

Estudio del efecto sobre la función renal de las dietas hipoproteicas severas, suplementadas con aminoácidos esenciales, en diversas nefropatías crónicas

J. Bonet, R. Romero, J. Bonal, J. Teixidó, R. Lauzurica, S. E. Johnston y A. Caralps

Servicio de Nefrología. Hospital Germans Trías i Pujol. Badalona.

RESUMEN

La mayoría de las nefropatías crónicas, a partir de cierto deterioro de la función renal, evolucionan de forma independiente del insulto renal inicial. Dicha evolución de la IRC en el 70 % de los casos es predecible mediante el cálculo de la línea de regresión formado entre la inversa de la creatinina plasmática y el tiempo de seguimiento.

En la experimentación animal se ha demostrado que las dietas hipoproteicas disminuyen el deterioro de la función renal. En la práctica clínica se han practicado con este objetivo estudios dietéticos que han aportado resultados esperanzadores.

Motivados por estas observaciones, efectuamos un estudio prospectivo en 28 pacientes con diversas nefropatías crónicas y en los que previamente se había demostrado un deterioro progresivo de la función renal. Se estudió el efecto sobre la función renal de una dieta hipoproteica severa (0,25 g proteína/kg de peso/día) suplementada con aminoácidos esenciales (AAEE).

Constatamos que tras un tratamiento dietético mínimo de seis meses en 12 pacientes (el 42 % del total estudiado) se produjo un enlentecimiento de forma significativa ($p < 0,05$) de la evolutividad natural esperada.

No se observaron diferencias significativas con respecto a la edad, sexo y la etiología de la nefropatía.

De los diversos parámetros de funcionalismo renal utilizados, la creatinina plasmática fue el que mejor controló las variaciones de la función renal (Cr_{pi} , $422,3 \pm 163,9 \mu\text{mol/l}$, vs Cr_{pf} , $485,36 \pm 220,01 \mu\text{mol/l}$, $p < 0,05$), mientras que no existían variaciones significativas con respecto a la urea plasmática y el aclaramiento de creatinina.

Se observó que existía una mejor evolución de la función renal esperada en los pacientes que presentaban una menor proteinuria y una creatinina plasmática inferior a $550 \mu\text{mol/l}$ al inicio del estudio; así, del total que mejoraban, el 75 % de éstos cumplían este requisito, aunque esta diferencia de respuesta entre los dos grupos no era estadísticamente significativa.

Recibido: 18-VII-1989.

En versión definitiva: 15-II-1990.

Aceptado: 3-IV-1990.

Correspondencia: Dr. J. Bonet Sol.
Servicio de Nefrología.
Hospital Germans Trías i Pujol.
Ctra. del Canyet, s/n.
Apartado de Correos 72.
08916 Badalona (Barcelona).

Durante el tiempo de estudio con el tratamiento dietético no se ha observado ninguna alteración de los parámetros nutricionales.

Concluimos que, según nuestra experiencia, en los pacientes con nefropatías evolutivas se puede aconsejar tratamiento dietético durante seis meses para observar su posible efecto enlentecedor, ya que un número no desdeñable de IRT pueden beneficiarse de ello.

Palabras clave: ***Evolutividad IRC. Dietas hipoproteicas severas. Aminoácidos esenciales.***

A STUDY OF THE EFFECT IN RENAL FUNCTION OF A VERY LOW PROTEIN DIET, SUPPLEMENTED WITH ESSENTIAL AMINOACIDS, IN VARIOUS CHRONIC NEPHROPATHIES

SUMMARY

The majority of chronic nephropathies, beyond a particular deterioration in renal function, tend to show a progression which may be independent of the initial insult to the kidney. This evolution to chronic renal failure (CRF) is mathematically predictable in 70 % of cases by calculating the line of regression formed by the inverse of plasmatic creatinine against time.

Animal experiments have shown that low protein diets reduce the deterioration in renal function. To confirm this, dietary studies have been carried out in clinical practice with encouraging results.

