

INVESTIGACIONES ORIGINALES

Pathogenesis and Treatment of Kidney Disease

Eficacia y seguridad de una dieta muy baja en proteínas al posponer la diálisis en edad avanzada: estudio prospectivo, aleatorizado, controlado multicéntrico

Giuliano Brunori, MD,¹ Battista F. Viola, MD,¹ Giovanni Parrinello, PhD,² Vincenzo De Biase, MD,³ Giovanna Como, MD,⁴ Vincenzo Franco, MD,⁵ Giacomo Garibotto, MD,⁶ Roberto Zubani, MD, PhD,^{1,7} y Giovanni C. Cancarini, MD^{1,7}

Antecedentes: Una dieta suplementada con muy poca proteína (sVLPD) parece ser segura cuando se pospone la terapia de diálisis.

Diseño del estudio: Estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, controlado diseñado para evaluar la no inferioridad de la dieta frente a la diálisis en la mortalidad a 1 año evaluada mediante análisis por intención de tratar y por protocolo.

Entorno y participantes: Pacientes urémicos italianos sin diabetes mayores de 70 años con tasa de filtración glomerular de 5 a 7 ml/min (0.08 a 0.12 ml/s).

Intervención: Aleatorización a un sVLPD (grupo de dieta) o diálisis. El sVLPD es una dieta vegana (35 kcal; proteínas, 0.3 g/kg de peso corporal al día) complementada con cetanoálogos, aminoácidos y vitaminas. Los pacientes que siguieron una sVLPD iniciaron la terapia de diálisis en caso de desnutrición, sobrecarga de líquidos intratable, hiperpotasemia o aparición de síntomas urémicos.

Resultados y medidas: Mortalidad, hospitalización y marcadores metabólicos.

Resultados: Se aleatorizaron a 56 pacientes a cada grupo, la mediana de seguimiento fue de 26.5 meses (rango intercuartílico, 40) y los pacientes del grupo de dieta pasaron una mediana de 10.7 meses (rango intercuartílico, 11) después de una sVLPD. Cuarenta pacientes en el grupo de dieta comenzaron el tratamiento de diálisis debido a sobrecarga de líquidos o hiperpotasemia. Hubo 31 muertes (55%) en el grupo de diálisis y 28 muertes (50%) en el grupo de dieta. Las tasas de supervivencia observadas a un año por intención de tratar fueron 83.7% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 74.5 a 94.0) en el grupo de diálisis frente a 87.3% (IC del 95%, 78.9 a 96.5) en el grupo de dieta (rango logarítmico prueba de no inferioridad, $P < 0.001$; de superioridad, $P = 0.6$): la diferencia en la supervivencia fue —3.6% (IC del 95%, —17 a +10; $P = 0.002$). El cociente de riesgo para la hospitalización fue de 1.50 para el grupo de diálisis (IC del 95%, 1.11 a 2.01; $P < 0.01$).

Limitaciones: La naturaleza no ciega del estudio, la exclusión de pacientes con diabetes y la inscripción incompleta.

Conclusión: Un sVLPD fue eficaz y seguro al posponer el tratamiento de diálisis en pacientes ancianos sin diabetes. Am J Kidney Dis 49:569-580. © 2007 by the National Kidney Foundation, Inc.

PALABRAS ÍNDICE: Diálisis; dieta baja en proteínas; dieta vegetariana; hemodiálisis; mortalidad; morbilidad; resultado del tratamiento; anciano; diálisis peritoneal.

Editorial, p. 563

La diálisis es una terapia bien establecida para pacientes con enfermedad renal en etapa terminal y mantiene la vida en hasta 1,500,000 pacientes en todo el mundo.

De 1Division of Nephrology, Spedali Civili Brescia; 2Section of Medical Statistics, University of Brescia; 3Nephrology Division, University of Verona, Azienda Ospedaliera of Verona; 4Nephrology Dialysis and Transplant Unit, IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; 5Division of Nephrology and Dialysis, Arcispedale S Maria Nuova, Reggio Emilia; 6Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, University of Genoa; and 7Section of Nephrology, Department of Experimental and Applied Medicine, University of Brescia, Italia. Recibido el 2 de octubre de 2006; aceptado en forma revisada el 27 de febrero de 2007.

Publicado originalmente en línea como doi:

10.1053/j.ajkd.2007.02.278 el 4 de abril de 2007.

Soporte: Ninguno. Posibles conflictos de interés: Ninguno.

Registro de prueba: www.clinicaltrials.gov; número de estudio: NCT00388648.

Dirija las solicitudes de reimpresión a Giuliano Brunori, MD, Divisione di Nefrologia, Spedali Civili di Brescia, Piazza Spedali Civili, 1, 25123 Brescia, Italia. Correo electrónico: gcbrunori@hotmail.com

© 2007 por la National Kidney Foundation, Inc.

