizado por los macrófagos, plaquetas y las células residentes mesangiales glomerulares, juega un papel muy importante en la expansión de la matriz mesangial en las enfermedades glomerulares (Jacobson 1991) y así se ha sugerido que el TGF-beta. 1 interviene en el proceso de la fibrosis y esclerosis renal (Tamaki *et al.* 1994). Otro factor de crecimiento que tiene influencia sobre la proliferación celular mesangial es el factor de crecimiento insulino similar tipo 1 (IGF-1), el cual es sintetizado en el hígado, células del túbulo colector, fibroblastos y células mesangiales. Su

concentración es controlada por la hormona del crecimiento y cuando existe sobreproducción de esta se, produce aumento del tamaño de los glomérulos y del riñón y se promueve la progresión de la enfermedad renal. El PDGF es producido por las plaquetas, monocitos, macrófagos, células endoteliales glomerulares y favorece el componente proliferativo de la lesión glomerular crónica progresiva y la síntesis del colágeno por las células epiteliales renales. En el rechazo renal crónico, en el cual existe un importante daño tubulointersticial, hay un aumento de los receptores para el PDGF que se encuentran en los fibroblastos y así se ha sugerido que el PDGF es responsable en parte de la fibrosis intersticial que se encuentra en el rechazo crónico (Ong *et al.* 1994). Existen algunas evidencias de que el PDGF es también mediador en la proliferación de las células mesangiales en las glomerulonefritis y, por ejemplo, se sabe que el PDGF es mitógeno para las células mesangiales en cultivo y el PDGF se produce tanto en las glomerulonefritis experimentales como en humanos en los cuales existe proliferación de dichas células (Johnson *et al.* 1993). En modelos experimentales de ratas con escasa hormona del crecimiento la progresión de la esclerosis glomerular se atenuó de forma importante y esta atenuación de la lesión estructural se correlacionó con una marcada disminución de la hipertrofia glomerular todo lo cual parece indicar que la hormona del crecimiento juega un papel importante en la progresión de la glomerulosclerosis (Yoshida *et al.* 1994). Varias citoquinas pueden jugar un papel importante en la patogenia de las glomerulonefritis humanas y en el tejido renal, por procedimientos inmunohistoquímicos se comprobó la presencia celular de la interleuquina 4 (IL-4), la cual no fue encontrada en el tejido renal de control. La IL-4 induce aumento de la adhesión de los linfocitos T a las células endoteliales, activación de neutrófilos, monocitos y proliferación de fibroblastos, todo lo cual puede ser relevante en la patogenia de las glomerulonefritis (Okada *et al.* 1994). En las glomerulonefritis experimentales antimembrana basal glomerular se observó que cuando se bloquean los receptores para la acción de la IL-1 se previene el deterioro de la función renal, se reduce el daño glomerular, se inhibe la infiltración leucocitaria y se suprime la lesión tubulointersticial (Nikolic-Paterson *et al.* 1994). Los radicales de oxígeno también participan en la progresión de la enfermedad renal. En estados proteinúricos, el hierro es capaz de catalizar la formación de radicales libres de oxígeno en el fluido tubular y en el parénquima renal y estos inducen a la enfermedad tubulointersticial con la subsiguiente pérdida progresiva de la capacidad funcional renal. Los riñones de los pacientes con síndrome nefrótico son muy susceptibles a los