A prospective study was made with 28 patients, to measure the influence on renal function of a very low protein diet (0.25 grs protein/kg, body weight/day) supplemented with essential aminoacids, in when the progressive deterioration in renal function had previously been demonstrated and who were affected with different chronic nephropathies.

After a minimum of 6 months dietary treatment, there was a significant ($p < 0.05$) delay in 12 patients (42 % of the total studied), when calculating the line of regression formed by the inverse of plasmatic creatinine against time. There were no significant differences as regards sex and/or etiology of the nephropathy.

Of the different parameters of renal function used, plasma creatinine measured the variations in renal function best (Crpi $422.3 \pm 163.9 \mu\text{mol/l}$ vs. Crpf $485.36 \pm 220.01 \mu\text{mol/l}$ $p < 0.05$), whilst there were no significant variations with respect to plasmatic urea or creatinine clearance.

Although not statistically significant, we observed that the natural progression improved in patients with less proteinuria and plasma creatinine levels below $550 \mu\text{mol/l}$ (75 %) of the those who improved fulfilled this condition.

Throughout the study period there were no alterations in the nutritional parameters measured.

One conclusion from of results is that we advise dietary treatment for 6 months for patients with progressive nephropathies to observe the possible beneficial effects, since an appreciable number of CRF may improve their evolution.

Key words: ***Progression CRF. Very low protein diets. Essential aminoacid.***

Introducción

Las nefropatías crónicas progresan en la mayoría de los casos (70 %) hacia la insuficiencia renal crónica (IRC) terminal, sin guardar relación con el insulto renal inicial.

La hipótesis fisiológica fundamental implicada en este fenómeno evolutivo es el mantenimiento de una hiperfiltración glomerular en la masa renal residual funcionante que se halla sometida a un incremento compensatorio de flujos y de la filtración, que si permanece de forma crónica favorece un deterioro progresivo de las nefronas residuales^{1, 2}.

Tabla I. Sexo, edad y etiologías de los pacientes incluidos en el estudio

Variables	
Sexo (V/H)	13/15
Edad	X = 52,9 ± 18,8 (22-72) años
Nefroangiosclerosis	8
IRC no filiada	3 7
Poliquistosis	3 6
Glomerulonefritis crónicas	3 5
Intersticiales	2
Total	28

Esta sencilla hipótesis ha sido apoyada por los resultados obtenidos en experimentación animal, los cuales han demostrado que la hiperfiltración es proporcional a la masa renal perdida³ y a la ingesta de proteínas consumida en la dieta⁴. A largo plazo esta alteración funcional se acompaña de lesiones glomerulares orgánicas que producen una esclerosis glomerular focal y/o difusa⁵.

También han sido involucrados el fósforo y la hipertensión arterial (HTA). Se ha observado que cuando el nivel de fósforo es elevado, y esto guarda relación en la IRC a la cantidad de fósforo ingerido en la dieta, se producen lesiones irreversibles en el riñón previamente lesionado al depositarse acúmulos de fosfato cálcico intrarrenal^{6, 7}.

Respecto a la tensión arterial es conocido que la hipertensión favorece el daño glomerular al originar un fallo de adaptación de la resistencia arteriolar aferente que produce un incremento de la presión intraglomerular, la hiperfiltración y la isquemia glomerular⁸.

Aunque en experimentación animal estos resultados parecen claros, en el ser humano está por demostrar definitivamente, existiendo en la actualidad una viva polémica sobre el posible efecto beneficioso terapéutico de las dietas hipoproteicas severas en el enlentecimiento de la función renal al actuar sobre los mecanismos patogénicos involucrados en la evolución progresiva de la IRC⁹.

El propósito de este trabajo ha sido evaluar, de forma prospectiva, qué acción produce una dieta hipoproteica severa suplementada con aminoácidos esenciales (AAEE) sobre la evolutividad de las nefropatías crónicas, una vez demostrada su progresividad en el deterioro de la función renal, a pesar de tener la tensión arterial controlada.

