

¿Mejora la nutrición parenteral intradiálisis la supervivencia en hemodiálisis?



N. J. Cano, D. Fouque, H. Roth, M. Aparicio, R. Azar, B. Canaud, P. Chauveau, C. Combe, M. Laville, X. M. Leverve

Intradialytic parenteral nutrition does not improve survival in malnourished hemodialysis patients: a 2-year multicenter, prospective, randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2583-91

Análisis crítico: V. Barrio¹ y A. Tato²

¹Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Sofía. Madrid. ²Unidad de Nefrología. Hospital Infanta Sofía. Madrid.



Tipo de Diseño y Seguimiento: Ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico con seguimiento a 2 años.



Ética y Registro: El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de Grenoble (Francia) y registrado en clinicaltrials.gov (NCT00314834).



Asignación: Aleatorizada por bloques de 6 y estratificada por centro, con sobres opacos numerados secuencialmente.



Enmascaramiento: No enmascarado para los investigadores, participantes ni para los que procesaron los resultados.



Ámbito: Se realizó un cribado de 3.583 pacientes de 88 unidades de diálisis hospitalarias en Francia.



Pacientes: Todos los casos debían cumplir los siguientes *criterios de inclusión*: 1) edad entre 18 y 80 años; 2) > 6 meses en hemodiálisis; 3) al menos 2 de los siguientes marcadores de malnutrición: Índice de masa corporal (IMC) < 20 kg/m²; pérdida de peso > 10% en los 6 meses previos; albúmina sérica < 35 g/L; prealbúmina < 300 mg/L. *Criterios de exclusión*: 1) tiempo de diálisis < 12 horas por semana o Kt/V de urea < 1,2; 2) comorbilidad con esperanza de vida < 1 año (cáncer o SIDA); 3) tratamiento con nutrición enteral o parenteral en los 3 meses previos; 4) hospitalización en el momento de la aleatorización.



Intervención: Grupo 1: Nutrición Parenteral Intra-Diálisis (NPID) + suplementos orales (SO), n = 93. Se administró NPID durante 1 año de acuerdo con el siguiente esquema: 1) la energía no-proteica y el aporte proteico debían compensar la diferencia entre la ingesta espontánea estimada por encuesta dietética y la ingesta recomendada (30 a 35 kcal/día y 1,2 g de proteínas/kg por día); 2) una emulsión de lípidos estándar y de glucosa aportaban cada una el 50% del aporte energético no-proteico; 3) el aporte de nitrógeno correspondía a una solución estándar de amino ácidos; 4) infusión constante a un ritmo de 125 ml/h durante la primera semana y posteriormente 250 ml/h durante la sesión de hemodiálisis; 5) la sobrecarga de líquido se extrajo con ultrafiltración y se añadieron 4 g de NaCl por litro de NPID para compensar las pérdidas por ultrafiltración. Grupo 2: SO, n = 93. Suplementos orales estándar durante 1 año (500 kcal/día y 25 g/día de aporte proteico), de acuerdo con la práctica habitual de cada investigador. Se monitorizó la adherencia en cada evaluación mediante encuesta dietética.



Variables de resultado: *Primarias:* Mortalidad global durante el seguimiento. *Secundarias:* tasa de hospitalización (definida como la ratio entre el número de días de hospitalización por días de seguimiento), escala de Karnofsky, IMC, albúmina y prealbúmina séricas y efectos adversos. Se realizó una evaluación clínica y analítica basal, cada 3 meses en el primer año y semestral en el segundo año. Se estimó la ingesta espontánea con una encuesta dietética de 3 días con ayuda del manual con fotos de alimentos SU-VI-MAX. Las medidas antropométricas y la analítica básica se realizaron en el día de mitad de semana pre-diálisis. Se utilizó inmunonefometría para la determinación de proteína C reactiva, albúmina y prealbúmina, al ser este método el más reproducible entre diferentes centros. La adecuación de la hemodiálisis se estimó por el Kt/V de urea y se calculó el PCR por medio de la tasa de generación de urea para estimar la ingesta proteica en condiciones estables.