radicales libres y se ha observado un gran aumento del hierro y disminución del cobre y selenio (Alfrey 1994). En la nefritis lúpica experimental mediada por complejos inmunes se ha observado que los radicales hidroxilos son los más agresivos factores patogenéticos en este tipo de lesión mediada por complejos inmunes (Sato 1991). Las citoquinas producidas por los monocitos-macrófagos que infiltran el glomérulo estimulan la producción de radicales libres de oxígeno por las células mesangiales y estos radicales libres de oxígeno aumentarían la inflamación dentro del ovillo glomerular, permitiendo la progresión del daño glomerular inicial y su evolución hacia la glomerulosclerosis, en algunos modelos experimentales de enfermedad glomerular (Diamond 1992). También se determinó la activación hemostática en pacientes portadores de insuficiencia renal crónica de cualquier etiología y se comprobó que existía una estrecha correlación entre la proteinuria, el tromboxano A y el factor de von Willebrand en la progresión de la enfermedad renal y que la determinación de estos tres factores podría tener valor pronóstico en cuanto a la evolución de la enfermedad renal (Gordge *et al.* 1991). Estudios recientes han determinado ahora los factores de progresión de la lesión renal y definición tiene alcances terapéuticos decisivos en el manejo de los pacientes con enfermedad renal progresiva. En este sentido, por ejemplo, los pacientes portadores de una nefropatía diabética, además de su control metabólico estricto, deben tener un control permanente de su presión arterial y de la ingesta de proteínas. En estudios realizados se concluye que los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE) retardan la progresión de la nefropatía diabética, particularmente en los pacientes azotémicos e independientemente de su efecto sobre la presión arterial sistémica (Lewis *et al.* 1993), ya que actúan sobre el crecimiento glomerular y la permeabilidad selectiva de la membrana basal glomerular (Orth *et al.* 1993). Por otra parte en pacientes diabéticos en quienes se ha restringido la ingesta de proteínas, se ha observado un enlentecimiento en la disminución de su filtración glomerular y la proteinuria disminuyó, así como las cifras de presión arterial media (Walker *et al.* 1989). En el caso de la nefropatía no diabética debida, por ejemplo, a enfermedad glomerular tubulointersticial, nefroangiesclerosis o hereditaria, su evolución hacia la uremia terminal puede hacerse por diferentes mecanismos fisiopatológicos y responden de manera diferente a las intervenciones terapéuticas. El estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) mostró claramente que la terapia antihipertensiva enlentece la progresión de la lesión renal en pacientes con insuficiencia renal y proteinuria y que los pacientes deberían ser sometidos a tratamientos antihipertensivos

enérgicos para mantener una presión arterial media inferior a 97 mm de Hg (Neuringer *et al.* 1994). En pacientes quienes han recibido un injerto renal es posible que se desarrolle una nefropatía crónica llamada rechazo crónico y caracterizada clínicamente por hipertensión arterial, proteinuria, insuficiencia renal progresiva e histológicamente caracterizada por proliferación de la íntima de los vasos intrarrenales con obliteración de los mismos, atrofia tubular, fibrosis intersticial y eventualmente glomeruloesclerosis. En estos pacientes se ha observado que los ACE reducen la proteinuria y pueden mejorar una reserva funcional renal comprometida, ya que disminuyen la hiperfiltración compensatoria (Bochicchio *et al.* 1990). También se ha observado que los bloqueadores de los canales del calcio tienen propiedades inmunomodulatorias y mejoran la lesión isquémica tisular en pacientes con rechazo crónico (Wier 1990). En la nefropatía por I~ y observándose un gran número de pacientes, se concluyó que los ACE son superiores a otros antihipertensivos para estabilizar el "clearance" de la creatinina endógena y mejorar la proteinuria (Catran *et al.* 1994). En el caso de la nefropatía por IgA cuya incidencia es de 2.7 por millón de habitantes, se requiere de un estricto control clínico y biológico, así como son los ACE y los calcio-antagonistas y existe evidencia de que los IECA disminuyen la presión capilar glomerular, mientras que los calcio-antagonistas la aumentan si se comparan a ratas de control no tardadas. Por otra parte el coeficiente de ultrafiltración aumentó con los ACE y no se modificó con los bloqueadores de los canales de calcio luego se ha sugerido que los ACE protegen la microcirculación glomerular a través de mecanismos que no están directamente en relación con su acción antihipertensiva (Remuzzi *et al.* 1994). En cuanto a la ingesta de proteínas y de fosfatos se ha señalado que los pacientes con IRC y que siguen una dieta normal (Klahr 1991). Se ha observado que la tasa de filtración glomerular y el flujo plasmático renal aumentan significativamente luego de una carga proteica, mientras que la fracción de filtración mantiene sus niveles de base y así se ha sugerido que las resistencias en el nivel de las arteriolas aferente y eferente estaban disminuidas y que la hiperfiltración glomerular era producto de una vasodilatación intrarrenal (Ando *et al.* 1989). En estudios epidemiológicos se ha demostrado que la progresión de la IRC fue esencialmente influenciada por el tipo de nefropatía de base y, por ejemplo, en la nefritis tubulointersticial crónica también tenía su influencia, mientras que la edad, el peso y el sexo, aparentemente no jugaban un papel importante (Hannedouche *et al.* 1989). Por otra parte, estudios prospectivos con un seguimiento de pacientes, al menos por cuatro años, han mostrado que sólo los pacientes con enfermedad glomerular primaria

