

Dieta muy baja en proteínas más cetoácidos en la enfermedad renal crónica y riesgo de muerte durante la enfermedad renal en etapa terminal: un estudio histórico controlado de cohortes

Vincenzo Bellizzi¹, Paolo Chiodini², Adamasco Cupisti³, Battista Fabio Viola⁴, Mauro Pezzotta⁴, Luca De Nicola⁵, Roberto Minutolo⁵, Giuliano Barsotti³, Giorgina Barbara Piccoli⁶ y Biagio Di Iorio⁷

¹Division of Nephrology, Dialysis and Renal Transplantation, 'San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragnone' University Hospital of Salerno, Salerno, Italia, ²Medical Statistics Unit, Second University of Napoli, Napoli, Italia, ³Nephrology Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Pisa, Italia, ⁴Nephrology Unit, A.O. Spedali Civili, University of Brescia, Brescia, Italia, ⁵Nephrology Unit, Med School, Second University of Naples, Napoli, Italia, ⁶Nephrology Unit, San Luigi University Hospital, Orbassano, Turin, Italia and ⁷Nephrology Unit, Landolfi' Hospital, Solofra, Avellino, Italia

Solicitudes de correspondencia y separata a: Vincenzo Bellizzi; Correo electrónico: vincenzo.bellizzi@tin.it

RESUMEN

Antecedentes. La ingesta muy baja de proteínas durante la enfermedad renal crónica (ERC) mejora los trastornos metabólicos y puede retrasar el inicio de la diálisis sin comprometer el estado nutricional, pero se han planteado preocupaciones sobre un posible efecto negativo en la supervivencia durante la diálisis. Este estudio tuvo como objetivo evaluar si una dieta muy baja en proteínas durante la ERC se asocia con un mayor riesgo de muerte durante el tratamiento de diálisis.

Métodos. Se trata de un estudio histórico, de cohortes, controlado, que inscribe a pacientes en inicio de diálisis previamente tratados en una clínica de nefrología terciaria con una dieta muy baja en proteínas suplementada con aminoácidos y cetoácidos (grupo s-VLPD, n = 184) o sin s-VLPD [grupo de atención de nefrología terciaria (TNC), n = 334] y pacientes no seleccionados [grupo de control (CON), n = 9,092]. El resultado principal fue la tasa de supervivencia durante la enfermedad renal en etapa terminal asociada al tratamiento con s-VLPD durante la ERC. Los métodos de puntuación de propensión y el modelo de regresión de Cox se utilizaron para hacer coincidir los grupos al inicio de la diálisis para realizar un análisis de supervivencia y estimar el cociente de riesgo ajustada (HR).

Resultados. En los grupos s-VLPD, TNC y CON, la edad promedio fue 67.5, 66.0 y 66.3 años, respectivamente (P = 0.521) y la prevalencia masculina fue 55, 55 y 62%, respectivamente (P = 0.004). La prevalencia de diabetes difirió en los tres grupos (P <0.001), siendo 18, 17 y 31% en s-VLPD, CON y TNC, respectivamente. Se encontró una diferente prevalencia de enfermedad cardiovascular (CV) (P <0.001), siendo similar en TNC y CON (31 y 25%) y mayor en s-VLPD (41%). La mediana de seguimiento durante la terapia de reemplazo renal (TRR) fue de 36, 32 y 36 meses en los tres grupos.

La frecuencia cardíaca ajustada estimada en pacientes con propensión emparejada fue 0.59 (0.45-0.78) para s-VLPD frente a CON. El análisis de subgrupos mostró un menor riesgo de mortalidad en s-VLPD frente a CON emparejado en pacientes más jóvenes (<70 años) y aquellos sin enfermedad CV. No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia cardíaca entre s-VLPD y TNC.

Conclusión. La s-VLPD durante la ERC no aumenta la mortalidad en el período subsiguiente de TRR.

Palabras clave: ERC, riesgo CV, cetoácidos, supervivencia, dieta muy baja en proteínas

INTRODUCCIÓN

En pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) de moderada a avanzada que no están en diálisis, una dieta muy baja en proteínas suplementada con aminoácidos y cetoácidos (s-VLPD) mejora varias anomalías metabólicas, incluyendo hiperfosfatemia, acidosis metabólica, hiperparatiroidismo y dislipidemia [1-3], y contribuye al logro de los objetivos terapéuticos recomendados para la proteinuria, la presión arterial y la hemoglobina [4-8], sin efectos adversos graves [9, 10]. Aunque este tratamiento dietético no reduce la disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG), retrasa la muerte renal evitando la diálisis de los pacientes con ERC avanzada entre uno y dos años [11-13]. Por lo tanto, la s-VLPD aún puede tener un papel en la limitación de la carga de la enfermedad renal en etapa terminal (ESRD).

Sin embargo, recientemente ha surgido una controversia alarmante sobre este enfoque; de hecho, basándose en un análisis post hoc del estudio *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)-B*, se ha planteado la hipótesis de que la prescripción de s-VLPD aumenta la mortalidad durante el período de diálisis subsiguiente [14].

