

# Efecto de la dieta sobre la progresión de la insuficiencia renal

C. Campo y L. M. Ruilope

Servicio de Nefrología. Hospital Doce de Octubre. Madrid.

## Introducción

El tratamiento dietético en los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) es tradicionalmente la medida más efectiva para el adecuado control metabólico a lo largo de la progresión de la IRC. En ese sentido, desde hace tiempo se conoce la importancia de reducir la ingesta de determinadas sustancias de difícil eliminación (potasio, fósforo) y la necesidad de determinados suplementos (calcio, bicarbonato, etc.), aunque el interés principal se centraba en la restricción proteica de la dieta, puesto que conseguía una apreciable reducción de la sintomatología urémica en los pacientes que seguían este tipo de dieta<sup>1</sup>.

Sin embargo, pronto se comprobó que el beneficio del tratamiento dietético en la IRC no se reducía al mejor control metabólico, sino que la dieta hipoproteica parecía capaz de enlentecer el ritmo de progresión hacia la insuficiencia renal terminal. Dada la singular importancia de retrasar el inicio de tratamiento sustitutorio en los pacientes con IRC, esta posibilidad ha sido objeto de múltiples investigaciones, y en la actualidad el número e importancia de las evidencias acumuladas permite afirmar que la restricción de la ingesta proteica mejora la evolución de la IRC, retrasando el momento de inicio de hemodiálisis.

En el presente artículo revisamos los efectos del aporte y la restricción de proteínas sobre la función renal (glomerular y tubular) y aspectos hemodinámicos, metabólicos y hormonales, los posibles mecanismos implicados en la modificación de la progresión de la función renal, las pruebas clínicas y experimentales que apoyan estas hipótesis, así como los principales problemas metodológicos para su interpretación. Analizamos también otros factores de la dieta que pueden estar implicados, más o menos directamente, en la progresión de la insuficiencia renal crónica, y finalmente se aportan una serie de consideraciones para la aplicación en la práctica clínica de las medidas dietéticas recomendadas para reducir la progresión de la IRC.

Correspondencia: Dr. L. M. Ruilope.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Doce de Octubre.  
Carretera de Andalucía, km 5,400.  
28041 Madrid.

## Efecto de las proteínas de la dieta sobre función renal y efectos metabólico-hormonales

### Efecto del incremento del aporte proteico

#### • Efectos hemodinámicos agudos

Los efectos hemodinámicos renales de una carga aguda de proteínas están íntimamente relacionados con el concepto de reserva de función renal (RFR), que se refiere habitualmente a la capacidad de aumentar la tasa de filtrado glomerular (TFG) y de flujo plasmático renal (FPR) que existe en una situación basal. Esta reserva puede ser puesta de manifiesto mediante una carga oral de proteínas o mediante una infusión intravenosa de aminoácidos, glucagón o dopamina. El incremento de la TFG inducido por una perfusión de aminoácidos implica una serie de pasos intermedios, incluyendo liberación de glucagón (y también de insulina) por el páncreas<sup>2</sup>, un paso hepático (estos efectos no aparecen con enfermedad hepática)<sup>3</sup> y, finalmente, secreción en riñón de prostaglandinas vasodilatadoras, que inducen un descenso de las resistencias vasculares renales, con aumento del FPR y con un incremento paralelo de la TFG<sup>4</sup>.

Por lo tanto, la RFR supondría una capacidad de adaptar la función renal a la demanda de excreción, que, en condiciones fisiológicas, depende en gran medida de la ingesta proteica.

La sobrecarga oral de proteínas en pacientes con insuficiencia renal crónica induce un aumento del FPR y TFG, pero que depende de lo avanzado de la nefropatía; la mayoría de los autores<sup>2,5</sup> encuentran descensos variables de la RFR con el deterioro de la función renal, aunque algunos estudios no encuentran esta disminución, incluso con IRC severa<sup>3,6,7</sup>.

A nivel glomerular, los cambios hemodinámicos referidos se traducen en un aumento de la presión de perfusión glomerular con un incremento de la presión hidrostática, que en los pacientes con algún grado de lesión glomerular se manifiesta como una elevación de las proteínas filtradas y como una pérdida de la selectividad de las mismas; en definitiva, se incrementa de forma significativa la proteinuria.

La intensidad de los cambios hemodinámicos inducidos por el aporte proteico también depende de la naturaleza de las proteínas aportadas, mucho mayor en las de

origen animal que en las vegetales, siendo las primeras comparables a la infusión intravenosa de aminoácidos<sup>8</sup>. Esto apoya el mayor efecto beneficioso en el aporte de proteínas de origen vegetal en la dieta de pacientes con IRC<sup>9, 10</sup>.

- Efectos hemodinámicos crónicos

El exceso de proteínas de la dieta durante largos períodos puede incrementar el FPR y la TFG, requiriendo el uso continuo de la reserva glomerular de la corteza externa. En esta situación puede apreciarse una pérdida de la RFR, que indica que las nefronas están funcionando a un nivel máximo<sup>11</sup>. Se ha sugerido que las situaciones que suponen una exigencia permanente de RFR pueden inducir un deterioro acelerado de la función renal<sup>12</sup>, aunque no está suficientemente aclarado el significado de la medida de RFR para predecir la evolución de la función renal. Los pacientes con IRC muy avanzada presentan menores aumentos de la TFG con el aporte proteico agudo; sin embargo, en estos sujetos una dieta hiperproteica mantenida induce elevaciones significativas del TFG, que además son independientes de la TFG que presentaba durante la restricción proteica<sup>5</sup>.

Con todo, no está suficientemente probado que la dieta hiperproteica, por sí sola, sea capaz de inducir una progresión acelerada de la lesión renal; incluso hay evidencias experimentales en contra de este hecho<sup>14</sup>.

- Efectos tubulares

Una dieta con contenido rico en proteínas incrementa marcadamente la reabsorción de agua libre de solutos, lo que supone una situación de estimulación crónica de la concentración de orina. Este estímulo de concentración urinaria se acompaña de un aumento de la TFG y de cambios hacia la hipertrofia renal<sup>15</sup>. Por tanto, podría interpretarse que los cambios inducidos por una dieta hiperproteica se deben, al menos en parte, a una respuesta adaptativa del riñón al incremento de la actividad de concentración urinaria.

Se ha descrito que los IECA pueden modificar los cambios sobre función tubular inducidos por proteínas y prevenir el aumento de la TFG<sup>108</sup>, por lo que estos efectos pueden estar mediados por angiotensina II.

También existen datos que apoyan un efecto del contenido en proteína de la dieta sobre la excreción tubular de creatinina, potasio, fosfato, sulfato, calcio y ácido neto, siendo mayores con la dieta hiperproteica<sup>16</sup>.

- Efectos hormonales

Como se ha descrito anteriormente, la dieta rica en proteínas se acompaña de un aumento de excreción de prostaglandinas renales E y F<sub>1</sub> alfa<sup>4</sup>.

Por otra parte, la dieta hiperproteica parece ser capaz de activar el sistema renina-angiotensina<sup>18</sup> y que este me-

canismo pudiera estar implicado en los efectos hemodinámicos descritos, especialmente en el efecto proteinúrico del aporte proteico; esto se apoya en los resultados de Laxton y cols. en estudios experimentales basados en el uso de antagonistas de la angiotensina II, que mejoran la proteinuria y la permeabilidad glomerular en ratas con dieta hiperproteica, mientras que apenas se benefician las que tienen restricción proteica<sup>17</sup>. Sin embargo, algunos autores no encuentran modificaciones en la actividad renina plasmática (ARP) y en la aldosterona con la dieta hiperproteica<sup>2</sup>.

