

## ¿Es eficaz una dieta muy baja en proteínas para posponer la entrada en diálisis en los ancianos?



G. Brunori, B. F. Viola, G. Parrinello, B. De, G. Como, V. Franco, G. Garibotto, R. Zubani, G. C. Cancarini

**Efficacy and safety of a very-low-protein diet when postponing dialysis in the elderly: a prospective randomized multicenter controlled study. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 569-80**

Análisis crítico: F. García López

Unidad de Epidemiología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.



**Tipo de Diseño y Seguimiento:** Ensayo controlado aleatorizado, con un seguimiento de hasta 48 meses.



**Asignación:** Aleatorizada, centralizada, distribuida mediante sobres sellados y cerrados.



**Enmascaramiento:** No enmascarado ni para el paciente ni para el observador.



**Ámbito:** Nueve hospitales públicos de Italia.



**Pacientes:** Se incluyó a pacientes de más de 70 años, con un filtrado glomerular renal entre 5 y 7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, calculado como la media de los aclaramientos de urea y creatinina con diuresis de 24 horas, y una fracción de eyección cardíaca superior al 30%. Se excluyeron enfermedades agudas con mal pronóstico, proteinuria superior a 3 g/día, insuficiencia hepática, infección por VIH, historia de insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus, cáncer activo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica con necesidad de oxígeno y la presencia de síntomas urémicos.



**Intervención:** Grupo de dieta: una dieta vegana (vegetariana estricta, sin huevos ni productos lácteos) con una ingesta calórica de 35 kcal/kg/día y una ingesta de proteínas de 0,3 g/kg/día, más una tableta de 607 mg de una mezcla de los cinco cetanoálogos de aminoácidos y cuatro aminoácidos esenciales (equivalente a 37 mg de nitrógeno) por cada 5 kg de peso corporal. A los pacientes se les permitía dos comidas libres a la semana. Se midió la adherencia a los suplementos. Comprimidos a días alternos de ácido fólico y vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>. La ingesta de sodio recomendada no sobrepasaba los 3 g/día. Un dietista aconsejó a cada paciente. Estos pacientes suspendían la dieta y comenzaban diálisis si aparecían síntomas o signos de uremia: sobrecarga de líquidos, hipertensión no controlada (> 170/100 mmHg), potasio sérico > 6,5 mmol/L, malnutrición (albúmina sérica < 3,0 g/dL o índice de masa corporal < 18,5 kg/m<sup>2</sup>), anorexia, náusea o pericarditis. Grupo diálisis: hemodiálisis o diálisis peritoneal, a elección del paciente; estos pacientes fueron instruidos por dietistas para seguir una dieta de 35 kcal/kg/d y 1,2 g/kg/d de proteínas. Se intentó alcanzar un Kt/V equilibrado de urea ≥ 1,2 por sesión en hemodiálisis y de ≥ 2,0 semanal en diálisis peritoneal. En ambos grupos se administraron antihipertensivos, bicarbonato sódico, EPO, quelantes de fósforo, calcio y vitamina D, según las necesidades de cada paciente.



**Variables de resultado:** Primaria: mortalidad, en una hipótesis de no inferioridad. Secundaria: hospitalización (número y duración). Los análisis estadísticos se efectuaron por tratamiento asignado y por protocolo.



**Tamaño muestral:** Habrían sido necesarios 83 pacientes en cada grupo para evaluar una hipótesis de no inferioridad con una potencia del 80% y un valor alfa de 0,10 con el supuesto de una supervivencia del 81% al primer año en el grupo de la diálisis y un margen de no inferioridad del 15% o una razón de riesgos proporcionales de 2,1.

**Aspectos éticos:** Los comités de ética de cada hospital aprobaron el estudio. Todos los pacientes otorgaron su consentimiento informado.

**Promoción:** No hubo financiación expresa, excepto la aportada por los hospitales públicos participantes.

### RESULTADOS PRINCIPALES

**Análisis basal de los grupos:** En lugar de los 166 pacientes previstos, sólo se reclutó a 112, 56 en cada grupo. Los dos grupos no fueron enteramente homogéneos, pues el grupo de la dieta era algo mayor (edad media 79,3 ± 6,4 años), tenía más mujeres (68%) y mayor frecuencia de vasculopatía cerebral (27%) que el grupo de diálisis (edad 76,8 ± 4,3 años; 46% mujeres y 12% con historia de vasculopatía cerebral).