Estos datos contrastan notablemente con estudios anteriores. El estudio *Diet or Dialysis in Elderly (DODE)*, un estudio controlado aleatorizado diseñado para evaluar la no inferioridad de s-VLPD en comparación con la diálisis sobre la mortalidad en pacientes ancianos sin diabetes con ESRD, no evidenció ninguna desventaja de supervivencia para los pacientes en s-VLPD en comparación con aquellos en diálisis [13]. De manera similar, un estudio observacional en Francia demostró que el tratamiento con s-VLPD no se asocia con ningún efecto perjudicial sobre el resultado a largo plazo de los pacientes con ERC más jóvenes una vez que se inicia la terapia de reemplazo renal (TRR) [15]. Cabe destacar que varias limitaciones hacen que los hallazgos de MDRD y de los dos estudios anteriores no sean concluyentes. En el estudio MDRD, el principal inconveniente fue la interrupción de la dieta durante un largo período de tiempo antes del inicio de la diálisis, ya que la dieta muy baja en proteínas se interrumpió poco después del final del ensayo original, diluyendo así un posible efecto del tratamiento. En los dos últimos estudios, los sesgos de selección (vejez, sin diabetes, comorbilidades altas en el estudio DODE; edad joven, sin comorbilidades en el estudio de Francia) y la falta de control adecuado (estudio de Francia) hicieron que los grupos de estudio no fueran representativos de la población general con ERC.

Diseñamos un estudio de cohorte, histórico, controlado y a largo plazo con el objetivo de verificar si la s-VLPD se asocia con un mayor riesgo de mortalidad durante el período posterior de TRR en comparación con la población general con ERC. Además, evaluamos la supervivencia durante el TRR en pacientes previamente seguidos en clínicas de nefrología terciaria pero que no recibieron s-VLPD para detectar el efecto de s-VLPD independientemente de la intensidad de la atención nefrológica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Pacientes y grupos

Seleccionamos pacientes con ERC estadio 5 al inicio de la diálisis. El grupo de s-VLPD estaba constituido por una cohorte multicéntrica de pacientes adultos consecutivos a los que se les había recetado un s-VLPD en clínicas terciarias de ERC durante al menos 3 meses antes del inicio de la diálisis. s-VLPD consistió en una dieta vegetariana, alta en energía, con un contenido de proteína de 0.3-0.4 g/kg de peso corporal/día suplementada con aminoácidos y cetoácidos en tabletas (AlfaKappa® o Ketosteril®; Fresenius Kabi, Italia). Un criterio estricto para la inclusión de pacientes fue que debían estar continuamente en s-VLPD durante la ERC y debían estar todavía en dieta al inicio del TRR; esto permite un análisis adecuado del efecto de la prescripción de s-VLPD sobre la supervivencia en el período de diálisis posterior. El tiempo de inscripción duró desde enero de 1995 hasta diciembre de 2008.

El grupo de control (CON) estaba constituido por una cohorte de pacientes consecutivos, no seleccionados, que iniciaban diálisis y se reclutaban del registro italiano de diálisis y trasplante. Estos pacientes se incluyeron en función de la edad, es decir, debían ser coetáneos del grupo s-VLPD, el mismo período de inicio de diálisis de s-VLPD y las mismas áreas geográficas de s-VLPD. En los pacientes CON, se desconocía el contexto del tratamiento antes del TRR.

También incluimos, como un control adicional, un grupo de atención nefrológica terciaria (TNC) constituido por una cohorte prospectiva de pacientes con ERC que participaron en un estudio italiano multicéntrico [16], derivado de las mismas regiones del grupo s-VLPD y que había estado bajo TNC durante al menos 3 meses antes del inicio del TRR sin recibir prescripción de s-VLPD.

La comparación de s-VLPD frente a TNC permite evaluar el efecto aislado de s-VLPD, es decir, independientemente de las otras intervenciones de atención nefrológica. La inscripción para este grupo duró desde junio de 2002 hasta diciembre de 2008.

Diseño del estudio

Se trata de un estudio histórico, de cohorte, controlado, realizado en pacientes que inician TRR crónico y cuyo objetivo es evaluar el efecto de la s-VLPD prescrita habitualmente durante la fase conservadora de la ERC hasta el inicio del TRR sobre el riesgo de mortalidad durante la diálisis. Los pacientes fueron evaluados de forma prospectiva desde el inicio del TRR hasta el 31 de diciembre de 2009. El criterio de valoración principal es el tiempo transcurrido hasta la muerte por todas las causas durante el TRR, comparando a los pacientes con s-VLPD frente a una población con ESRD general no seleccionada o con pacientes con ERC tratados regularmente en TNC pero que no se someten a s-VLPD. Los pacientes que recibieron un trasplante de riñón durante la diálisis permanecieron en el análisis hasta el criterio de valoración primario o el final del seguimiento del estudio. El estudio fue aprobado por la Junta de Revisión Institucional.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como media y desviación estándar, y las variables categóricas se informan como porcentajes. Las diferencias en las características de los pacientes entre los grupos se probaron mediante un análisis de varianza de una vía y la prueba de χ^2 de Pearson para las variables continuas y categóricas, respectivamente. Para los tres grupos, las tasas brutas de mortalidad se calcularon con intervalos de confianza (IC) del 95%. Las curvas de supervivencia se estimaron mediante el método de límite de producto de Kaplan-Meier y se compararon mediante la estadística de rango logarítmico. En el análisis de supervivencia, se utilizó el método de puntuación de propensión emparejada para comparar s-VLPD frente a grupo CON [17]. Este método es útil cuando hay un número mucho mayor de sujetos de control (grupo CON) que de sujetos tratados (grupo s-VLPD). La puntuación de propensión se calculó mediante el modelo de regresión logística con edad, sexo, diabetes, enfermedad cardiovascular (CV), enfermedad renal y tratamiento de la ESRD como covariables. Se utilizó una coincidencia 1: 2 sin reemplazo para emparejar a cada paciente en s-VLPD con al menos un paciente en el grupo CON dentro del tamaño de calibre designado de 0.2 [18]. El método de las diferencias estandarizadas se utilizó para evaluar el equilibrio de las covariables después del emparejamiento [19]. Se utilizó el modelo de riesgo proporcional de Cox para estimar el cociente de riesgo (HR) s-VLPD frente a CON y el IC del 95% correspondiente en los pares emparejados con una estimación de sándwich robusta de la varianza del coeficiente de regresión que explica el agrupamiento dentro de conjuntos emparejados [20]. Se utilizó un modelo de riesgo proporcional de Cox multivariante para la comparación del grupo s-VLPD frente a TNC donde el número de sujetos por grupo no fue muy diferente. Se evaluaron tres modelos diferentes; el primer modelo incluyó las mismas variables incluidas en el modelo de puntuación de propensión (edad, sexo, diabetes, enfermedad CV y enfermedad renal) excepto para el manejo de la ESRD. El segundo modelo se ajustó aún más por las características clínicas al inicio del TRR (presión arterial sistólica, índice de masa corporal, hemoglobina, TFG, tiempo en la atención de la ERC), y el tercer modelo con todas las covariables anteriores se aplicó solo en pacientes que recibieron hemodiálisis como para el tratamiento de la ESRD.

