

Riñón e Hipertensión

Dr. Carlos Zehnder B.
Centro de Enfermedades Renales, Clínica Las Condes.

Resumen

Resumen

En este artículo se describen las interrelaciones entre el riñón e hipertensión arterial: el riñón como causa de hipertensión y la hipertensión como causa de nefropatía crónica e insuficiencia renal. Se destaca a la insuficiencia renal como problema de salud pública y a la nefropatía diabética con hipertensión y a la enfermedad renal hipertensiva como las causas más relevantes. Se discuten mecanismos fisiopatológicos y medidas farmacológicas destinadas a disminuir la incidencia y la progresión de la insuficiencia renal crónica.

La insuficiencia renal crónica constituye en todo el mundo un problema de salud pública. Esto debido a un aumento explosivo de su incidencia y prevalencia, su mal pronóstico (Figura 1) y sus eleva-

dos costos de tratamiento. La población en diálisis crece un 7% al año y afecta aproximadamente a 1,1 millones de personas (1), cifra que se duplicará en diez años. En Chile se dializan en la actualidad 10.500 personas. El tratamiento tiene una mortalidad anual de 12,3% (2) e implica un costo, sólo por concepto de diálisis, de 600.000.000 de pesos al año. Al evaluar las causas de insuficiencia renal crónica, resaltan las dos más importantes: diabetes mellitus e hipertensión arterial. Dos enfermedades que bien y oportunamente tratadas disminuyen su progresión a la insuficiencia renal terminal. La hipertensión arterial altera la función y morfología de los riñones, perpetuando la hipertensión y acelerando por lo tanto, el deterioro funcional y estructural. Por otro lado, la mayoría de las

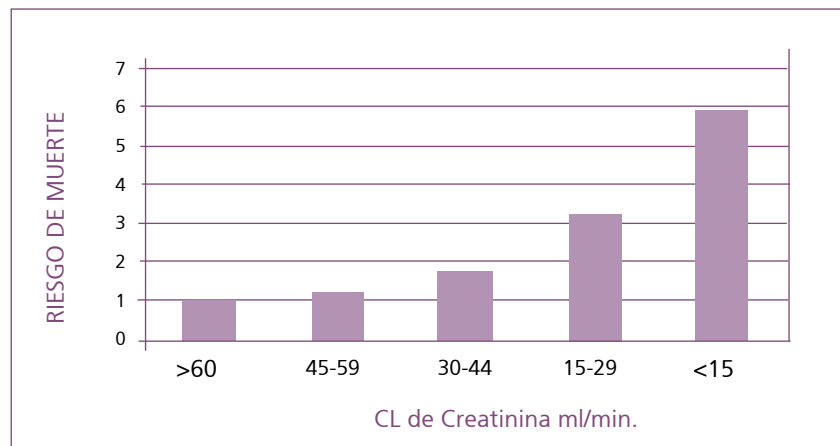


Figura 1: Riesgo de muerte en relación a clearance de creatinina. Riesgo de muerte de una población de 1.120.295 personas en relación a la filtración glomerular (clearance de creatinina calculado) al inicio del estudio. Edad promedio 52 años. Periodo de observación 2.84 años. Tomado de: Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004; 351:1296-305.

enfermedades renales producen hipertensión y agregan por lo tanto, un factor de mayor detrimento. La hipertensión es causa y también consecuencia de muchas enfermedades renales, y la mejor manera de proteger al riñón, es rompiendo el círculo vicioso con un adecuado tratamiento antihipertensivo. En este artículo se describe el rol del riñón en el desarrollo de la hipertensión arterial esencial, los mecanismos de injuria renal secundarios a la hipertensión, las enfermedades vasculares y renales desencadenantes de hipertensión y las estrategias generales de tratamiento para prevenir el desarrollo de insuficiencia renal crónica.