Variable principal	Grupo dieta (n = 56)	Grupo diálisis (n = 56)
<b>Mortalidad</b>	<b>28 (50%)</b>	<b>31 (55%)</b>
RAR (%) (IC 95%)	5,4% (-13,1% a 23,8%)	
RRR (%) (IC 95%)	10% (-28% a 36%)	
NNT (IC 95%)	NNTB 19 (NNTB 5 a infinito a NNTB 8)*	

\* Ver nota metodológica: Intervalo de confianza del número necesario para tratar (F. García López). *Nefrología* 2006; 26 (Supl. 5): 33. [http://www.senefrobe.org/notas\\_metodologicas\\_publico.asp](http://www.senefrobe.org/notas_metodologicas_publico.asp), 16 de noviembre de 2006.

Al año, la supervivencia en el grupo de dieta fue de 83,7% y en el grupo de diálisis de 87,3% (diferencia -3,6%; intervalo de confianza 95%: -16% a 9%), con lo que se aceptó la hipótesis de no inferioridad establecida en el protocolo.

### Variables Secundarias

En el grupo de dieta, 40 pacientes (71%) comenzaron diálisis después de un tiempo mediano de 9,8 meses con dieta (rango 6 a 20 meses); en 38 por hiperpotasemia o retención de líquidos y en 2 por expreso deseo de los pacientes. Al final del estudio, 6 pacientes (11%) continuaban con dieta después de una mediana de 16,6 meses (rango 14,7 a 41,8 meses). Cuando los autores hicieron un análisis estadístico multivariante para ajustar los desequilibrios en edad y vasculopatía cerebral en las medidas iniciales, el límite superior del intervalo de confianza de la razón de riesgos proporcionales no alcanzaba la cifra de 2,1 establecida en el protocolo. El número y días de hospitalización fueron menores en el grupo de dieta (número: mediana 0,6/años paciente, rango intercuartílico: 0,3 a 1,0/años paciente; días de hospitalización: 5,2/años paciente, rango intercuartílico: 2,4 a 12,2/años paciente) que en el grupo de diálisis (número: mediana 1,1/años paciente, rango intercuartílico: 0,6 a 2,3/años paciente; días de hospitalización: 11,0/años paciente, rango intercuartílico: 3,9 a 22,2/años paciente). La razón de riesgos proporcionales de hospitalización fue superior en el grupo de diálisis (1,50, intervalo de confianza del 95%: 1,11 a 2,01). Sin embargo, en esta comparación no se incluyeron en el grupo de dieta las hospitalizaciones debidas a la construcción del primer acceso de diálisis (cuando se incluye, el número de hospitalizaciones y los días de hospitalización fueron similares a los del grupo de diálisis).

### Efectos Secundarios

No se indican.

### CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Una dieta muy baja en proteínas es eficaz y segura para posponer el tratamiento con diálisis en pacientes ancianos no diabéticos.

### CLASIFICACIÓN

Enfermedad renal crónica avanzada. Diálisis. Dieta hipoproteica. Aminoácidos. Cetanoálogos. Nivel de evidencia: 1b. Grado de recomendación: B.

(Levels of Evidence CEBM.-Universidad de Oxford: [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp))

## COMENTARIOS

Aunque tanto las guías K/DOQI como la *European Best Practice Guidelines* establecen criterios definidos para el inicio de diálisis, no hay suficiente evidencia científica que respalde de modo fehaciente dichos criterios. No es extraño que el cumplimiento de esos criterios en la práctica clínica sea reducido y se cree que muchos pacientes inician diálisis con niveles de filtrado glomerular renal o de aclaramiento de creatinina inferiores a los recomendados. Desde hace mucho tiempo se ha pensado que dietas escasas en proteínas podrían enlentecer la progresión de la insuficiencia renal crónica, pero los resultados del *Modification of Diet in Renal Disease Study* fueron, en cierto modo, decepcionantes, porque no se encontró un beneficio franco de las dietas muy bajas en proteínas suplementadas con suplementos de aminoácidos y cetogénicos en el freno a la progresión de la insuficiencia renal. Sin embargo, persiste la creencia de que los síntomas urémicos están directamente relacionados con el consumo proteico.

En este ensayo controlado aleatorizado, los autores estudiaron si una dieta vegana, con un contenido escaso en proteínas de alto valor biológico, suplementada con una mezcla de cetogénicos de aminoácidos y aminoácidos esenciales, puede aplazar la aparición de síntomas que exijan el comienzo de diálisis, sin aumentar la mortalidad, en pacientes ancianos no diabéticos con enfermedad renal crónica que presentaban criterios para iniciar tratamiento sustitutivo con diálisis. No dan muchos detalles acerca del cumplimiento de esta dieta, pero sí indican que sólo el 5% no la toleraron y que la tasa de catabolismo proteico normalizada se reduce desde  $0,50 \pm 1,15$  g/kg/día, al inicio del estudio, a  $0,33 \pm 0,10$  g/kg/día en el momento de inicio de diálisis. Del total de pacientes asignados al grupo de la dieta, 29% fallecieron antes del comienzo de diálisis y el resto se mantuvieron una mediana de casi 10 meses en tratamiento conservador antes de requerir diálisis.