Tabla 1. Características basales de los grupos con ERC-5 tratados intensivamente en clínicas de nefrología terciaria con (s-VLPD) o sin (TNC) una dieta muy baja en proteínas suplementada con cetoácidos y sujetos no seleccionados (CON)

	s-VLPD (n = 184)	TNC (n = 334)	CON (n = 9,092)	Valor de p
Edad (años)	67.5 ± 17.3	66.0 ± 14.1	66.3 ± 14.5	0.521
Género masculino (%)	55	55	62	0.004
Diabetes (%)	18	31	17	<0.001
Historia de ECV (%)	41	31	25	<0.001
Enfermedad renal				
Nefropatía diabética (%)	12	16	17	0.005
Vascular/hipertensión (%)	18	19	21	
Glomerulonefritis (%)	19	15	12	
Nefritis tubulointersticial (%)	10	11	9	
PKD (%)	9	9	6	
Otros (%)	7	8	10	
Desconocido (%)	24	22	25	
Manejo de ESRD				
Hemodiálisis (%)	88	100	82	<0.001
Diálisis peritoneal (%)	11	0	17	
Trasplante renal (%)	1	0	1	
Atención de la ERC (meses) [IQR]	19 [11–40]	24 [14–37]	–	–
LPD (% sí/no/desconocido)	100/0/0	35/14/51	–	–

ECV, enfermedad cardiovascular; PKD, enfermedad renal poliquística; LPD, prescripción de dieta baja en proteínas.

El análisis de subgrupos comparando los grupos s-VLPD y emparejados-CON se realizó mediante un diagrama de bosque. Un valor de P de dos colas de <0.05 se consideró significativo. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando SAS versión 9.2 (SAS Institute, Cary, NC) y STATA versión 11.0 (College Station, TX).

RESULTADOS

El estudio incluyó a 9610 pacientes adultos consecutivos con ERC en estadio 5; los pacientes previamente adherentes a una dieta muy baja en proteínas suplementada con aminoácidos esenciales y cetoácidos (grupo s-VLPD) fueron 184, los pacientes con ESRD no seleccionados (grupo CON) fueron 9092 y los pacientes tratados previamente en clínicas de nefrología terciaria sin s-VLPD (grupo TNC) eran 334

Predominó el sexo masculino y la edad avanzada (pacientes mayores de 70 años: s-VLPD, 55%; TNC, 49% y CON, 49%) (tabla 1). Todos los grupos mostraron un perfil de alto riesgo CV, como atestigua la alta prevalencia de diabetes, que fue similar en s-VLPD y CON pero mayor en el grupo TNC (P <0.001), así como antecedentes de prevalencia de enfermedad CV que no difirió entre TNC y CON pero resultó mayor en el grupo s-VLPD (P <0.001) (Tabla 1).

En la última visita previa al inicio de la diálisis, las condiciones clínicas de los dos grupos tratados en las consultas de nefrología terciaria eran diferentes (tabla 2). Los pacientes del grupo de s-VLPD seguían consumiendo una dieta muy baja en proteínas (37 g/día), en comparación con la ingesta de proteínas baja o normal en el grupo de TNC (55 g/día), y comenzaron la diálisis en una fase más avanzada de insuficiencia renal y, en consecuencia, con peor control de la presión arterial y anemia.

La mediana del tiempo de seguimiento durante el período de TRR no difirió entre los grupos, siendo de 36, 32 y 36 meses en los grupos s-VLPD, TNC y CON, respectivamente; durante este tiempo, la tasa bruta de mortalidad anual resultó similar en los grupos s-VLPD y TNC (8.0 frente a 9.8%), que fueron ambos más bajos en comparación con el grupo CON (13.8%) (Tabla 3).

