

# Seguimiento de la función renal residual en pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA): La influencia de los aclaramientos peritoneales y de los fármacos

F. Borrego, R. Selgas, F. de Alvaro, M. A. Bajo, M. J. Fernández-Reyes y J. R. Romero

Unidad de DPCA. Servicio de Nefrología. Hospital de la Seguridad Social La Paz. Madrid.

## RESUMEN

La finalidad de este trabajo fue estudiar la evolución de la función renal residual (FRR) en DPCA a medio-largo plazo y la influencia sobre ella del aclaramiento peritoneal de pequeñas moléculas. Seleccionamos retrospectivamente 38 pacientes incluidos en DPCA como primera opción de diálisis, con diuresis inicial superior a 100 ml/día, que hayan permanecido al menos tres años en DPCA. La FRR estimada por el aclaramiento renal de creatinina (KrCr) descendió rápidamente dentro de los dos primeros años (de  $4 \pm 2,6$  a  $1,6 \pm 1,8$  ml/min,  $p < 0,01$ ), manteniendo solamente el 50% de ellos valores superiores a 1 ml/min al cabo de ese tiempo. Los aclaramientos peritoneales de urea (KdUN), creatinina (KdCr) y el índice KT/V UN semanal no se modificaron en aquellos pacientes que conservaron FRR, mientras que KT/V UN descendió un 18% y el aclaramiento total de creatinina (renal + peritoneal) un 30% al cabo de dos años en aquellos que perdieron su FRR. KrCr se correlacionó positivamente con KT/V UN, con el número de eficacia de la creatinina y negativamente con KdCr. KrCr inicial fue superior en diabéticos ( $5,8 \pm 3$  vs  $3,1 \pm 1,8$  ml/min,  $p < 0,01$ ), mostrando descensos más importantes que los no diabéticos ( $-1,3 \pm 2,2$  vs  $-0,6 \pm 1,1$  ml/min/año para el primer año y  $-3,4 \pm 2,2$  vs  $0,6 \pm 1,4$  ml/min/año para el segundo año,  $p < 0,01$ ). No influyeron sobre la pérdida de KrCr la ingesta proteica, el peso, la tensión arterial, el número de peritonitis ni la administración de antibióticos nefrotóxicos. Los tomadores de antagonistas del calcio presentaron descensos de KrCr más importantes ( $-2,7 \pm 2,3$  vs  $-0,9 \pm 1,7$  ml/min/año,  $p < 0,01$ ), sobre todo entre los diabéticos. Los inhibidores de la ECA no influyeron sobre KrCr.

En resumen, encontramos un descenso de la FRR fundamentalmente dentro de los dos primeros años, siendo más acusada entre diabéticos y especialmente si tomaban antagonistas del calcio. El deterioro de la FRR no se vio influenciado por el aclaramiento de pequeñas moléculas, aunque problemas metodológicos o el avanzado grado de insuficiencia renal podría ser la causa.

Palabras clave: **Función renal residual. Diálisis peritoneal. DPCA.**

Recibido: 24-III-92.  
En versión definitiva: 28-X-92.  
Aceptado: 5-XI-92.

Correspondencia: Dr. F. J. Borrego Utiel.  
Unidad de Diálisis Peritoneal.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital de la Seguridad Social La Paz.  
P.º Castellana, 261.  
28046 Madrid.

## FOLLOW-UP OF RESIDUAL RENAL FUNCTION IN CAPD PATIENTS. THE INFLUENCE OF PERITONEAL CLEARANCES AND DRUGS

### SUMMARY

With the intention of studying the outcome of residual renal function (RRF) at medium-long term, we have selected 38 patients for whom CAPD was their first dialytic treatment, maintained at least 3 years and with a diuresis higher than 100 ml/day at the start. RRF measured by creatinine renal clearance (CrKr) showed a fast decrease after two years on CAPD ( $4.0 \pm 2.6$  to  $1.6 \pm 1.8$  ml/min,  $p < 0.01$ ). At this time only 50% of the patients showed CrKr over 1 ml/min. Patients who maintained stable RRF showed no changes in weekly Kt/V-UN (urea nitrogen), Kd-UN (peritoneal clearance) and Kd-Cr. However, those patients who lost their RRF showed a decrease of 18% in their weekly Kt/V-UN and of 30% in their total creatinine clearance. CrKr showed significant direct correlation with Kt/V-UN, with EN-creatinine (efficacy number) and inverse correlation with KdCr. Diabetic patients had a higher RRF than non diabetics ( $5.8 \pm 3.0$  vs  $3.1 \pm 1.8$  ml/min,  $p < 0.01$ ) at starting. After one and two years on CAPD, diabetic patients showed more severe decline of RRF than non diabetics ( $-1.8 \pm 3.1$  vs  $-0.8 \pm 1.5$  ml/min/year respectively for the first year and  $-4.9 \pm 3.2$  vs  $-0.9 \pm 2.0$  ml/min/year, for the second year, both  $p < 0.01$ ). Gender, daily protein intake measured by PCR, weight, blood pressure, incidence of peritonitis, administration of nephrotoxic antibiotics, biochemical usual controls or peritoneal clearances did not show any influence on the slope of loss RRF. However, the patients receiving calcium channel blockers showed more significant decrease of RRF than those not receiving these drugs ( $-3.1 \pm 3.1$  vs  $-1.0 \pm 2.2$  ml/min/year,  $p < 0.05$  respectively). This difference was more impressive among diabetics. ACE inhibitors showed no difference in these parameters.

In conclusion, we have not detected any influence of small molecule peritoneal clearance in the decay of residual renal function in CAPD patients. Methodological problems or limitations in the response to therapy, derived from the advanced renal insufficiency, could be the causes. Residual renal function declines significantly after two years on CAPD especially among diabetics and those patients taking calcium channel blockers.

Key words: **Residual renal function. Peritoneal dialysis. CAPD.**

### Introducción

Tanto en modelos experimentales como en humanos, la pérdida de una proporción significativa de la masa renal funcionante se acompaña de un deterioro progresivo de la función y estructura renales, con independencia de la etiología involucrada e incluso tras haber desaparecido la agresión original. En la génesis de tal deterioro se han involucrado numerosos factores y mecanismos (hipertensión arterial, hiperlipemia, hiperfiltración, alteración del metabolismo fosfocálcico, elevado contenido proteico de la dieta, «toxinas urémicas», hipermetabolismo tubular) cuya relevancia se encuentra todavía en discusión<sup>1-4</sup>.

Recientemente, Motojima y cols.<sup>5</sup> describen un menor grado de esclerosis glomerular y una mejor preservación de la función renal residual en ratas con insuficiencia renal experimental (nefrectomía derecha y ligadura de dos o tres ramas de la arteria renal izquierda) cuando eran sometidas a diálisis peritoneal. Estos autores sugieren la participación de «toxinas urémicas» que favorecerían la progresión de la esclerosis glomerular y que serían al menos

parcialmente aclaradas mediante diálisis peritoneal. Se ha descrito que los pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) son capaces de preservar durante más tiempo su función renal residual (FRR) que los pacientes sometidos a hemodiálisis<sup>6-9</sup>.