ROL DEL RIÑÓN EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL

En los últimos años numerosos estudios han barajado distintas hipótesis para establecer el papel del riñón en el desarrollo de hipertensión arterial esencial. Un gran avance para la comprensión de este fenómeno lo estableció Guyton y colaboradores, quienes postularon un defecto patológico renal que impide la eliminación de todo el sodio ingerido (3). Para lograrla, debe aumentar la presión arterial con el fin de incrementar la presión de filtración en los glomérulos y de esta manera, aumentar la carga filtrada y eliminación urinaria de sodio. Si bien hay pruebas bien consistentes de este mecanismo, las causas del defecto patológico renal no han sido bien establecidas. Sin embargo, existen algunas evidencias que apuntan a estas causas, las más relevantes son las siguientes:

• Disminución del número de nefronas:

El mecanismo de hipertensión se basa en la hipótesis de la hiperfiltración publicada el año 1982 por Brenner, Meyer y Hostetter (4). Esta postula cambios hemodinámicos glomerulares en respuesta a la pérdida de nefronas y establece el rol protagónico de angiotensina II en ellos. Al disminuir el número de nefronas, se produce un aumento de la filtración glo-

merular en cada una de las remanentes, para mantener la filtración glomerular global y la carga filtrada total de sodio. Este efecto se debe a un aumento local de angiotensina II, la que determina vasoconstricción eferente, aumento de la presión intraglomerular e hipertensión. El aumento de la presión intraglomerular fomenta el tráfico de proteínas a través del glomérulo y del túbulo proximal, contribuyendo al desarrollo de esclerosis glomerular y fibrosis túbulointersticial.

Fuera de los efectos hemodinámicos descritos, la angiotensina II modula el crecimiento celular renal y su aumento contribuye al desarrollo de glomerulosclerosis y fibrosis túbulointersticial. El efecto profibrótico ha sido demostrado en numerosos estudios: activa a los fibroblastos aumentando la síntesis de proteínas de la matriz extracelular en el intersticio renal, activa las células mononucleares y citoquinas proinflamatorias, aumenta la expresión del gen y la síntesis de TGF-beta (transforming growth factor), el que promueve la síntesis de colágeno tipo IV y de CTGF (connective tissue growth factor). Estos dos factores de crecimiento promueven la fibrosis intersticial renal, y son claves en el deterioro progresivo de la función renal (5,

6). A través de la mayor liberación de TGF-beta también se estimula la síntesis de matriz mesangial, favoreciendo la esclerosis glomerular. Además, estimula la producción de endotelina 1 y disminuye la síntesis de óxido nítrico potenciando su efecto vasoconstrictor. La hipertensión a la vez, determina esclerosis arteriolar aferente con isquemia tubular, inflamación intersticial y liberación de angiotensina II, aumentando el deterioro funcional y la fibrosis renal (7). Esta teoría se sustenta en varias observaciones clínicas importantes. La hipertensión en la edad adulta se relaciona en algunos casos con bajo peso al nacer, lo que a la vez, traduce un desarrollo fetal renal incompleto con disminución del número de nefronas. La hipertensión se desarrolla frecuentemente en individuos de mayor edad, en los que se ha producido disfunción endotelial con disminución del número de nefronas. Por último, en un estudio pareado de autopsia de hipertensos esenciales jóvenes y un grupo control fallecidos en accidentes, se demostró una reducción mayor al 50% del número de glomérulos en los hipertensos (8).

• **Aumento de la reabsorción tubular de sodio:** La resistencia a la insulina, característica del síndrome metabólico,

Tabla 1: Criterios clínicos para el estudio de hipertensión renovascular.

- Hipertensión arterial de inicio reciente en menores de 50 años (¿displasia fibromuscular?)
- Hipertensión arterial de inicio reciente en mayores de 50 años (¿lesión aterosclerótica?)
- Hipertensión arterial refractaria
- Hipertensión arterial acelerada o maligna
- Enfermedad aterosclerótica: carótidas, coronarias o enfermedad vascular periférica
- Insuficiencia cardíaca congestiva o edema pulmonar agudo de "causa no precisada"
- Deterioro de la función renal de "causa no precisada"
- Deterioro de la función renal con IECA o ARA
- Asimetría renal
- Soplo abdominal
- Hipopotasemia espontánea o secundaria al uso de diuréticos

se asocia a un aumento de la reabsorción tubular de sodio, determinando una expansión de volumen extracelular que es compensada con hiperfiltración glomerular, desencadenándose la cascada de eventos fisiopatológicos enunciados anteriormente. En estos pacientes hay un déficit de factores natriuréticos como del péptido intestinal GLP-1 (glucagon like peptide), el cual disminuye la reabsorción tubular proximal de sodio (9). En diabéticos también se ha demostrado un aumento de la reabsorción proximal de sodio acoplada a la mayor reabsorción de glucosa con hiperfiltración compensatoria.