responden a la dieta baja en proteínas (Rosman *et al.* 1989). La tendencia actual sería que los efectos benéficos de las dietas bajas en proteínas sólo se producen en algunos tipos de glomerulonefritis crónica, si este tipo de dieta es capaz de modificar el flujo plasmático renal efectivo (Schaaps *et al.* 1993). Se considera que una alta ingesta de proteínas y en pacientes con glomerulonefritis primaria, afecta la hemodinamia renal de manera tal que una adecuada ingesta de proteínas preserva una respuesta hemodinámica renal normal, la hiperaminocidemia, en estos pacientes (Castellino *et al.* 1991). En todo caso se recomienda en pacientes con enfermedad renal crónica y desde la fase silenciosa de su evolución, indicar dietas bajas en proteínas y existen en clínica actualmente dos modalidades, una que contenga de 0.4 a 0.6 gramos de proteínas de alto valor biológico por kilo de peso y día y la otra que contenga 0.3 gramos de proteínas de alto valor biológico por kilo de peso y día con suplemento de cetanoálogos o aminoácidos para un ingreso de nitrógeno equivalente a 0.6 gramos de proteínas por kilo de peso (Klahr 1991). La glomeruloesclerosis, que define histológicamente la IRC, tiene muchas similitudes con la aterosclerosis (Klahr *et al.* 1988). Se ha observado en animales de experimentación que las dietas altas en colesterol se asocian con lesión glomerular y proteinuria y sobre todo cuando al mismo tiempo existe hipertensión arterial (Keane *et al.* 1991).

Los mecanismos por los cuales los lípidos pueden aumentar el daño glomerular no son completamente comprendidos, pero pueden ser debidos a una interacción entre macrófagos, alteraciones en las funciones vasculares y mesangiales, cambios en la producción de sustancias mediadoras o alteraciones en la fluidez de la membrana celular, así como también modificaciones en las lipoproteínas glomerulares, lo cual contribuiría a los cambios glomerulares (Keane *et al.* 1991). El metabolismo de los lípidos se encuentra alterado en una gran variedad de enfermedades incluida la IRC, el trasplante renal, la diabetes mellitus, la obesidad, la deficiencia familiar de la lecitina-colesterol aciltransferasa (LCTA) y en el síndrome nefrótico. En algunas de estas enfermedades, la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia pueden preceder al desarrollo de la enfermedad renal clínicamente evidente. Los pacientes con la deficiencia de la LCTA pueden desarrollar glomeruloesclerosis. Los obesos tienen una frecuencia aumentada de glomeruloesclerosis (Klahr *et al.* 1989). Se hace así necesario, si existe hiperlipidemia, modificaciones en la dieta, con la administración de ácidos grasos saturados en un 10% de las calorías totales y de colesterol hasta 300 mg por día. El aporte debe ser el indispensable para completar las calorías suministradas por los hidratos de carbono y las proteínas, a fin de obtener

un total diario de 35 kcal por kilo de peso deseable. (Notes-Delgado *et al.* 1995). Un incremento en el ejercicio diario es recomendable y de ser necesario se utilizará un tratamiento farmacológico. Se ha observado que los calcio-antagonistas, además de su efecto relajante, disminuyen la respuesta proliferativa del músculo vascular liso y de las células mesangiales producida por los factores de crecimiento, así como disminuyen la expansión de la matriz mesangial, y este efecto antiateroesclerótico puede tener algún beneficio en la progresión de la glomerulosclerosis (Haller 1993). Finalmente como el tratamiento de la IRC es costoso y en ocasiones difícil de realizar, puede ser más prudente retardar el inicio de la IRC por medio de un tratamiento conservador efectivo de la insuficiencia renal, basándose en un reconocimiento temprano y tratamiento enérgico de la hipertensión arterial, la utilización racional de los inmunosupresores (drogas citotóxicas, esteroides) en el entendido que también contribuyen a retardar la progresión de la lesión renal (Ponticelli *et al.* 1994), además del adecuado manejo dietético y del control de otros factores reversibles que agravan la insuficiencia renal, como son por ejemplo las infecciones urinarias.