El objetivo de este trabajo es la valoración de la FRR a medio-largo plazo en nuestros pacientes en DPCA, su relación con la función peritoneal y el análisis de los factores que pueden influir sobre la pérdida de la FRR.

### Material y métodos

Se recogieron de forma retrospectiva los datos de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal incluidos en nuestro programa de DPCA como primera opción de diálisis. Seleccionamos aquellos con diuresis inicial superior a 100 ml/día que hubiesen permanecido al menos tres años en DPCA, con el fin de tener una visión suficiente de la evolución de su función renal a medio-largo plazo. El estudio incluyó 38 pacientes con edad media de

49,6 ± 4,2 años (rango, 18-73), 17 (45 %) varones y 21 (55 %) mujeres. La nefropatía de base fue: pielonefritis crónica y/o nefropatía intersticial crónica, 13 (34,2 %); diabetes mellitus tipo I, siete (18,4 %); tipo II, seis (15,8 %); nefropatías glomerulares, cuatro (10,5 %); poliquistosis renal, cuatro (10,5 %); nefroangiosclerosis; tres (7,9 %), y uno desconocida (7,1 %). La distribución por sexos solamente difirió entre los pacientes con pielonefritis crónica (92 % mujeres). La edad de los diabéticos tipo I fue significativamente inferior a la del resto del grupo (36 ± 8 vs 53 ± 14 años,  $p < 0,01$ ).

Se recogieron anualmente las medias del peso, talla, tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD); se calcularon la superficie corporal, volumen de distribución, ingesta proteica (PCR) y PCR normalizado (NPCR) mediante las fórmulas descritas en el apéndice. Se incluyeron las medias anuales de los parámetros analíticos más frecuentes (hemoglobina, calcio y fósforo, albúmina y transferrina, colesterol y triglicéridos), y como parámetros de función renal: nitrógeno ureico (BUN) y creatinina (Cr) séricos y urinarios, volumen de diuresis, aclaramientos de Cr (KrCr), corregido para la superficie corporal (KrCr-SC) y aclaramiento de UN (KrUN). Como parámetros de diálisis, además de las cifras de UN y Cr séricas, se calcularon los coeficientes de transferencia de masas (MTC UN y MTC Cr) mediante método ya descrito<sup>10,11</sup>, los aclaramientos peritoneales de UN (KdUN) y de Cr (KdCr), el KT/V UN semanal, la generación de Cr (GenCr) y el número de eficacia de la Cr (NECr) según las fórmulas reseñadas en el apéndice. Para cuantificar la intensidad de las variaciones de la función renal a lo largo del tiempo se calcularon los incrementos anuales absolutos ( $\Delta$ KrCr en ml/min/año) y relativos ( $\Delta$ rKrCr en porcentaje/año). Los valores basales corresponden a los obtenidos durante el primer mes en DPCA.

Inicialmente, siete pacientes (18 %) estaban en tratamiento con betabloqueantes, nueve (24 %) con antagonistas del calcio (ACA), ocho (21 %) con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y 10 (26 %) en tratamiento con otros hipotensores. El 24 % de los pacientes tomaban más de un hipotensor. Al cabo de un año en diálisis, 11 (29 %) estaban en tratamiento con ACA; al cabo de dos años, 12 (31,5 %), y 11 (29 %) al cabo de tres años. Se recogieron las dosis anuales acumulativas de antibióticos potencialmente nefrotóxicos administrados (vancomicina, tobramicina, gentamicina y amicacina) y la incidencia de peritonitis.

El análisis estadístico utilizado incluyó la comparación de medias pareadas y no pareadas mediante los tests de Wilcoxon y Mann-Whitney, el análisis de la varianza de Kruskal-Wallis y análisis de regresión lineal, expresando los resultados como la media ± una desviación estándar y otorgando significación estadística para valores de  $p < 0,05$ . La influencia de variables numéricas, como la tensión arterial, peso, NPCR y parámetros analíticos sobre la función renal y su ritmo de pérdida, fue evaluada mediante regresión lineal y comparando las medias dentro

de intervalos cuartílicos con el test de Mann-Whitney. La curva de supervivencia de la función renal residual estimada por KrCr para valores superiores a 1 ml/min fue calculada mediante el método de Kaplan-Meier.

## Resultados

La evolución de la FRR de los pacientes que mantuvieron diuresis significativa queda reseñada en la tabla I. Las cifras de Cr séricas se incrementaron progresivamente ya desde el primer año, mientras que el BUN no se modificó. El volumen de diuresis cayó de forma estadísticamente significativa a partir del segundo año. Treinta y seis pacientes (94 %) mantenían diuresis el primer año; 24 (63 %), el segundo; 19 (50 %), el tercero; ocho (21 %), el cuarto; cinco (13 %), el quinto, y dos (5,2 %), el sexto. El volumen de diuresis se correlacionó con la Cr sérica ( $r = -0,55$ ), el volumen de dializado de veinticuatro horas utilizado ( $r = -0,50$ ) y con el KT/V UN semanal ( $r = 0,62$ ). No existió correlación con el resto de los parámetros analizados. La ingesta proteica (PCR y NPCR) no se modificó durante el estudio. La concentración urinaria de Cr se mantuvo constante durante toda la evolución, destacando las pielonefritis crónicas y la poliquistosis renal con los valores más bajos.

KT/V UN semanal, KdUN y KdCr no se modificaron en aquellos pacientes que conservaron función renal (fig. 1, tabla I). Al considerar la población completa, el deterioro de la FRR condicionó un descenso de KT/V UN no totalmente compensado por el incremento de Kd (tabla II). El aclaramiento total de Cr corregido para la superficie corporal ( $[(KrCr + KdCr) \times SC/1,73]$ ) descendió un 30 % ( $12,4 \pm 3,7$  vs  $8,7 \pm 3$  l/24 h,  $p < 0,001$ ) y KT/V UN un 18 % al cabo de dos años ( $2,3 \pm 0,5$  vs  $1,9 \pm 0,5$ ,  $p < 0,01$ ). Las correlaciones entre KrUN y KrCr y los aclaramientos peritoneales crecieron progresivamente hasta el cuarto año (tabla III). No hallamos correlación alguna entre los aclaramientos peritoneales,  $\Delta$ KrCr y  $\Delta$ rKrCr.

KrCr y KrUN descendieron sobre todo durante los dos primeros años (fig. 2), de manera que a los dos años solamente el 50 % de los pacientes mantenían KrCr superior a 1 ml/min (fig. 3). KrCr se correlacionó con KrUN ( $r = 0,87$ ) y con KrCr-SC ( $r = 0,99$ ). KrCr y KrCr-SC fueron superiores en los varones que en las mujeres durante los dos primeros años (KrCr  $5,1 \pm 3$  vs  $3,1 \pm 1,9$  ml/min; KrCr-SC  $5,1 \pm 2,9$  vs  $3,5 \pm 2$  ml/min,  $p < 0,01$ ).  $\Delta$ KrCr y  $\Delta$ rKrCr fueron superiores entre los varones durante los dos primeros años ( $-3,5 \pm 3,5$  ml/min/año y  $-54 \pm 46$  %/año vs  $-1,1 \pm 2,2$  ml/min/año y  $-27 \pm 95$  %/año, respectivamente,  $p < 0,05$ ). KrCr,  $\Delta$ KrCr y  $\Delta$ rKrCr no guardaron relación con la edad.