• **Disfunción endotelial e injuria renal:**

Esta hipótesis postula el desarrollo de hipertensión a consecuencia de lesiones endoteliales, seguidas de estrechamiento esclerótico de las arteriolas aferentes, isquemia tubular y fibrosis intersticial renal. La disfunción endotelial se debe a diferentes injurias aisladas o en combinación como la hiperuricemia (7), envejecimiento, uso de tabaco, hiperlipidemia, dieta pobre en potasio, abuso de analgésicos y aumento del tono simpático, documentado en 40% de hipertensos grado I (10), por estimulación directa del sistema renina-angiotensina con algunos medicamentos inmunosupresores de uso frecuente en trasplantes de órganos (ciclosporina A, tacrolimus) (11). Las lesiones estenosantes de las pequeñas arterias producen vasoconstricción renal, isquemia, aumento de angiotensina II, disminución de óxido nítrico y fibrosis intersticial todo lo cual reduce la capacidad renal de excreción de sodio con expansión del volumen extracelular y cifras más altas de presión para eliminar el exceso de sodio y agua.

En general, como se establece en este corto resumen, la participación del riñón en la hipertensión es múltiple y generalmente hay asociación de factores desencadenantes como lo han establecido recientemente Johnson y colaboradores, para quienes la combinación hiperu-



Figura 2: Displasia fibromuscular de la arteria renal derecha. La imagen corresponde a una angiografía selectiva de la arteria renal. Se aprecia la imagen típica de la arteria en forma de rosario.

ricemia y disminución del número de nefronas sería determinante (7). Quizás el avance más importante de los últimos años es el reconocimiento de las acciones profibróticas de angiotensina II y del aumento de la filtración de proteínas, lo que ha abierto el camino a un tratamiento específico de la hipertensión con proteinuria y nefropatía mediante la prescripción de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA).

ENFERMEDADES VASCULARES RENALES E HIPERTENSIÓN

El año 1934, Goldblatt (12) dio a conocer sus experimentos en perros para explicar los mecanismos de hipertensión en las lesiones estenóticas de arterias renales. En el modelo dos riñones y oclusión parcial de una arteria renal (dos riñones, un clip), el riñón isquémico aumenta la secreción de angiotensina II, desencadenándose hipertensión. En respuesta

a la hipertensión sistémica, el riñón sin isquemia incrementa la eliminación de sodio y agua, produciéndose una hipertensión vasoconstrictiva. En el modelo, dos riñones y obstrucción parcial de cada una de las dos arterias renales (dos riñones, dos clip), los dos riñones están isquémicos y son incapaces de responder a la hipertensión sistémica con natriuresis, en este caso, se produce una expansión de volumen desarrollándose una hipertensión volumen dependiente. En el primer modelo, al retirar el clip arterial rápidamente, las cifras de presión arterial se normalizan. Sin embargo, si la hipertensión se ha mantenido en el tiempo, el retiro del clip arterial no disminuye las cifras de presión arterial demostrando el efecto nocivo de la hipertensión sobre el riñón sano. En otras palabras, el modelo dos riñones un clip se ha transformado, por efecto de la hipertensión en un modelo comparable al de dos riñones, dos clip. Las lesiones en el riñón previamente sano afectan inicialmente a la microvasculatura (arterioesclerosis aferente

Tabla 2: Sensibilidad y especificidad de los exámenes por imágenes para el diagnóstico presuntivo de lesiones renovasculares.

EXÁMENES	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
Cintigrama renal con Captopril	74 - 93%	84 - 100%
Sonografía Doppler	63 - 98%	73 - 98%
Angiografía por tomografía computarizada	88 - 99%	93 - 98 %
Angiografía por resonancia magnética	90 - 100%	90 - 100%

Tomado de: Pedersen EB. New tools in diagnosing renal artery stenosis. *Kidney Int* 2000; 57:2657-77

con isquemia glomerular y tubular) y al intersticio (fibrosis intersticial). En clínica el primer modelo corresponde en general, a una estenosis de una arteria renal (generalmente displasia) e indemnidad del otro riñón; el segundo, a una estenosis de una arteria (generalmente aterosclerótica) con nefrosclerosis hipertensiva contralateral. En este caso la corrección de la estenosis no se acompaña de una normalización de los valores de presión arterial.

