

ORIGINALES

Papel de la dieta hipoproteica y aminoácidos esenciales en la progresión de la insuficiencia renal crónica no diabética

M. A. Ferrández Andreu, L. A. Jiménez del Cerro y F. Rivera

Sección de Nefrología. Hospital de Alicante. Servicio Valenciano de Salud. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Alicante.

RESUMEN

En los últimos años se ha comprobado en humanos que la dieta pobre en proteínas es capaz de enlentecer la progresión de la insuficiencia renal crónica. Para confirmar este hecho en nuestro medio hemos estudiado retrospectivamente la evolución de la función renal en 19 pacientes no diabéticos (10 hombres y 9 mujeres) afectos de insuficiencia renal crónica durante un período de seguimiento mínimo de 2,5 meses y máximo de 20,3 meses ($11,44 \pm 6,1$). La creatinina sérica inicial era de $5,8 \pm 1,3$ mg/dl. Todos los pacientes se estudiaron antes y después de seguir una dieta hipoproteica (20 g/día) complementada con aminoácidos esenciales. Hemos analizado los resultados obtenidos en 185 revisiones clínicas y analíticas, comparando los datos del período anterior ($6,1 \pm 4,9$ meses; rango 0,7-17,8) y posterior ($5,2 \pm 3,0$ meses; rango 1,3-11,5) a la modificación de la dieta. Los pacientes fueron revisados mensualmente con una media de $9,7 \pm 2,1$ revisiones/paciente. Encontramos una estrecha correlación lineal entre la inversa de la creatinina sérica (Cr^{-1}) y el tiempo en el 57,9% de los pacientes. Al comparar las medias de las pendientes («slopes») entre Cr^{-1} y el tiempo de seguimiento en las dos etapas encontramos una diferencia significativa ($-0,0048$ y $0,3323$, respectivamente; medidas repetidas, $p = 0,027$). No detectamos modificaciones de la fosforemia ni de los niveles de lípidos plasmáticos (colesterol y triglicéridos). La proteinuria y la tensión arterial media fueron, asimismo, similares. Tampoco se modificaron los niveles de glucemia, calcio, fósforo y fosfatasa alcalina. La evolución de la función renal no se asoció con el empleo de inhibidores del enzima de conversión y/o calcioantagonistas. Concluimos que la dieta hipoproteica asociada a aminoácidos esenciales puede enlentecer la progresión de la insuficiencia renal crónica no diabética en humanos sin efectos secundarios, independientemente del control de la presión arterial y de los niveles de lípidos y de fósforo.

Palabras clave: **Progresión insuficiencia renal crónica. Dieta hipoproteica. Aminoácidos esenciales.**

ROLE OF HYPOPROTEIC DIET AND ESSENTIAL AMINOACIDS IN THE PROGRESSION OF NON-DIABETIC CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY

SUMMARY

The treatment with low protein diets can decrease the rate of progression of non-diabetic chronic renal failure in humans. To evaluate this finding in our experience, we have studied retrospectively the evolution of renal function in 19 patients (10 males and 9 females) with chronic renal failure during a mean follow-up of 11.44 ± 6.1 months (range 2.5-20.3). The initial serum creatinine was 5.8 ± 1.3 mg/dl. The patients were studied before and after changing conventional diet by hypoproteic diet (20 gr/day) supplemented with essential aminoacids. We have studied 185 medical evaluations, separating clinical and analytical data in pre and post period of diet modification (6.1 ± 4.9 and 5.2 ± 3 months, respectively). The average of evaluations was 9.7 ± 2.1 per patient. We found close lineal relationship between the inverse of creatinine (serum creatinine⁻¹) and time in 57.9% of patients. We found a significant difference between the mean of the slope between serum creatinine⁻¹ versus time in the pre-diet period and the mean of the same slope during the post-diet period (-0.0048 and 0.3323 , respectively; t-test paired, $p = 0.027$). However, we did not found differences of phosphoremia and serum lipids levels (cholesterol and triglicerides) in both periods. Indeed, the proteinuria and mean blood pressure were similar. Finally, the serum levels of glucose, calcium and alkaline phosphatase were unchanged. The evolution of renal function was not associated with the administration of different antihypertensives (including converting-enzyme inhibitors and calcium-antagonists). We conclude that hypoproteic diet associated with essential aminoacids may retard the progression of non-diabetic chronic renal failure in humans, without side effects and independently of other known factors as control of blood pressure, phosphorus and lipids serum levels.