La única nefropatía que influyó sobre la función renal inicial y su ritmo de pérdida fue la nefropatía diabética. Ambos tipos de diabetes se comportaron de manera similar, por lo que fueron analizados conjuntamente. KrCr inicial fue superior en los diabéticos (fig. 2), mostrando

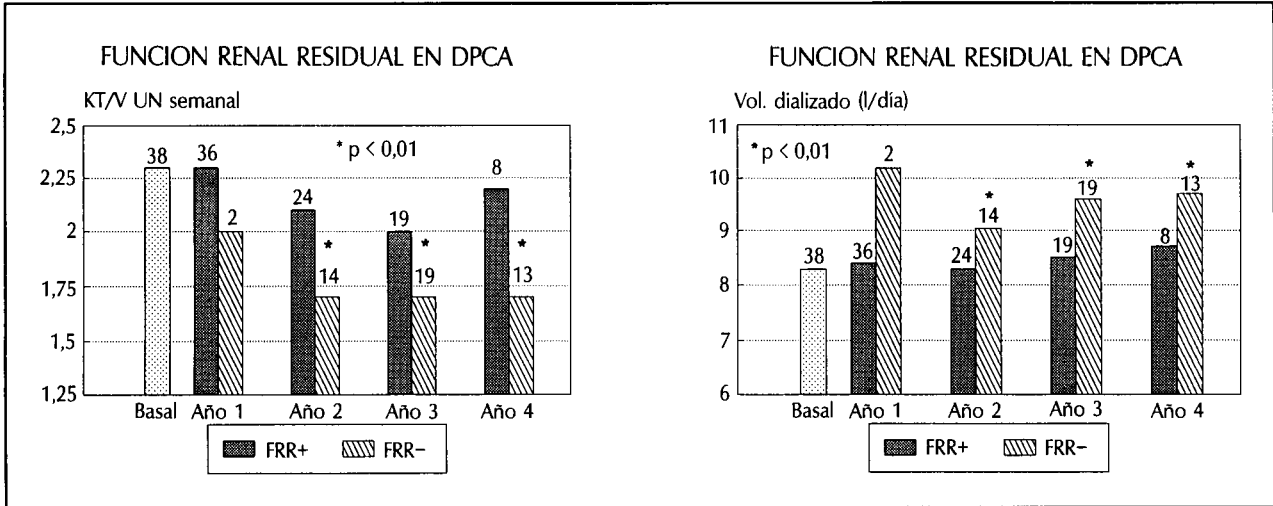


Fig. 1.—Influencia de la conservación de la función renal residual (KrCr) sobre KT/V UN semanal (izquierda) y sobre el volumen de dializado administrado (derecha). Los pacientes que la perdieron (FRR-) mostraron un descenso de KT/V UN semanal y un incremento del volumen de dializado administrado.

**Tabla I.** Evolución de la función renal residual (KrUN y KrCr), la ingesta proteica (PCR y NPCR) y de los aclaramientos peritoneales de urea (KdUN) y de creatinina (KdCr) entre los pacientes en DPCA con diuresis conservada durante los cuatro primeros años

Parámetro	Basal (n = 38)	Año 1 (n = 36)	Año 2 (n = 24)	Año 3 (n = 19)	Año 4 (n = 8)
Creatinina (mg/dl) .....	8,7 ± 2,2	9,9 ± 2,4*	10,8 ± 3*	11,1 ± 2,8*	11,3 ± 3,1&
BUN (mg/dl) .....	72 ± 16	74 ± 17	75 ± 18	75 ± 17	71 ± 17
Diuresis (ml) .....	791 ± 516	673 ± 452	610 ± 448 #	502 ± 407 #	532 ± 409
Cr orina (mg/dl) .....	69 ± 36	71 ± 38	65 ± 46	57 ± 28	61 ± 36
KrCr (ml/min) .....	4 ± 2,6	3,2 ± 2,3*	2,3 ± 1,8*	2 ± 1,9*	1,8 ± 1,4*
KrCr-SC (ml/min) .....	4,2 ± 2,6	3,4 ± 2,3*	2,4 ± 1,9*	2,1 ± 2*	2 ± 1,7*
KrUN (ml/min) .....	2,3 ± 1,7	1,8 ± 1,7	1,6 ± 1,3 #	1,2 ± 1,2 #	1,3 ± 1,2 #
PCR (g/día) .....	73 ± 22	74 ± 22	70 ± 21	66 ± 17	64 ± 12
NPCR (g/kg/día) .....	1,3 ± 0,4	1,3 ± 0,4	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,3
MTC UN (ml/min) .....	22,9 ± 8,1	21,4 ± 6,2	20,3 ± 7,8	20,3 ± 6,3	19,8 ± 4,5
MTC Cr (ml/min) .....	10,3 ± 6,6	9,6 ± 3,5	9,5 ± 3,7	10,1 ± 3,7	9,5 ± 2,5
KdUN (l/24 h) .....	7,3 ± 1,3	8 ± 1,5	7,6 ± 1,5	7,5 ± 1,3	7,8 ± 1,4
KdCr (l/24 h) .....	6 ± 1,4	6,3 ± 0,9	6,1 ± 0,8	6,3 ± 1,1	6,2 ± 1,1
V. dializado (l) .....	8,28 ± 1,27	8,41 ± 1,14	8,26 ± 0,98	8,45 ± 1,16	8,70 ± 1,31
KT/V UN semanal .....	2,3 ± 0,5	2,3 ± 0,6	2,1 ± 0,5	2 ± 0,4	2,2 ± 0,7
GenCr (g/día) .....	0,7 ± 0,2	0,8 ± 0,2*	0,9 ± 0,3&	0,9 ± 0,3&	0,9 ± 0,4&
NECr (l/g) .....	9,3 ± 2,4	8,3 ± 2,2*	7,6 ± 2,2*	7,4 ± 1,8*	7,3 ± 1,9*
UF estándar (l) .....	1,78 ± 0,56	1,84 ± 0,56	1,73 ± 0,52	1,65 ± 0,52	1,98 ± 0,52

Test de Wilcoxon: # p < 0,05; \* p < 0,01; & p < 0,001 respecto a las basales.

descensos  $\Delta$ KrCr y  $\Delta$ rKrCr más importantes durante los dos primeros años (fig. 4, tabla IV). Entre los diabéticos, KrCr fue superior en varones ( $6,6 \pm 3,2$  y  $4,5 \pm 2,6$  ml/min, respectivamente,  $p < 0,05$ ), mientras que entre los no diabéticos no había diferencias ( $3,8 \pm 2,2$  ml/min vs  $2,7 \pm 1,5$  ml/min, no significativo).

No encontramos influencia del número anual de peritonitis, de las dosis acumuladas de antibióticos nefrotóxi-

cos ni de los parámetros antropométricos o analíticos sobre KrCr,  $\Delta$ KrCr o  $\Delta$ rKrCr. La ingesta proteica estimada a partir de PCR y NPCR no influyó sobre la función renal ni en su ritmo de pérdida en ninguna nefropatía.