## REFERENCIAS

- Alamartine E, Berthoux F. 1991. Les glomerulonephrites a IgA. *Rev. Prat.* 41: 2419-2423.
- Alfrey AC. 1991. Role of iron and oxygen radicals in the progression of chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 23:183-187.
- Alpers CE, Hudkinis KL, Oown AM, Johnson RJ. 1992. Enhanced expression of "muscle-specific" acting in glomerulonephritis. *Am. J. Kidney Dis.* 23:193-198.
- Ando A, Kawata T, Hara Y, Yaegashi M, Araid K, Sugino N. 1989. Effects of dietary protein intake on renal function in humans. *Kidney Int.* 36(suppl 27): S64-S67.
- Bochchio T, Sandoval G, Ron O, Pérez-Orovás H, Bordes K, Herrera-Acosta H. 1990. Fosinopril prevents hyperfiltration and decreases proteinuria in post-transplant hypertensives. *Kidney Int.* 38: 873-879.
- Bohle A, Bader R, Grund KE, MacKensen S, Neunhoffer J. 1977. Serum creatinine concentration and renal interstitial volume. Analysis of correlations in endocapillary (acute) glomerulonephritis and in moderately severe mesangioproliferative glomerulonephritis. *Virchows Arch. A. Pathol. Anat.* 375: 87-96.
- Bohle A, MacKensen S, von-Gise H, Grund KE, Wehrmann M, Batz C *et al.* 1990. The consequences of tubulo-interstitial changes for renal function in glomerulonephritis. *Pathol. Res. Pract.* 186:135-144. Cameron JS. 1992. Tubular and interstitial factors in the progression of glomerulonephritis. *Nephrol.* 6: 292-303.
- Castellino P, Cirillo D, Pluvio C, Ciacci C, Giordano M *et al.* 1991. Elevated dietary protein intake impairs the renal hemodynamic response to hyperaminoacidemia in patients with primary glomerular disease. *Nephrol.* 58:164-169.
- Catran DC, Greenwood C, Ritchie S. 1994. Longterm benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with severe immunoglobulin A nephropathy: a comparison to patients receiving treatment with other antihypertensive agents and to patients receiving no therapy. *Am. J. Kidney Dis.* 23: 247-254.
- Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. 1995. Patología estructural y funcional. Interamericana-McGraw-Hill, Nueva York. 1042-1043.
- Couser WG. 1991. Mechanisms of glomerular injury: an overview. *Semin. Nephrol.* 11: 254-258.
- Couser WG, Johnson RJ. 1994. Mechanism of progressive renal disease in glomerulonephritis. *Am. J. Kidney Dis.* 23:193-198.
- Chao SM, Saw AH, Yap HK, Tan SP, Murugasu B, Tay AH. 1991. Comparison of progression of renal failure in chronic with hypoplastic-dysplastic kidney disease and chronic glomerulonephritis. *Singapore Med.* 32: 304-306.
- Diamond KR. 1992. The role of reactive oxygen species in animal model of glomerular disease. *Am. J. Kidney Dis.* 19: 292
- Gabbal FB, Wilson SB, Blantsz RC. 1991. Glomerular hemodynamic consequences of immune injury. *Semin. Nephrol.*, 11: 367-372.
- Gordge MP, Leaker, BR, Rylance PB, Neild OH. 1991. Haemostatic activation and proteinuria as factors in the progression of chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 6: 21-26.
- Haller H. 1993. Calcium antagonist and cellular