Key words: **Progression of chronic renal failure. Low protein diet. Essential aminoacids.**

Introducción

La insuficiencia renal crónica (IRC) en humanos tiene un curso evolutivo progresivo hacia la uremia terminal. Esta evolución no suele guardar relación con la causa original, si bien los mecanismos comunes responsables de esta evolución no se conocen en su totalidad¹.

Aunque se sabe de antiguo que la dieta pobre en proteínas es capaz de disminuir algunos síntomas de uremia, en la última década se ha despertado un gran interés acerca de su capacidad para enlentecer la velocidad de progresión de la insuficiencia renal crónica incluso en estadios iniciales²⁻⁵. Este cambio evolutivo aparece independientemente de otras medidas, como el control de la tensión arterial y de los niveles de fósforo y de lípidos⁶⁻⁸.

Los estudios de Brenner y cols.⁹, realizados en ratas con masa renal reducida, indican que la restricción proteica mejora las alteraciones funcionales y orgánicas responsables de la pérdida progresiva de nefronas, si bien no se ha demostrado taxativamente que en humanos acontezca algo similar¹⁰.

En este trabajo estudiamos retrospectivamente la evolución de la insuficiencia renal crónica en 19 pacientes no diabéticos antes y después de iniciar tratamiento con res-

tricción proteica suplementada con aminoácidos esenciales.

Material y métodos

Para valorar el efecto de la intervención dietética se consideraron criterios de inclusión en nuestro estudio: 1) la presencia de IRC no diabética sin factores agudos reversibles; 2) disponer de un período mínimo de seguimiento de tres meses, y 3) tener una creatinina sérica inicial igual o superior a 4 mg/dl.

El estudio se ha realizado de forma retrospectiva en 19 pacientes no diabéticos (10 hombres y 9 mujeres) diagnosticados de insuficiencia renal crónica y seguidos en consultas externas de la Sección de Nefrología del Hospital de Alicante. La edad media en el momento de su primera consulta fue de $54,2 \pm 5,1$ años (rango, 13-76). Las causas de la IRC: siete nefropatías intersticiales, cuatro glomerulonefritis crónicas, cuatro no filiadas, tres nefroangiosclerosis y una poliquistosis renal del adulto.

El estudio se ha dividido en dos etapas, la primera con dieta convencional sin restricción proteica (o con restricción ligera) y la segunda tras iniciar una dieta de 20 gra-

mos de proteínas/día asociada a un suplemento de 6,6 gramos de aminoácidos esenciales (Amin-Aid®). No se modificó en ambos períodos el contenido calórico de la dieta. Además, se prescribieron sales de calcio y bicarbonato sódico según controles analíticos, así como suplementos de vitamina B y C. En cada revisión se constató la adherencia al tratamiento.

En cada revisión se recogieron: cifras de tensión arterial medida con esfigmomanómetro de mercurio, peso, talla y los controles clínicos y bioquímicos rutinarios en sangre y orina. Se modificó el tratamiento de acuerdo con las cifras de fosforemia, calcemia y bicarbonato sérico. También se variaron el tipo y dosis de antihipertensivos con el fin de controlar la tensión arterial a niveles de diastólica inferiores a 90 mmHg.

Para evaluar el efecto del cambio de dieta, cada enfermo sirvió para sí mismo como control. Así, en cada paciente se hizo un análisis de regresión lineal simple entre el tiempo y las siguientes variables: peso, tensión arterial media (TAM = TAD ± [TAS - TAD]/3), glucosa, urea, inversa de la creatinina sérica (Cr⁻¹), sodio, potasio, CO₂ total, calcio, fósforo, colesterol, triglicéridos, ácido úrico y fosfatasa alcalina. En orina se cuantificó la proteinuria y la eliminación de urea en veinticuatro horas. En cada paciente y para cada variable se calculó la pendiente b (o «slope») antes y después del cambio de dieta. Finalmente, se estudió la evolución de estas pendientes en cada enfermo mediante análisis de medidas repetidas.