Los diabéticos tomadores de ACA presentaron función renal KrCr inferior a los no tomadores durante los dos primeros años (fig. 1). Los descensos  $\Delta$ KrCr y  $\Delta$ rKrCr fueron también más importantes entre los diabéticos toma-

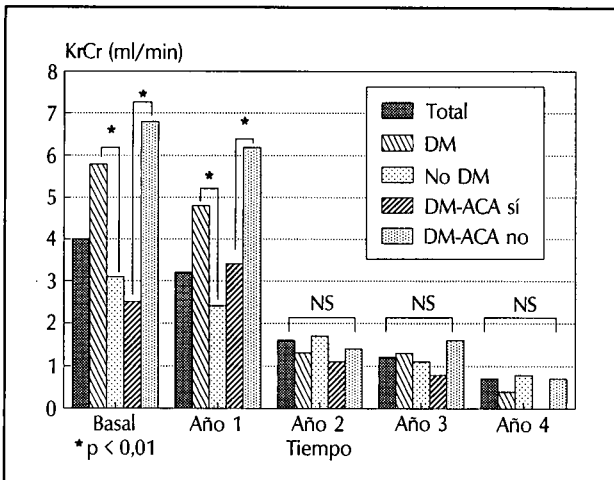
**Tabla II.** Evolución de la función renal residual (KrCr) y de los aclaramientos peritoneales de urea (KdUN) y de creatinina (KdCr) en la población completa incluida en el estudio

Parámetro	Basal (n = 38)	Año 1 (n = 38)	Año 2 (n = 38)	Año 3 (n = 38)	Año 4 (n = 21)
KrCr (ml/min) .....	4 ± 2,6	3,2 ± 2,3*	1,6 ± 1,8*	1,2 ± 1,8*	0,7 ± 1,3*
MTC UN (ml/min) .....	22,9 ± 8,1	21,4 ± 6,2	20,4 ± 7,4	21,3 ± 7,4	20,1 ± 4,8
MTC Cr (ml/min) .....	10,3 ± 6,6	9,6 ± 3,5	9,5 ± 3,9	11,3 ± 5,6	11,3 ± 3,5
KdUN (l/24 h) .....	7,3 ± 1,3	8,0 ± 1,5	7,6 ± 1,5	7,8 ± 1,5	8,1 ± 1,4
KdCr (l/24 h) .....	6 ± 1,4	6,3 ± 0,9	6,2 ± 1	6,6 ± 1,1#	7,1 ± 1,5#
V. dializado (l) .....	8,28 ± 1,27	8,41 ± 1,14	8,49 ± 1,11	8,93 ± 1,12	9,22 ± 1,01
KT/V UN semanal .....	2,3 ± 0,5	2,3 ± 0,6	1,9 ± 0,5*	1,8 ± 0,5*	1,8 ± 0,6*
GenCr (g/día) .....	0,7 ± 0,2	0,8 ± 0,2&	0,9 ± 0,3&	1 ± 0,3&	1,1 ± 0,4&
NECr (l/g) .....	9,3 ± 2,4	8,3 ± 2,2	7,2 ± 2	6,8 ± 1,8*	6,5 ± 1,6&
UF estándar (l) .....	1,78 ± 0,56	1,84 ± 0,56	1,81 ± 0,58	1,73 ± 0,63	1,67 ± 0,68

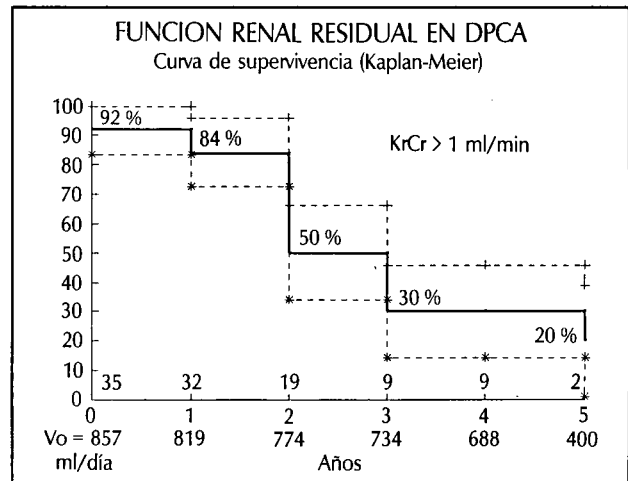
Test de Wilcoxon: # p < 0,05; \* p < 0,01; & p < 0,001 respecto a las basales.

**Tabla III.** Coeficientes de correlación lineal entre función renal residual (KrCr) al inicio y al cabo de cuatro años en programa de DPCA (\* p < 0,01)

	KrCr basal	KrCr año 4
PCR .....	0,28	-0,18
nPCR .....	0,08	0,04
V. dializado .....	-0,29	-0,70*
Cr dializado .....	-0,53*	-0,63*
UN dializado .....	-0,18	-0,34
Kd Cr .....	-0,23	-0,50*
Kd UN .....	-0,13	-0,29
KT/V UN semanal .....	0,36*	0,63*
MTC Cr .....	-0,08	-0,33
MTC UN .....	0,22	0,18
UF estándar .....	0,15	0,44*
Gen Cr .....	-0,52*	-0,70*
Nef Cr .....	0,38*	0,62*



**Fig. 2.**—Evolución de la función renal residual (KrCr) de pacientes en DPCA durante los cuatro primeros años, como grupo global, diabéticos y no diabéticos (DM y no DM, respectivamente), y diabéticos tomadores o no de antagonistas del calcio (DM-ACA sí y DM-ACA no, respectivamente).



**Fig. 3.**—Curva de supervivencia de la función renal residual (Kaplan-Meier) para pacientes en DPCA con aclaramiento renal de creatinina (KrCr) superior a 1 ml/min junto con su intervalo de confianza. Al cabo de dos años solamente el 50% (34-66%) la conservan. En la fila inferior se reseña el volumen medio (ml/día) de diuresis residual en dichos pacientes.

dores de ACA (fig. 4, tabla IV). En los pacientes no diabéticos no encontramos dicha diferencia. Los IECA y los betabloqueantes no influyeron sobre la función renal ni sobre su ritmo de pérdida incluso al considerar por separado a los diabéticos. La TAS de los diabéticos durante los dos primeros años fue superior a la de los no diabéticos (151 ± 16 vs 139 ± 14 mmHg, p < 0,05). La TAS y TAD fueron similares entre los diabéticos tomadores o no de ACA.