Material y métodos

Se incluyeron en este estudio un total de 28 pacientes afectos de IRC (15 mujeres y 13 varones) que recibían dietas normoproteicas, fueron controlados entre doce y dieciocho meses (X: 12 ± 6), siendo so-

metidos durante un mínimo de seis meses a dietas hipoproteicas severas suplementadas con aminoácidos esenciales. Las edades de los pacientes oscilaban entre veintidós y setenta y dos años (X: 52,9 ± 18,8) y las etiologías de la IRC eran: ocho nefroangiosclerosis, siete IRC no filiada, seis poliquistosis, cinco glomerulonefritis crónicas y dos intersticiales (tabla I).

Todos los pacientes fueron sometidos a un control mensual clínico que incluía los parámetros de presión arterial, peso, pliegue tricentral y diámetro del brazo y las siguientes variables analíticas determinadas en ayunas: hematócrito, leucocitos en autoanalizador Coulter, urea, creatinina, ionograma, colesterol, triglicéridos, transferrina, proteínas y albúmina en autoanalizador SMAC de 24 canales.

En orina se determinó la proteinuria de veinticuatro horas y se calculó el aclaramiento de creatinina.

De forma individualizada se calculó en cada paciente la línea de regresión formada con la inversa de la creatinina plasmática, obtenida en cada determinación analítica incluida en el tiempo de estudio.

Durante un período de seis meses sometidos a dietas normoproteicas, y una vez se demostraba que tenían la TA controlada y que la nefropatía era evolutiva a través del cálculo de la línea de regresión, se solicitaba autorización a los pacientes para iniciar el tratamiento dietético siguiente: dieta de 20-30 g (gramos) de proteínas/día, 270 g/día de hidratos de carbono, 60 g/día de grasas. Se aportaban con la dieta 600 mg de fósforo al día y 1.700 calorías. Además recibían un suplemento dietético oral compuesto de 13,2 g/día de AAEE, que añadían a la dieta 1,6 g de nitrógeno, 230 g de hidratos de carbono, 44 g de grasas, siendo un suplemento calórico de 1.400 calorías más al día.

Los métodos estadísticos han sido: el análisis estadístico se realizó en ordenador (IBM-PC), usando un programa de investigación estadística (EPISTAT). Se utilizó la prueba t de Student-Fischer para comparación de valores medios, pareados o no, entre los diferentes grupos. Los resultados se expresan como media ± desviación estándar (X ± DE). Además se calculó la línea de regresión formada entre el tiempo de estudio y la inversa de la creatinina plasmática a través de los cálculos del coeficiente lineal de Pearson. El nivel de significación aceptado fue de p < 0,05.

Resultados

En nuestro estudio hemos constatado que del total de pacientes con IRC evolutiva sometidos a un régimen hipoproteico severo con suplementos de AAEE, se observó en 12 pacientes (42 % del total de pacientes estudiados) un enlentecimiento significativo (p < 0,05) de la evolutividad natural esperada, mien-

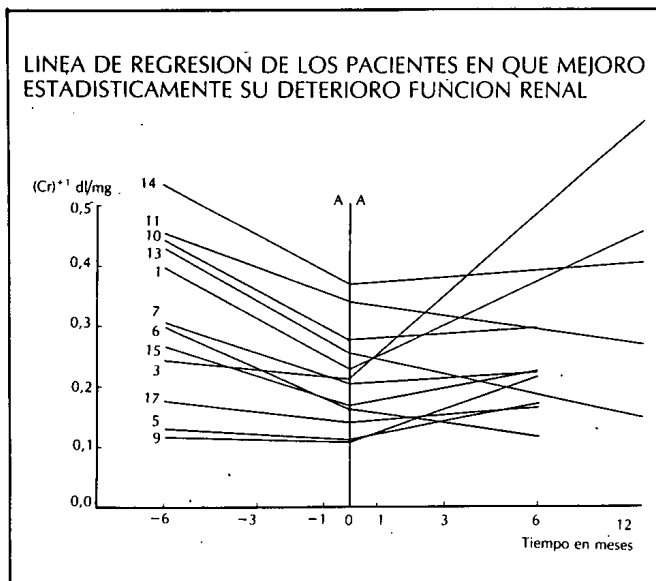


Fig. 1.