Los resultados se incluyeron en una base de datos (dBase III Plus) y los cálculos estadísticos se realizaron con el programa SPSS/PC+. Los resultados se expresan como media ± desviación estándar. Se consideró significativa una prueba cuando la p fue < 0,05.

Resultados

Se han evaluado 185 revisiones ambulatorias en los 19 pacientes descritos, con una media de 9,7 ± 2,1 revisiones/paciente y una periodicidad aproximadamente mensual. El tiempo total medio de seguimiento fue de 11,44 ± 6,1 meses (rango, 2,5-20,3), siendo en el período anterior 6,19 ± 4,9 (rango, 0,7-17,8) y en el posterior 5,2 ± 3,0 (rango, 1,3-11,5). La creatinina sérica inicial fue de 5,6 ± 2,2 mg/dl, y al finalizar el estudio, de 7,1 ± 1,96 mg/dl.

Al realizar un análisis de correlación lineal simple entre Cr⁻¹ frente al tiempo, considerando el total del período de estudio, encontramos un valor significativo (p < 0,05) en el 57,9 % de los enfermos. Dado que en este análisis inicial hemos incluido tanto el período pre y posdieta, pasamos a analizar estas etapas por separado para comparar, en cada paciente, las variaciones de las pendientes. Para ello comparamos, en todos los casos, la media de las pendientes en el período predieta con la media de estas mismas pendientes en el período correspondiente a la dieta hipoproteica. En la tabla I se indica que la media en período previo es de -0,0048 ± 0,014, y en el posterior, de 0,3323 ± 0,613, con p = 0,027, utilizando test «T» de Student para medidas repetidas. Así, podemos deducir que la dieta se asocia con una progresión más lenta hacia la fase de insuficiencia renal terminal.

Para evaluar en nuestros pacientes si esta inflexión de la evolución de la función renal se pudiera deber a otras variables, hemos estudiado, también respecto al tiempo, las modificaciones de la TAM, niveles séricos de fósforo y lípidos, así como de la proteinuria. Para ello calculamos la media de la TAM en el período predieta y la compara-

Tabla I. Modificaciones de los slope (b) de la inversa de la creatinina (Cr⁻¹) frente al tiempo (tratamiento en meses) antes y después de la dieta hipoproteica y suplemento de aminoácidos esenciales

Caso	Dco.	b (Cr ⁻¹ vs tratamiento) pre	b (Cr ⁻¹ vs tratamiento) post
1	NF	-0,004 (10)	0,000 (9)
2	PN	-0,002 (11)	0,018 (8)
3	GN	-0,007 (7)	0,115 (10)
4	PN	-0,005 (11)	0,092 (7)
5	PN	0,004 (3)	0,097 (11,5)
6	PQ	-0,003 (17,8)	-0,033 (2,5)
7	PN	-0,009 (3,7)	0,867 (1,3)
8	NA	-0,006 (7)	0,357 (6)
9	PN	-0,012 (13)	0,275 (4)
10	GN	-0,004 (5)	-0,297 (5)
11	NF	-0,010 (2)	-0,020 (9)
12	NF	0,033 (0,7)	0,272 (3,3)
13	PN	-0,005 (11)	-0,003 (5)
14	GN	0,001 (1,5)	0,007 (2,5)
15	GN	0,003 (2)	-0,098 (5)
16	NA	-0,005 (7,5)	1,800 (2,5)
17	PN	-0,011 (1,2)	0,539 (1,3)
18	NF	-0,044 (1,7)	2,018 (3,3)
19	NA	-0,006 (1,5)	0,308 (3,5)

NF = no filiada; PN = pielonefritis crónica; GN = glomerulonefritis; PQ = poliquistosis; NA = nefroangiosclerosis.