- Efectos metabólicos

En condiciones de IRC, las dietas ricas en proteínas no sólo incrementan los niveles de urea, sino también aumentan la acumulación de fosfatos, sulfatos y numerosas aminas y ácidos orgánicos, sustancias todas ellas que contribuyen a la toxicidad urémica y a la acidosis metabólica más severas.

#### *Efecto de la restricción proteica*

- Efectos hemodinámicos

La reducción de proteínas en la dieta induce un aumento de la resistencia vascular renal<sup>18</sup>, con un descenso en el FPR y en la TFG<sup>19</sup>, sin modificaciones de la fracción de filtración.

En situación de IRC, los cambios inducidos por la restricción de proteínas no se modifican, aunque pueden verse afectados por el grado de insuficiencia, siendo más marcados en la IRC leve. En los pacientes con proteinuria, la dieta hipoproteica induce un descenso apreciable de la proteinuria. Este efecto es más patente con albuminuria severa (> 1,5 g/día)<sup>20</sup>. También se aprecia una mejora en la selectividad de las proteínas filtradas<sup>4, 21</sup>. La reducción de la proteinuria se interpreta como un reflejo del descenso de presión capilar glomerular.

- Efectos tubulares

La restricción de proteínas de la dieta supone un descenso de la actividad de concentración urinaria<sup>15</sup>. Este efecto puede tener importancia en la reducción de la progresión de la IRC, como lo apoya el estudio de Bankir y cols., que demuestra que el aumento de la ingesta de agua en ratas con IRC es capaz de inducir, sin otras modificaciones de la dieta, una reducción de la osmolalidad en orina, disminución de la reabsorción de agua libre y reducción de la proteinuria, la hipertensión arterial, la hipertrofia renal, la incidencia de glomerulosclerosis y de la mortalidad<sup>22</sup>.

- Efectos hormonales

La restricción de las proteínas de la dieta puede reducir la ARP en determinadas circunstancias. Por ello se con-

sidera que el efecto deletéreo de la ingesta hiperproteica sobre lesión renal puede residir, en parte, en la estimulación de la angiotensina II<sup>18</sup>.

También mejora la tolerancia a la glucosa, al parecer mediado por un aumento de la sensibilidad tisular a la insulina<sup>29</sup>.

#### • Efectos metabólicos

Se han descrito los siguientes efectos metabólicos de la restricción de las proteínas de la dieta:

– Disminución de la concentración plasmática de nitrógeno ureico, mejorando, por tanto, la severidad de la uremia<sup>24</sup>.

– Descenso en la oxidación de aminoácidos y en la degradación de proteínas, junto con un aumento en la utilización de aminoácidos para síntesis de proteínas. Estos mecanismos adaptativos se mantienen con normalidad en el paciente urémico<sup>26</sup>; por lo tanto, la respuesta adaptativa a la restricción a la ingesta proteica es una utilización más eficiente del nitrógeno metabolizado, con más aprovechamiento anabólico y menos nitrógeno excretado como urea, lo que es esencial en pacientes con IRC<sup>27</sup>.

– Disminución del consumo renal de oxígeno<sup>24</sup> y del estrés oxidante renal<sup>25</sup>.

– Mejora la hiperlipidemia asociada a la IRC<sup>28</sup>.

– También se han descrito cambios en el sistema inmune, especialmente descenso en los niveles de C3<sup>89</sup>.

#### Mecanismos de progresión de la insuficiencia renal

El beneficio de la dieta hipoproteica sobre la progresión de la IRC sólo puede entenderse sobre las modificaciones de los mecanismos y factores implicados en la lesión renal y su evolución.

La progresión del daño renal hacia la esclerosis no puede atribuirse a una alteración simple de la fisiología glomerular, como lo sugieren la diversidad de etiologías de lesión renal, la impredecibilidad del curso clínico y las múltiples condiciones que pueden modificar su curso<sup>23</sup>.

En la progresión del daño renal intervienen agentes o situaciones lesivas para el epitelio glomerular o que inducen a activación de la matriz mesangial, asociándose a una infiltración y proliferación celular en la matriz que conducen hacia la esclerosis. Las diversas lesiones renales pueden inducir un cambio en el microambiente glomerular, que una vez establecido conduce inexorablemente hacia la pérdida de función, incluso aunque haya remitido el estímulo lesivo<sup>30</sup>.

Existen dos modelos hemodinámicos que explican los cambios hacia glomerulosclerosis después de una lesión renal<sup>31</sup>:

1. La hiperperfusión e hiperfiltración glomerular, en la que los glomérulos compensan la pérdida de masa renal aumentando su flujo sanguíneo y su tasa de filtración. Es-

tos cambios adaptativos conducen a la larga a lesión estructural del glomérulo y finalmente a la esclerosis. Este modelo se describe en los procesos en los que inicialmente hay poco o ningún daño glomerular, pero sí pérdida de parénquima funcionante: pielonefritis crónica, nefritis intersticial, poliquistosis renal, riñón único, etc.

2. En el segundo modelo, el daño inicial ocurre predominantemente en el glomérulo, presentando como respuesta una vasoconstricción con isquemia glomerular subsecuente y tendencia a la menor filtración. Posteriormente se ponen en marcha mecanismos que amplían la lesión glomerular, conduciéndola hacia la esclerosis. Este patrón sería el característico de las glomerulonefritis difusas y de la nefroangiosclerosis hipertensiva, por ejemplo.

Los mecanismos complejos de la progresión de la lesión glomerular son, en cierta forma, independiente del agente del insulto inicial y, por tanto, comunes a ambos tipos de patrones hemodinámicos apuntados. La evolución, sin embargo, puede estar siempre matizada por la persistencia o recurrencia de los procesos patológicos de base. Estos mecanismos de progresión son<sup>30</sup>:

– Alteración de la biología de las células intrínsecas del glomérulo o persistencia de células infiltrantes activadas, que puede liberar factores de crecimiento o inflamatorios.

– Acumulación de macromoléculas en la matriz mesangial con expansión de la misma.

– Alteraciones en la membrana basal molecular, con aumento de permeabilidad y pérdida de la carga negativa que conduce a proteinuria.

– Coagulación con obliteración de capilares.

– Hipertrofia glomerular.

– Alteración de la hemodinámica glomerular con tendencia al aumento de la presión capilar.

– Otros factores que pueden afectar la lesión glomerular: la hipertensión sistémica, la hiperlipidemia, la dieta hiperproteica, etc.

#### Papel de la restricción proteica en la progresión de la IRC

El descenso de la ingesta proteica induce un descenso de la presión capilar intraglomerular<sup>21</sup>, mediado por un aumento de la resistencia vascular renal y una disminución del FPR y de la TFG con reducción de la proteinuria y aumento de la selectividad de las proteínas filtradas. Supone también un aumento de la RFR.

Aunque el descenso de la presión hidráulica en el capilar glomerular parezca el principal mecanismo responsable del enlentecimiento de la progresión de la lesión renal y del deterioro de función renal inducido por la restricción de proteínas de la dieta, existe una larga serie de efectos biológicos de la restricción proteica que actuarían por mecanismos no hemodinámicos, modulando los

factores que contribuyen a la hipertrofia renal y a la progresión de la esclerosis renal.

Estos efectos biológicos serían:

- Modulación y reducción de la activación inmunocelular, lo que disminuye la proliferación celular e interfiere con los factores mitogénicos y de crecimiento.
- Evitar la hipertrofia renal inducida por el estímulo crónico de concentración de orina (o aclaramiento de agua libre)<sup>22</sup>.
- Disminución de los niveles lipídicos<sup>28</sup>.
- Inhibición de la coagulación intraglomerular.
- Disminución de la producción de tromboxano (vasoconstrictor glomerular)<sup>30</sup>.
- Corrección de la lesión urémica celular<sup>31</sup>.
- Descenso en la formación de radicales libres<sup>25</sup>.