• **Hipertensión arterial renovascular:**

La enfermedad renovascular se refiere a una disminución del lumen de una o más arterias renales, la que determinará hipertensión al disminuir el flujo arterial renal. Tiene una prevalencia entre 3 y 6,9% de los pacientes con hipertensión arterial (13). La causa más frecuente es la estenosis aterosclerótica, seguida de las lesiones displásicas congénitas de las distintas capas de la pared del vaso. La primera lesión es más frecuente en los pacientes mayores de 50 años y las otras en mujeres menores de 50 años. Las displasias comprenden a menos del 10% de los casos de estenosis de las arterias renales, siendo la displasia de la media la más frecuente (14) (Figura 2). Puede corresponder a un proceso generalizado con compromiso de otras arterias como

las carótidas y las vertebrales. Las lesiones ateroscleróticas (Figura 3) corresponden al 90% restante, su prevalencia va en aumento y se asocia al envejecimiento, diabetes mellitus, hábito de fumar, hipertensión arterial esencial, enfermedad coronaria y enfermedad arterial oclusiva. Los criterios clínicos de estudio de una hipertensión arterial renovascular se detallan en la Tabla 1.

La enfermedad aterosclerótica de las arterias renales, con o sin hipertensión, es también causa de insuficiencia renal crónica potencialmente reversible al corregir las estenosis. Se debe considerar en el diagnóstico diferencial de un deterioro brusco de la función renal sobre todo en pacientes mayores de 50 años, diabéticos o con signos clínicos de aterosclerosis generalizada, desencadenado por la prescripción de antihipertensivos que bloquean el sistema renina-angiotensina, diuréticos, otros medicamentos antihipertensivos, cirugía o hipovolemia. La sospecha diagnóstica se refuerza con el hallazgo de un examen de orina "normal".

• **Diagnóstico:** El diagnóstico de certeza de la enfermedad renovascular se obtiene por medio de la angiografía de las arterias renales. Sin embargo, éste es un examen invasivo, con complicaciones potenciales (necrosis tubular aguda por

medio de contraste, embolías de colesterol), de alto costo y de disponibilidad limitada. Por lo tanto, se han desarrollado técnicas no invasivas y de menor costo para estudiar lesiones renovasculares (Tabla 2). La elección del examen inicial dependerá de los recursos locales, por ejemplo, la resonancia magnética de los vasos renales tiene una sensibilidad y especificidad muy alta, pero no está siempre disponible, en ese caso, la ecografía Doppler de las arterias renales en manos de un operador experimentado podrá entregar la información requerida.

El cintigrama común no es de utilidad práctica en el diagnóstico de alteraciones renovasculares. Tanto el cintigrama con Captopril (25 - 50 mg una hora antes del examen), como la sonografía Doppler son buenas alternativas en pacientes con función renal normal. Si se dispone de angiografía TAC o angiografía por resonancia magnética, es preferible utilizar uno de estos exámenes de imágenes para iniciar el estudio. La angiografía por tomografía computada requiere de medio de contraste yodado y no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal crónica y en portadores de diabetes mellitus.

• **Tratamiento:** El tratamiento antihipertensivo farmacológico debe seguir las pautas generales para el control de la

hipertensión arterial (Tabla 3). La angioplastia percutánea es el tratamiento de elección en los pacientes con hipertensión de reciente comienzo o hipertensión de menos de ocho años de duración. Los resultados del tratamiento son muy variables, el control de la hipertensión sin antihipertensivos varía entre 33 y 63% en pacientes con displasia fibromuscular (14) y sólo 30% en pacientes con lesiones ateroscleróticas (15). A pesar del reducido éxito en estos últimos pacientes, la angioplastia permite un mejor control medicamentoso de la hipertensión y una disminución de la progresión a la insuficiencia renal en alguno de ellos. Varias series demuestran una mejoría de la filtración glomerular en 25 a 30% de los pacientes, deterioro en 19 a 25% y mantención en el resto (16). La decisión terapéutica debe ser evaluada individualmente, de acuerdo a las características del paciente y los recursos locales.