mos, con test de medidas repetidas, con la media de esta variable durante el período de dieta hipoproteica. La media en el primer período fue de 106 ± 12 mmHg, y en el segundo, de $108,2 \pm 10,9$ mmHg, sin significación estadística (test «T» de Student para medidas repetidas). Es decir, que la tensión arterial fue similar en ambos períodos. Durante el período de estudio no se modificó el tipo de antihipertensivo, si bien se modificaron las dosis de acuerdo con las cifras tensionales. Intentando delimitar si el tipo de fármaco antihipertensivo había jugado algún papel en la evolución de la función renal, separamos a los pacientes en grupos según hubieran tomado o no un fármaco (inhibidores del enzima de conversión [IECA], calcioantagonistas, betabloqueantes y α_1 -bloqueantes), comparando la pendiente de la inversa de la creatinina frente al tiempo en el período completo de seguimiento. Así, no encontramos diferencias entre la pendiente de la Cr^{-1} vs. tiempo en los pacientes que recibieron IECA frente a los que no lo tomaron. Igual resultado obtuvimos al analizar la evolución de la función renal con el resto de los antihipertensivos. Es decir, que no parece existir, en nuestra serie, una clara influencia del tipo de fármaco en la velocidad de progresión de la insuficiencia renal.

Al analizar las pendientes de la glucosa, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y proteinuria frente al tiempo no encontramos una diferencia entre los períodos anterior y posterior a la dieta.

El peso, albúmina y transferrina no se modificaron significativamente y no aparecieron efectos secundarios ni complicaciones infecciosas importantes. Ningún paciente refirió un esfuerzo personal ni deterioro aparente de su calidad de vida en su adherencia al régimen dietético.

Discusión

En nuestro trabajo hemos comprobado que la dieta hipoproteica asociada a aminoácidos esenciales es capaz de enlentecer la progresión de la IRC sin efectos colaterales relevantes.

Desde hace más de veinticinco años se sabe que la restricción proteica en humanos mejora algunos síntomas de uremia¹ y además contribuye a controlar la fosforemia y otras alteraciones metabólicas¹¹. No obstante, es en los últimos diez años cuando se ha insistido y renovado el interés acerca de su papel con propiedades «farmacológicas» para enlentecer el curso inexorable hacia la uremia terminal¹². No obstante, para demostrar este hecho hay que solventar numerosos problemas de índole práctica y metodológica¹³⁻¹⁵. Entre ellos destaca, entre otros, poder disponer de un instrumento objetivo de medida del índice de progresión natural de la IRC, así como demostrar que la intervención dietética tiene una relación causal efecto sobre esta progresión.

Entrando en el primer punto, Mitch y cols.¹⁶ comunicaron que la medida de la inversa de la creatinina (Cr^{-1}) guardaba una correlación lineal con el tiempo y que el cál-

culo de su pendiente era el reflejo del índice de modificación del filtrado glomerular. Este hecho es válido si la excreción urinaria de creatinina permanece constante y si el índice del metabolismo de la creatinina es proporcional a su concentración en sangre¹². Este método sencillo reúne la ventaja de que cada enfermo es su propio control y que ciertas intervenciones terapéuticas podrían ser objetivamente evaluadas si son capaces de cambiar esta pendiente. Así, en nuestro estudio hemos elegido este procedimiento por su sencillez y relativa fiabilidad. No obstante, este método ha tenido muchas críticas incluso por los autores que lo preconizaron inicialmente¹¹. Las razones más poderosas son que algunos pacientes tienen una relación no lineal entre Cr^{-1} y tiempo, que un mismo enfermo puede tener varias pendientes a lo largo de su evolución⁶ y que esta correlación puede no ser lineal^{12, 17, 18}. Por otro lado, en la uremia se modifica el metabolismo de la creatinina y su aclaramiento puede estar falsamente elevado a consecuencia del aumento de su secreción tubular. Además, la creatinina sérica disminuye al reducir las proteínas de la dieta, sin que se modifique el filtrado glomerular. Por estas razones existe una gran unanimidad para acordar que la medida secuencial del aclaramiento urinario de isótopos ^{99m}Tc -DPTA, ^{51}Cr -EDTA—es el mejor instrumento de medida de la progresión de la IRC⁴. No obstante, este método no siempre está al alcance de todos y los análisis retrospectivos obligan a emplear otros métodos, como ocurrió en nuestro estudio, sin que por ello se obtengan conclusiones equivocadas.