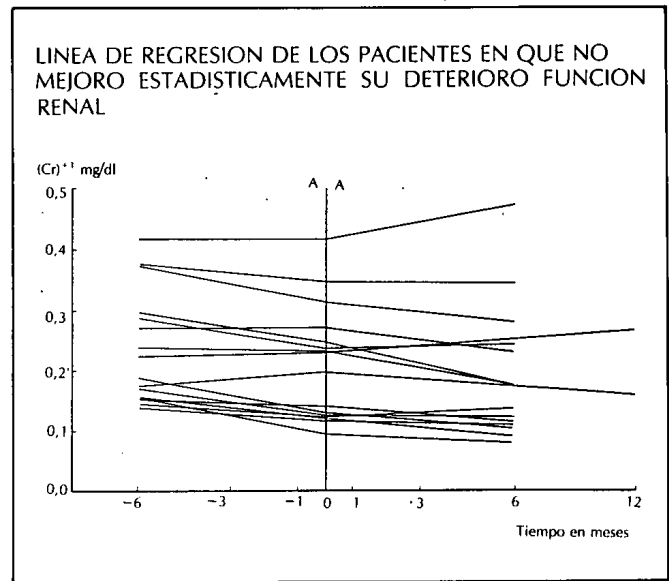


Fig. 2.

tras que los 16 pacientes restantes no presentaron mejoría de su evolutividad (figs. 1 y 2).

De los 12 pacientes en que mejoró su deterioro de la función renal, seis eran hembras y seis varones y las etiologías de sus nefropatías fueron cuatro IRC no filiada, tres poliquistosis, dos glomerulonefritis crónicas, dos nefroangiosclerosis y uno intersticial. De los 16 pacientes en que no mejoró la evolutividad de su función renal, nueve eran hembras y siete varones. Sus etiologías eran seis nefroangiosclerosis, tres glomerulonefritis crónicas, tres poliquistosis, tres IRC no filiada y una intersticial, sin que existiesen diferencias estadísticamente significativas en cuanto el sexo, edad y etiología de la IRC (tabla II).

De los parámetros de funcionalismo renal incluidos en el estudio, debemos comentar que la urea plasmática inicial media tenía un valor de $21,54 \pm 7,15$ mmol/l y al final del estudio era de $21,29 \pm 0,53$ mmol/l, sin que sufriera variaciones significativas. La creatinina plasmática inicial fue de $422,3 \pm 163,9$ μ mol/l y al final era de $485,36 \pm 220,01$ μ mol/l, existiendo un aumento es-

tadísticamente significativo ($p < 0,05$). El aclaramiento de creatinina inicial medio fue de $16,83 \pm 10,96$ ml/minuto, y al final era de $14,78 \pm 9,09$ ml/minuto, sin que existiesen diferencias significativas (tabla III).

También observamos que de los 18 pacientes que al inicio del estudio tenían una creatinina plasmática inferior a 550 μ mol/l, en nueve (50 %) se objetivó una mejoría significativa de la evolutividad esperada, mientras que de los 10 pacientes con creatinina plasmática superior a 550 μ mol/l, sólo tres (30 %) mejoraron su evolución.

En cuanto a la proteinuria de todos los pacientes, su media al inicio fue de $0,86 \pm 1,22$ g/día, y al final del estudio era de $0,56 \pm 1,03$ g/día, sin que hubiese variaciones significativas.