Trece pacientes mostraron un discreto incremento de su función renal ΔaKrCr entre el control basal y el primer año (0,5 ± 0,6 ml/min/año), seis entre el primero y segundo (0,9 ± 0,5 ml/min/año), seis entre el segundo y tercero (1,3 ± 1,6 ml/min/año) y dos entre el tercero y cuarto (0,3 ± 0,3 ml/min/año). No había diferencia en cuanto a proporción de sexos, edad ni en cuanto a la nefropatía de base. Al considerarlos conjuntamente, solamente un

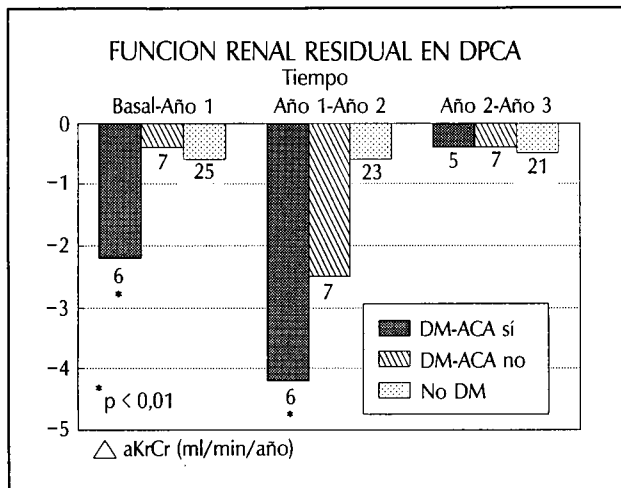


Fig. 4.—Influencia del tratamiento con antagonistas del calcio (ACA) sobre la pérdida de función renal residual ( $\Delta$ KrCr en ml/min/año) en pacientes diabéticos (DM). Se muestra también los no diabéticos (no DM) como referencia.

10 % de ellos tomaba ACA frente a un 37 % entre los que mostraron un descenso de su KrCr ( $p < 0,01$ ). Los IECA no mostraron influencia.

### Discusión

Una vez el paciente es incluido en un programa de diálisis periódica, la función renal suele decrecer paulatina-

mente hasta desaparecer<sup>6,7,9,12,13</sup>, aunque se han comunicado casos de recuperación de la función renal tras llevar un tiempo incluido en diálisis<sup>6,14,15</sup>. En el deterioro de dicha FRR se supone que influyen los mismos mecanismos y factores que determinan la progresión de la insuficiencia renal en la fase prediálisis<sup>14</sup>. A éstos habría que sumar un nuevo factor de influencia desconocida: el modo de diálisis. Hay autores que han descrito una preservación de la FRR durante más tiempo en pacientes en DPCA que en hemodiálisis<sup>6-9,16</sup>. Atribuyen dicho fenómeno a la existencia de un ambiente humoral más estable y la ausencia de cambios de volumen bruscos como los de la hemodiálisis<sup>6,7,16</sup>. Lysaght<sup>9</sup> señala la importancia de la nefropatía de base, describiendo un deterioro más rápido en hemodiálisis solamente en la nefropatía diabética o en nefropatías glomerulares crónicas, sin diferencias en el resto de las nefropatías. Cancarini<sup>6</sup> encuentra un ritmo más lento entre pielonefritis crónica y nefroangiosclerosis en DPCA, sin influencia del modo de diálisis entre los pacientes con glomerulonefritis. Además de la nefropatía de base, Barsotti<sup>12</sup> sugiere que la dieta normoproteica de los pacientes en diálisis puede acelerar la pérdida de la FRR. No hay que olvidar que la ingesta proteica suele ser superior en hemodiálisis que en DPCA. Por otra parte, se desconoce si la activación de mecanismos inmunológicos-inflamatorios promovidos por las membranas de hemodiálisis podrían dañar las nefronas residuales, explicando así el diferente grado de preservación de la FRR<sup>9,17</sup>. Además, la membrana peritoneal es capaz de aclarar moléculas de mediano y alto peso molecular en cuantía superior a la membrana de diálisis. El diferente ritmo de deterioro de la FRR en DPCA entonces podría de-

**Tabla IV.** Incrementos anuales absolutos ( $\Delta$ KrCr ml/min/año, fila superior) y relativos ( $\Delta$ KrCr %/año, fila inferior) de KrCr de pacientes en DPCA, mostrando entre paréntesis el número de pacientes utilizados en los cálculos, si bien gran parte de ellos mantenían diuresis no significativas (inferiores a 100 ml/día). (Solamente se reseñan cuando había más de cuatro pacientes por celda con KrCr distinto de cero.) Los pacientes diabéticos, y especialmente aquellos que estaban bajo tratamiento con antagonistas del calcio (ACA), fueron los que mostraron un descenso más importante de KrCr

(n)	Basal-año 1	Año 1-año 2	Año 2-año 3	Año 3-año 4	Año 4-año 5
Global .....	-0,8 ± 1,5 (38)	-1,5 ± 2,1 (36)	-0,3 ± 1,5 (33)	-0,8 ± 1,3 (21)	-0,8 ± 1,0 (9)
Diabéticos .....	-1,3 ± 2,2* (13)	-3,4 ± 2,2* (13)	0,1 ± 2,5 (12)	-46 ± 40	-25 ± 57
No diabéticos .....	-0,6 ± 1,1 (25)	-0,6 ± 1,4 (23)	-0,5 ± 1,1 (21)	-0,8 ± 1,3 (14)	-0,5 ± 0,4 (6)
ACA no .....	-0,5 ± 1,4 (26)	-0,9 ± 1,7 (24)	-0,1 ± 1,7 (22)	-0,5 ± 0,6 (13)	-0,8 ± 1,1 (7)
ACA sí .....	-1,6 ± 1,7* (12)	-2,7 ± 2,3* (12)	-0,8 ± 0,7 (11)	-37 ± 38	-27 ± 63
Diabéticos:					
— ACA no .....	-0,4 ± 2 (7)	-2,5 ± 1,8 (7)	0,4 ± 2,0 (7)		
— ACA sí .....	-2,2 ± 2* (6)	-4,2 ± 2,3* (6)	-0,4 ± 0,7 (5)		

Test de Mann-Whitney: \*  $p < 0,01$ .

pender de un mayor grado de aclaramiento de «toxinas urémicas» por el peritoneo y no dializables por las membranas de hemodiálisis actuales<sup>5</sup>. Además hay que tener en cuenta que no se sabe si la DPCA puede modificar la secreción tubular de creatinina, sobreestimando así el filtrado glomerular y siendo la causa de la aparente mejor conservación de KrCr en pacientes en DPCA<sup>9</sup>. En este sentido sería más correcto estudiar la FRR con los aclaramientos de inulina o yodotalamato.

La preservación de FRR en pacientes en DPCA es crucial en varios aspectos: constituye una vía fundamental de eliminación de líquido, siendo capaces de responder a dosis elevadas de diuréticos<sup>7, 8, 18, 19</sup>, permitiendo reducir las necesidades de ultrafiltración peritoneal y la sobrecarga diaria de glucosa<sup>19</sup>. La FRR otorga además un aclaramiento adicional importante, ya que valores de KrUN y de KrCr de 1 ml/min suponen un volumen de 1,44 litros y 1,8 litros de dializado extra a administrar, suponiendo una saturación peritoneal de urea del 100 % y de creatinina del 80 %. La aportación del aclaramiento renal sería más notoria para las moléculas de mediano y alto peso molecular<sup>20</sup> y permitirían mantener una diálisis más adecuada<sup>21</sup>. De hecho, el peso que tiene la FRR es claro, ya que el aclaramiento total de creatinina y el de urea cayeron un 30 y un 18 % al cabo de dos años, respectivamente, a pesar del incremento del volumen de dializado realizado como intento compensador.