Para demostrar de forma rigurosa que la dieta enlentece la progresión de la IRC es necesario hacer un diseño adecuado y completo que incluya varios requisitos; entre otros: ser prospectivo, reunir un buen número de pacientes, randomizar según edad, sexo y nefropatía subyacente, disponer de un grupo control, ser doble ciego y evaluar objetivamente la adherencia al régimen dietético¹¹. Todo lo anterior es tan complejo que ninguno de los trabajos realizados hasta la fecha reúne todos los requisitos ideales¹⁹. Para obviar estas limitaciones se han diseñado varios protocolos multicéntricos en Estados Unidos (Modification of Diet in Renal Disease, MDRD) y Europa (French Cooperative Trial y el European Study Group for the Conservative Management of Chronic Renal Failure), cuyos resultados definitivos —en nuestro conocimiento— no se han comunicado al no haberlos concluido¹⁹. No obstante, los trabajos más importantes publicados hasta la fecha, diseñados de forma retrospectiva y randomizada^{3-5, 20}, sugieren fuertemente que la dieta frena la progresión de la IRC. Además, este resultado coincide con la impresión clínica de los médicos que están habituados al manejo de pacientes con IRC.

Con respecto al momento idóneo para limitar la ingesta de proteínas, algunos autores indican que una moderada restricción proteica debe iniciarse en estadios precoces y con niveles de creatinina plasmática entre 1,8 y 2 mg/dl, donde puede existir un punto de no retorno^{5, 21}. No obstante, en fases avanzadas también es eficaz.

Otro de los problemas metodológicos radica en que sobre la evolución natural de la IRC influyen muchos factores, a veces difíciles de separar de la manipulación dietética¹². El más importante de todos ellos es la hipertensión arterial, ya que al controlarla disminuye la proteinuria y se enlentece la progresión de la IRC⁷. De hecho, no se ha demostrado que la restricción proteica aislada sea superior al control tensional⁵, si bien estas dos medidas son perfectamente complementarias. Brazy y cols.²² demostraron que los pacientes con presiones diastólicas superiores a 90 mmHg tenían una evolución más rápida hacia la uremia terminal que aquellos con cifras de tensión inferiores a esta cifra. En nuestro trabajo comprobamos que en los períodos antes y después de la modificación de la dieta, la tensión no sufrió variaciones, lo que indica que debió influir de forma similar en ambas etapas. La hiperfosforemia es otro de los factores que posiblemente aceleren la progresión de la IRC, quizá por aumento del producto calcio-fósforo y calcificación intersticial^{8, 23}. No obstante, la fosforemia en nuestra experiencia fue similar en ambos períodos. Dado que la mayoría del fósforo de la dieta está en las proteínas, es muy difícil separar un efecto de otro. Por último, los lípidos son otro posible factor que contribuye a que se deteriore la función renal. En nuestro trabajo no encontramos una clara modificación de los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos. También hay que señalar que la nefropatía de base puede influir en la progresión²⁴ de la IRC. Así, las glomerulonefritis y las nefropatías intersticiales se beneficiarían más de la restricción proteica que las nefroangiosclerosis y las poliquistosis³, por mecanismo desconocido. En nuestra serie ha sido imposible hacer estas separaciones en razón del número de casos.

El efecto secundario más importante de la dieta hipoproteica es la desnutrición. Para obviarlo es imprescindible la colaboración de un equipo de nutrición. En primer lugar, hay que vigilar ciertos datos antropométricos y analíticos (proteínas totales, albúmina, transferrina, TIBC, complemento, recuento de linfocitos), así como evaluar objetivamente la adherencia al tratamiento y el cambio en la calidad de vida¹⁴. No hay que olvidar que es fundamental atender a las preferencias de alimentación de cada enfermo²¹. En nuestro trabajo no pudimos contar con el apoyo de una Unidad de Dietética, algo desgraciadamente común a muchos hospitales de nuestro país y que esperamos sea solventado próximamente.