Tabla 2. Diferencias entre los grupos de ERC-5 tratados intensivamente en clínicas de nefrología terciaria con (s-VLPD) o sin (TNC) una dieta muy baja en proteínas suplementada con cetoácidos en la última visita previa (≤3 meses) al inicio de la diálisis

	s-VLPD (n = 184)	TNC (n = 334)	Valor de p
GFR (mL/min)	5.4 ± 2.3	10.6 ± 3.8	<0.001
Peso (kilogramo)	65.9 ± 13.1	70.7 ± 14.1	0.001
IMC (kg/m ²)	24.3 ± 3.5	26.4 ± 4.6	<0.001
SBP (mmHg)	149 ± 20	140 ± 19	<0.001
DBP (mmHg)	81 ± 11	81 ± 10	0.601
Hemoglobina (g/dl)	10.9 ± 1.1	11.5 ± 1.8	0.001
Ingesta de proteínas (g/kg/día)	0.58 ± 0.18	0.83 ± 0.27	<0.001

TFG: tasa de filtración glomerular; IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

En la cohorte CON emparejada (n, 356) obtenida después de aplicar el método de puntuación de propensión emparejada, la mediana de seguimiento fue de 33 meses y la mortalidad bruta fue del 15.2% (tabla 3). por medio de las curvas de Kaplan-Meier según las modalidades de tratamiento durante el período de prediálisis, mostró que la supervivencia acumulada por grupos fue similar en s-VLPD y TNC (prueba de rango logarítmico, P = 0.702), mientras que fue significativamente mayor en el grupo s-VLPD frente a el grupo CON (prueba de rango logarítmico, P <0.001) (Figura 1).

La estimación ajustada de la comparación de s-VLPD frente a CON se calculó utilizando la puntuación de propensión. Después del emparejamiento por puntuación de propensión, la población de estudio consistió en 540 pacientes (184 pacientes en el grupo s-VLPD y 356 pacientes en el grupo CON emparejado). Antes del emparejamiento, se observaron desequilibrios significativos entre los dos grupos con respecto al sexo, antecedentes de enfermedad CV, enfermedad renal y ESRD. El emparejamiento por puntuación de propensión fue eficaz para reducir la diferencia estandarizada absoluta a <10% para todas las covariables consideradas.

En el modelo de regresión de Cox ajustado en pacientes emparejados, el HR (IC del 95%) de s-VLPD frente a emparejado-CON fue 0.59 (0.45- 0.78) (Tabla 4). En la comparación de s-VLPD frente a TNC, los modelos de regresión de Cox multivariados mostraron HR ajustadas similares (Tabla 4).

Tabla 3. Mortalidad bruta durante TRR en grupos con ERC-5 tratados intensivamente en clínicas de nefrología terciaria con (s-VLPD) o sin (TNC) una dieta muy baja en proteínas suplementada con cetooácidos, sujetos no seleccionados (CON) y controles no seleccionados emparejados (CON-Match)

	s-VLPD (n = 184)	TNC (n = 334)	CON (n = 9,092)	Coincidencia-CON ^a (n = 356)
Muerte (n/100 pacientes/año) [IC del 95%]	8.0 [6.0-9.9]	9.8 [7.7-11.8]	13.8 [13.4-14.2]	15.2 [13.0-17.4]
Eventos, (n de muertes/muestras)	63/184	88/334	4437/9092	182/356
TRR de seguimiento (meses) [IQR]	36 [17-92]	32 [19-46]	36 [17-62]	33 [16-57]

TRR, terapia de reemplazo renal.

a Cohortes CON con coincidencia obtenidas después de aplicar el método de puntuación de propensión emparejada (consulte métodos estadísticos).

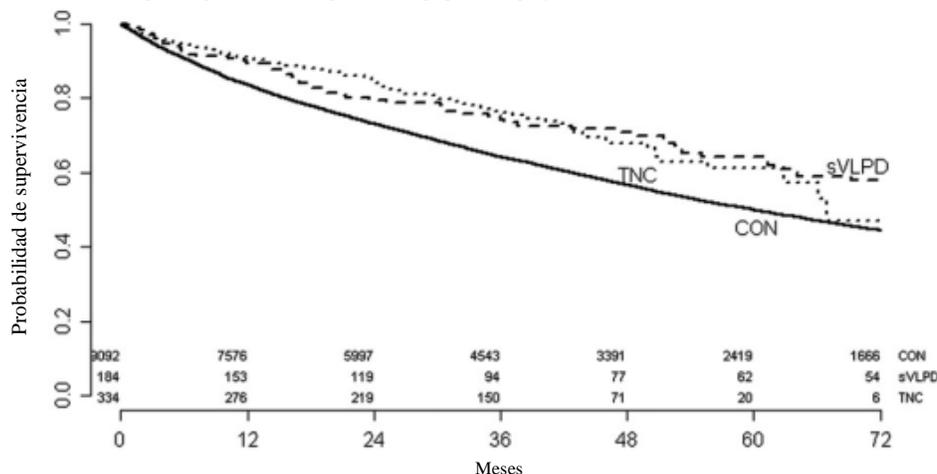


FIGURA 1: Supervivencia de pacientes adultos con ERC-5 durante TRR según características de atención nefrológica durante el período previo de ERC-4/5. Pacientes tratados intensivamente en la consulta de nefrología terciaria con (s-VLPD, n = 184) y sin (..... TNC, n = 334) dieta muy baja en proteínas y cetooácidos; sujetos no seleccionados (____ CON, n = 9,092).