DIABETES MELLITUS

La hiperfiltración glomerular es el fenómeno clave para el desarrollo de la nefropatía diabética. A consecuencia de la misma, se produce un aumento de la filtración glomerular y de la reabsorción tubular proximal de proteínas. El mayor tráfico glomerular y tubular de proteínas induce esclerosis glomerular y fibrosis túbulointersticial, a través de un aumento de la expresión de genes estimuladores de la fibrosis tisular y de una mayor pro-

ducción de mediadores de inflamación, acelerando el daño renal (17). La albuminuria es un marcador de hiperfiltración y es la evidencia clínica de la sobrecarga proteica glomerular e intersticial, y por lo tanto, la disminución de la misma es el objetivo fundamental del tratamiento antihipertensivo. Como la hiperfiltración es comandada fundamentalmente por una estimulación del sistema renina-angiotensina, los fármacos de elección son los IECA o los ARA.

• **Diagnóstico:** El diagnóstico se basa en la determinación de albúmina en orina. Nefropatía diabética incipiente: microalbuminuria, albúmina 30-300 mg/24h o cociente albúmina/creatinina 30-300 mg/g. La filtración glomerular se encuentra generalmente aumentada. Se puede obtener por medio del cálculo del clearance de creatinina (Tabla 5)

Nefropatía diabética establecida: macroalbuminuria, albúmina > 300 mg/24h o cociente albúmina/creatinina > 300mg/g. La filtración glomerular es en etapas iniciales normal, posteriormente se deteriora en forma progresiva.

• **Tratamiento:** El tratamiento antihipertensivo debe cumplir con los objetivos enumerados en la Tabla 3, la pauta general de tratamiento se describe en la Tabla 4.

En la figura 4 se resume el tratamiento

de una enferma diabética tipo 2 con hipertensión arterial y nefropatía establecida, en ella se utilizó una combinación de ramipril, valsartán, hidroclorotiazida y verapamilo con el objeto de lograr presiones normales y disminuir significativamente la proteinuria para preservar la función renal.

ENFERMEDADES PARENQUIMATOSAS RENALES

Las enfermedades renales producen una ablación progresiva de las nefronas desencadenándose la hiperfiltración en las remanentes, este fenómeno fisiopatológico adquiere gran importancia en las nefropatías proteinúricas y en estos pacientes, al igual que en los diabéticos, la disminución de la proteinuria es un objetivo central del tratamiento antihipertensivo. Un tratamiento adecuado que lleve a la normotensión y a una disminución de la proteinuria reduce en 50% el riesgo de insuficiencia renal crónica terminal (18).

• **Diagnóstico:** Las causas más frecuentes como glomerulonefritis crónica, vasculitis, enfermedad renal poliquística o nefritis crónica intersticial se manifiestan con la aparición de proteinuria y alteraciones del sedimento urinario. Valores mayores de 1.0 g/24h y especialmente mayores de 3.0 g/24h sugieren nefropatía glomerular. En algunas glomerulopatías el sedimento de orina puede mostrar glóbulos

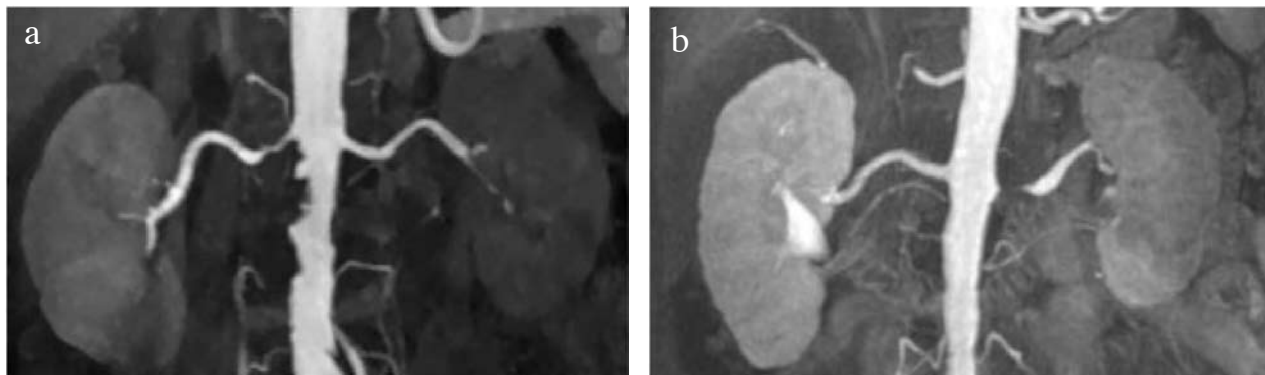


Figura 3: Enfermedad aterosclerótica de la aorta y arteria renal derecha (a) y arteria renal izquierda (b). Imágenes obtenidas por angioparesonancia.