Respecto a la estrategia hay tres variedades de restricción proteica: a) dietas simplemente hipoproteicas^{21, 25} (0,5-0,6 g/kg/día); b) dietas muy bajas en proteínas (0,3 g/kg/día), complementadas con aminoácidos esenciales, y c) lo anterior asociadas a cetoadcidos. En los trabajos más recientes se indica que las dos últimas variedades^{2, 11, 26, 27} son las más útiles^{11, 12}, con posibles implicaciones patológicas al disminuir la síntesis de glucocorticoides¹⁰.

El mecanismo de acción de la restricción proteica sobre la evolución de la IRC en humanos continúa siendo, en parte, un enigma. En varios trabajos experimentales

realizados en ratas con masa renal reducida se ha demostrado que existe una vía final de progresión del daño renal debida a hiperfiltración, hipertensión glomerular y lesiones de glomerulosclerosis focal⁹. La dieta hipoproteica reduce, en estos animales, la hipertrofia glomerular y disminuye la presión intracapilar, posiblemente por disminuir la síntesis intrarrenal de quininas²⁸. No obstante, esta secuencia fisiopatológica no parece ser la responsable de lo que acontece en el hombre¹² y no se ha demostrado en perros. Así, se han buscado otras explicaciones alternativas, como pudiera ser el efecto que la dieta tiene para disminuir la síntesis de glucocorticoides, algo que puede guardar relación —por motivos desconocidos— con la progresión de la IRC en humanos¹⁰.

Concluimos que la dieta hipoproteica suplementada con aminoácidos esenciales en pacientes con IRC condiciona un enlentecimiento en la pérdida de reserva funcional renal. Ello permite retrasar la inevitable inclusión en programa de diálisis, con el consiguiente beneficio individual y socioeconómico. Esta forma de tratamiento sigue siendo —junto con el control tensional— uno de los pilares del manejo conservador de la IRC y no conlleva un deterioro del estado nutricional ni otras complicaciones.

Bibliografía

1. Klahr S, Schreiner G e Ichikawa I: The progression of renal disease. *N Engl J Med*, 318:1657-1666, 1988.
2. Mitch WE, Walsler M, Steinmann TI, Hill S, Zeger S y Tungsanga K: The effect of a keto acid-amino acid supplement to a restricted diet on the progression of chronic renal failure. *N Engl J Med*, 311:623-629, 1984.
3. Rosman JB, Meijer S, Sluiter WJ, Ter Wee PM, Piers-Becht TPHM y Donker AJM: Prospective randomised trial of early dietary protein restriction in chronic renal failure. *Lancet*, 2:1291-1296, 1984.
4. Ihle DC, Whitworth JA, Charlwood RA y Kincaid-Smith P: Effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *N Engl J Med*, 321:1773-1777, 1989.
5. Oldrizzi L, Rugiu C y Maschio G: The Verona experience on the effect of diet on progression of renal failure. *Kidney Int*, 36 (Supl. 27):S103-S105, 1989.
6. Walsler M: Progression of chronic renal failure in man. *Kidney Int*, 37:1195-1210, 1990.
7. Alvestrand A, Gutiérrez A, Bucht H y Bergström J: Reduction of blood pressure retards the progression of chronic renal failure in man. *Nephrol Dial Transplant*, 3:624-631, 1988.
8. Lau K: Phosphate excess and progressive renal failure. The precipitation-calcification hypothesis. *Kidney Int*, 36:918-937, 1989.
9. Brenner BM: Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int*, 23:647-655, 1983.
10. Mitch WE: Proposal mechanisms for changes in progression by dietary manipulation. En *Nephrology. Proceedings of the Xth International Congress of Nephrology*. Hatano M, Honda N, Ishikawa H, Koiso K, Kurokawa K, Nijijima T, Sugino N, Takahashi S (eds.). Springer-Verlag, Tokio, pp. 775-782, 1991.
11. Micht WE: Dietary restriction in patients with chronic renal failure. *Kidney Int*, 40:326-341, 1991.
12. Walsler M: Progression of renal failure. En *Nephrology. Proceedings of the Xth International Congress of Nephrology*. Davison AM, Briggs JD, Green R, Kanis J, Mallick NP, Rees AJ, Thompson D (eds.). Baillière Tindall, London, pp. 1155-1181, 1988.
13. Giovannetti S: Answers to ten questions on the dietary treatment of chronic renal failure. *Lancet*, 2:1140-1142, 1986.