Tabla 4. Riesgo de muerte por todas las causas durante el TRR en pacientes con ERC-5; Modelo de regresión de Cox

	HR (IC del 95%)	Valor de p
s-VLPD frente a CONa emparejada	0.59 (0.45-0.78)	<0.001
s-VLPD frente a TNC ^b	0.82 (0.56-1.19)	0.300
s-VLPD frente a TNC ^c	0.84 (0.51-1.39)	0.496
s-VLPD frente a TNC ^d	0.76 (0.45-1.28)	0.305

s-VLPD, grupo tratado intensivamente en clínicas de nefrología terciaria con dieta muy baja en proteínas suplementada con cetooácidos; CON emparejado, controles emparejados no seleccionados (grupo de referencia); TNC, grupo tratado intensivamente sin s-VLPD.

a Resultados de la puntuación de propensión emparejado (consulte métodos estadísticos).

bHR ajustada por edad, sexo, diabetes, ECV previa y enfermedad renal.

cHRc ajustada por las covariables anteriores y por PAS, IMC, hemoglobina, TFG y tiempo de atención de ERC.

dHR ajustada para todas las covariables anteriores del modelo y ajustada solo en pacientes en hemodiálisis

Al comparar pacientes con s-VLPD y con emparejados-CON, el análisis de subgrupos mostró un menor riesgo de mortalidad en pacientes más jóvenes (<70 años) y en aquellos sin antecedentes de enfermedad CV (valor de p de la interacción P <0.001 y P = 0.009, respectivamente) (Figura 2). La FC ajustada estimada fue 0.24 (0.13-0.44) en pacientes más jóvenes (<70 años) y 0.43 (0.28-0.66) en aquellos sin enfermedad CV (Figura 2). Ambos subgrupos de s-VLPD (es decir, los más jóvenes y sin antecedentes de enfermedad CV) tuvieron un tiempo de tratamiento más prolongado con s-VLPD (Tabla 5).

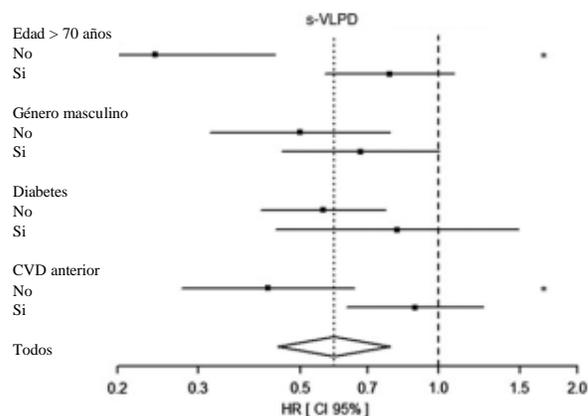


FIGURA 2: Análisis de subgrupos de riesgo de muerte durante TRR en pacientes con ERC-5 a los que se les prescribió una dieta muy baja en proteínas más cetooácidos en comparación con sujetos de control no seleccionados emparejados mediante puntuación de propensión (grupo de referencia): Análisis de gráfico de bosque. ECV, enfermedad cardiovascular. * P <0.05 para la heterogeneidad de HR dentro de los subgrupos.

DISCUSIÓN

Este trabajo proporciona evidencia de que la intervención nutricional con una dieta muy baja en proteínas suplementada con aminoácidos y cetooácidos durante el tratamiento conservador de la ERC no aumenta el riesgo de mortalidad en el período de diálisis posterior.

Tabla 5. Características demográficas y clínicas de los pacientes con s-VLPD (cuidados renales intensivos más dieta muy baja en proteínas con cetoadcidos) estratificados para la edad de > 70 años o antecedentes de ECV

	Edad >70		Valor de p	Eventos previos de ECV		Valor de p
	No (n = 82)	Sí (n = 102)		No (n = 109)	Sí (n = 75)	
Edad (años)	51.4 ± 13.0	80.4 ± 5.6	–	63.1 ± 19.1	73.9 ± 11.7	<0.001
Género masculino (%)	54	57	0.664	51	61	0.182
Diabetes (%)	12	23	0.069	11	28	0.003
CVD (%)	27	52	0.001	-	-	–
GFR (mL/min)	5.7 ± 2.3	5.2 ± 2.5	0.180	5.2 ± 2.2	5.6 ± 2.6	0.387
SBP (mmHg)	145 ± 20	152 ± 21	0.060	150 ± 20	147 ± 21	0.354
DBP (mmHg)	86 ± 8	78 ± 11	<0.001	83 ± 12	79 ± 10	0.059
Hb (g/dL)	10.8 ± 1.1	10.6 ± 1.8	0.664	10.6 ± 1.8	10.7 ± 1.3	0.728
IMC (kg/m ²)	24.5 ± 3.3	24.0 ± 4.5	0.452	24.0 ± 4.5	24.5 ± 3.2	0.434
Tiempo en KA (meses) [IQR]	30 [13–60]	14 [9–24]	<0.001	24 [13–51]	14 [7–30]	0.002

ECV, enfermedad cardiovascular; TFG: tasa de filtración glomerular; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; Hb, hemoglobina; IMC: índice de masa corporal; KA, cetoadcidos.

En general, el estudio puede respaldar el papel de prescribir una dieta muy baja en proteínas suplementada durante la ERC como parte de los cuidados intensivos que se brindan a los pacientes con ERC.