0272-6386/07/4905-0003\$32.00/0

doi:10.1053/j.ajkd.2007.02.278

No obstante, se carece de evidencia sobre la tasa de filtración glomerular (TFG) por debajo de la cual es obligatorio iniciar el tratamiento de diálisis de mantenimiento. Las directrices actuales sugieren una TFG menor de 10 ml/min (<0.17 ml/s) por 1.73 m² de superficie corporal (ASC), es decir, una eliminación de creatinina de 9 a 14 ml/min/ 1.73 m² (0.15 a 0.23 ml/s), como umbral para iniciar el tratamiento de diálisis. Este umbral puede reducirse a un valor mínimo de 6 ml/min (0.10 ml/s) si el estado nutricional es bueno, la hipertensión está controlada y las manifestaciones clínicas de uremia no aparecen.¹⁻⁴ Estas TFG sugeridas son superiores a los utilizados en la práctica clínica actual; es decir, 6.2 ± 2.6 ml/min (0.10 ± 0.04 ml/s)⁵ o menos de 5 ml/min (<0.08 ml/s) en una cuarta parte de los pacientes.⁶ La renuencia a iniciar el tratamiento de diálisis antes se basa en la falta de evidencia de mejor resultado clínico; los beneficios de la diálisis son inferiores a los esperados debido a las complicaciones del tratamiento y al enorme aumento del costo. Aproximadamente el 50% de los pacientes incidentes en diálisis son mayores de 65 años,⁷ y a menudo tienen comorbilidades que deterioran la estabilidad cardiovascular intradiálisis y reducen la probabilidad de mantener un acceso vascular de diálisis en buen funcionamiento, lo cual aumenta la morbilidad en pacientes dializados.

Una dieta muy baja en proteínas complementada con aminoácidos esenciales y cetanoálogos (sVLPD) puede ser bien tolerada y puede evitar muchas complicaciones de la enfermedad renal en etapa terminal.⁸⁻¹² Según estos estudios, consideraciones previas y resultados alentadores de nuestro estudio piloto de ancianos,¹³ un estudio multicéntrico prospectivo aleatorizado (*Diet Or Dialysis in the Elderly*) fue diseñado para definir si la sVLPD podría ser efectiva para disminuir los síntomas urémicos y alteraciones metabólicas y segura al posponer el inicio del tratamiento de diálisis en pacientes ancianos con enfermedad renal crónica en estadio 5.¹⁴

MÉTODOS

Protocolo de estudio

El protocolo de este estudio fue publicado previamente.¹⁴ Se trata de un ensayo prospectivo, aleatorizado, controlado no ciego que compara la mortalidad entre 2 grupos de pacientes ancianos, el primero tratado con una sVLPD (grupo de dieta) y el segundo que recibe diálisis de mantenimiento (grupo de diálisis), para evaluar al menos equivalencia (no inferioridad) de la dieta en comparación con la diálisis. La aleatorización se centralizó y utilizó sobres cerrados sellados. El período de inscripción programado fue de 18 meses y el seguimiento fue de 48 meses.

. Al final del estudio, solo se aleatorizaron 112 pacientes, en lugar de los 166 requeridos por el protocolo. Una posible explicación de la inscripción incompleta es la falta de confianza de muchos médicos con el sVLPD. Decidimos realizar un análisis estadístico para verificar la hipótesis nula de inferioridad de la dieta frente a la diálisis.

El inicio del seguimiento se produjo durante la hospitalización programada para evaluar la necesidad de iniciar la terapia de diálisis. En ese momento, se registraron las características relevantes del paciente (edad, sexo, raza, enfermedad renal y condiciones comórbidas), historial médico y datos de laboratorio como se describió previamente.¹⁴ Las visitas clínicas, las pruebas de laboratorio de rutina y el registro de eventos adversos se realizaron cada 4 a 5 semanas en pacientes que recibieron terapia dietética o que se sometieron a diálisis peritoneal (DP) a largo plazo. Los pacientes que recibían hemodiálisis (HD) acudían al hospital 3 veces por semana para recibir tratamiento de diálisis y eran revisados cada vez por un médico. Todos los datos se enviaron al centro coordinador en Brescia, Italia, para su cotejo y posterior análisis.

El ingreso hospitalario en el momento de la aleatorización no se incluyó en el análisis de las tasas de hospitalización en ninguno de los grupos.

Pacientes

Los pacientes mayores de 70 años con una TFG de 5 a 7 ml/min/ 1.73 m² ASC (0.08 a 0.12 ml/s/ 1.73 m² ASC) y una fracción de eyección cardíaca superior al 30% fueron elegibles para la inclusión. La TFG se calculó como la media de la eliminación de creatinina y de urea en una recolección de orina de 24 horas.⁴ Los criterios de exclusión fueron enfermedades agudas potencialmente mortales, excreción de proteínas en orina mayor de 3 g/d, insuficiencia hepática, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, episodios previos de insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus, malignidad activa distinta del carcinoma de células basales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica que requiere oxígeno suplementario y la presencia de síntomas urémicos. En 9 hospitales públicos italianos, 112 pacientes aceptaron participar y fueron asignados aleatoriamente al grupo de dieta o diálisis.