El efecto de la dieta hipoproteica depende en gran parte de la nefropatía de base<sup>32</sup>; parece tener su máxima eficacia en los procesos no glomerulares (enfermedades tubulointersticiales), mediado por la corrección de la hiperperfusión en la masa renal funcionante, siendo mucho menor en las glomerulonefritis crónicas o en la nefroangiosclerosis hipertensiva, y en este caso se correlaciona de forma muy importante con el descenso de la proteinuria. Es importante la capacidad del lecho vascular renal de reaccionar a la restricción proteica para obtener un efecto beneficioso. De hecho, sólo los pacientes cuya hemodinámica renal responde a los cambios agudos de aporte proteico se benefician claramente de la restricción proteica crónica<sup>18</sup>. Estos datos indican que la reducción de la presión glomerular es el mecanismo de mayor importancia de los descritos y que, por tanto, los procesos en los que la hiperperfusión e hiperfiltración glomerular son el principal mecanismo patogénico implicado, el beneficio de la restricción proteica es mucho más evidente; mientras que en procesos glomerulares primarios con lesión glomerular difusa o en nefroangiosclerosis hipertensiva con lesión isquémica vascular el beneficio hemodinámico es dudoso y posiblemente sean los efectos biológicos los que permitan reducir la progresión de la lesión renal, aunque de forma menos efectiva que en el modelo de hiperfiltración<sup>32</sup>.

### Otros factores dietéticos implicados en la progresión de la IRC

#### Fósforo

En realidad, la restricción de las proteínas de la dieta, aunque tiene como objeto principal la disminución de la ingesta de nitrógeno, implica también una reducción en el fósforo aportado. El descenso de los niveles de fósforo aportado tiene indudables beneficios en la IRC y puede ser un factor más en los efectos favorables de la dieta hipoproteica. Sin embargo, la baja ingesta de fósforo puede mejorar *per se* la evolución de la IRC. Existen eviden-

cias experimentales<sup>33,34</sup> de que la restricción del fósforo de la dieta (mediante el uso de quelantes) puede enlenteceer la progresión de la IRC de una forma independiente de la restricción proteica. Aunque el efecto renoprotector de la restricción del fósforo parece sinérgico con el de la dieta hipoproteica, los mecanismos implicados parecen estar mediados a través de una menor incidencia de nefrocalcinosis, ya por el descenso del fósforo sérico o por el control del hiperparatiroidismo secundario<sup>35</sup>.

#### Lípidos

Recientemente se ha implicado la hiperlipidemia como un factor contribuyente al desarrollo de lesión renal, aunque la evidencia del papel de los lípidos en la progresión de la insuficiencia renal no es clara<sup>12</sup>. Tampoco en pacientes que realizan una restricción proteica en la dieta de forma prolongada se ha podido determinar si las modificaciones lipídicas influyen en la evolución de la IRC<sup>36,37</sup>.

La dieta con restricción proteica parece ser efectiva en reducir la hiperlipoproteinemia frecuentemente asociada a la IRC, incluso después de años de tratamiento dietético y a pesar de la progresión de la IRC<sup>28</sup>. Más aún, este régimen dietético tiene un efecto favorable sobre la composición de los lípidos de la membrana eritrocitaria (mayor porcentaje de ácidos grasos poliinsaturados) cuando se compara con pacientes de dieta libre<sup>36</sup>.

El aporte de ácido linoleico tiene un efecto renoprotector aditivo a la dieta hipoproteica, posiblemente mediado por el aumento de producción de prostaglandina renal E<sub>2</sub><sup>38</sup>.

#### Otros

##### • Sal

El estricto cumplimiento de las medidas dietéticas se acompaña generalmente de mejor observancia en la restricción de la sal habitualmente recomendada a estos enfermos, lo que puede influir, a través de reducciones de la presión arterial, que tiene un efecto deletéreo sobre la función renal, en la progresión de la IRC<sup>39</sup>.

##### • Calorías

Por otra parte, las dietas hipoproteicas suponen en la práctica un marcado descenso en la ingesta de alimentos, y se ha observado que la restricción de calorías pura, sin restricción de proteínas y fósforo, también enlentece la progresión de la IRC, aunque se acompaña de desnutrición manifiesta<sup>40</sup>.

Todos estos factores dietéticos posiblemente juegan un papel en la progresión de la IRC. La importancia relativa de cada factor varía dependiendo de la patogénesis, estadio y mecanismo de progresión de la enfermedad.

### **Beneficios sobre la progresión de la IRC con la reducción de las proteínas de la dieta**

Los programas de tratamiento sustitutorio de la función renal suponen hoy en día una considerable carga socio-económica; por ello las terapias que pueden modificar la evolución de la IRC hacia la insuficiencia terminal despiertan un vivo interés entre clínicos e investigadores. Entre esas terapias, la dieta hipoproteica es posiblemente una de las que haya acumulado más estudios en los últimos años.

Aunque es cierto que una parte de los estudios sobre este aspecto adolecen de algunos defectos metodológicos, que desarrollaremos más adelante, existe un gran número de ensayos experimentales<sup>41-45</sup> y clínicos<sup>46-61</sup> que encuentran un efecto beneficioso de la restricción proteica en la progresión de la IRC, realizados con enfoques y pautas diferentes, que aportan suficientes evidencias sobre este hecho.

Un reciente estudio de Fouque y cols.<sup>62</sup> mediante metaanálisis de ensayos estrictamente seleccionados, entre los que valoran el beneficio de la restricción proteica como retraso del inicio de hemodiálisis, demuestra unos resultados claramente favorables.

Existen evidencias adicionales del beneficio de la dieta hipoproteica en estudios dedicados específicamente a la nefropatía diabética<sup>63-71</sup>.

Muchos de los trabajos que encuentran una modificación en la progresión de la IRC con la dieta se basan en dos puntos:

1) En que la progresión de la IRC mantiene una relación lineal con el tiempo, es más o menos estable en cada paciente, y 2) que la estimación de la TFG a partir de la creatinina (aclaramiento de la creatinina o recíproco de creatinina) es un parámetro fiable. Sin embargo, surgen múltiples dudas respecto a estos dos puntos.

1. Aunque la mayoría de los autores reconocen y encuentran una relación lineal en la progresión de la IRC, existe un porcentaje variable (según los estudios, 10-20 %) de pacientes con evolución atípica; y además es muy posible que la velocidad de progresión no sea constante en toda la evolución de la IRC, especialmente en las etapas más precoces o tardías<sup>72</sup>, aunque la progresión pueda parecer constante si se consideran espacios cortos de tiempo. Por otra parte, existen notables diferencias en la evolución de las distintas patologías renales, aspecto que no suele ser considerado suficientemente<sup>73</sup>.

2. La estimación de la verdadera TFG a partir de la creatinina sérica y/o aclaramiento de creatinina presenta una serie de limitaciones bien conocidas<sup>72</sup>, pero que se incrementan en los estudios basados en las modificaciones del contenido proteico de la dieta. La reducción de la ingesta de creatinina, junto con posibles pérdidas de masa muscular por malnutrición, hacen muy difícil la valoración de la creatinina como índice para la monitorización de la progresión de la lesión renal<sup>74</sup>. Se considera necesario el

transcurso de varios meses para que la creatinina vuelva a representar con mayor fidelidad la función renal. De mayor valor es el aclaramiento combinado de urea y creatinina.

Para eludir estos problemas metodológicos se recomiendan alternativas como el estudio de función renal mediante aclaramiento de isótopos o seguimiento de los pacientes hasta la pérdida de función renal (muerte renal) y estimar el efecto en términos de curvas de supervivencia<sup>75</sup>.