Los principales resultados están en conflicto con un artículo anterior del grupo de estudio MDRD en el que se encontró que la asignación a s-VLPD en pacientes con ERC aumentaba el riesgo de muerte después del inicio de la diálisis [14]; tal conclusión puede haber impedido a muchos nefrólogos implementar la restricción de proteínas en la dieta como parte de sus estrategias terapéuticas [21]. Sin embargo, varias limitaciones de este análisis secundario del estudio MDRD pueden haber fallado sustancialmente en las conclusiones del estudio. Primero, no se proporcionó información relevante sobre la ingesta de proteínas dietéticas durante el seguimiento; de hecho, en el estudio MDRD, cualquier dieta se detuvo al final del ensayo, que es mucho antes del inicio de la diálisis, y pocos meses después de detener el estudio original no surgió ninguna diferencia entre los grupos en la proteína real ingerida y todos los pacientes tenían la misma (y adecuada) ingesta de proteínas. Además, después del final de la MDRD, se evaluó el resultado nutricional y los supervivientes de s-VLPD no mostraron un deterioro nutricional evidente. Por lo tanto, la aparición de desnutrición relacionada con la dieta, que se dio como explicación de la mayor tasa de mortalidad descrita en el análisis post hoc, puede excluirse durante o incluso mucho tiempo después del final de la prescripción dietética. En segundo lugar, después del final del ensayo MDRD original, los pacientes se quedaron sin dieta y sin seguimiento clínico adicional durante un período de tiempo muy largo. Por lo tanto, es posible que factores desconocidos hayan influido en el resultado. Finalmente, no se informaron las condiciones clínicas de los pacientes en el momento del inicio de la diálisis. En consecuencia, en los análisis de supervivencia no se han considerado varios factores de confusión potenciales que actúan durante el seguimiento de la ERC o al inicio de la diálisis. En general, el largo período sin tratamiento, los muchos factores de confusión que contribuyen al efecto de dilución del tratamiento inicial y la ausencia de información sobre los pacientes hasta la ocurrencia del evento hacen que el estudio adolezca de limitaciones importantes e impiden el logro de un juicio concluyente sobre la seguridad de la restricción de la dieta proteica.

En este estudio, la restricción de proteínas en la dieta se prescribió durante mucho tiempo durante la ERC y se suspendió solo al comienzo de la diálisis. En estas condiciones, que permiten una correcta evaluación del impacto de la exposición a la s-VLPD durante la ERC, los pacientes con dieta muy baja en proteínas suplementada tuvieron una tasa de mortalidad similar (s-VLPD, 8/100 pacientes/año) en comparación con pacientes con ERC que recibieron cuidados nefrológicos intensivos (TNC, 10/100 pacientes/año) y tuvieron una menor tasa de mortalidad en comparación con la población con ERC no seleccionada (CON, 14/100 pacientes/año).

La mortalidad bruta es engañosa y no se puede utilizar para proporcionar ninguna conclusión sobre la supervivencia. No obstante, comparamos la mortalidad bruta entre el grupo de dieta sVLPD y los sujetos de control emparejados según el método de propensión; este análisis anuló el desequilibrio anterior para los principales factores de riesgo de muerte considerados, haciendo que los grupos fueran bien comparables. En consecuencia, la mortalidad bruta se volvió confiable y persistió más baja en comparación con la población con ERC emparejada no seleccionada (CON emparejado, 15/100 pacientes/año). Estos datos también fueron confirmados por el menor riesgo de riesgo en el análisis de Cox ajustado entre s-VLPD y emparejado-CON, lo que indica que el riesgo de muerte durante la diálisis resultó reducido en un 41% en s-VLPD. Por lo tanto, el estudio proporciona evidencia de que la prescripción de una dieta muy baja en proteínas antes de la ESRD se asocia con un riesgo de muerte similarmente menor para los pacientes con ERC en cuidados intensivos en instalaciones de nefrología terciaria, en lugar de aumentar el riesgo de muerte en diálisis.

Es de destacar que no observamos un efecto independiente de la s-VLPD sobre la supervivencia; de hecho, la comparación entre s-VLPD y TNC puede sugerir un papel importante de TNC en la supervivencia durante el TRR. Sin embargo, es interesante que en la última visita antes del comienzo de la diálisis, la TFG media fue de 5.4 ml/min en el grupo de s-VLPD, que es mucho más baja que los 10.6 ml/min de los pacientes con TNC. Por lo tanto, los pacientes en régimen de s-VLPD pudieron prolongar el período libre de diálisis incluso en presencia de una función renal residual más severamente reducida. Esto tuvo dos importantes implicaciones clínicas. En primer lugar, el momento de comenzar la diálisis ha sido precedido por al menos 1 año de tiempo extra sin diálisis debido a la s-VLPD, como se mostró anteriormente [22]; en segundo lugar, aunque la función renal extremadamente reducida al inicio del TRR y la ERC más avanzada, el tiempo de supervivencia en diálisis resultó el mismo que el de los pacientes que iniciaron la diálisis a tiempo. Por tanto, la supervivencia global puede resultar incluso prolongada si se considera el tiempo extra en la ERC debido al retraso en el inicio de la diálisis [23].

Otro resultado que surge de este estudio es que en el grupo de s-VLPD hay una interacción entre la edad o la enfermedad CV previa y el resultado; de hecho, hubo una mayor reducción del riesgo de muerte en pacientes más jóvenes y en pacientes sin antecedentes de enfermedades CV (Figura 2). Aunque el análisis de este tema va más allá del alcance de nuestro estudio, este hallazgo es relevante y se pueden hacer algunos comentarios. La supervivencia en diálisis está determinada principalmente por el estado CV al inicio de la diálisis, ya que incluso las modalidades de diálisis más innovadoras no son capaces de revertir el daño CV que se ha acumulado durante el período previo a la diálisis [24].