Dieta suplementada con muy pocas proteínas

La sVLPD es una dieta vegana con un aporte calórico de 35 kcal/kg de peso corporal (PC) por día y un aporte proteico de 0.3 g/kg de PC suplementado por cada 5 kg de PC con 1 comprimido que contiene 607 mg de una mezcla de los 5 cetanoálogos de aminoácidos y 4 aminoácidos esenciales correspondientes a 37 mg de nitrógeno (Alfa-Kappa; Shire, Florencia, Italia). Los pacientes fueron entrenados por dietistas capacitados para seguir la sVLPD. En cada visita, los pacientes recibieron las píldoras necesarias hasta la siguiente visita; que se determinó teniendo en cuenta el número de comprimidos que aún están disponibles en casa, como se indica en la ficha del paciente. Además, los cambios en los resultados de las pruebas de laboratorio debieron haber demostrado un posible incumplimiento de la dieta prescrita (por ejemplo, nitrógeno ureico en sangre [BUN] y niveles de fosfato sérico).

La dieta se complementó día por medio con tabletas de ácido fólico (5 mg) (Folina; Schwarz Pharma, Monheim, Alemania) y una tableta multivitamínica que contenía vitaminas B1 (250 mg), B6 (250 mg) y B12 (500 g; Benexol B12; Bayer, Leverkusen, Alemania). La ingesta sugerida de sodio no superaba los 3 g/d.

Con base en un estudio piloto, a 13 pacientes se les permitió ingerir 2 comidas gratis por semana para mejorar su cumplimiento de esta dieta tan estricta. La ingesta de proteínas en la dieta se estimó a partir de la excreción diaria de urea según Maroni et al.¹⁵

Las indicaciones para suspender la dieta e iniciar la terapia de diálisis fueron la aparición de síntomas o signos de uremia: sobrecarga de líquidos (edema periférico, edema pulmonar), hipertensión incontrolable (presión arterial > 170/100 mm Hg), nivel de potasio sérico superior a 6.5 mEq/L (> 6.5 mmol/L), evidencia de desnutrición (albúmina sérica <3.0 g/dL [30 g/L], índice de masa corporal <18.5 kg/m²), pérdida de apetito, náuseas y pericarditis. La decisión de iniciar el tratamiento de diálisis se tomó a discreción exclusiva del médico del paciente.

Diálisis

De 56 pacientes asignados aleatoriamente a diálisis, 49 eligieron HD de mantenimiento y 7 eligieron DP. Todos los pacientes que iniciaron la terapia de diálisis, así como los transferidos de la dieta a la diálisis, fueron entrenados por dietistas para ingerir una dieta que proporcionara 35 kcal/kg/d y 1.2 g de proteína/kg/d.

La dosis de diálisis (Kt/V urea) se calculó según la fórmula de segunda generación de Daugirdas para HD¹⁶ y la medición directa de urea en orina y efuente peritoneal para DP. El volumen de agua corporal se calculó utilizando la fórmula de Watson.¹⁷ Los objetivos de la dosis de diálisis fueron urea Kt/V equilibrada de 1.2 o más por tratamiento para HD y urea Kt/V de 2.0 o más por semana para la EP según las directrices actuales.^{18,19}

Medicinas

En ambos grupos, se administraron medicamentos antihipertensivos y diuréticos para lograr una presión arterial sistólica inferior a 140 mm Hg, una presión arterial diastólica inferior a 90 mm Hg y ausencia de edema. Se administró bicarbonato de sodio por vía oral para mantener las concentraciones de bicarbonato venoso de 24 a 26 mEq/L (24 a 26 mmol/L). La dosis de eritropoyetina humana recombinante se programó para alcanzar un nivel de hemoglobina de 11 a 12 g/dL (110 a 120 g/L). Se administraron quelantes de fosfato, calcio y suplementos de vitamina D, cuando fue apropiado, para prevenir o tratar la osteodistrofia urémica.

Análisis estadístico

El criterio de valoración principal es la mortalidad. El estudio está diseñado para evaluar la posible no inferioridad en la mortalidad en el grupo de dieta en comparación con el grupo de diálisis. De acuerdo con el enfoque de Blackwelder²⁰ para el cálculo del tamaño de la muestra para un resultado dicotómico, se necesitó una muestra de 83 pacientes en cada grupo para evaluar la no inferioridad con una potencia del 80% y $\alpha = 10\%$, asumiendo una tasa de supervivencia del 81% al año en pacientes de diálisis y margen de no inferioridad $\Delta = 15\%$ en términos de diferencia de supervivencia (cociente de riesgo [HR], 2.1).

La no inferioridad en la mortalidad se analizó aplicando el enfoque del intervalo de confianza (IC), considerando dónde se encuentra el IC con respecto al margen de no inferioridad, y utilizando el método sugerido por Com-Nougue et al.²¹ que evalúa la no inferioridad entre 2 tratamientos comparando la supervivencia a tiempos previamente especificados (1 año en nuestro estudio) o aplicando una versión modificada para no inferioridad de la prueba de rango logarítmico.

Utiliza supervivencias estimadas de Kaplan-Meier²² y/o parámetros de tratamiento estimados mediante el modelo de riesgo proporcional de Cox (PHM)²³ para tener en cuenta el desequilibrio entre grupos. Utilizamos IC del 95% bilateral. El análisis multivariado se realizó analizando todos los predictores estadísticamente significativos en el análisis univariante (prueba de rango logarítmico) y aquellos no balanceados al inicio del estudio. La suposición proporcional del PHM se probó mediante el uso de residuos de Schoenfeld.²⁴ Todos los métodos estadísticos se aplicaron tanto en el análisis por intención de tratar (ITT) (los pacientes se consideraron parte del grupo de dieta incluso después de un cambio a diálisis) y análisis del protocolo (PP) (los pacientes del grupo de dieta fueron censurados cuando se les cambió a diálisis). Sin embargo, en nuestra opinión, el análisis del PP favorece al grupo de dieta debido a un sesgo de selección progresivo.