Otro punto importante y conflictivo en los estudios que valoran la importancia de la dieta hipoproteica es el grado de cumplimiento de los pacientes de una dieta estricta. Existen varios métodos aceptados para estimar el grado de adherencia a la dieta:

— Tasa de catabolismo proteico estimado como excreción de urea en orina recogida durante veinticuatro horas, que se correlaciona con la ingesta proteica en la dieta<sup>76,77</sup>, y es el método utilizado habitualmente para confirmar el cumplimiento de la dieta. Aunque un paciente con baja ingesta de calorías y balance nitrogenado negativo presenta eliminación de urea elevada que sobreestima la ingesta proteica<sup>32</sup>.

— Métodos más complejos, pero más seguros, se basan en la suma del nitrógeno ureico de la orina más las alteraciones del contenido de urea del organismo (estimado de los cambios de la urea sérica y el 60 % del peso corporal)<sup>78</sup>.

— La cumplimentación de cuestionarios o entrevistas sobre el contenido de la dieta ofrece, en general, buenos resultados.

— Otros aspectos a valorar en el cumplimiento de la dieta son la de la ingesta calórica recomendada (puede evaluarse con el peso corporal o con medida de pliegue subcutáneo) y de la toma de suplementos, especialmente de aminoácidos y cetoanálogos (que pueden monitorizarse determinando alo-isoleucina en sangre).

Parte de esta problemática metodológica lleva a algunos autores a cuestionar la validez de numerosos trabajos sobre dietas hipoproteicas; sin embargo, existen numerosos ensayos que, considerando los aspectos anteriormente discutidos, consiguen demostrar el enlentecimiento de la progresión de la IRC con dietas pobres en proteínas.

### **Clínica**

Cuando se plantea iniciar una dieta hipoproteica en un paciente con IRC surgen una serie de interrogantes, a los que trataremos de dar respuesta: ¿cuándo comenzar?, ¿qué grado de restricción?, ¿qué tipo de dieta?, ¿tiene efectos adversos?, ¿son precisos los suplementos?, ¿puede obtenerse un cumplimiento adecuado?, ¿interacciona con otros tratamientos?, etc.

### Inicio de la restricción

Existen evidencias de un efecto beneficioso de la restricción proteica en la dieta en fases tempranas de la IRC<sup>79</sup>. Además, puesto que el límite mínimo aceptado de ingestión proteica para el mantenimiento adecuado es de 0,5 g/kg/día de proteínas, se recomienda iniciar una restricción moderada (0,5-0,6) desde las primeras fases de la IRC y pasar a restricción severa, 0,3-0,4, junto con los suplementos adecuados, en la IRC avanzada.

### Nivel de restricción

La mayoría de los autores recomiendan dietas de 0,4 a 0,6 g de proteínas/kg de peso ideal por día y 400-600 mg/día de fósforo. Las dietas con aportes superiores a estos límites pierden sus efectos beneficiosos<sup>80</sup>. Una dieta occidental normal contiene unos 2 g/kg/día de proteínas, mientras que la dieta italiana típica contiene 1 g/kg/día, y en algunos países asiáticos llega a ser de 0,55 g/kg/día<sup>81</sup>.

### Tipos de dieta

No existen tipos concretos de dietas, sino tantas dietas como investigadores o clínicos; además, la dieta debe adaptarse siempre a cada paciente individualizadamente, adecuándose al grado de insuficiencia renal, problemas asociados y a los hábitos dietéticos locales, teniendo en cuenta las siguientes directrices generales<sup>81</sup>:

- La restricción proteica debe permitir mantener el balance nitrogenado neutro, si es preciso con aporte de aminoácidos.
- Debe acompañarse de restricción de fósforo suficiente para mantener cifras normales en sangre.
- Debe garantizar una ingesta calórica suficiente, con un 60-65 % de carbohidratos y un 25-30 % de grasas, preferiblemente de origen vegetal y ricas en ácidos grasos poliinsaturados.
- Ajustar los suplementos necesarios: vitaminas, calcio, hierro, etc.

### Posibles efectos adversos de la restricción proteica

#### • Malnutrición

La mayoría de los estudios controlados no revelan una significativa malnutrición proteico-calórica, ni tampoco en los habituales parámetros nutricionales (transferrina, albúmina, etc.), aunque los sujetos con IRC más avanzada tienden a presentar algunas deficiencias; generalmente su ingesta calórica es inferior a la prescrita<sup>82</sup>, y las deficiencias nutricionales descritas en estos sujetos son múltiples<sup>31</sup>.

Estudios de seguimiento nutricional de Guarnieri y cols. mediante mediciones antropométricas, determinaciones bioquímicas y análisis directo de músculo esquelético han mostrado que el estatus nutricional de los pacientes con

IRC leve tratados con dieta hipoproteica a largo plazo tiende a empeorar entre los cinco y diez años de terapia<sup>112</sup>.

Las necesidades calóricas en un paciente con una restricción proteica habitual de 0,55-0,6 g/kg/día es de 30-40 kcal/kg/día, que es lo suficiente para mantener un balance nitrogenado neutro o ligeramente positivo, manteniendo o incrementando el índice de masa corporal y reduciendo la generación neta de urea<sup>34</sup>.

#### • Retraso de crecimiento

El contenido óptimo de proteínas en los niños con IRC es el que más se aproxima al mínimo necesario para un crecimiento óptimo<sup>83</sup>. En general, una reducción de proteínas del 50 % con suplementos de aminoácidos esenciales resulta en un crecimiento similar al que se obtiene con el 100 % de proteínas de la dieta. A pesar de los niveles más bajos de urea, no hay deterioro de crecimiento y el parénquima renal está preservado. El sustituir los suplementos por análogos de cetoácidos libres de nitrógeno no aporta ningún beneficio adicional probado sobre la función renal y si se ha implicado en el retraso de crecimiento<sup>84, 85</sup>.

Recientes estudios<sup>86</sup>, siguiendo las recomendaciones anteriores en los límites de la restricción proteica, han encontrado un claro efecto beneficioso en la progresión de la IRC, con buena aceptación y seguimiento por los pacientes y sin diferencias en los índices ponderales (talla, peso)<sup>25, 87</sup>.

### Necesidad de suplementos

#### • Aminoácidos

El aporte de aminoácidos o cetoácidos esenciales, junto con la restricción proteica de la dieta, consigue mantener al paciente sin cambios metabólicos importantes durante largo tiempo<sup>88</sup>. Así, los estudios han demostrado que estos aportes permiten mantener cifras no alteradas de albúmina, transferrina, inmunoglobulinas, hemoglobina y ferritina sin alteraciones en el metabolismo lipídico o de la glucosa, a pesar de la restricción proteica importante.

La cantidad de suplementos también debe ser valorada (en general, 0,1 g/kg/día), pues pueden contribuir al efecto de hiperfiltración; en ese sentido parece que los cetoácidos modifican menos el grado de proteinuria/hiperfiltración<sup>90, 96</sup>; incluso aumentan la efectividad de la restricción proteica<sup>91, 92</sup>. En los adultos, las restricciones por debajo de 0,5 g/kg/día exigen el aporte de suplementos de aminoácidos esenciales<sup>93</sup>.

La composición concreta de aminoácidos o de sus análogos cetoácidos influye sobre las alteraciones en las concentraciones de aminoácidos plasmáticos y en el grado de progresión de la IRC, siendo muy importante la optimización en la composición de los suplementos<sup>94</sup>.

- Calorías

Frecuentemente la restricción de proteínas de la dieta se acompaña de una insuficiente ingesta calórica, no siendo necesario indicar dietas con menor restricción, sino garantizar el necesario aporte energético con alimentos ricos en calorías como suplemento dietético<sup>97</sup>.

- Vitaminas

El déficit vitamínico de riboflavina es frecuente en la IRC y empeora con las dietas pobres en proteínas; también aparece tendencia a presentar un nivel inadecuado de tiamina y piridoxina, por lo que los suplementos de vitaminas hidrosolubles (incluyendo fólico, B<sub>12</sub>, etc.) puede mejorar el estado nutricional de estos pacientes<sup>98</sup>. Sin embargo, se desaconseja la administración de vitaminas liposolubles (especialmente A y E)<sup>99</sup>.