Tamaño muestral: Se estimó en 102 pacientes por rama, para detectar una diferencia de mortalidad del 10% (del 30 al 20% anual) con un error alfa de 0,05 y potencia del 80% con test de *log-rank*, aunque sin tener en cuenta las pérdidas de seguimiento.

Estadística: Los datos se presentan como medias ± desviación estándar y *odds ratios* con IC al 95%. El nivel de significación estadística se estableció en 0,05 y se realizó el análisis por tratamiento asignado. Se utilizaron pruebas de ji cuadrado para variables categóricas y la t de Student para variables continuas. Para el análisis de supervivencia se emplearon curvas de Kaplan-Meier y el test de *log-rank*. Se exploró con el modelo univariado de riesgos proporcionales de Cox, el valor predictivo de supervivencia de las variables edad, sexo, diabetes mellitus, número de comorbilidades, parámetros nutricionales basales, aporte energético y proteico con SO, NPID e ingesta energética y proteica totales, número de sesiones con NPID y cambios en IMC, albúmina y prealbúmina séricas y tasa de catabolismo proteico (PCR) durante el soporte nutricional. Las variables que alcanzaron un valor predictivo significativo (p < 0,20) en el análisis univariado se incluyeron en el análisis multivariado de Cox que incluía NPID, edad y diabetes mellitus. Se realizaron, asimismo, análisis de regresión logística uni y multivariados para evaluar el valor predictivo de los mismos parámetros para las variables secundarias.

Promoción: Proyecto promovido por un investigador independiente, con diseño, análisis y publicación al margen de la financiación del mismo (becas de INSERM, Société Française de Nutrition Entérale et Parentérale, Société Francophone de Dialyse y de 16 compañías farmacéuticas).

CLASIFICACIÓN

Nutrición. Hemodiálisis. Suplementos nutricionales orales. Nutrición parenteral intradiálisis. Tratamiento. Ensayo Clínico Controlado. Nivel de evidencia: 1b. Grado de recomendación: B.

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos: Entre enero 2001 y diciembre 2002, 186 pacientes fueron asignados de forma aleatoria a recibir NPID + SO o exclusivamente SO durante 1 año y fueron seguidos durante un año tras el inicio de la intervención. No se observaron diferencias entre los grupos en las características basales. Se trataba de una población con una edad media de 68 ± 10,4 años, con una razón varón/mujer de 0,92, diabetes mellitus en 24%, patología cardiovascular previa en 32%, Karnofsky medio 66 ± 15, tiempo en diálisis 97 ± 98 meses, duración media de hemodiálisis 13 ± 2,4 horas/semana, membrana de alta permeabilidad en 54%, Kt/V 1,7 ± 0,3, PCR 1,10 ± 0,37 g/kg/día, hemoglobina 10,6 ± 1,3 g/dl, IMC 22,8 ± 4,2 kg/m², albúmina 3,15 ± 0,4 g/dl, prealbúmina 240 ± 52 mg/L, proteína C reactiva 10,5 mg/L (mínimo 0,5; máximo 197). En los meses 3, 6 y 12, la NPID proporcionó el equivalente a 6,6 ± 2,6, 6,4 ± 2,1 y 6,1 ± 2,2 kcal/kg/día así como 0,26 ± 0,08, 0,25 ± 0,09 y 0,24 ± 0,10 g proteínas/kg/día, respectivamente. En los meses 3, 6 y 12 seguían en tratamiento con NPID 87, 79 y 67%, respectivamente. Las causas para abandono de tratamiento fueron mejoría del estado nutricional entre los días 86 y 275 en 7 pacientes, deseo del paciente en 9 casos y efectos adversos en 11 casos (náuseas: 3; migrañas: 2; hipertiglicidemia: 1; dolor en la fístula: 1; otras: 4). En los meses 3, 6 y 12, los SO proporcionaron el equivalente a 5,9 ± 2,6, 5,8 ± 2,5 y 5,6 ± 2,7 kcal/kg/día y 0,39 ± 0,18, 0,38 ± 0,18 y 0,37 ± 0,18 g proteínas/kg/día, respectivamente, sin que existieran diferencias entre los grupos. En los grupos control y NPID, las medias de adherencia al tratamiento con SO fueron de 72 y 69% en el tercer mes, 68 y 75% en el sexto mes, y 70 y 61% en el mes 12, respectivamente (p > 0,05).