En un análisis de sensibilidad del PP, aplicamos un PHM con tratamiento dietético como una covariable dependiente del tiempo para evaluar la solidez de nuestros resultados. Por la misma razón, aplicamos un modelo de regresión de supervivencia paramétrica con una distribución de error log-logístico para evaluar la robustez de los resultados con el PHM.

Las posibles diferencias en la morbilidad se analizaron comparando el número de ingresos hospitalarios y la duración de la hospitalización. La probabilidad de no ser hospitalizado se calculó mediante el modelo de Prentice-Williams-Petersen,²⁵ una extensión del PHM al tiempo de supervivencia multivariante que permite el análisis de múltiples eventos ordenados (es decir, ingresos hospitalarios).

Las comparaciones entre diferentes modelos o la selección de variables pronósticas en modelos multivariados se realizaron utilizando el criterio de información de Akaike.

Las variables continuas se analizaron mediante la prueba t de Student, la prueba de Pearson y la prueba de Wilcoxon, cuando fue apropiado. De acuerdo con su patrón de distribución, las variables con distribución normal se reportan como media $\pm$ DE, y cuando la distribución es asimétrica, como mediana y primer y tercer cuartil. También se realizó un análisis exploratorio de los cambios a lo largo del tiempo en los resultados de las pruebas de laboratorio. Las variables categóricas se analizaron mediante la prueba exacta de Fisher. Los IC informados son intervalos bilaterales del 95% y una P menor que 0.05 se considera estadísticamente significativa.

Este estudio se ajustó a la Declaración de Helsinki y fue aprobado por los comités de ética de todos los hospitales que participaron en el ensayo clínico. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito. El estudio fue apoyado solo por los hospitales públicos italianos que participaron en el estudio.

RESULTADOS

Al 31 de julio de 2005, un total de 56 pacientes habían sido asignados a dieta y 56 pacientes a diálisis (Fig. 1). Ningún paciente tuvo síntomas urémicos en la aleatorización. A pesar de la aleatorización, los 2 grupos fueron significativamente diferentes para el sexo y la edad y marginal y no significativamente diferentes para la enfermedad vascular cerebral (Tabla 1). La Tabla 2 enumera las características clínicas de los 2 grupos en la aleatorización y, para el grupo de dieta, durante el seguimiento. Los índices de estado nutricional (es decir, índice de masa corporal y nivel de albúmina sérica) no cambiaron; el nivel de colesterol sérico disminuyó levemente desde el punto de vista estadístico, pero sin relevancia clínica.

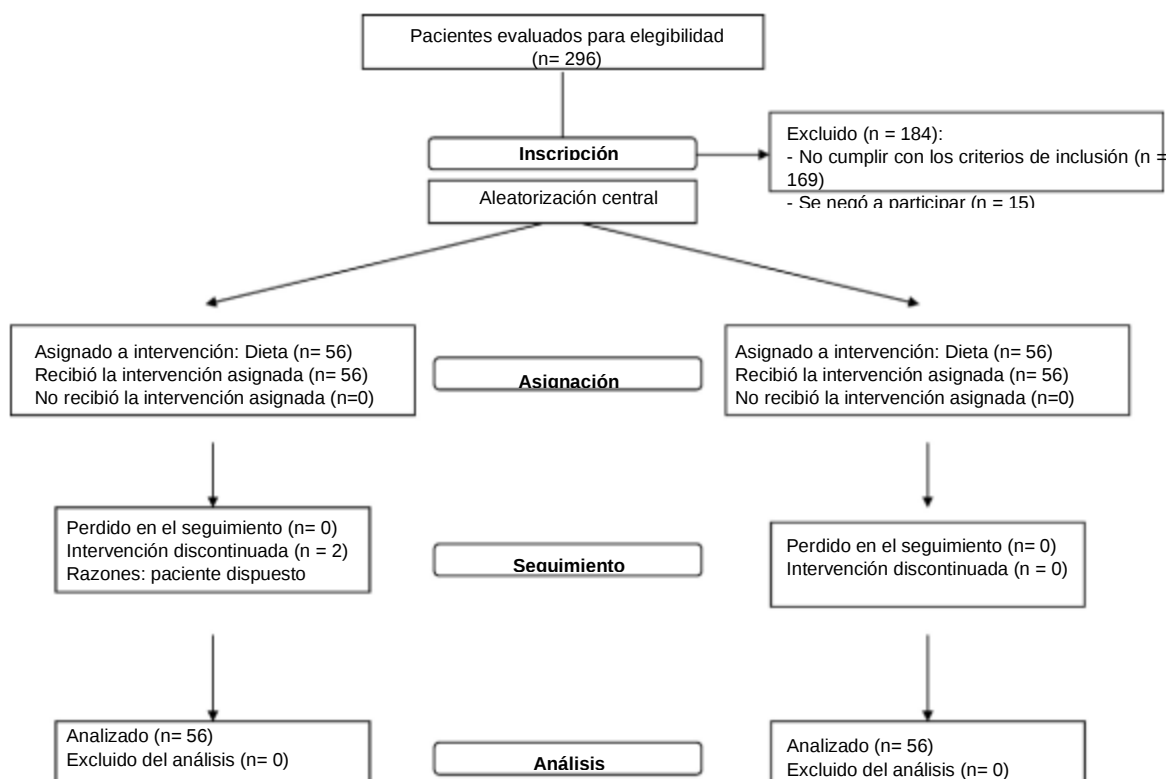


Figura 1. Diagrama de flujo de consorte.