Hay que destacar que de los nueve pacientes que no presentaron proteinuria durante todo el período de estudio, mejoró su evolutividad significativamente en cinco (55 % de este grupo). En los 11 pacientes en que se observó una disminución de la proteinuria, aunque no significativamente, mejoró su evolutivi-

Tabla II. Sexo, edad y etiologías de los pacientes según su respuesta al tratamiento dietético

Variables	Mejoría	Sin mejoría
N.º de pacientes	12	16
Edad	$X = 49,08 \pm 11,2$	$X = 56,1 \pm 13,9$
IRC no filiada	4	3
Poliquistosis	3	3
Glomerulonefritis	2	3
Nefroangiosclerosis	2	6
Intersticial	1	1

Tabla III. Resultados parámetros plasmáticos de función renal al inicio y a los seis meses de tratamiento dietético

VARIABLES	Inicio	Seis meses de dieta
N.º de pacientes	28	28
Creatinina plasmática	422,3 ± 163,9 µmol/l*	485,36 ± 220,01 µmol/l*
Aclar. creatinina	18,83 ± 10,96 ml/min	14,78 ± 9,09 ml/min
Urea plasmática	21,54 ± 7,15 mmol/l	21,29 ± 9,93 mmol/l

* Estadísticamente significativo $p < 0,05$.

Tabla IV. Respuesta evolutiva de los pacientes según su proteinuria y creatinina plasmática inicial

VARIABLES	Mejoría	% grupo	Sin mejoría	P	Total
Sin proteinuria	5	55	4	NS	9
Dis. proteinuria	4	36	7	NS	11
Igual proteinuria	3	37	5	NS	8
N.º total de pacientes	12	—	16	NS	28
Crp inicial < 550 µmol/l	9	50	9	NS	18
Crp inicial > 550 µmol/l	3	30	7	NS	10

Dis. = Disminución. N. = Número. Crp = Creatinina plasmática. P = Valor estadístico < 0,05.

dad en cuatro (36 % del total de este grupo), y en los ocho pacientes en que no mejoró la proteinuria, sólo en tres (37 % de este grupo) se observó una mejoría significativa de su evolutividad (tabla IV).

Por último, se constató que los pacientes no sufrieron variaciones estadísticamente significativas en los siguientes parámetros: peso, diámetro brazo, proteínas totales plasmáticas, albúmina, transferrina, colestrol, calcio, fósforo y fosfatasas alcalinas.

Discusión

Los objetivos terapéuticos sobre las enfermedades renales han ido variando en los últimos treinta años. Así, la dieta hipoproteica se utilizaba en los años sesenta para disminuir la sintomatología urémica. En los años ochenta, su finalidad terapéutica se halla enfocada a conseguir enlentecer al máximo la evolutividad de las nefropatías hacia la IRC terminal, debido a los conocimientos obtenidos en las dos últimas décadas^{10, 11}. Así, en la actualidad, y de forma individualizada, se puede predecir matemáticamente la evolutividad futura de la función renal en un número importante de nefropatías crónicas a través del cálculo matemático de la línea de regresión, formada en cada paciente con la inversa de la creatinina plasmática y el tiempo de observación^{12, 13}.

Además, los estudios efectuados en experimentación animal han alentado a proseguir con la terapia dietética, ya que han demostrado que el flujo renal está influenciado por la cantidad de proteínas ingeri-

das en la dieta, siendo su aumento directamente proporcional a las proteínas ingeridas¹⁴⁻¹⁶.

Todos estos factores han favorecido el que se haya retomado el tratamiento médico dietético con una finalidad enlentecedora de la IRC, aunque están en debate sus efectos y el lugar que ocupa esta terapia en el tratamiento de la IRC^{17, 18}.

De la polémica sobre el efecto enlentecedor del deterioro de la función renal con el tratamiento dietético debemos resaltar algunos aspectos. En primer lugar, se debe constatar que se trate de nefropatías evolutivas, antes de iniciar el tratamiento dietético, para evitar extraer conclusiones precipitadas sobre los posibles efectos terapéuticos beneficiosos de las dietas hipoproteicas suplementadas con AAEE¹⁹. Por ello, en nuestro estudio se monitorizó previamente la función renal de los pacientes durante seis meses, y sólo cuando se demostró su evolutividad, teniendo su TA controlada, se inició la dieta hipoproteica severa suplementada con AAEE.