La dieta hipoproteica puede tener un efecto beneficioso sobre la osteodistrofia al acompañarse de una reducción del fósforo<sup>95,96</sup>; además, los suplementos con cetóicos inhiben la PTH<sup>100</sup>, pero puede asociarse con un descenso de los niveles de 1,25 dihidroxicolecalciferol<sup>101</sup>, por lo que es recomendable el aporte de calcitriol oral (vitamina D<sub>3</sub>) a estos sujetos.

- Minerales

Otros suplementos recomendados son los de minerales: aportes de calcio, hierro y cinc<sup>102</sup>, aunque no existen estudios específicos en pacientes con dieta hipoproteica, y esta recomendación es genérica.

#### *Adherencia a la dieta*

Un cumplimiento estricto de una dieta hipoproteica es difícil de obtener; así, los datos comunicados tanto en estudios aislados como multicéntricos apuntan a un cumplimiento adecuado de la dieta, tras unos tres años de seguimiento, de aproximadamente el 50 % de los pacientes<sup>103</sup>. Sin embargo, la adherencia al tratamiento mejora con el tiempo por varios factores: por la mejor comprensión de la forma de preparación de la dieta, por la adaptación emocional a las restricciones que supone el régimen y por el progresivo deterioro de función renal y aparición de sintomatología que puede mejorar con el cumplimiento de la dieta, junto con el miedo a la proximidad de la diálisis, con tendencia al cumplimiento estricto de las prescripciones<sup>32</sup>.

La severidad de la restricción proteica en la dieta de la IRC origina un doble problema: impone una dieta rígida y por tanto monótona<sup>104</sup>, que además modifica el estilo de vida del paciente y su familia<sup>32</sup>, y su cumplimiento estricto dificulta una ingesta calórica suficiente. Por ello, las desviaciones más frecuentes de la dieta hipoproteica son el mayor consumo de proteínas de las indicadas, una ingesta calórica menor de la prescrita o una combinación de ambas.

Una adecuada información al paciente es insustituible para conseguir una adecuada adherencia a la dieta; pero en cualquier caso, la colaboración de un dietista para la elaboración de menús equilibrados y variados puede ser de una ayuda inestimable para el paciente. Por otra parte, existen en el mercado una gama de productos de variada presentación, con un bajo contenido en proteínas y alto contenido calórico, que pueden subsanar también algunas de estas dificultades<sup>105</sup>.

#### *Interacciones con otros tratamientos*

Existen al menos dos grupos de fármacos que, al margen de los fármacos que controlan situaciones lesivas para la función renal, como hipertensión arterial, infecciones urinarias, etc., han demostrado un efecto renoprotector en la progresión de la IRC; éstos son los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) y los calcioantagonistas. Cabe preguntarse si la introducción de una dieta hipoproteica puede alterar sus efectos beneficiosos renales. Analizamos por separado ambos grupos:

- IECA

La reducción de la angiotensina II inducida por los IECA revierte, entre otros efectos, la vasoconstricción de la arteriola eferente, conduciendo a una importante disminución de la presión hidrostática en el capilar glomerular, con disminución de la TFG a pesar de mantenerse o incluso aumentar el FPR. Esta caída de presión, como hemos visto anteriormente, proporciona un efecto protector en la IRC sobre las nefronas funcionantes, presentándose como un descenso de proteinuria a corto plazo y un enlentecimiento de la progresión de la IRC.

El principal mecanismo implicado en los efectos renales de las proteínas sobre los cambios en la presión intraglomerular está basado en la modificación de la resistencia vascular renal y del FPR, por lo que cabría esperar que los efectos de la asociación de IECA a la restricción proteica fueran aditivos, al menos en parte. En nuestra experiencia, estudios a corto plazo en pacientes con proteinuria nefrótica demuestran un refuerzo del efecto antiproteinúrico de los IECA y la restricción proteica, con mínimos cambios del FPR (los primeros tienden a elevarlo, mientras los segundos a reducirlo)<sup>106</sup>. Otros estudios con captopril<sup>107</sup> no consiguen demostrar este efecto, aunque utilizan un modelo con IRC avanzada cuya microvasculatura es menos sensible al efecto de los IECA.

- Calcioantagonistas

La descripción del efecto renoprotector de los calcioantagonistas es relativamente reciente, y en ello se han implicado múltiples mecanismos: reducción de la presión arterial sistémica, reducción de la hipertrofia renal, modulación del transporte mesangial de macromoléculas, reducción de la actividad metabólica renal, mejoría de la ne-

frocalcinosis urémica, disminución de la formación de radicales libres.

A pesar de que los calcioantagonistas atenúan la vasoconstricción arteriolar aferente y, por tanto, contribuyen a mantener la hipertensión glomerular, el efecto global sobre la progresión de la lesión glomerular es beneficioso<sup>109</sup>.

Hasta ahora, la nisoldipina, en estudios de Eliahou y cols., es el calcioantagonista que ha demostrado mejores resultados en el enlentecimiento de la progresión de la IRC<sup>73, 110</sup>.

Respecto a la posible interferencia de los calcioantagonistas con los efectos renales de la restricción proteica, las evidencias indican que el bloqueo de los canales del calcio no modifica la capacidad de autorregulación renal y que, por tanto, el tratamiento con calcioantagonistas no disminuye el efecto renoprotector de la dieta hipoproteica<sup>111</sup>, aunque serán necesarios estudios a largo plazo para establecer la posible rentabilidad de su asociación.

En definitiva, la dieta hipoproteica no interfiere con el efecto renoprotector de los dos grupos de fármacos potencialmente beneficiosos en la progresión de la IRC, y viceversa, ni los IECA ni los calcioantagonistas parecen modificar el beneficio inducido por la restricción de proteínas de la dieta. Incluso es posible que sus mecanismos de acción puedan complementarse con un resultado aditivo.

Aunque no existen estudios específicos con otros grupos de fármacos, hipotensores o de otro tipo, respecto a la interacción con la dieta hipoproteica, no hay evidencias de que la restricción proteica pueda interferir con el curso de otros tratamientos.

## Conclusiones

A pesar de los avances farmacológicos, el ajuste dietético sigue siendo uno de los puntales básicos del tratamiento en la IRC, y en la actualidad existen pocas dudas sobre el beneficio de una dieta con restricción de la ingesta de nitrógeno y de fósforo, manteniendo una adecuada ingesta calórica y de suplementos necesarios para conseguir una evolución más lenta de la IRC, retardando el momento de iniciar hemodiálisis y sin deterioro del estado general del paciente.

Aunque los mecanismos de acción de la restricción proteica pueden ser complejos, los datos aquí presentados indican que la reducción de la presión capilar glomerular es el principal mecanismo implicado en la renoprotección. Por ello, también el beneficio obtenido con la dieta hipoproteica es variable, dependiendo muy directamente de la nefropatía de base.

Aunque son precisos nuevos estudios clínicos con seguimiento a largo plazo de pacientes con IRC y dieta hipoproteica para completar los conocimientos actuales, podemos concluir que en pacientes con IRC la restricción de las proteínas de la dieta es un tratamiento efectivo y seguro y que, adecuadamente controlado, puede retrasar

la progresión del deterioro de función renal, manteniendo el estado general del paciente.