La tasa catabólica de proteínas normalizada y los niveles de BUN se mantuvieron estables durante el período posterior a la dieta. Los niveles de potasio sérico aumentaron significativamente con el tiempo, en paralelo a la disminución de la TFG.

Desenlaces

La Tabla 3 enumera los resultados de mortalidad y las causas de muerte. Ningún paciente se perdió durante el seguimiento.

La mediana de tiempo después de una sVLPD fue de 10.7 meses (rango, 1.0 a 58.1). Al final del estudio, el 50% de los pacientes en dieta y el 55% de los pacientes en diálisis estaban muertos. Diez pacientes sometidos a dieta murieron mientras seguían una sVLPD a una edad media de 87.6 años (rango, 82 a 96 años). Las causas de muerte fueron cardíacas en 5 pacientes, cerebrovascular en 3 pacientes, caquexia/demencia en 1 paciente y hemorragia en 1 paciente. Cuarenta pacientes (71%) en el grupo de dieta comenzaron la terapia de diálisis después de una mediana de 9.8 meses después de una sVLPD

(rango, 6.0 a 20.0 meses); 38 pacientes por hiperpotasemia y/o retención de líquidos y 2 pacientes por el deseo del paciente de interrumpir la dieta e iniciar el tratamiento de diálisis de mantenimiento. Al 31 de julio de 2005, un total de 6 pacientes (11%) seguían recibiendo tratamiento dietético después de una mediana de 16.6 meses (rango, 14.7 a 41.8 meses).

Supervivencia

Análisis ITT

La prueba de rango logarítmico para la no inferioridad (enfoque Com-Nouge) para la dieta fue estadísticamente significativa (P 0.001), y la de superioridad no lo fue (P 0.6). Las tasas de supervivencia a un año fueron 83.7 (IC del 95%, 74.5 a 94.0) y 87.3 (IC del 95%, 78.9 a 96.5; Figura 2) en los grupos de diálisis y dieta, respectivamente.

La diferencia en la supervivencia fue $\Delta = -1.6\%$ (IC del 95%, -16 a +9); la hipótesis nula de inferioridad de dieta frente a diálisis fue rechazada con P 0.002 asumiendo el margen de no inferioridad definido en el protocolo. Sin embargo,



Tabla 1. Características basales de los pacientes inscritos

	Díálisis	Dieta	P
Núm. de pacientes	56	56	
Edad (y)	76.8 ± 4.3	79.3 ± 6.4	0.04*
Sexo (mujeres)	26 (46)	38 (68)	0.02†
Vasculopatía periférica	13 (23)	14 (25)	0.1†
Vasculopatía cerebral	7(12)	15(27)	0.1†
Cardiopatía isquémica	14 (25)	9(16)	0.2†
Arritmia cardíaca	16 (29)	11 (20)	0.3†
Hipertensión	48 (86)	48 (86)	1†
Infecciones del tracto urinario	8(14)	10 (18)	0.6†
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	5 (9)	2 (4)	0.2†
Enfermedades renales primarias:			0.4†
Desconocido	29 (52)	34 (61)	
Nefropatía isquémica	13 (23)	11 (20)	
Nefropatía obstructiva	3 (5)	2 (4)	
Nefritis intersticial	7(12)	5 (9)	
Enfermedad renal poliquística autosómica	0(0)	3 (5)	
Glomerulonefritis	4 (7)	1 (2)	

Nota: Valores expresados como media + DE o número (porcentaje).

*Prueba de Wilcoxon.

† Prueba de Pearson

para evitar la posibilidad de que estos resultados estuvieran influenciados por el desequilibrio en la edad y la vasculopatía cerebral a favor de la dieta, se aplicó el PHM (tabla 4). A continuación, comparamos la HR ajustada estimada mediante el PHM con el margen de no inferioridad ($R = 2.1$) mediante el enfoque de Coum-Nouge. Esta prueba mostró que la dieta no es inferior a la diálisis ($P < 0.01$). Es interesante enfatizar que la regresión logística paramétrica de supervivencia mostró un resultado significativo en términos de superioridad de la dieta frente a la diálisis (probabilidades de supervivencia, 2.21; IC del 95%, 1.02 a 4.83; $P = 0.04$).

Análisis PP

La prueba de rango logarítmico para la no inferioridad (enfoque Com-Nouge) para la dieta fue estadísticamente significativa ($P = 0.001$), y la de superioridad no lo fue ($P = 0.6$).