rojos dismórficos y cilindros hemáticos. Tanto en la enfermedad renal poliquística como en las nefropatías intersticiales la proteinuria es discreta y el sedimento de orina puede revelar leucocituria y hematuria. Los cilindros leucocitarios son patognomónicos de nefritis intersticial. El estudio general debe ser complementado con una ecotomografía renal para evaluar morfología renal y descartar o confirmar riñones poliquísticos. Si los riñones son de tamaño normal o discretamente disminuído, se recomienda enviar al paciente a un especialista con la finalidad de efectuar una biopsia renal diagnóstica.

• **Tratamiento:** El tratamiento de la hipertensión de enfermedades renales debe cumplir con las metas anotadas en la Tabla 3 y con el esquema general descrito en la Tabla 4.

La combinación IECA + ARA reduce la proteinuria en forma sinérgica, el mismo efecto se aprecia con la combinación IECA o ARA + Ca bloq (bloqueadores de los canales de calcio) no dihidropiridínicos. La prescripción de este tratamiento puede disminuir inicialmente la función renal, se tolera un aumento de la creatinina en plasma de hasta 35% del valor basal. Este esquema terapéutico obliga al control regular del potasio plasmático.

• **Hipertensión arterial en pacientes en diálisis y trasplantados de riñón.** La hipertensión arterial tiene una prevalencia de 74% en una población representativa de pacientes hemodializados de Santiago. La hipertensión de estos pacientes es típicamente volumen dependiente. Se controla con restricción de la ingesta de sodio y líquidos y con una adecuada eliminación del exceso de sodio y agua mediante ultrafiltración en diálisis. En este grupo en particular de pacientes, la terapia farmacológica es inefectiva si no se corrige la expansión del volumen extracelular (19).

La gran mayoría de los pacientes tras-

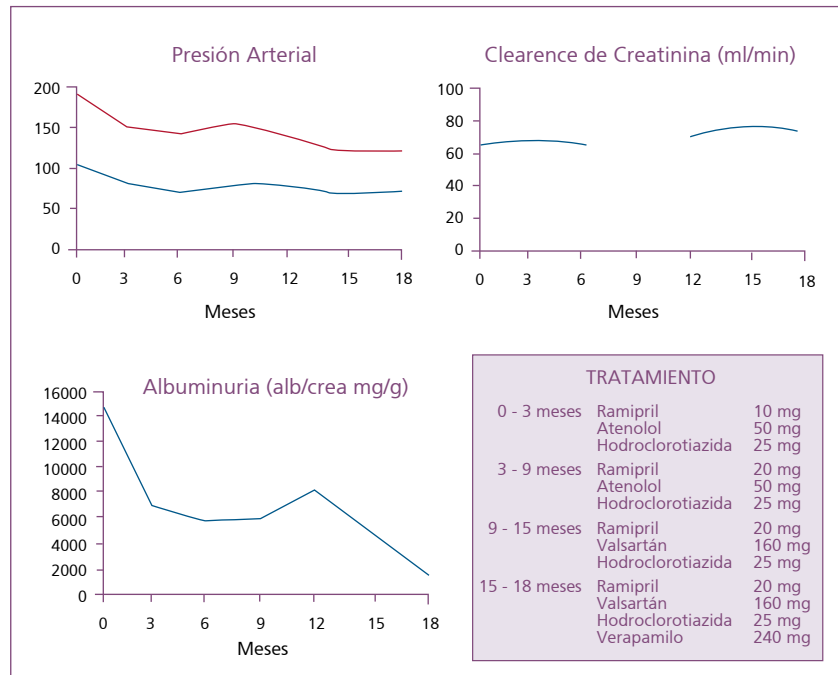


Figura 4: Gráfico resumen de la terapia antihipertensiva de una paciente diabética tipo 2 y nefropatía con proteinuria masiva. Obsérvese la significativa disminución de las cifras de presión arterial y de la albuminuria. La filtración glomerular evaluada con el clearance estimado de creatinina, se mantuvo estable durante el período de observación de 18 meses.