Otro elemento de debate es qué parámetro de funcionalismo renal hay que utilizar para observar el efecto de la terapia dietética que no se influencie por la propia dieta²⁰. Se han utilizado diversos parámetros plasmáticos e isotópicos. Los plasmáticos incluyen urea, creatinina y aclaramiento de creatinina, y los isotópicos, el flujo plasmático renal y el filtrado glomerular^{21, 22}. En nuestro estudio, con respecto a los parámetros plasmáticos antes citados, el que reflejó más fielmente las variaciones del funcionalismo renal fue la inversa de la creatinina plasmática y de forma muy superior a la urea plasmática y el aclara-

Tabla V. Resultados parámetros bioquímicos control del metabolismo fósforo-calcio incluidos en el estudio

Variables	Inicio	Seis meses de dieta	P
Calcio	2,23 ± 0,26	2,28 ± 0,16	NS
Fósforo	1,43 ± 0,3	1,37 ± 0,34	NS
FA	91,39 ± 34,9	110,2 ± 42,1	NS
PTH	2,98 ± 2,9	2,67 ± 2,16	NS
N.º de pacientes	28	28	

Valores normalidad.
 Calcio (2,1-2,7 mmol/l). Fósforo (0,7-1,4 mmol/l).
 Fosfatasa alcalinas (FA) (25-120 U/l).
 Paratormona (PTH) (0,25-1,20 ng/ml). Determinación C terminal.

Tabla VI. Resultados parámetros nutricionales incluidos en el estudio

Variables	Inicio	Seis meses de dieta	P
Peso	67,07 ± 12,8	67,61 ± 13,06	NS
Dia. brazo	28,76 ± 4,63	28,87 ± 4,71	NS
Prot. tot.	68,64 ± 5,54	67,59 ± 5,19	NS
Alb.	37,35 ± 3,85	36,29 ± 4,27	NS
Trans.	2,57 ± 0,84	2,43 ± 0,53	NS
Colesterol	5,96 ± 1,11	5,63 ± 1,13	NS

Valores normalidad.
 Dia. brazo = Diámetro brazo (25-29,5 cm).
 Paratormona (PTH) (0,25-1,20 ng/ml). Determinación C terminal.
 Alb. = Albúmina (32-56 g/l).
 Trans. = Transferrina (1,8-3 g/l).
 Colesterol (3,1-6,5 mmol/l).

miento de creatinina, siempre que el paciente no sufriera ningún proceso patológico intercurrente, siendo en la actualidad el parámetro más utilizado en los estudios dietéticos en que se controla la función renal¹².

También se discute qué efecto producen las dietas hipoproteicas severas en el estado nutricional de los pacientes y si ello puede falsear los resultados de la función renal, ya que es conocido que en los años sesenta estas dietas producían desnutrición y pérdida de masa muscular y así se podían artefactar los resultados del control de la función renal al originarse menos productos catabólicos del metabolismo proteico, al estar la masa muscular disminuida, pero ello no significaba que la función renal mejorase²³.

En la actualidad, con los suplementos de AAEE se ha conseguido que los pacientes no se desnutran ni pierdan masa muscular, ya que se obtiene un balance proteico positivo, y ello evita falseamientos de los parámetros de función renal²⁴.

En nuestro estudio hemos observado que ninguno de los parámetros de balance nutricional ha empeorado con el tratamiento dietético.

Asimismo, debemos señalar que la severidad de la proteinuria ha sido implicada como factor de pronóstico peyorativo respecto a la evolución de las glomerulonefritis crónicas y una respuesta más pobre a la

terapia dietética en su intento enlentecedor de la función renal²⁵⁻²⁷.

En nuestro estudio, la proteinuria no varió significativamente en relación a la dieta, pero hemos observado que la evolutividad natural esperada mejoraba más en los pacientes con menor grado de proteinuria (nueve pacientes del total), mientras que sólo tres pacientes mejoraron de los que tenían una mayor proteinuria.