Al año, las tasas de supervivencia fueron 83.7 (IC del 95%, 74.5 a 94.0) y 83.9 (IC del 95%, 66.7 a 92.6) en los grupos de diálisis y dieta, respectivamente (Figura 3).

La diferencia en la supervivencia fue $\Delta = -0.2\%$ (IC del 95%, -15 to $+16$). Cuando aplicamos el PHM al conjunto del PP, obtuvimos un resultado significativo para la dieta en términos de superioridad (HR, 0.30; IC del 95%, 0.12 a 0.74; $P < 0.01$; Figura 4).

Dieta como una covariable dependiente del tiempo

El PHM con la dieta como una covariable dependiente del tiempo y el ajuste de los otros factores pronósticos confirmó el papel protector de la dieta (HR, 0.045; IC del 95%, 0.01 a 0.34; $P < 0.01$).

Morbilidad

El número de hospitalizaciones y los días de hospitalización por paciente-año fueron significativamente menores en el grupo de dieta ($P < 0.001$ y $P = 0.02$, respectivamente; Tabla 3). El riesgo de riesgo de hospitalización fue significativamente mayor en el grupo de diálisis (HR, 1.50; IC del 95%, 1.11 a 2.01; $P < 0.01$). Estas HR aún eran significativamente diferentes después del ajuste por diferencias de edad y vasculopatía cerebral. Después de incluir también para el grupo Dieta las hospitalizaciones para crear el primer acceso de diálisis (33 ingresos y 377 días), las medianas se convirtieron en 1.0 (primer y tercer cuartil, 0.6 a 1.2) y 9.0 (primer y tercer cuartil, 4.6 a 15.5), no significativamente diferentes a los del grupo de diálisis ($P = 0.1$ y $P = 0.4$, respectivamente). No se observaron diferencias importantes en las causas de hospitalización, excepto en las complicaciones del acceso a diálisis (0.31 ingresos/paciente-año en el grupo de diálisis frente a 0.15 para el grupo de dieta) y la sobrecarga de líquidos (0.13 frente a 0.05). En el grupo de dieta, todas las admisiones causadas por sobrecarga de líquidos ocurrieron solo después de una sVLPD.

DISCUSIÓN

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio prospectivo, aleatorizado y controlado que compara la mortalidad y la morbilidad de una sVLPD frente a un tratamiento de diálisis. Los resultados sugieren que cuando la función renal disminuye por debajo del nivel en el que se recomienda iniciar la terapia de diálisis de mantenimiento, 1-4 una sVLPD es segura cuando se pospone el tratamiento de diálisis en una mediana de 10.7 meses (rango, 1 a 58 meses).

Los pacientes incluidos en este estudio tenían TFG de 5 a 7 ml/min/1.73 m² BSA (0.08 a 0.12 ml/s), que es menor que el valor para iniciar la terapia de diálisis de mantenimiento sugerido en varias guías,¹⁻⁴ pero no es diferente de los valores informados por otros investigadores.^{5,6,26} Las guías sugieren que la diálisis de mantenimiento se inicie con una TFG más alta que la que se hace actualmente para mejorar la supervivencia y disminuir la morbilidad. Esta recomendación se clasifica como "opinión" y no se basa en evidencia científica directa obtenida.

Tabla 2. Características clínicas de los 2 grupos en la aleatorización y, para el grupo de dieta, durante el seguimiento

	En la aleatorización		Seguimiento en grupo de dieta (meses)			
	Diálisis	Dieta	6	12	18	Antes de la diálisis
Núm. de pacientes	56	56	52	28	19	40
Índice de masa corporal (kg/cm ²)	24.3 ± 3.7	24.6 ± 3.1 <i>P</i> = 0.6	24.7 ± 3.4 <i>P</i> = 0.5	24.5 ± 3.4 <i>P</i> = 0.7	24.2 ± 2.9 <i>P</i> = 0.5	24.7 ± 2.8 <i>P</i> = 0.2
TFG (mL/min/1.73 m ²)	6.1 ± 0.7	6.0 ± 0.7 <i>P</i> = 0.4	5.1 ± 1.6 <i>P</i> < 0.001	5.0 ± 1.7 <i>P</i> < 0.01	4.8 ± 1.5 <i>P</i> = 0.001	4.3 ± 1.1 <i>P</i> < 0.001
BUN (mg/dL)	81.7 ± 20.8	78.4 ± 18.2 <i>P</i> = 0.4	62.9 ± 31.1 <i>P</i> < 0.01	63.5 ± 18.6 <i>P</i> = 0.1	63.6 ± 20.4 <i>P</i> = 0.1	69.9 ± 23.1 <i>P</i> = 0.1
Tasa catabólica de proteínas normalizada (g/kg de peso corporal/d)	0.55 ± 0.16	0.50 ± 0.15 <i>P</i> = 0.04	0.32 ± 0.09 <i>P</i> < 0.001	0.35 ± 0.10 <i>P</i> = 0.001	0.37 ± 0.11 <i>P</i> = 0.01	0.33 ± 0.10 <i>P</i> < 0.001
Albúmina sérica (g/dL)	3.8 ± 0.6	3.9 ± 0.4 <i>P</i> = 0.1	3.9 ± 0.5 <i>P</i> = 0.5	4.0 ± 0.5 <i>P</i> = 0.2	4.1 ± 0.4 <i>P</i> < 0.01	3.9 ± 0.5 <i>P</i> = 0.8
Hemoglobina (g/dL)	10.5 ± 1.13	10.3 ± 1.3 <i>P</i> = 0.5	11.1 ± 1.2 <i>P</i> < 0.01	11.4 ± 1.4 <i>P</i> < 0.01	10.7 ± 1.4 <i>P</i> = 0.3	10.9 ± 1.2 <i>P</i> = 0.01
Colesterol sérico (mg/dL)	175 ± 41	183 ± 41 <i>P</i> = 0.3	179 ± 38 <i>P</i> = 0.3	179 ± 33 <i>P</i> = 0.8	175 ± 27 <i>P</i> = 0.2	172 ± 36 <i>P</i> = 0.04
Potasio sérico (mmol/L)	4.6 ± 0.4	4.6 ± 0.6 <i>P</i> = 0.7	4.7 ± 0.6 <i>P</i> = 0.02	4.7 ± 0.6 <i>P</i> = 0.04	4.9 ± 0.5 <i>P</i> = 0.001	4.9 ± 0.7 <i>P</i> = 0.001
Bicarbonato sérico (mmol/L)	24.7 ± 2.6	24.7 ± 3.2 <i>P</i> = 1	25.6 ± 2.8 <i>P</i> = 0.1	25.7 ± 2.9 <i>P</i> = 0.4	25.6 ± 2.4 <i>P</i> = 0.5	25.1 ± 2.7 <i>P</i> = 0.2