Tabla 3: Metas terapéuticas en pacientes con lesiones vasculares renales y nefropatías crónicas.

Presión arterial	< 120/80 mm.Hg.
Proteinuria o albuminuria	< 300 mg /24h
O albúmina/creatinina	< 300 mg/g
Colesterol LDL	< 100 mg/dl
Colesterol LDL + VLDL	< 130 mg/dl
Hemoglobina glicosilada	< 7.5% (diabéticos)

Tabla 4: Pauta general de tratamiento antihipertensivo en pacientes con nefropatías crónicas

• Dieta pobre en sodio, 4-6 g de sal
• IECA o ARA en dosis crecientes
• Diurético según clearance de creatinina (Tabla 5)
> 30 ml/min tiazidas
< 30 ml/min diuréticos de asa
• Combinación según potasio plasmático
> 5.5 mEq/l agregar Ca bloq no dihidropiridínico
< 5.5 mEq/l agregar ARA o IECA
• Dosis máximas toleradas
• Agregar otro antihipertensivo para lograr metas (Tabla 3)

Tabla 5: Cálculo del clearance de creatinina (Cockcroft y Gault)

Hombre: $[(\text{Edad} - 140) \times \text{peso}] : [\text{creatinina en plasma (mg/dl)} \times 72]$
Mujer: Utilizar la misma fórmula, multiplicar el resultado por 0.85

plantados de riñón presentan hipertensión arterial secundaria a la prescripción de fármacos inmunosupresores nefrotóxicos (ciclosporina A, tacrolimus) y al desarrollo de la nefropatía crónica del injerto. Requieren de un tratamiento antihipertensivo energético para preservar la función del trasplante.

BIBLIOGRAFÍA

- 1> Lysaght M.J. Maintenance dialysis population dynamics. Current trends and long term implications. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:S37-40.
- 2> Informe anual del Registro Nacional de Hemodiálisis y Peritoneodiálisis de la Sociedad Chilena de Nefrología 2004.
- 3> Guyton A.C., Coleman T.G., Cowley A.W. Jr. et al. Arterial pressure regulation: overriding dominance of the kidney in long term regulation and in hypertension. *Am J Med* 1972; 52:584-94.
- 4> Brenner B.M., Meyer T.W., Hostetter T.H. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease *N Engl J Med* 1982; 307:652-59.
- 5> Schieppati A., Remuzzi G. The future of renoprotection: frustration and promises. *Kidney Int* 2003; 64:1947-55.
- 6> Qi W., Twigg S., Chen X. et al. The integrated actions of transforming growth factor-beta 1 and connective tissue growth factor in renal fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004 Nov 9. On line publication.
- 7> Feig D.I., Nakagawa T., Karumanchi S.A. et al. Hypothesis: uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney Int* 2004; 66:281-87.
- 8> Keller G, Zimmer G., Mall G. et al. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348:102-108.
- 9> Gutzwiller Gp., Tschopp S., Bock A., Zehnder C. et al. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy and in insulin-resistant obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3055-61.
- 10> Julius S. The evidence for a pathophysiologic significance of the sympathetic overactivity in hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1996; 18:305-21.
- 11> Andoh T.F., Bennet W.M. Chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998; 7:265-70.
- 12> Goldblatt H., Lynch J., Hanzal R.F. et al. Studies on experimental hypertension. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med* 1934; 59:347-79.
- 13> Edwards M.S., Hansen K.J., Craven T.E. et al. Associations between renovascular disease and prevalent cardiovascular disease in the elderly population.-band study. *Vasc Endovasc Surg* 2004; 38:25-35.
- 14> Slovut D.P., Olin J.W. Fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med* 2004; 350:1862-71.
- 15> Safian R.D., Textor S.C. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344:431-42.
- 16> Textor S.C. Ischemic nephropathy: where are we now? *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1974-82.
- 17> Zoja C., Benigni A., Remuzzi G. Cellular responses to protein overload: key event in renal disease progression. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13:31-37.
- 18> Remuzzi G., Chiurciu C., Ruggeneti P. Proteinuria predicting outcome in renal disease: nondiabetic nephropathies (REIN). *Kidney Int Suppl* 2004; 92:S90-6
- 19> Vukusich A., Fierro A., Morales J. et al. Epidemiología de la hipertensión en hemodiálisis crónica. *Rev Méd Chile* 2002; 130:610-15.