Por tanto, cualquier tratamiento durante la ERC capaz de mejorar los riesgos CV modificables al inicio de la diálisis representa una estrategia deseable para mejorar la supervivencia en TRR. En los últimos años, varios ensayos clínicos sobre los efectos metabólicos de la dieta muy baja en proteínas suplementada con cetoácidos han abordado algunos efectos "pleiotrópicos" de la s-VLPD sobre los principales factores de riesgo CV tradicionales y no tradicionales modificables en la ERC. Se ha demostrado que la s-VLPD de forma independiente o además de otras terapias (es decir, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina), mejora el equilibrio calcio/fosfato/PTH [2, 3], proteinuria [7, 25], trastornos lipídicos [1], anemia [5, 26], hipertensión [6] e inflamación [27, 28] en pacientes con ERC en estadios 3-5. Por lo tanto, es concebible que la s-VLPD prolongada durante la ERC pueda haber tenido un efecto beneficioso sobre la supervivencia durante el TRR posterior, ya sea reduciendo el riesgo CV al inicio de la diálisis o previniendo la aparición de nuevas comorbilidades CV en pacientes más jóvenes. De hecho, la mejor supervivencia en los subgrupos de s-VLPD se asoció con una mayor duración del tratamiento dietético tanto en pacientes más jóvenes como en pacientes sin enfermedad CV previa, pero no se detectó una ventaja de supervivencia en los mismos subgrupos de TNC. Este estudio no puede ser concluyente en este punto, y la relación entre s-VLPD, mejora del perfil de riesgo CV y beneficio de supervivencia sigue siendo especulativa. Es de destacar que el análisis de emparejamiento de propensión permitió una distribución homogénea de las condiciones CV entre los grupos s-VLPD y CON, que al inicio de la diálisis tenían perfiles de riesgo CV comparables. De hecho, también el análisis de subgrupos que muestra un beneficio asociado con una edad más joven y enfermedades CV previas se realizó en estas condiciones emparejadas; esto hace plausible la hipótesis de tal vía patógena que, sin embargo, necesita ser confirmada.

Por lo tanto, la dieta muy baja en proteínas suplementada con aminoácidos y cetoácidos puede tener un lugar en el manejo de la ERC desde las primeras etapas de la enfermedad [22, 29]. Estas dietas suplementadas con muy pocas proteínas parecen más adecuadas para pacientes seleccionados, como los pacientes más jóvenes y sin enfermedades CV, pero pueden no ser adecuadas para todos los pacientes.

En conclusión, con las limitaciones inherentes al diseño observacional, este estudio indica que la prescripción de una dieta muy hipoproteica durante la fase conservadora de la ERC no aumenta la mortalidad durante el TRR con respecto a los pacientes con ERC no seleccionados o tratados habitualmente. Además, la s-COPD se asocia con una supervivencia más prolongada en pacientes sin complicaciones, es decir, sujetos más jóvenes y libres de enfermedad CV. El papel de la s-VLPD en la estrategia de tratamiento multifactorial en las clínicas renales aún está por dilucidarse. Este estudio respalda la necesidad de realizar más ensayos controlados aleatorios sobre la relación entre las dietas bajas en proteínas y los resultados duros en la población con ERC.

AGRADECIMIENTOS

Todos los autores asumen la responsabilidad de la integridad de los datos y la precisión del análisis de datos. V.B. redactó el documento. Todos los autores proporcionaron una revisión crítica del manuscrito para el contenido intelectual y la aprobación final. Los autores agradecen al Registro Italiano de Diálisis y Trasplantes — RIDT, www.sin-ridt.org — por proporcionar datos para el grupo de control del estudio. Los autores también agradecen al Dr. Aurelio Limido (Milán, ex presidente nacional), al Dr. Michele Nichelatti (Milán, gerente de datos), al Dr. M. Salomone (Turín, presidente del Área Piemonte), al Dr. A. Rosati (Florencia, Presidente del Área Toscana), al Dr. M. Postorino (Reggio Calabria, Presidente nacional) y al Dr. C. Zoccali (Reggio Calabria, Presidente del área de Calabria).

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno declarado.

(Consulte el artículo relacionado de Fouque y Mitch. *Low-protein diets in chronic kidney disease: are we finally reaching a consensus? Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 6–8.)