Nota: Antes de la diálisis indica el último valor antes de cambiar de dieta a diálisis. *P* en la columna En aleatorización se refiere a la comparación entre la dieta frente a un grupo de diálisis con la prueba *t* no apareada, y durante el seguimiento del grupo de dieta se refiere a la comparación frente a aquellos en la aleatorización. Para convertir la TFG de mL/min a mL/s, multiplique por 0.01667; BUN en mg/dL a mmol/L, multiplicar por 0.357; albúmina y hemoglobina en g/dL a g/L, multiplicar por 10; colesterol en mg/dL a mmol/L, multiplicar por 0.02586; el potasio y el bicarbonato se expresan con los mismos dígitos en unidades convencionales (mEq/L) y SI (mmol/L).

Se basa en parte en una extrapolación cuestionable en pacientes predialíticos con nefropatía terminal de los datos obtenidos del cálculo de la cinética de la urea en pacientes con EP a largo plazo.
27,28

En contraste con esta recomendación de la guía, de los informes más recientes que examinan esta pregunta,^{26,29,30-33} solo 1 estudio.²⁹

Tabla 3. Desenlaces, causas de muerte y tasas de hospitalización

	Diálisis	Dieta	<i>P</i>		
Número de pacientes inscritos	56	56			
Seguimiento total (meses)	25.5 (15.9-55.2)	27.4 (16.2-56.0)	0.7		
Tiempo solo en sVLPD (meses)		10.7 (6.6-17.6)			
Pacientes muertos	31 (55)	28 (50) (10 en dieta, 18 en diálisis)	0.6		
Edad en la muerte (y)	79.9 ± 4.0	82.9 ± 6.1	0.04		
Causas de la muerte			0.3		
Cardiaco	16 (52)	12 (43)			
Caquexia / demencia	7(23)	2 (7)			
Hemorragia	2 (6)	4 (14)			
Cerebrovascular	2 (6)	3(11)			
Otro	4(13)	7 (25)			
		sVLPD	Diálisis	Total	
Seguimiento (paciente-y)	162	69	99	168	
Número de ingresos / paciente-a	1.1 (0.6-2.3)	0.5 (0-1.2)	0.6 (0-1.6)	0.6 (0.3-1.0)	0.001
Días de ingreso / paciente-y	11.0 (3.9-22.2)	3.0 (0-14.5)	5.2 (0-16.6)	5.2 (2.4-12.2)	0.02

Nota: Edad informada como media ± DE; otros datos expresados como mediana (primer y tercer cuartil). Se realizaron comparaciones frente a los resultados del grupo de diálisis.