Nuestra revisión no puede demostrar un efecto beneficioso de la DPCA sobre el ritmo de deterioro de la FRR, como ha sido sugerido en diálisis peritoneal experimental<sup>5</sup>. Por un lado, los ajustes realizados en el volumen de dializado fueron siempre secundarios a disminución de la FRR, y de ahí la correlación aparentemente negativa con KdUN y KdCr. Por otro, el grado de insuficiencia renal que presentan nuestros pacientes es más avanzado que los referidos en el trabajo de Motojima<sup>5</sup>, y en esta etapa podría ya no verse influenciado el ritmo de deterioro por la eliminación extrarrenal de tales toxinas urémicas.

La FRR de nuestros pacientes en DPCA disminuyó durante los dos primeros años de observación, no guardando aparente relación con el grado de función renal inicial, con parámetros analíticos, antropométricos o nutricionales. Identificamos básicamente dos factores que parecen influenciar la evolución de la FRR en DPCA: la nefropatía diabética y el tratamiento con ACA. Las diferencias encontradas entre sexos se debió a una mayor incidencia de la nefropatía diabética entre los varones y de pielonefritis crónica entre las mujeres. La función renal de los varones al entrar en programa de diálisis suele ser superior<sup>22</sup>, aunque no parece influir sobre el ritmo de deterioro de la FRR en diálisis<sup>9</sup>. Los diabéticos exhibieron una FRR inicial superior al resto del grupo, con descensos dos-tres veces más rápidos que los no diabéticos, como ya ha sido comunicado previamente<sup>22-24</sup>. Los ACA parecieron influir negativamente solamente sobre los pacientes diabéticos, de manera que su FRR basal era inferior al del resto de los diabéticos y su ritmo de deterioro era más

importante tras su instauración. Entre los no diabéticos no se encontró influencia alguna de la toma de ACA.

Los ACA provocan fundamentalmente una vasodilatación aferente, un incremento del flujo sanguíneo renal<sup>25-29</sup>, sin apenas modificación del filtrado glomerular, salvo en hipertensos<sup>30</sup>. En modelos experimentales y estudios en humanos de hipertensión arterial y función renal normal, los ACA logran reducir la progresión hacia la insuficiencia renal<sup>31</sup>. En modelos experimentales de insuficiencia renal se ha observado que los ACA inhiben la hipertrofia glomerular, aunque no la hiperfiltración<sup>32</sup>, encontrando algunos autores que su uso acelera la progresión de la insuficiencia renal<sup>32-34</sup>, mientras que otros muestran una reducción del ritmo de deterioro<sup>35, 36</sup>. En humanos, los resultados han sido dispares, con trabajos que no muestran influencia<sup>37-40</sup> o que enlentecen la progresión<sup>41, 42</sup>, frente a otros que encuentran un deterioro más rápido cuando son tratados con antagonistas del calcio<sup>43</sup>. Las diferencias de resultados entre trabajos experimentales y los resultados en humanos podrían deberse al diferente grado de insuficiencia renal considerado. ¿Es mayor la hiperfiltración nefronal y la vasodilatación aferente cuanto más severa es la insuficiencia renal? ¿Puede la administración de un ACA acentuar dicha vasodilatación o se encuentra ya en su punto máximo? En casos de insuficiencia renal muy avanzada, con aclaramientos como los presentes al entrar en programa de diálisis, ¿podría la administración de ACA causar mayor vasodilatación aferente y aumentar así la presión hidrostática intracapilar, con el consiguiente efecto perjudicial que ello supone? En el caso del glomérulo diabético podría acentuar la vasodilatación aferente presente de manera temprana<sup>44, 45</sup>, acelerando la progresión del daño glomerular. En los glomérulos no diabéticos, el grado de vasodilatación aferente probablemente sea menor y podría tener menor repercusión la utilización del ACA. Los trabajos existentes sobre nefropatía diabética experimental en ratas muestran que los ACA no logran enlentecer el ritmo de deterioro de la función renal, a diferencia de los IECA<sup>46, 47</sup>.

Los IECA reducen el grado de hipertensión glomerular, considerándose los como fármacos renoprotectores<sup>48-51</sup>. En nuestra población no hemos encontrado menor ritmo de progresión quizás por lo avanzado de la insuficiencia renal, aunque sí encontramos FRR inicial discretamente superior entre los pacientes que los tomaban. Lysaght<sup>9</sup> señala un deterioro más rápido de FRR entre aquellos que tomaban inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y se encontraban en programa de hemodiálisis.

Todos estos resultados deben ser considerados con reserva, dada la población relativamente pequeña estudiada, que claramente se hace insuficiente al querer considerar la influencia de dos o más factores al mismo tiempo. Hemos utilizado los incrementos anuales absolutos y relativos de KrCr como medida del ritmo de deterioro de la FRR, ya que el método del inverso puede verse falseado por la diálisis<sup>12</sup>, aunque Matesanz encuentra comportamientos homogéneos<sup>52</sup>. Barsotti<sup>12</sup> prefiere utilizar para

medir el descenso de la función renal las rectas de regresión para KrCr, mientras que Lysaght<sup>9</sup> utiliza el ajuste de KrCr según una curva exponencial.

En resumen, la FRR suele descender de manera progresiva al entrar en programa de DPCA, de forma que un 50 % de los pacientes han perdido función renal al cabo de dos años. Los diabéticos, y especialmente aquellos bajo tratamiento con ACA, son los que parecen mostrar un deterioro más rápido de su FRR. No logramos encontrar una relación protectora directa de la función peritoneal y su resultante en términos de eliminación de pequeñas moléculas sobre la conservación de la FRR, por lo que no podemos responder definitivamente a si resultaría beneficiosa la instauración de una diálisis precoz, con el fin de preservar mayor tiempo la función renal. Quizás para demostrar dicho papel protector se deba ensayar la inclusión en programa de DPCA con filtrados glomerulares superiores a los actuales y protocolizar ¿un esquema de diálisis fijo?, ¿ajustado al peso corporal o a la ingesta proteica? Y además valorar el beneficio obtenido por el mantenimiento de la FRR, con el costo que supone en cuanto a las complicaciones inherentes a la propia técnica de DPCA.