Variable de resultado	Grupo 1 NPID (n = 93)	Grupo 2 SO (n = 93)
Primaria: mortalidad a 2 años	40 (43%)	36 (38,7%)
RAR (%) (IC 95%)	-4,3% (-18,4% a 9,8%)	
RRR (%) (IC 95%)	-11% (-57% a 21%)	
NNT (IC 95%)	NNTH -24 (NNTH 6 a infinito a NNTB 11)*	

La supervivencia media fue del 77% en el primer año y del 58% en el segundo, sin diferencias entre los grupos; tampoco se observaron diferencias tras ajustar por proteína C reactiva, diabetes mellitus y otras comorbilidades. El análisis multivariable mostró 4 variables predictoras de mortalidad a los 2 años: Número de comorbilidades (OR 1,53; IC 95% 1,14 a 2,05); Albúmina sérica basal (OR 0,93; IC 95% 0,89 a 0,96 por g/L); Creatinina sérica basal (OR 0,98; IC 95% 0,97 a 0,99 por 10 μmol/L); Aumento de prealbúmina > 30 mg/L en mes 3 (OR 0,46; IC 95% 0,27 a 0,79).

* Ver nota metodológica: Intervalo de confianza del número necesario para tratar (E García López). *Nefrología* 2006; 26 (Supl. 5): 35. http://www.senetrobe.org/notas_metodologicas_publico.asp, 16 de noviembre de 2006.

Variables Secundarias

La escala de Karnofsky basal fue de 66 ± 17 y 66 ± 14 en el grupo control y NPID respectivamente, sin observarse cambios durante el seguimiento ni entre los grupos. Un total de 159 pacientes (86,3%) fueron hospitalizados al menos en 1 ocasión durante el seguimiento y el tiempo medio de hospitalización fue de 21 días. Las tasas de hospitalización fueron 0,06 ± 0,10 y 0,06 ± 0,15 en el grupo control y NPID, respectivamente, en el primer año de seguimiento, y 0,06 ± 0,11 y 0,08 ± 0,16 en el segundo año. Los motivos de ingreso fueron cardiovasculares (22,3%), infecciosos (18,9%), digestivos (15,4%), por deterioro del estado general (7,9%), neurológicos (7,1%), caídas y fracturas (4,6%), cáncer (4,6%) y otras (21%), sin diferencias entre los grupos. No hubo diferencias entre los grupos en los parámetros nutricionales a lo largo del seguimiento salvo por una menor ingesta proteica en el mes 12 y una mayor ingesta energética en los meses 3 y 6 en el grupo de NPID. Más del 50% de los pacientes seguían recibiendo suplementos nutricionales 1 año después de la aleatorización, por decisión de su médico. En los meses 18 y 24 respectivamente, 44 y 55% de los controles y 54 y 50% de los pacientes del grupo de NPID, seguían recibiendo SO. Por el contrario, y en la misma escala temporal, se administró NPID a 6 y 9% de los controles y a 15 y 17% de los casos (p > 0,05). La ingesta espontánea permaneció estable en ambos grupos durante el seguimiento. Mediante tests para datos emparejados se demostró que en ambos grupos, la ingesta energética total, la ingesta proteica y la aparición normalizada de N2 proteico (PCR) aumentaron desde el basal a los meses 3, 6 y 12. El análisis multivariable de regresión logística mostró que únicamente el aumento de prealbúmina > 30 mg/L entre el basal y el mes 3, predecía de forma independiente el riesgo de hospitalización > 21 días (OR 0,24; IC 95% 0,10 a 0,59).