REFERENCIAS

- Bernard S, Fouque D, Laville M et al. Effects of low-protein diet supplemented with ketoacids on plasma lipids in adult chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 1996; 22: 143–146
- Malvy D, Maingourd C, Pengloan J et al. Effects of severe protein restriction with ketoanalogues in advanced renal failure. *J Am College Nutr* 1999; 18: 481–486
- Cianciaruso B, Pota A, Pisani A et al. Metabolic effects of two low protein diets in chronic kidney disease stage IV-V: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transpl* 2008; 23: 636–644
- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: S1–S230
- Di Iorio BR, Minutolo R, De Nicola L et al. Supplemented very low protein diet ameliorates responsiveness to erythropoietin in chronic renal failure. *Kidney Int* 2003; 64: 1822–1828
- Bellizzi V, Di Iorio BR, De Nicola L et al. Very low protein diet supplemented with ketoacids improves blood pressure control in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71: 245–251
- Chauveau P, Combe C, Rigalleau V et al. Restricted protein diet is associated with decrease in proteinuria: consequences on the progression of renal failure. *J Renal Nutr* 2007; 17: 250–257
- Di Iorio BR, Bellizzi V, Bellasi A et al. Phosphate attenuates the antiproteinuric effect of very low protein diet in CKD patients. *Nephrol Dial Transpl* 2013; 28: 632–640
- Chauveau P, Vendrely B, El Haggan W et al. Body composition of patients on a very low-protein diet: a two-year survey with DEXA. *J Ren Nutr* 2003; 13: 282–287
- Vendrely B, Chauveau P, Barthe N et al. Nutrition in hemodialysis patients previously on a supplemented very low protein diet. *Kidney Int* 2003; 63: 1491–1498
- Fouque D, Laville M. Low protein diets for chronic kidney disease in non-diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3: CD001892. DOI: 10.1002/14651858.CD001892.pub3
- Pedrin MT, Levey AS, Lau J et al. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and non-diabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 627–632
- Brunori G, Viola BF, Parrinello G et al. 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: 569–580
- Menon V, Kopple JD, Wang X et al. Effect of a very low-protein diet on outcomes: long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 208–217

15. Chauveau P, Couzi L, Vendrely B et al. Long-term outcome on renal replacement therapy in patients who previously received a keto acid- supplemented very-low-protein diet. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 969–974
16. De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P et al. Global approach to cardiovascular risk in chronic kidney disease: reality and opportunities for intervention. *Kidney Int* 2006; 69: 538–545
17. D' Agostino RB, Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med* 1998; 17: 2265–2281
18. Austin PC. Optimal caliper widths for propensity-score matching when estimating differences in means and differences in proportions in observational studies. *Pharm Stat* 2011; 10: 150–161
19. Austin PC. Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Stat Med* 2009; 28: 3083–3107
20. Lin DY, Wei LJ. The robust inference for the Cox proportional hazards model. *JASA* 1989; 84: 1074–1078
21. Bellizzi V, De Nicola L, Di Iorio B. Restriction of dietary protein and long-term outcomes in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 183–184
22. Aparicio M, Bellizzi V, Chauveau P et al. Do ketoanalogues still have a role in delaying dialysis initiation in CKD predialysis patients? *Semin Dial* 2013; 26: 714–719
23. Korevaar JC, Jansen MA, Dekker FW et al. When to initiate dialysis: effect of proposed US guidelines on survival. *Lancet* 2001; 358: 1046–1050.
24. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Did 20 years of technological innovations in hemodialysis contribute to better patient outcomes? *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: S30–S40
25. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. Additive antiproteinuric effect of ACE inhibition and a low-protein diet in human renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 497–504
26. Teplan V, Schuck O, Knotek A et al. Enhanced metabolic effect of erythropoietin and keto acids in CRF patients on low-protein diet: Czech multicenter study. *Am J Kidney Disease* 2003; 41(3 Suppl 1): S26–S30
27. Kozłowska L, Rosołowska-Huszcz D, Rydzewski A. Low protein diet causes a decrease in serum concentrations of leptin and tumor necrosis factor-alpha in patients with conservatively treated chronic renal failure. *Nephrology* 2004; 9: 319–324
28. Giordano M, Lucidi P, Ciarambino T et al. Effects of dietary protein restriction on albumin and fibrinogen synthesis in macroalbuminuric type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2008; 51: 21–28
29. Aparicio M, Bellizzi V, Chauveau P et al. Keto acid therapy in predialysis chronic kidney disease patients: final consensus. *J Ren Nutr* 2012; 22(2 Suppl): S22–S24

Received for publication: 14.11.2013; Accepted in revised form: 25.6.2014

Nephrol Dial Transplant (2015) 30: 77–83
doi: 10.1093/ndt/gfu282
Publicación de acceso anticipado: 21 de agosto de 2014

Asociación de niveles plasmáticos de receptor soluble para productos finales de glicación avanzada y riesgo de enfermedad renal: estudio de riesgo de aterosclerosis en comunidades

Casey M. Rebholz¹, Brad C. Astor², Morgan E. Grams^{1,3}, Marc K. Halushka⁴, Mariana Lazo^{1,5}, Ron C. Hoogeveen⁶, Christie M. Ballantyne⁶, Josef Coresh^{1,5} y Elizabeth Selvin^{1,5}

¹Department of Epidemiology and Welch Center for Prevention, Epidemiology and Clinical Research, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD, EE. UU., ²Departments of Medicine and Population Health Sciences, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, WI, EE. UU., ³Division of Nephrology, Department of Medicine, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, MD, EE. UU., ⁴Department of Pathology, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, MD, EE. UU., ⁵Division of General Internal Medicine, Department of Medicine, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, MD, EE. UU. y ⁶Department of Medicine, Baylor College of Medicine and Methodist DeBakey Heart and Vascular Center, Houston, TX, EE. UU.

Solicitudes de correspondencia y separata a: Casey M. Rebholz; Correo electrónico: crebhol1@jhu.edu

RESUMEN

Antecedentes. Se cree que los productos finales de la glicación avanzada y sus receptores unidos a las células median los efectos adversos de la enfermedad vascular a través del estrés oxidativo, la inflamación y la disfunción endotelial.

Examinamos la asociación entre la forma soluble del receptor para los productos terminales de glicación avanzada (sRAGE) y la enfermedad renal. Métodos. En este estudio de cohortes de casos anidado dentro del estudio *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC), la línea de base sRAGE