### Apéndice

Superficie corporal (fórmula de Delafield y Dubois):

$$SC (m^2) = \frac{71,84}{10.000} \times \text{peso}^{0,425} (kg) \times \text{talla}^{0,725} (cm)$$

Volumen de distribución (litros)<sup>53</sup>:

$$V \text{ mujeres} = 0,344 \times \text{talla} (cm) - 35,27 + 0,184 \times \text{peso} (kg)$$

$$V \text{ varones} = 0,195 \times \text{talla} (cm) - 14,013 + 0,297 \times \text{peso} (kg)$$

Peso corporal magro (kg):  $PCM = \frac{\text{Vol. distribución}}{0,73}$

Aclaramiento peritoneal nitrógeno ureico o creatinina (l/día):

$$KdUN = \text{Vol. dial}/24 \text{ h (l)} \times \frac{UN \cdot \text{dial. (g/l)}}{UN \cdot \text{sérico (g/l)}}$$

$$KdCr = \text{Vol. dial}/24 \text{ h (l)} \times \frac{Cr \cdot \text{dial (g/l)}}{Cr \cdot \text{sérica (g/l)}}$$

Aclaramiento renal de nitrógeno ureico o creatinina (l/día):

$$KrUN = \text{Vol. orina}/24 \text{ h (l)} \times \frac{UN \cdot \text{orina (g/l)}}{BUN (g/l)}$$

$$KrCr = \text{Vol. orina}/24 \text{ h (l)} \times \frac{Cr \cdot \text{orina (g/l)}}{C. \text{sérica (g/l)}}$$

Aclaramiento en l/día = aclaramiento en ml/min × 1,44

Incremento absoluto  $\Delta aKrCr$  (ml/min/año):

$$\Delta aKrCr = KrCr2 - KrCr1$$

Incremento relativo  $\Delta rKrCr$  (%/año):

$$\Delta rKrCr = \frac{KrCr2 - KrCr1}{KrCr1} \times 100$$

Indice KT/V UN semanal =  $7 \times \frac{(KdUN + KrUN)}{V}$

Indice de generación de urea (g/día):

$$G = \text{Vol. dial}/24 \text{ h (l)} \times UN \cdot \text{dial. (g/l)} + \text{Vol. orina}/24 \text{ h (l)} \times BUN (g/l)$$

$$G \text{ en g/día} = G \text{ en g/min} \times 1,44$$

Indice catabólico proteico (g/día):

$$PCR = 9,35 \times G (mg/min) + 1,5$$

Indice catabólico proteico normalizado (g/kg/día):

$$NPCR = \frac{PCR (g/día)}{\text{Peso (kg)}}$$

Generación de creatinina (g/día)<sup>54</sup>:

$$\text{GenCr} = [Cr \cdot \text{dial}/24 \text{ h (mg/dl)} \times \text{Vol. dial}/24 \text{ h (dl)} + 0,4 \times Cr \cdot \text{sérica (mg/dl)} \times PCM]/1.000$$

Número de eficacia de Cr (l/g)<sup>54</sup>:

$$NECr = \frac{KdCr}{\text{GenCr}}$$

### Bibliografía

1. Brenner y Barry M: Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am J Physiol*, 249:F324-F337, 1985.
2. Klahr S, Schreiner G e Ichikawa I: The progression of renal disease. *N Eng J Med*, 318:1657-1666, 1988.
3. Fine LG, Nord EP, Danovitch GM, Kurtz I y Bacallao R: Pathophysiology and nephron adaptation in chronic renal failure. En Schrier RW y Gottschalk CW (eds.). *Diseases of the kidney*. 4.ª edición. Little, Brown and Company. Boston, pp. 2985-3018, 1988.
4. Walsler y Mackenzie: Progression of chronic renal failure in man. *Kidney Int*, 37:1195-1210, 1990.
5. Motojima M, Mishijima F, Ikoma M, Kawamura T, Yoshioka T, Fogo AB, Sakai T e Ichikawa I: Role for «uremic toxin» in the progressive loss of intact nephrons in chronic renal failure. *Kidney Int*, 40:461-469, 1991.
6. Cancarini GC, Brunori G, Camerini G, Brasa S, Manili L y Maiorca R: Renal function recovery and maintenance of residual diuresis in CAPD and hemodialysis. *Perit Dial Bull*, 6 (2):77-79, 1986.