Otro aspecto a remarcar sobre la terapia dietética es si el grado previo de función renal del paciente puede favorecer o no el efecto enlentecedor de la terapia dietética²⁴.

En nuestro estudio hemos constatado que en los pacientes que tenían la creatinina plasmática inicial inferior a 550 µmol/l mejoraba su evolutividad en nueve de un total de 18, mientras que sólo ocurría en tres pacientes de un total de 10 de los que tenían valores superiores de creatinina, a pesar de que la diferencia numérica entre los dos grupos no es estadísticamente significativa.

Con respecto a los efectos deletéreos implicados en el deterioro de la función renal de la hipertensión, debemos remarcar que durante todo el estudio nuestros pacientes han estado con una tensión arterial controlada dentro de los márgenes de normotensión aconsejados por la OMS, por lo cual no se puede

implicar este factor en nuestros resultados como elemento modificador de la evolutividad de la IRC, como han comunicado otros autores^{28, 29}.

Asimismo, los parámetros del metabolismo fósforo-calcio han sido monitorizados y no se han observado variaciones significativas en sus cifras durante el estudio, por lo cual no puede ser implicado este factor en la evolución de la función renal a través del tratamiento con dietas hipoproteicas severas, aunque sí hay que remarcar que éstas introducen una disminución importante en el fósforo aportado por la dieta, pudiéndose controlar más fácilmente las posibles acumulaciones plasmáticas de fósforo.

Después de estas observaciones sobre la terapia dietética debemos señalar que en el estudio realizado por nosotros se ha constatado en 12 pacientes, el 42 % del total estudiado, una mejoría estadísticamente significativa de la evolutividad natural esperada tras ser tratados con dietas severamente hipoproteicas suplementadas con AAEE. Aunque no significativamente, parece que una menor proteinuria y creatinina plasmática favorecen una mejor respuesta enlentecedora del deterioro de la función renal.

Remarcar que la creatinina plasmática y su inversa, en los pacientes con IRC, es un excelente parámetro del control de la función renal, y en la actualidad las dietas hipoproteicas severas suplementadas con AAEE no producen desnutrición ni pérdida de masa muscular.

Por lo cual, según nuestra experiencia, en todo paciente con IRC evolutiva se debe aconsejar tratamiento dietético durante seis meses, ya que es el tiempo mínimo para observar su posible efecto beneficioso, y un número no desdeñable de estos pacientes pueden mejorar su evolutividad hacia la IRC, no produciéndose en la actualidad con estas dietas efectos secundarios de interés.

Aunque esperamos que los resultados de los estudios puestos en marcha —y que serán dados a conocer en 1992 por el National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease de Estados Unidos— sobre el mecanismo o mecanismos que pueden explicar el efecto beneficioso de la dieta hipoproteica sean lo suficientemente concluyentes para unificar criterios terapéuticos con las dietas hipoproteicas al tratar IRC evolutivas³⁰.