- mechanisms of glomerulosclerosis and atherosclerosis. *Am. J. Kidney Dis.* 21 (suppl 3): 26-31.
- Hannedouche T, Chauveau PH, Pehrat A, Albouze O, Jungers P. 1989. Effect of moderate protein restriction on the rate of progression of chronic renal failure. *Kidney Int.* 36 (suppl 3): S91-S95.
- Hebert T LA, Bay WH. 1990. On the natural tendency to progressive loss of remaining kidney function in patients with impaired renal function. *Med. Clin. North Am.* 74:1011-1024.
- Ibels IS, Györy AZ. 1994. IgA nephropathy: analysis of the natural history, important factors in the progression of renal disease, and a review of the literature. *Medicine.* 73: 79-102.
- Jacobson HR. 1991. Chronic renal failure. *The Lancet* 338: 419-423.
- Johnson RJ, Floege K, Couser WO, Alpers CE. 1993. Role of platelet derived growth factor in glomerular disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 4:119-128.
- Keane WF, Dasyske BL, O'Donnell MP, Kim Y. 1991. Hyperlipidemia and progressive renal disease. *Kidney Int.* 31: S41-S48.
- Klahr S, Harris K. 1989. Role of dietary lipids and renal eicosanoids on the progression of renal disease. *Kidney Int.* 36 (suppl 27): S27-S31.
- Klahr S. 1991. Chronic renal failure: management. *The Lancet* 338: 423-427.
- Langs, Gallo GR, Schachat RB, Sidhu G, Baldwin DS. 1990. Rapid renal failure in AIDS-associated focal glomerulosclerosis. *Arch. Intern. Med.* 150:287-292.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde BS. 1993. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 329:1456-1462.
- Montes-Delgado R, Guerrero-Riscos MA, Garcia Luna PP. 1995. Aspectos fisiopatológicos y clínicos de la nutrición en pacientes afectados de insuficiencia renal crónica no sometidos a diálisis. *Rev. Clin. Esp.* 195: 401-412.
- Montoliu K, Lens SM. 1991. La progresión de la insuficiencia renal. *Nefrologia* 11: 4-6.
- Muller OA, Markovic J, Rodemann HP. 1991. The progression of renal diseases: on the pathogenesis of renal interstitial fibrosis. *Klin. Wochenschr.* 69: 576-586.
- Nathe KA. 1990. Tubulointerstitial changes as a mayor determinant in the progression of renal damage. *Am. J. Kidney Dis.* 20:1-17.
- Neuringer KR, Levey AS. 1994. Strategies to slow the progression of renal disease. *Semin. Nephrol.* 14: 261-273.
- Nikolic-Patherson DJ, Lan HY, Hill PA, Vannice JL, Atkins RC. 1994. Suppression of experimental glomerulonephritis by the interleukin-1 receptor antagonist: inhibition of intercellular adhesion molecule-1 expression. *J. Am. Soc. Nephrol.* 4:1695-1700.
- Okada H, Konishi K, Nakasato Y, Kanno Y, Suzuki H, Sakaguchi H *et al.* 1994. Interleukin-4 expression in mesangial proliferative glomerulonephritis. *Am. J. Kidney Dis.* 23: 242-246.
- Ong A, Fine, LO. 1994. Tubular-derived growth factors and cytokines in the pathogenesis of tubulointerstitial fibrosis: implications for human renal disease progression. *Am. J. Kidney Dis.* 23:205-209.
- Orth S, Nowicki M, Wiecek A, Ritz E. 1993. Nephroprotective effect of ACE inhibitors. *Drugs.* 46(suppl 2): S189-S185.
- Ponticelli C, Passerini P, Banfi O. 1994. Can immunosuppression slow the progression primary glomerulonephritis? *Contrib. Nephrol.* 119: 33-38.
- Ratner MIA, Serov VV, Shumakov BI. 1995. The role of tubular interstitial changes in the genesis of the rapid progression of chronic glomerulonephritis. *Urol. Nefrol. Mosk.* 3: 7-9.
- Remuzzi A, Imberti O, Puntorieri S, Malnchini B, Macconi D, Magrini L *et al.* 1994. Dissociation between antiproteinuric and antihypertensive effect of angiotensin converting enzyme inhibitors in rats. *Am. J. Physiol.* 267:F 1034-F1044.
- Rosman JB, Langer K, Brandi M, Piers-Becht T,

van der Hem OK, Wee PM *et al.* 1989. Protein-restricted diet in chronic renal failure: a four-year follow-up shows limited indications. *Kidney Int.* 36 (suppl 27): S96-S102.

Sato T. 1991. Role of active oxygen on the progression of murin lupus nephritis. *Nippon Jinzo Oakkai Shi.* 33: 239-246.

Schaap GH, Billo HJ, Van Der Meulen N J, Oe PL, Donker AJ. 1993. Effect if changes in daily protein intake on renal function in chronic renal insufficiency: differences in reaction according to disease entity. *Nephron* 64: 206-215.

Segal R, Fine LEG. 1989. Polypeptide growth factor and the kidney. *Kidney Int.* 36 (suppl 27): S2-S10.

Simons JL, Provoost BM. 1994. Modulation of glomerular hypertension defines susceptibility to progressive glomerular injury. *Kidney Int.* 46: 396-404.

Tamaki K, Okuda S, Ando T, Iwanoto T, Nakayama M, Fujishima M 1994. TOP-beta 1 in glomerulonephritis and interstitial fibrosis of adriamycin nephropathy. *Kidney Int.* 45: 525-536.

Walker JD, Dodds RA, Murrells TJ, Bending JJ, Mattock MB, Den H. 1998. Restriction of dietary protein and progression of renal failure in diabetic nephropathy. *The Lancet* 2:1411-1415.

Wehrmann M, Bohle A, Held K, Schumm O, Kendziorra H, Pressler H. 1990. Long-term prognosis of focal sclerosing glomerulonephritis. An analysis of 250 cases with particular regard to tubulointerstitial changes. *Clin. Nephrol.* 33:115-122.

Wier MR. 1990. Calcium channel blockers in organ transplantation: important new therapeutic modalities. *J. Am. Soc. Nephrol.* 11: 361-366.

Yoshida H, Mitarait, Kitamura M, Suzuki T, Ishikawa H, Fogo A *et al.* 1993. The effect of selective growth hormone defect in the progression of glomerulosclerosis. *Am. J. Kidney Dis.* 23: 302-312.

Zou WZ, Zhou KX. 1990. Correlation between T cells and experimental crescentic glomerulonephritis. *Clin. Med. J. Engl.* 103: 805-810.