7. Rottembourg J, Issad B, Gallego JL, Degoulet P, Aime F, Gueffaf B y Legrain M: Evolution of residual renal function in patients undergoing maintenance hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Proc Eur Dial Trans Ass*, 19:397-409, 1982.
8. Scarpioni L, Bellochi S, Bergonzi G, Fontana F, Poisetti P y Zanassi M: High dose diuretics in CAPD. *Perit Dial Bull*, 2:177-178, 1982.
9. Lysaght MJ, Vonesh EF, Gotch F, Ibels LL, Keen M, Lindholm B, Nolph KD, Pollock CA, Prowant B y Farrell PC: The influence of dialysis treatment modality on the decline of remaining renal function. *ASAIO Transactions*, 37:598-604, 1991.
10. Selgas R, Carmona RA y Martínez ME: Peritoneal mass transfer in patients in long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Bull*, 4:153-155, 1984.
11. Selgas R, Carmona A, Martínez ME, Conesa J, Madera R, Pérez Fontán M, Huarte E, Miguel JL y Sánchez Sicilia L: Estudio de las condiciones basales de difusión del peritoneo humano en pacientes en diálisis peritoneal. *Nefrología*, IV (4):297-302, 1984.
12. Barsotti G, Guiducci A, Ciardella F y Giovannetti S: Effects on renal function of a low-nitrogen diet supplemented with essential aminoacids and ketoanalogues and of hemodialysis and free protein supply in patients with chronic renal failure. *Nephron*, 27:113-117, 1981.
13. Bordoni E, Lombardo V, Bibiano L, Carletti P, Franciulli E, Gaffi G, Perilli A y Mioli V: Peritoneal clearances, ultrafiltration and diuresis in long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis. En Avram MM y Giordano C (eds.). *Ambulatory Peritoneal Dialysis* (Proceedings of the 4th congress of the International Society for Peritoneal Dialysis, Venecia, sept. 1988). Plenum Publishing Corporation. New York, pp. 87-90, 1990.
14. Rittembourg J, Issad G, Allouache M y Jacobs C: Recovery of renal function in patients treated by CAPD. En Khanna R, Nolph KD y cols. (eds.). *Advances in Peritoneal Dialysis*. Peritoneal Dialysis Bulletin Inc., vol. 5. Toronto, pp. 63-69, 1989.
15. Michel C, Viron B, Haddoun F y Mignon F: Renal function recovery on chronic dialysis: What is the best: CAPD or hemodialysis? *Perit Dial Int*, 9 (Suppl. 1):115, 1989 (Abstract).
16. Lysaght MJ, Pollock CA, Hallet MD, Ibels LJS y Farrell PC: The relevance of urea kinetic modeling to CAPD. *ASAIO Transactions*, 35:784-790, 1989.
17. Nolph y Karl D: Is residual renal function preserved better with CAPD than hemodialysis. *AKF Nephrology*, 7 (1):1-4, 1990 (letter).
18. Adorati M, Antonucci F, Enzman G, Messa P, Montanaro D, Boscutti G, Sepiacchi G y Mioni G: Comparative study of muzolimine and furosemide in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. En Avram MM y Giordano C (eds.). *Ambulatory Peritoneal Dialysis* (Proceedings of the 4th congress of the International Society for Peritoneal Dialysis, Venecia, sept. 1988). Plenum Publishing Corporation. New York, pp. 269-272, 1990.
19. Bazzato G, Coli U, Landini S, Fracasso A, Morachiello P, Righetto F y Scanferla F: Role of peritoneal membrane hydration in ultrafiltration capacity of patients on CAPD. *Perit Dial Bull*, 4 (2) (Suppl.):S3, 1984 (Abstract).
20. Weber MH, Reetze P, Neumann F, Warneke G y Scheler F: Influence of CAPD and residual diuresis on the serum levels of  $\alpha$ 1-microglobulin in end-stage renal disease. *Nephron*, 51(3):367-369, 1989.
21. Milutinovic J, Strand M, Casaretto A, Follette W, Babb AL y Scribner BH: Clinical impact of residual glomerular filtration rate (GFR) on dialysis time: a preliminary report. *Trans ASAIO*, 20:410-415, 1974.
22. Malangone JM, Abuelo JG, Pezzullo JC, Lund K y McGloin CA: Clinical and laboratory features of patients with chronic renal disease at the start of dialysis. *Clin Nephrol*, 31 (2):77-87, 1989.
23. Friedman y Eli A: Management of the uremic diabetic patient. En Maher JF (ed.). *Replacement of renal function by dialysis*, 3.<sup>a</sup> edición. Kluwer Academic Publishers. Dordrecht (Holanda), pp. 1107-1118, 1989.
24. Maher JF, Bryan CW y Ahearn DJ: Prognosis of chronic renal failure: II. Factors affecting survival. *Arch Intern Med*, 135:273-278, 1975.
25. Fleming JT, Garthoff B, Mayer D, Rosen B y Steinhausen M: Comparison of the effects of antihypertensive drugs on pre- and post-glomerular vessels of the hydronephrotic kidney. *J Cardiovasc Pharmacol*, 10 (Supl. 10):S149-153, 1987.
26. Carmines PK y Navar LG: Disparate effects of Ca channel blockade on afferent and efferent arteriolar responses to ANG II. *Am J Physiol*, 256:F1015-1020, 1989.
27. Ichikawa I, Miele JH y Brenner BM: Reversal of renal cortical actions of angiotensin II by verapamil and manganese. *Kidney Int*, 16:137-147, 1979.
28. Loutzenhiser R y Epstein M: Calcium antagonists and the kidney. *Am J Hypertens*, 2:S154-S161, 1989.
29. Loutzenhiser R y Epstein M: Effects of calcium antagonists on renal haemodynamics. *Am J Physiol*, 249:F619-629, 1985.
30. Bauer JH y Reams GP: Do calcium antagonists protect the human hypertensive kidney? *Am J Hypertens*, 2:1735-1785, 1989.
31. Dworkin y Lance D: Effects of calcium antagonists on glomerular hemodynamics and structure in experimental hypertension. *Am J Kidney Dis*, XVII (Supl. 1):89-93, 1991.
32. Brunner FP, Bock HA, Hemle M, Thiel G y Mihatsch MJ: Control of hypertension by verapamil enhances renal damage in a rat remnant kidney model. *Nephrol Dial Transplant*, 6 (6):420-427, 1991.
33. Brunner FP, Thiel G, Hermle M, Bock HA y Mihatsch MJ: Long-term enalapril and verapamil in rats with reduced renal mass. *Kidney Int*, 36:969-977, 1989.
34. Jackson B y Johnston CI: The contribution of systemic hypertension to progression of chronic renal failure in the rat remnant kidney: effect of treatment with an angiotensin converting enzyme inhibition or a calcium inhibitor. *J Hypertens*, 6:495-501, 1988.
35. Pelayo JC, Harris DCH, Shanley PF, Miller GJ y Schrier RW: Glomerular haemodynamics adaptations in remnant nephrons: effect of verapamil. *Am J Physiol*, 254:F425-F431, 1988.
36. Harris DCH, Hammond WS, Burke TJ y Schrier RW: Verapamil protects against progression of experimental chronic renal failure. *Kidney Int*, 31:41-46, 1987.
37. Ambroso GC, Como G, Scalomogna A, Citterio A, Casati S y Ponticelli C: Treatment of arterial hypertension with nifedipine in patients with chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol*, 23 (1):41-45, 1985.
38. Zucchelli P, Zuccala A y Gaggi R: Calcium channel blockers: effects on progressive renal disease. *Am J Kidney Dis*, XVII (Supl. 1):94-97, 1991.
39. Wight JP, Brown CB y El Nahas AB: Short-term effects of calcium antagonists on renal haemodynamics in patients with chronic renal failure. *Nephron*, 58:62-67, 1991.
40. Maschio G, Oldrizzi L y Rugin C: Effects of captopril and nifedipine in patients with glomerulonephritis and chronic renal failure. *Kidney Int*, 37:242, 1990 (abstract).
41. Brazy PC y Fritzwilliam JF: Progressive renal disease: role of race and antihypertensive medications. *Kidney Int*, 37:1113-1119, 1990.
42. Eliahou HE, Cohen D, Hellberg B, Ben-David A, Herzog D, Shechter P, Kapuler SH y Kogan N: Effect of the calcium channel blocker nisoldipine on the progression of chronic renal failure in man. *Am J Nephrol*, 8:285-290, 1988.
43. Zucchelli P, Zuccala A, Borghi M, Fusaroli M, Sasdelli M, Stallone C, Sanna G, Gaggi R, Degli Esposti E y Vendramin G: Comparison of calcium channel blockers and ACE inhibitor therapy on the progression of renal insufficiency. *Contrib Nephrol*, 81:255-263, 1990.
44. Hostetter TH, Troy JL y Brenner BM: Glomerular hemodynamics in experimental diabetes mellitus. *Kidney Int*, 19:410-415, 1981.
45. Bank y Norman: Mechanisms of diabetic hyperfiltration. *Kidney Int*, 40:792-807, 1991.
46. Jackson B, Cubela R, Debevi L y cols.: Disparate effects of angiotensin converting enzyme inhibitor and calcium blocker treatment on the preservation of renal structure and function following subtotal nephrectomy or streptozotocin-induced diabetes in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol*, 10:S167-S169, 1987.
47. Whitty MR y Jackson B: Diabetic nephropathy in the rat: differing renal effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor and a calcium inhibitor. *Diabetes Research*, 8:91-96, 1988.
48. De Jong PE, Heeg JE, Apperloo AJ y De Zeeuw D: Angiotensin-I converting enzyme inhibition: clinical effects in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*, XVII (Supl. 1):85-88, 1991.

49. Keane WF, Anderson SH, Aurell M y De Zeeuw D: Angiotensin converting enzyme inhibitors and progressive renal insufficiency. *Ann Intern Med*, 111:503-516, 1989.
50. Kelleher CC: ACE inhibitors in the prevention and therapy of diabetic nephropathy. What is their role? *Drugs*, 39:639-645, 1990.
51. Podjarny E, Rathans M, Shapira J, Kariv N, Pomeranz A, Zadok S y Bernheim J: Captopril but not diltiazem favorably affects the course of early chronic renal disease in rats. *Nephron*, 55 (2):196-202, 1990.
52. Matesanz R, Quereda C, Marcén R y Ortuño J: Progression of renal failure on hemodialysis treatment. *Nephron*, 35:273-274, 1983.
53. Hume R y Weyers E: Relationship between total body water and surface area in normal and obese subjects. *J Clin Pathol*, 24:234-238, 1971.
54. Brandes JC, Piering WF y Beres JA: A method to assess efficacy of CAPD: preliminary results. En Khanna R, Nolph KD y cols. (eds.). *Advances in Peritoneal Dialysis*. Peritoneal Dialysis Bulletin, Inc., vol. 5. Toronto, pp. 192-196, 1990.