Bibliografía

- Bricker NS: An exposition of the «trade-off hypothesis». *N Engl J Med* 286:1093-1099, 1972.
- Brenner BM, Meyer TW y Hostetter TH: Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease. *N Engl J Med* 307:652-659, 1982.
- Kaufman JM, Dimeola HJ y Siegel NJ: Compensatory adaptation of structure and function following progressive renal ablation. *Kid Int* 6:10-17, 1974.
- Ichikawa I, Purkenson ML, Klahr S, Troy JL, Martínez-Maldonado M y Brenner BM: Mechanism of reduced glomerular filtration in chronic malnutrition. *J Clin Invest* 65:982-988, 1980.
- Purkenson ML, Hosffesten PE y Klahr S: Pathogenesis of the glomerulopathy associated with renal infarction in rats. *Kid Int* 9:407-417, 1976.
- Ibels LS, Alfrey AC, Huffer WE, Craswell PW y Weil R: Calcification in end stage Kidneys. *Am J Med* 71:33-37, 1981.
- Haut LL, Alfrey AC, Guggenheim S, Buddington B y Schrier N: Renal toxicity of phosphate in rats. *Kid Int* 17:722-731, 1980.
- Baldwin DS y Negarten J: Blood pressure control and progression of renal insufficiency. En *The progressive nature of renal disease*. Brenner BM (ed.). New York, 81-110, 1986.
- El Nahas AM y Coles GA: Dietary treatment of chronic renal failure. Ten unanswered questions. *Lancet* i:597-600, 1986.
- Baldwin DS: Nephrology forum: Chronic glomerulonephritis: Non immunological mechanism of progressive glomerular damage. *Kid Int* 21:109-120, 1982.
- Bonet JS y Romero RG: Nuevas orientaciones de la terapia médico-dietética en la insuficiencia renal crónica. *Med Clín (Barc)* 88:787-789, 1987.
- Mitch W, Buffington GA, Lemann y Walser M: A simple method of estimating progression of chronic renal failure. *Lancet* ii:1326-1328, 1976.
- Rutherford WE, Blondin J, Miller JP, Greenwalt AS y Vavra JD: Chronic progressive renal disease: Rate of change of serum creatinine concentration. *Kid Int* 11:62-70, 1977.
- Brenner BM: Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kid Int* 23:647-655, 1983.
- Karlinsky ML, Haut L y Buddington B: Preservation of renal function in experimental glomerulonephritis. *Kid Int* 17:293-302, 1980.
- Deen WM, Maddox DA, Robertson CR y Brenner BM: Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat: response to reduced renal mass. *Am J Physiol* 227:556-562, 1974.
- Bergström J: Discovery and rediscovery of low protein diet. *Clin Nephrol* 21:29-35, 1984.
- Holliday MA: Nutrition therapy in renal disease. *Kid Int* 30 (S 19):3-6, 1986.
- Oksa H, Pasternack A, Luomala M y Sirvio M: Progression of chronic renal failure. *Nephron* 35:31-34, 1983.
- Lubowitz H, Slatopolsky E, Shankel S, Rieselbach RE y Bricker NS: Glomerular filtration rate. *JAMA* 199:100-104, 1967.
- Jelliffé RW: Estimation of creatinine clearance when urine cannot be collected. *Lancet* i:76-78, 1971.
- Garnette S, Parson V y Veall N: Measurements of glomerular filtration rate in man using Cr/Edetic-acid complex. *Lancet* i:818-819, 1967.
- Giovannetti S y Maggiore Q: A low-nitrogen diet with proteins of high biological value for severe chronic uremia. *Lancet* i:1000-1003, 1964.
- Walser M, Coulter AW y Dighe S: The effect of ketoanalogues of essential aminoacids in severe chronic uremia. *J Clin Invest* 52:678-680, 1973.
- Maschio G, Oldrizzi L, Tessitore N, Dangelo A, Valvo C, Lupo A, Loschiavo C, Fabris A, Gammara L, Rugiu C y Panzetta G: Effects of dietary protein and phosphate restriction on the progression of early renal failure. *Kid Int* 22:371-376, 1982.
- Aparicio M, Bouchet J, Gin H, Potaux L, Morel D, Precigout V, Lifermann F y González R: Effect of low-protein diet on urinary albumin excretion in uremic patients. *Nephron* 50:288-291, 1988.
- Aparicio M, Potaux L, Bouchet JL, Morel D, Combe C, Merville P y González R: Proteinuria and progression of renal

- failure in patients on a low-protein diet. *Nephron* 51:292-293, 1989.
28. Bergström J, Alvestrand A, Bucht H y Gutiérrez A: Progression of chronic renal failure in man is retarded with more frequent clinical follow-ups and better blood pressure control. *Clin Nephrol* 25:1-6, 1986.
29. Anderson S: Progression of chronic renal disease: Role of systemic and glomerular hypertension. *American J Kidney Dis* 13 (s1): 8-12, 1989.
30. Klahr S: The modification of diet in renal disease study. *N Engl J Med* 320:864-866, 1989.