Efectos Secundarios

No hubo diferencias entre ambos grupos en la frecuencia de síntomas digestivos, hipotensión o calambres musculares, aunque fueron responsables del abandono del tratamiento con NPID en 9 casos. Tampoco hubo diferencias en pruebas de función hepática, triglicéridos o síntomas relacionados con el acceso vascular, aunque estos 2 últimos también fueron responsables de la retirada del tratamiento con NPID en 2 ocasiones.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En pacientes en hemodiálisis con criterios de malnutrición, la adición de nutrición parenteral intradiálisis a suplementos orales no ofrece beneficios en términos de supervivencia, hospitalización o mejoría de parámetros nutricionales, que se consiguen de forma sostenida con ambas estrategias. El aumento de la prealbúmina sérica con la terapia nutricional es un predictor independiente favorable de mortalidad y de hospitalización en un seguimiento de 2 años.

(Levels of Evidence CEBM.-Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

COMENTARIOS

El principal problema metodológico del presente ensayo clínico multicéntrico sobre el efecto de suplementos nutricionales en diálisis en la supervivencia y hospitalización se debe a la falta de potencia para encontrar diferencias entre los grupos por las siguientes razones:

- las tasas de mortalidad previstas en el cálculo del tamaño muestral son inferiores a las observadas en esta población;
- no se alcanza el tamaño de muestra estimado por grupo (10% menor);
- no se tienen en cuenta las pérdidas de seguimiento y las retiradas del estudio en el cálculo del tamaño muestral;
- la tasa de abandonos —dropouts— (ver nota metodológica), es muy elevada (> 20% en mes 6 y 30% en mes 12 para NPID; entre 25 y 40% a lo largo del seguimiento para los SO);
- la tasa de incumplimiento de protocolo por tratamiento asignado —drop-ins— (ver nota metodológica), también es elevada (después del mes 12, entre un 45 y 55% de los pacientes seguían recibiendo SO, y entre 6 y 17% NPID independientemente del grupo).

Esto hace que no se consigan diferencias en los parámetros nutricionales entre los grupos a lo largo del seguimiento, y por tanto no se observen diferencias en las variables de desenlace primarias ni secundarias. Por tanto el efecto de la NPID no es realmente valorable, ya que el ensayo no alcanza la potencia necesaria para detectar una diferencia clínicamente relevante. Probablemente no fuera ética una posición más radical que privara de suplementos nutricionales al grupo control para así poder evaluar el impacto de la mejora de los parámetros nutricionales en la supervivencia y tasas de hospitalización.

Sin embargo, se pueden extraer al menos 2 conclusiones importantes de este estudio: en primer lugar, que los suplementos nutricionales por vía oral consiguen mejorar de forma sostenida el perfil nutricional en esta población; y en segundo lugar, que el incremento > 30 mg/L de los niveles de prealbúmina sérica es un predictor independiente favorable de mortalidad y hospitalización, lo que confirma de forma indirecta el peso del perfil nutricional en la supervivencia (ver nota clínica).

CONCLUSIONES de los REVISORES

Coinciden con las de los autores en que los resultados de este estudio muestran que los suplementos nutricionales orales mejoran de forma sostenida el perfil nutricional de los pacientes en hemodiálisis y que la prealbúmina es un marcador independiente de mortalidad y hospitalización, aunque el efecto de la NPID sobre la mortalidad no es valorable.