Sin embargo, el ensayo toma acertadamente como variable principal la mortalidad, pues considera que el beneficio del aplazamiento de la diálisis deja de serlo si conlleva un aumento de la mortalidad. Con ese propósito, se formuló una hipótesis de no inferioridad de la dieta con respecto a la diálisis, definida como un margen de mortalidad inferior al 15%. En este aspecto los resultados son claros: la mortalidad

en el grupo de dieta es del 50% y en el grupo de diálisis es del 55%, y según el análisis estadístico primario previsto, la diferencia de mortalidad entre los dos grupos es  $\Delta = -3,6\%$ , con un intervalo de confianza del 95% entre  $-16\%$  y  $9\%$ , cifras algo más precisas que las obtenidas en la reducción absoluta del riesgo ( $\Delta = -5,4\%$ , intervalo de confianza del 95%:  $-23,8\%$  a  $13,1\%$ ); de este modo, como el límite superior del intervalo de confianza,  $9\%$ , es menor que la cifra establecida para la no inferioridad, se acepta la no inferioridad de la dieta con respecto a la diálisis en lo que respecta a la mortalidad (ver nota metodológica).

El estudio adolece de algunos problemas metodológicos: en primer lugar, el tamaño de la muestra fue pequeño, de modo que hubo desequilibrios entre los dos grupos en las variables pronósticas; además, el tamaño pequeño, inferior al previsto en el protocolo, redujo la potencia del estudio para establecer una diferencia más precisa en la tasa de muerte entre los dos grupos; por último, se efectuaron algunos análisis estadísticos discutibles, pues se hicieron ajustes estadísticos *post hoc* en las variables iniciales en donde se había producido un desequilibrio<sup>1</sup>. La principal causa de un reclutamiento inferior al previsto fue el recelo de muchos nefrólogos a asignar a sus pacientes a una dieta muy baja en proteínas.

Además, la extensión de estos resultados a pacientes distintos a los incluidos en el ensayo puede ser problemática. El ensayo incluyó sólo pacientes ancianos no diabéticos, de modo que estos resultados deberán reproducirse en otro tipo de pacientes y en ámbitos geográficos distintos.

En cualquier caso, los resultados de este ensayo clínico no dejan de ser sorprendentes, y refuerzan otra alternativa terapéutica transitoria a los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada.

## REFERENCIAS

1. F. García López. Nota metodológica: Ajuste de factores pronósticos en el análisis estadístico de los ensayos clínicos. *Nefrología* 2007; 27 (Supl. 5): 19. También se visualiza en [www.senefrobe.org/notas\\_metodologicas\\_publico.asp](http://www.senefrobe.org/notas_metodologicas_publico.asp)

## CONCLUSIONES de los REVISORES

Una dieta muy baja en proteínas con suplementos de aminoácidos, cetogénicos y vitaminas puede aplazar la necesidad de diálisis y no aumenta de modo aparente la mortalidad en pacientes ancianos no diabéticos dispuestos a adherirse a la dieta.

## NOTAS METODOLÓGICAS

### 1. ENSAYO DE NO INFERIORIDAD (F. García López)

Se trata de un ensayo en donde el propósito es comprobar que un tratamiento no es menos eficaz que un tratamiento ya existente. No se busca detectar la diferencia entre el nuevo tratamiento con respecto al antiguo, como en los ensayos de superioridad, que son los más comunes. Tampoco se busca confirmar la ausencia de una diferencia significativa entre los dos tratamientos, como hacen los ensayos de equivalencia. En los ensayos de no inferioridad, la comprobación de que el nuevo tratamiento no es menos eficaz que el tratamiento control puede ser tanto porque el nuevo tratamiento sea mejor o porque sea igual que el

control. La mejor forma de evaluar la no diferencia planteada en el diseño es el intervalo de confianza de la diferencia entre los dos tratamientos, pero en este caso sólo interesa el intervalo en una dirección. Por ejemplo, se establece de antemano que el nuevo tratamiento no difiere del tratamiento control en más de una cantidad determinada, pongamos  $10\%$ , que debería establecerse de antemano, antes de la recogida y análisis de los datos. Si el límite superior del intervalo de confianza de la diferencia entre los dos tratamientos es menor que esa cantidad, se comprueba la no inferioridad. Si, por el contrario, si el límite inferior del intervalo de confianza es mayor que esa cantidad, no se puede comprobar la no inferioridad.