14. El-Nahas AM y Coles GA: Dietary treatment of chronic renal failure. Ten unanswered questions. *Lancet*, 1:597-600, 1986.
15. Klahr S: The modification of diet in renal disease study. *N Engl J Med*, 320:864-866, 1989.
16. Mitch WE, Buffington GA, Lemahn J y Walser MA: Simple method of estimating progression of chronic renal failure. *Lancet*, 2:1326-1328, 1976.
17. Rutherford WE, Blondin J, Miller JP, Greenwalt AS y Vaura JD: Chronic progressive renal disease: rate of change of serum creatinine concentration. *Kidney Int*, 11:62-70, 1977.
18. Walser M, Drew H y LaFrance ND: Reciprocal creatinine slopes often give erroneous estimates of progression of chronic renal failure. *Kidney Int*, 36 (Supl. 27):S81-S85, 1989.
19. Gretz N, Giovanetti S y Strauch M: Low protein diet and progression of chronic renal failure: Results of controlled trials. En *Nephrology*. Proceedings of the XIth International Congress of Nephrology. Hatano M, Honda N, Ishikawa H, Koiso K, Kurokawa K, Niiijima T, Sugino N, Takahashi S (eds.). Springer-Verlag, Tokio, pp. 757-764, 1991.
20. Maschio G, Oldrizzi L, Rugiu C, Valvo E, Lupo A, Loschiavo C, Tessitore N, Fabris A, Gammaro L y Panzetta G: Factors affecting progression of renal failure in patients on long-term dietary protein restriction. *Kidney Int*, 32:549-552, 1987.
21. Oldrizzi L, Rugiu C, De Biase V y Maschio G: Which diet and when to start it, in patients with chronic renal disease. En *Nephrology*. Proceedings of the XIth International Congress of Nephrology. Hatano M, Honda N, Ishikawa H, Koiso K, Kurokawa K, Niiijima T, Sugino N, Takahashi S (eds.). Springer-Verlag, Tokio, pp. 749-756, 1991.
22. Brazy PC, Stead WW y Fitzwilliam JF: Progression of renal insufficiency: Role of blood pressure. *Kidney Int*, 35:670-674, 1989.
23. Maschio G, Oldrizzi L, Tessitore N, D'Angelo A, Valvo E, Lupo A, Loschiavo C, Fabris A, Gammaro L, Rugiu C y Panzetta G: Early dietary and phosphorus restriction is effective in delaying progression of chronic renal failure. *Kidney Int*, 24 (Supl. 16):S273-S277, 1983.
24. Hannedouche T, Chaveau P, Fehrat A, Albouze G y Jungers P: Effect of moderate protein restriction on the rate of progression of chronic renal failure. *Kidney Int*, 36 (Supl. 27):S91-S95, 1989.
25. Alvestrand A, Ahlberg M y Bergström J: Retardation of the progression of renal insufficiency in patients treated with low-proteins diets. *Kidney Int*, 24 (Supl. 16):S268-S272, 1983.
26. Gretz N, Korb E y Strauch M: Low-protein diet supplemented by keto acids in chronic renal failure. *Kidney Int*, 24 (Supl. 16):S263-S267, 1983.
27. Jungers P, Chauveau PH, Ployard F, Lebki 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.
28. Jaffa AA, Harvey JN, Sutherland SE, Margolius HS y Mayfield RK: Renal kallikrein responses to dietary protein: A possible mediator of hyperfiltration. *Kidney Int*, 36:1003-1010, 1989.