NOTAS CLÍNICAS

1. NUTRICIÓN, ALBÚMINA SÉRICA Y SUPERVIVENCIA EN HEMODIÁLISIS (A. Tato)

La malnutrición proteico-calórica es uno de los principales problemas de los enfermos en hemodiálisis y se asocia a mayor morbi-mortalidad. Su etiología es múltiple y comienza mucho antes de la entrada del enfermo en programa de diálisis. Si ya en la población general no existe un marcador clínico o analítico claro de malnutrición, el despistaje de la misma en enfermos en hemodiálisis es todavía más complejo. La concentración de albúmina es una de las variables que tradicionalmente se ha utilizado para valorar la malnutrición. Son ya clásicos los estudios de Lowrie y Owen, que muestran una clara asociación entre hipoalbuminemia y mortalidad en diálisis. Recientemente, los resultados del estudio DOPPS en Europa muestran que la concentración de albúmina sérica se correlaciona inversamente con la mortalidad (1,38 veces mayor para aquellos enfermos con albúmina < 3,5 g/dl). No obstante, en los enfermos en hemodiálisis la concentración de albúmina sérica está determinada por múltiples factores además del estado de nutrición, como son la edad, inflamación, comorbilidad (incluida depresión) y la eficacia de la diálisis. La prealbúmina, al contrario que la albúmina, tiene una vida media corta y su concentración varía rápidamente con cambios en el estado nutricional. En enfermos con insuficiencia renal, determinaciones aisladas pueden no ser significativas, puesto que su metabolismo y excreción es renal. Sin embargo, su monitorización está mostrando cada vez más relevancia tanto en la valoración del estado nutricional, como predictor de morbi-mortalidad.

REFERENCIAS

- Bossola M, Muscaritoli M, Tazza L, Giungi S, Tortorelli A, Rossi Fanelli F, Luciani G. Malnutrition in hemodialysis patients: what therapy? *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 371-86.
- Cohen SD, Kimmel PL. Nutritional status, psychological issues and survival in hemodialysis patients. *Contrib Nephrol* 2007; 155: 1-17.
- Combe C, McCullough KP, Asano Y, Ginsberg N, Maroni BJ, Pifer TB. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) and the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): Nutrition Guidelines, Indicators, and Practices. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: S39-S46.
- Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 458-82.
- Owen WF Jr, Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1001-6.
- Stratton RJ, Bircher G, Fouque D, Stenvinkel P, De Mutsert R, Engfer M, Elia M. Multinutrient oral supplements and tube feeding in maintenance dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 387-405.
- Thijssen S, Wstrychowski G, Usvyat L, Kotanko P, Levin NW. Determinants of serum albumin concentration analyzed in a large cohort of patients on maintenance hemodialysis. *J Ren Nutr* 2007; 17: 70-4.

NOTAS METODOLÓGICAS

1. DROP-IN Y DROP-OUT EN ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS (V. Barrio)

En muchas ocasiones durante el desarrollo de los ensayos clínicos ocurren desviaciones del protocolo de estudio, tanto en prevención primaria como secundaria y para patología aguda o crónica, independientemente de la enfermedad objeto de estudio. Así, no es en absoluto infrecuente observar cómo pacientes en principio aleatorizados a recibir el tratamiento activo no cumplen o bien son retirados del ensayo por múltiples motivos, esto es lo que se denomina un *drop-out*. En el caso contrario, un paciente inicialmente asignado al grupo control puede acabar recibiendo la intervención que está siendo evaluada, esto es lo que se denomina un *drop-in*. El efecto de ambas circunstancias es diluir la potencial diferencia entre los grupos de la intervención evaluada, al modificar las tasas de eventos en el

grupo control y de intervención. En cualquier caso, el análisis se debe siempre realizar por asignación del tratamiento y no cruzar a los pacientes y analizar los datos por tratamiento recibido, ya que esto sin duda producirá un importante sesgo en los resultados del ensayo. Sin embargo, estas desviaciones del protocolo lo que consiguen es reducir la potencia del ensayo, por lo que deberían intentar siempre minimizarse. Algunos autores incluso proponen tener en cuenta estas circunstancias para el cálculo del tamaño muestral.

REFERENCIAS

1. Wu M, Fisher M, DeMets D. Samples sizes for long-term medical trials with time dependent dropout and event rates. *Controlled Clin Trials* 1980; 1: 111-23.