## Bibliografía

- Holliday MA: Nutrition therapy in renal disease. *Kidney Int* (supl.), 19:53-6, 1986.
- De Santo NG, Anastasio P, Coppola S, Capasso G, Bellini L, Spagnuolo G, Alfieri R, Massimo L, De Mercato R, Lombardi A y cols.: Renal hemodynamics, plasma amino acids and hormones after a meat meal in progressive nephron loss. *Int J Artif Organs*, 14 (3):161-168, 1991.
- Von-Herrath D, Saupe J, Hirschberg R, Rottka H y Schaefer K: Glomerular filtration rate in response to an acute protein load. *Blood Purif*, 6 (4):264-268, 1988.
- Rosenberg ME, Swanson JE, Thomas BL y Hostetter TH: Glomerular and hormonal responses to dietary protein intake in human renal disease. *Am J Physiol*, 253 (6), 2:F1083-1090, 1987.
- Schaap GH, Bilo HJ, Popp Snijders C, Oe PL, Mulder C y Donker AJ: Effects of protein intake variation and omega-3 polyunsaturated fatty acids on renal function in chronic renal disease. *Life Sci*, 41 (25):2759-2765, 1987.
- Krishna GG y Kapoor SC: Preservation of renal reserve in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*, 17 (1):18-24, 1991.
- De Santo NG, Capasso G, Anastasio P, Coppola S, Castellino P, Lama G y Bellini L: The renal hemodynamic response following a meat meal in children with chronic renal failure and in healthy controls. *Nephron*, 56 (2):136-142, 1990.
- Bilo HJ, Schaap GH, Blaak E, Gans RO, Oe PL y Donker AJ: Effects of chronic and acute protein administration on renal function in patients with chronic renal insufficiency. *Nephron*, 53 (3):181-187, 1989.
- Gretz N, Meisinger E y Strauch M: Does a low protein diet really slow down the rate of progression of chronic renal failure? *Blood Purif*, 7 (1):33-38, 1989.
- Gretz N, Meisinger E y Strauch M: Influence of diet and underlying renal disease on the rate of progression of chronic renal failure. *Infusionsther Klin Ernahr*, 14 (Suppl.) 5:21-25, 1987.
- Bosch JP, Saccaggi A, Lauer A, Ronco C, Belledonne M y Glabman S: Renal functional reserve in humans. Effect of protein intake on glomerular filtration rate. *Am J Med*, 75:943-950, 1983.
- Ahmed FE: Effect of diet on progression of chronic renal disease. *J Am Diet Assoc*, 91 (10):1266-1270, 1991.
- Amiel C, Blanchet F, Friedlander G y Nitenberg A: The functional renal reserve. *Nephrologie*, 12 (2):55-61, 1991.
- Bovee KC: Influence of dietary protein on renal function in dogs. *J Nutr*, 121 (Supl. 11):S128-139, 1991.
- Bankir L, Bouby N y Trinh Trang Tan MM: Vasopressin-dependent kidney hypertrophy: role of urinary concentration in protein-induced hypertrophy and in the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*, 17 (6):661-665, 1991.
- Nakano M, Alon U, Jennings SS y Chan JC: Protein intake and renal function in children. *Am J Dis Child*, 143 (2):160-163, 1989.
- Rosenberg ME, Kren SM y Hostetter TH: Effect of dietary protein on the renin-angiotensin system in subtotaly nephrectomized rats. *Kidney Int*, 38 (2):240-248, 1990.
- El-Nahas AM, Masters Thomas A, Brady SA y cols.: Selective effect of low protein diets in chronic renal diseases. *Br. Med. J*, 289:1337-1341, 1984.
- Zeller KR: Effects of dietary protein and phosphorus restriction on the progression of chronic renal failure. *Am J Med Sci*, 294 (5):328-340, 1987.
- Aparicio M, Bouchet JL, Gin H, Potaux L, Morel D, De Precigout V, Lifermann F y González R: Effect of a low-protein diet on urinary albumin excretion in uremic patients. *Nephron*, 50 (4):288-291, 1988.
- Nath KA, Kren SM y 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 (5):1199-1205, 1986.



22. Bankir L, Bouby N y Trinh-Trang-Tan MM: Possible involvement of vasopressin and urine concentrating process in the progression of chronic renal failure. *Kidney Int* (supl.), 27:S32-37, 1989.
23. Williams PS, Fass G y Bone JM: Renal pathology and proteinuria determine progression in untreated mild/moderate chronic renal failure. *Q J Med*, 67 (252):343-354, 1988.
24. Jarusiripipat C, Shapiro JJ, Chan L y Schrier RW: Reduction of remnant nephron hypermetabolism by protein restriction. *Am J Kidney Dis*, 18 (3):367-374, 1991.
25. Jureidini KF, Hogg RJ, Van Renen MJ, Southwood TR, Henning PH, Cobiac L, Daniels L y Harris S: Evaluation of long-term aggressive dietary management of chronic renal failure in children. *Pediatr Nephrol*, 4 (1):1-10, 1990.
26. Goodship TH, Mitch WE, Hoerr RA, Wagner DA, Steinman TI y Young VR: Adaptation to low-protein diets in renal failure: leucine turnover and nitrogen balance. *J Am Soc Nephrol*, 1 (1):66-75, 1990.
27. Hou JC, Zhou JN, Zhu HW, Wu JZ, Wu JC y Zhang MW: Dynamic aspects of whole-body nitrogen metabolism in uremic patients on dietary therapy. *Nephron*, 44 (4):288-294, 1986.
28. Loschiavo C, Ferrari S, Panebianco R, Bedogna V, Oldrizzi L, Bonazzi L y Maschio G: Effect of protein-restricted diet on serum lipids and atherosclerosis risk factors in patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol*, 29 (3):113-118, 1988.
29. Gin H, Aparicio M, Potaux L, De Precigout V, Bouchet JL y Aubertin J: Low protein and low phosphorus diet in patients with chronic renal failure: influence on glucose tolerance and tissue insulin sensitivity. *Metabolism*, 36 (11):1080-1085, 1987.
30. Klahr S, Schreiner G e Ichikawa I: The progression of renal disease. *N Eng J Med*, 318 (25):1657-1666, 1988.
31. Oldrizzi L, Rugiu C, Valvo E y cols.: Progression of renal failure in patients with renal disease of diverse etiology on protein-restricted diet. *Kidney Int*, 27 (3):553-557, 1985.
32. Cianciaruso B, Capuano A, D'Amaro E y cols.: Dietary compliance to a low protein and phosphate diet in patients with chronic renal failure. *Kidney Int*, 36 (Supl. 27):S173-S176, 1989.
33. Lumletgul D, Burke TJ, Gillum DM, Alfrey AC, Harris DC, Hammond WS y Schrier RW: Phosphate depletion arrests progression of chronic renal failure independent of protein intake. *Kidney Int*, 29 (3):658-666, 1986.
34. Kopple JD, Monteon FJ y Shaib JK: Effect of energy intake on nitrogen metabolism in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Kidney Int*, 29 (3):734-742, 1986.
35. Barsotti G, Giannoni A, Morelli E, Lazzeri M, Vlamis I, Baldi R y Giovannetti S: The decline of renal function slowed by very low phosphorus intake in chronic renal patients following a low nitrogen diet. *Clin Nephrol*, 21 (1):54-59, 1984.
36. Maschio G, Oldrizzi L, Rugiu C, De Biase V y Loschiavo C: Effect of dietary manipulation on the lipid abnormalities in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* (supl.), 31:S70-72, 1991.
37. Maschio G, Oldrizzi L, Rugiu C y Loschiavo C: Serum lipids in patients with chronic renal failure on long-term, protein-restricted diets. *Am J Med*, 87 (5N):51N-54N, 1989.
38. Ito Y, Barcelli U, Yasmashita W, Weiss M, Deddens J y Pollak VE: A low protein-high linoleate diet increases glomerular PGE<sub>2</sub> and protects renal function in rats with reduced renal mass. *Prostaglandins Leukot Med*, 28 (3):277-284, 1987.
39. Bergstrom 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):1-6, 1986.
40. Tapp DC, Wortham WG, Addison JF, Hammonds DN, Barnes JL y Venkatachalam MA: Food restriction retards body growth and prevents end-stage renal pathology in remnant kidneys of rats regardless of protein intake. *Lab Invest*, 60 (2):184-195, 1989.
41. De Keijzer MH y Provoost AP: Effects of dietary protein on the progression of renal failure in the Fawn-Hooded rat. *Nephron*, 55 (2):203-209, 1990.
42. Barsotti G, Moriconi L, Cupisti A, Dani L, Ciardella F, Lupetti S y Giovannetti S: Protection of renal function and of nutritional status in uremic rats by means of a low-protein, low-phosphorus supplemented diet. *Nephron*, 49 (3):197-202, 1988.
43. Polzin DJ, Leininger JR, Osborne CA y Jeraj K: Development of renal lesions in dogs after 11/12 reduction of renal mass. Influences of dietary protein intake. *Lab Invest*, 58 (2):172-183, 1988.
44. Leibetseder JL y Neufeld KW: Effects of medium protein diets in dogs with chronic renal failure. *J Nutr*, 121 (Supl. 11):S145-149, 1991.
45. Polzin DJ, Osborne CA y Adams LG: Effect of modified protein diets in dogs and cats with chronic renal failure: current status. *J Nutr*, 121 (Supl. 11):S140-144, 1991.
46. Ihle BU, Becker GJ, Whitworth JA, Charlwood RA y Kincaid Smith PS: The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *N Engl J Med*, 321 (26):1773-1777, 1989.
47. Rosman JB, Langer K, Brandl M, Piers Becht TP, Van der Hem GK, Ter Wee PM y Donker AJ: Protein restricted diets in chronic renal failure: a four year follow-up shows limited indications. *Kidney Int* (supl.), 27:S96-102, 1989.
48. Acchiardo SR, Moore LW y Cockrell S: Does low protein diet halt the progression of renal insufficiency? *Clin Nephrol*, 25 (6):289-294, 1986.
49. Rosman JB, Ter Wee PM, Piers Becht GP, Sluiter WJ, Van der Woude FJ, Meijer S y Donker AJ: Early protein restriction in chronic renal failure. *Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc*, 21:567-573, 1985.
50. Williams AJ, Bennett SE, Russell GI y Walls J: Alteration of the course of chronic renal failure by dietary protein restriction. *Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc*, 21:604-607, 1985.
51. Zakr G: Effects of dietary protein restriction on the course of early renal failure. *Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc*, 21:600-603, 1985.
52. Locatelli F, Alberti D, Graziani G y cols.: Prospective, randomised, multicentre trial of effect of protein restriction on progression of chronic renal insufficiency. *Lancet*, 337:1299-1304, 1991.
53. Rosman JB, Meijer S, Sluiter WJ, Ter Wee PM, Piers Becht TP y Donker JM: Prospective randomised trial of early dietary protein restriction in chronic renal failure. *Lancet*, 2:1291-1295, 1984.
54. Mitch WE, Walsler M, Steinman TI, Hill S, Zeger S y Tungsanga K: The effect of a ketoacid-amino acid supplement to a restricted diet on the progression of chronic renal failure. *N Eng J Med*, 311 (10):623-629, 1984.
55. Barsotti G, Morelli E, Giannoni A, Guiducci A, Lupetti S y Giovannetti S: Restricted phosphorus and nitrogen intake to slow the progression of chronic renal failure: A controlled trial. *Kidney Int*, 24 (Supl. 16):S278-S284, 1983.
56. Maschio G, Oldrizzi L, Tessitore N y cols.: Early dietary protein and phosphorus restriction is effective in delaying progression of chronic renal failure. *Kidney Int*, 24 (Supl. 16):S273-S277, 1983.
57. Alvestrand A, Ahlberg M y Bergstrom J: Retardation of the progression of renal insufficiency in patients treated with low-protein diets. *Kidney Int*, 24 (Supl. 16):S268-S272, 1983.
58. Gretz N, Korb E y Strauch M: Low-protein diet supplemented by keto acids in chronic renal failure: A prospective controlled study. *Kidney Int*, 24 (Supl. 16):S263-S267, 1983.
59. Bennet SE: Low protein diets in uremia. *Br Med J*, 287:1344-1345, 1983.
60. Maschio G, Oldrizzi L, Tessitore N y cols.: Effects of dietary protein and phosphorus restriction on the progression of early renal failure. *Kidney Int*, 22:371-376, 1982.
61. Barsotti G, Guiducci A, Ciardella F y Giovannetti S: Effects on renal function of a low-nitrogen diet supplemented with essential amino acids and ketoanalogues and of hemodialysis and free protein supply in patients with chronic renal failure. *Nephron*, 27:113-117, 1981.
62. Fouque D, Laville M, Boissel JP, Chifflet R, Labeeuw y Zech PY: Controlled low protein diets in chronic renal insufficiency: meta-analysis. *Br Med J*, 304:216-220, 1992.
63. Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, Raskin P y Jacobson HR: Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 324 (2):78-84, 1991.

64. Viberti GC: Interventions based on microalbuminuria screening and low-protein diet in the treatment of kidney disease of diabetes mellitus.
65. Zeller KR y Jacobson H: Reducing dietary protein intake to retard progression of diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 13 (1):17-19, 1989.
66. Levine SE, D'Elia JA, Bistran B, Smith Ossman S, Gleason R, Mitch WE y Miller DG: Protein-restricted diets in diabetic nephropathy. *Nephron*, 52 (1):55-61, 1989.
67. Parillo M, Riccardi G, Pacioni D, Iovine C y Contaldo F: Metabolic consequences of feeding a high-carbohydrate, high-fiber diet to diabetic patients with chronic kidney failure. *Am J Clin Nutr*, 48 (2):255-259, 1988.
68. Barsotti G, Ciardella F, Morelli E, Cupisti A, Mantovanelli A y Giovannetti S: Nutritional treatment of renal failure in type 1 diabetic nephropathy. *Clin Nephrol*, 29 (6):280-287, 1988.
69. Barsotti G, Navalesi R, Morelli E, Giampietro O y Ciardella F: Effects of a low-phosphorus, low-protein diet supplemented with essential amino acids and keto analogues on «overt» diabetic nephropathy. *Infusionsther Klin Ernahr*, 14 (Supl. 5):12-16, 1987.
70. Ciavarella A, Di Mizio G, Stefoni S, Borgnino LC y Vannini P: Reduced albuminuria after dietary protein restriction in insulin-dependent diabetic patients with clinical nephropathy. *Diabetes Care*, 10 (4):407-413, 1987.
71. Attman PO, Bucht H, Larsson O y Uddebom G: Protein-reduced diet in diabetic renal failure. *Clin Nephrol*, 19 (5):217-220, 1983.
72. Levey AS: Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int*, 38:167-184, 1990.
73. Eliahou HE, Cohen D, Hellberg B, Ben David A, Herzog D, Shechter P, Kapuler S y Kogan N: Effect of the calcium channel blocker nisoldipine on the progression of chronic renal failure in man. *Am J Nephrol*, 8 (4):285-290, 1988.
74. Druml W y Mitch WE: Protein-restricted diets and progression of renal failure. *Blood Purif*, 6 (5):285-298, 1988.
75. El-Nahas AM y Coles GA: Dietary treatment of chronic renal failure: ten unanswered questions. *Lancet*, 1:597-600, 1986.
76. Laxton JC, Harrison SP y Shaw AB: Assessment of protein intake in early progressive renal disease. *Nephrol Dial Transplant*, 6 (1):17-20, 1991.
77. Coles GA, Meadows JH, Bright C y Tomlinson K: The estimation of dietary protein intake in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 4 (10):877-882, 1989.
78. Maroni BJ, Steinman TI y Mitch WE: A method for estimating nitrogen intake of patients with chronic renal failure. *Kidney Int*, 27:58-65, 1985.
79. Finocchiaro C, Da Pont MC, Pezzana A, Demagistris A, Fadda M, Manzione A, Salomone M y Cacace G: The role of early protein restriction in patients with initial renal insufficiency? *Minerva Dietol Gastroenterol*, 35 (4):225-230, 1989.
80. Oldrizzi L, Rugiu C y Maschio G: Different protein diets in renal failure: a self-controlled study. *Am J Nephrol*, 9 (3):184-189, 1989.
81. Giovannetti S: Answers to ten questions on the dietary treatment of chronic renal failure. *Lancet*, 1:1140-1142, 1986.
82. Kopple JD, Berg R, Houser H, Steinman TI y Teschan P: Nutritional status of patients with different levels of chronic renal insufficiency. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group. *Kidney Int* (supl.), 27:S184-S194, 1989.
83. Friedman AL y Pityer R: Benefit of moderate dietary protein restriction on growth in the young animal with experimental chronic renal insufficiency: importance of early growth. *Pediatr Res*, 25 (5):509-513, 1989.
84. Kleinknecht C, Laouari D, Burtin M y Maniar S: Experimental approach to nutritional problems in chronic renal insufficiency. *Ann Pediatr Paris*, 38 (6):371-375, 1991.
85. Broyer M, Guillot M, Niaudet P, Kleinknecht C, Dartois AM y Jean G: Comparison of three low-nitrogen diets containing essential amino acids and their alpha analogues for severely uremic children. *Kidney Int*, 24 (Supl. 16):S290-S294, 1983.
86. Wingen AM, Fabian Bach C y Mehls O: Low protein diet in children with chronic renal failure - 1-year results. European Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. *Pediatr Nephrol*, 5 (4):496-500, 1991.
87. Raymond NG, Dwyer JT, Nevins P y Kurtin P: An approach to protein restriction in children with renal insufficiency. *Pediatr Nephrol*, 4 (2):145-151, 1990.
88. Schmicker R, Vetter K, Lindenau K, Frohling PT y Kokot F: Conservative long-term treatment of chronic renal failure with keto acid and amino acid supplementation. *Infusionsther Klin Ernahr*, 14 (Supl. 5):34-38, 1987.
89. Teplan V, Schuck O, Nadvornikova H, Ruzickova J, Grafnetter D y Kaslik J: Metabolic characteristics of patients with chronic renal failure in long-term diet therapy and substitution with keto analogs of essential amino acids. *Z Urol Nephrol*, 83 (2):89-96, 1990.
90. Meisinger E, Gretz N y Strauch M: Hyperfiltration due to amino and keto acid supplements of low-protein diets: influence on proteinuria. *Infusionsther Klin Ernahr*, 14 (Supl. 5):26-29, 1987.
91. Chauveau P, Lebkiiri B, Ployard F, Ciancioni C, Man NK y Jungers P: Effect of keto analogs of essential amino acids on the progress of advanced chronic renal insufficiency: controlled prospective study. *Nephrologie*, 7 (4):137-142, 1986.
92. Jungers P, Chaveau PH, Ployard F, Lebkiiri B, Ciancioni C y Man NK: Comparison of ketoacids and low protein diet on advanced chronic renal failure progression. *Kidney Int*, 32 (Supl. 22):S67-S71, 1987.
93. Brouhard BH: The role of dietary protein in progressive renal disease. *Am J Dis Child*, 140 (7):630-637, 1986.
94. Walser M, Mitch WE y Abras E: Supplements containing amino acids and keto acids in the treatment of chronic uremia. *Kidney Int*, 24 (Supl. 16):S285-S289, 1983.
95. Frohling PT, Schmicker R, Lindenau K, Vetter K y Kokot F: Role of keto acids in the prophylaxis and treatment of renal osteopathy.
96. Meisinger E y Strauch M: Controlled trial of two keto acid supplements on renal function, nutritional status, and bone metabolism in uremic patients. *Kidney Int*, 32 (Suppl. 22):S170-S173, 1987.
97. Gretz N, Lasserre J y Strauch M: Caloric supplements for patients on low-protein diets? *Nephron*, 50 (2):129-132, 1988.
98. Pomini M, Simonetti P, Ciappellano S, Testolin G, Gentile MG, Manna G, Fellin G y D'Amico G: Thiamin, riboflavin and pyridoxine status in chronic renal insufficiency. *Int J Vitam Nutr Res*, 59 (3):304-308, 1989.
99. Gentile MG, Manna GM, D'Amico G, Testolin G, Porrini M y Simonetti P: Vitamin nutrition in patients with chronic renal failure and dietary manipulation. *Contrib Nephrol*, 65:43-50, 1988.
100. Lucas PA, Meadows JH, Roberts DE y Coles GA: The risks and benefits of a low protein-essential amino acid-keto acid diet. *Kidney Int*, 29 (5):995-1003, 1986.
101. Lucas PA, Brown RC, Woodhead JS y Coles GA: 1,25-dihydroxycholecalciferol and parathyroid hormone in advanced chronic renal failure: effects of simultaneous protein and phosphorus restriction. *Clin Nephrol*, 25 (1):7-10, 1986.
102. Piper CM: Very-low-protein diets in chronic renal failure: nutrient content and guidelines for supplementation. *J Am Diet Assoc*, 85 (10):1344-1346, 1985.
103. Gretz N, Lasserre JJ, Hocker A y Strauch M: Effect of low-protein diet on renal function: are there definite conclusions from adult studies? *Pediatr Nephrol*, 5 (4):492-495, 1991.
104. Persichetti S, Sagliaschi G, Clemenzi G y Bolletta A: Psychonephrological considerations on the diet in chronic renal insufficiency. *Minerva Med*, 79 (12):1075-1078, 1988.
105. Van Duyn MA: Acceptability of selected low-protein products for use in a potential diet therapy for chronic renal failure. *J Am Diet Assoc*, 87 (7):909-914, 1987.
106. Ruilope LM, Casal MC, Guerrero L, Fernández ML, Suárez C, Lahera V, Alcázar JM y Rodicio JL: A double-blind comparison of the renal effects of placebo and nifedipine in mild essential hypertension (en prensa).
107. Smith WG, Dharmasena AD, El-Nahas AM, Thomas DM y Coles GA: Short-term effect of captopril on renal haemodynamics in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 4 (8):696-700, 1989.
108. Oldrizzi L, Rugiu C y Maschio G: Effects of a protein load in pa-

- tients with early chronic renal failure before and after angiotensin II blockade. *Nephron*, 52 (2):174-177, 1989.
109. Epstein M y Loutzenhiser R: Calcium antagonists as renal protective agents. En Epstein M, Loutzenhiser R (eds.). *Calcium Antagonists and The Kidney*. Philadelphia, Hanley & Belfus, Inc, pp. 275-298, 1990.
110. Eliahou HE, Cohen D, Ben David A, Herzog D, Serban I, Gaven-do S, Kapuler S, Kogan N y Hellberg B: The calcium channel blocker nisoldipine delays progression of chronic renal failure in hu-mans (preliminary communication). *Cardiovasc Drugs Ther*, 1 (5):523-528, 1988; *Contrib Nephrol*, 65:123-129, 1988.
111. Ruilope LM, Casal MC, Alcázar JM, Hernández E, Praga M, Fer-nández Vidal P, Lahera V y Rodicio JL: Influence of protein intake on the renal effects of verapamil in patients with nephrotic pro-teinuria. *J Am Soc Nephrol* (en prensa).
112. Guamieri GF, Toigo G, Situlin R y cols.: Nutritional state in pa-tients on long-term low-protein diet or with nephrotic syndrome. *Kidney Int*, 36 (Supl. 27):S195-S200, 1989.