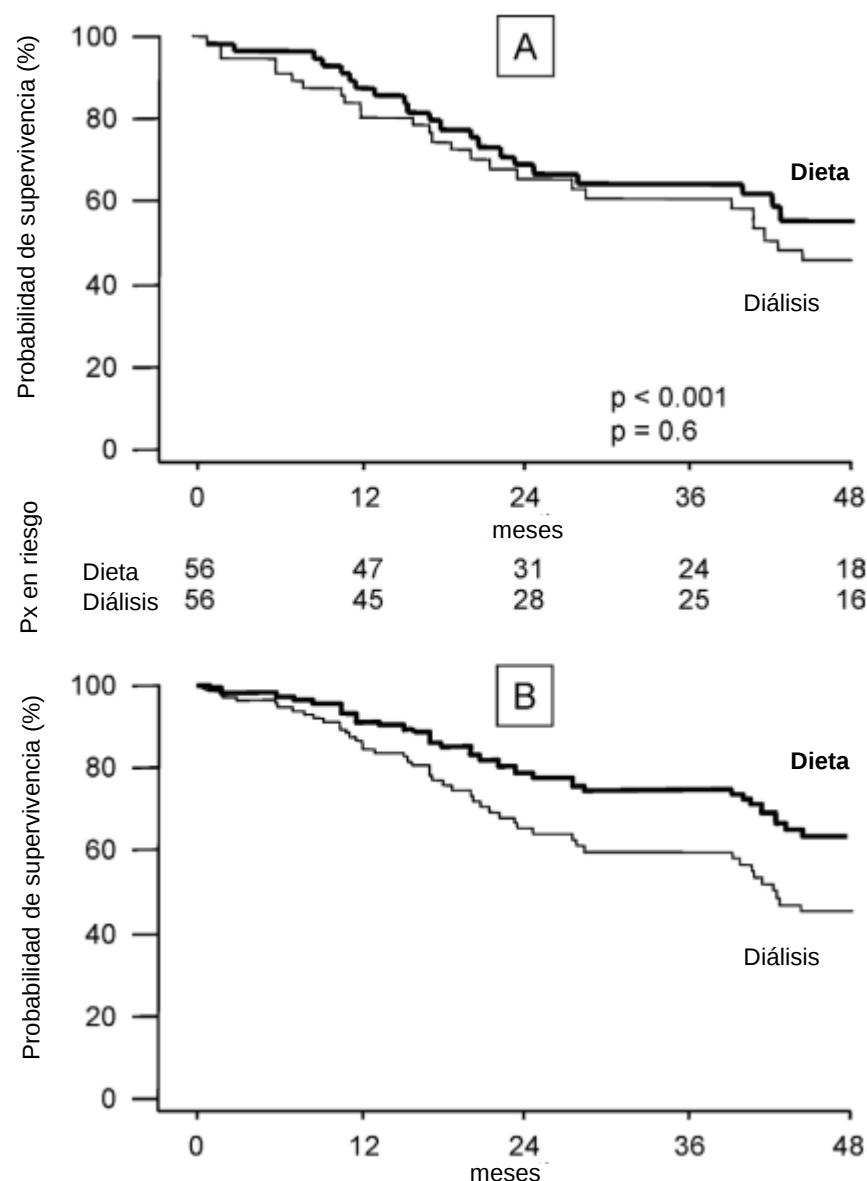


Figura 2. Curvas de supervivencia como análisis ITT: (A) supervivencia observada según Kaplan y Meier, (B) supervivencia predicha por el modelo de Cox después del ajuste por desequilibrio.

encontraron que un inicio más temprano del tratamiento de diálisis era marginalmente efectivo, pero que el beneficio aparente podría haber dependido en parte del sesgo del tiempo de espera en lugar de una verdadera mejora en la supervivencia. Sin embargo, 5 estudios retrospectivos mostraron que el inicio del tratamiento de diálisis con una TFG más alta se asoció con una peor supervivencia estadísticamente significativa.^{26,30-33} Es de destacar que 2 de estos estudios se basaron en bases de datos muy grandes, como el Sistema de Datos Renales de EE. UU.³² o Estadísticas de Medicare y Medicaid.³¹ Los resultados de estos estudios y los nuestros sugieren que se revisen las directrices relativas al umbral para iniciar el tratamiento de diálisis, al menos para los pacientes mayores y los que no tienen diabetes.

Muchos otros informaron la capacidad de una sVLPD para reducir la progresión de la insuficiencia renal sin deterioro del estado clínico y nutricional.^{9-11,34,35} Nuestro estudio difiere en que la sVLPD se utiliza en pacientes con una fase más avanzada de la enfermedad renal terminal con el objetivo de evitar la aparición de síntomas urémicos y alteraciones metabólicas al posponer el tratamiento de diálisis. La TFG basal en nuestros pacientes fue de 6.0 ml/min (0.10 ml/s); fue el 32% de la modificación de la dieta en el estudio 2 de enfermedad renal (18.5 ml/min [0.31 ml/s]).¹²

Tabla 4. Resultados de Cox PHM sobre la supervivencia del paciente en los análisis ITT y PP

	ITT			PP		
	Riesgo relativo	IC del 95%	P	Riesgo relativo	IC del 95%	P
Dieta (frente a diálisis)	0.59	0.34-1.04	0.1	0.33	0.14-0.81	0.01
Edad	1.11	1.05-1.17	<0.001	1.15	1.08-1.24	<0.001
Vasculopatía cerebral	2.04	1.09-3.79	0.02	2.88	1.34-6.15	<0.01

El último valor de TFG en los 40 pacientes con dieta que se cambiaron a diálisis fue de 4.3 ± 1.1 ml/min (0.07 ± 0.02 ml/s), con un rango de 2 a 7 ml/min (0.03 a 0.12 ml/s).

La tasa de catabólica proteica normalizada, calculada sin restar la ingesta de nitrógeno de los cetoanálogos y la suplementación de aminoácidos (7.4 mg/kg de peso corporal), disminuyó significativamente después de iniciar la sVLPD, pero luego se mantuvo estable en valores que respaldan un buen cumplimiento de la dieta prescrita (Tabla 2).

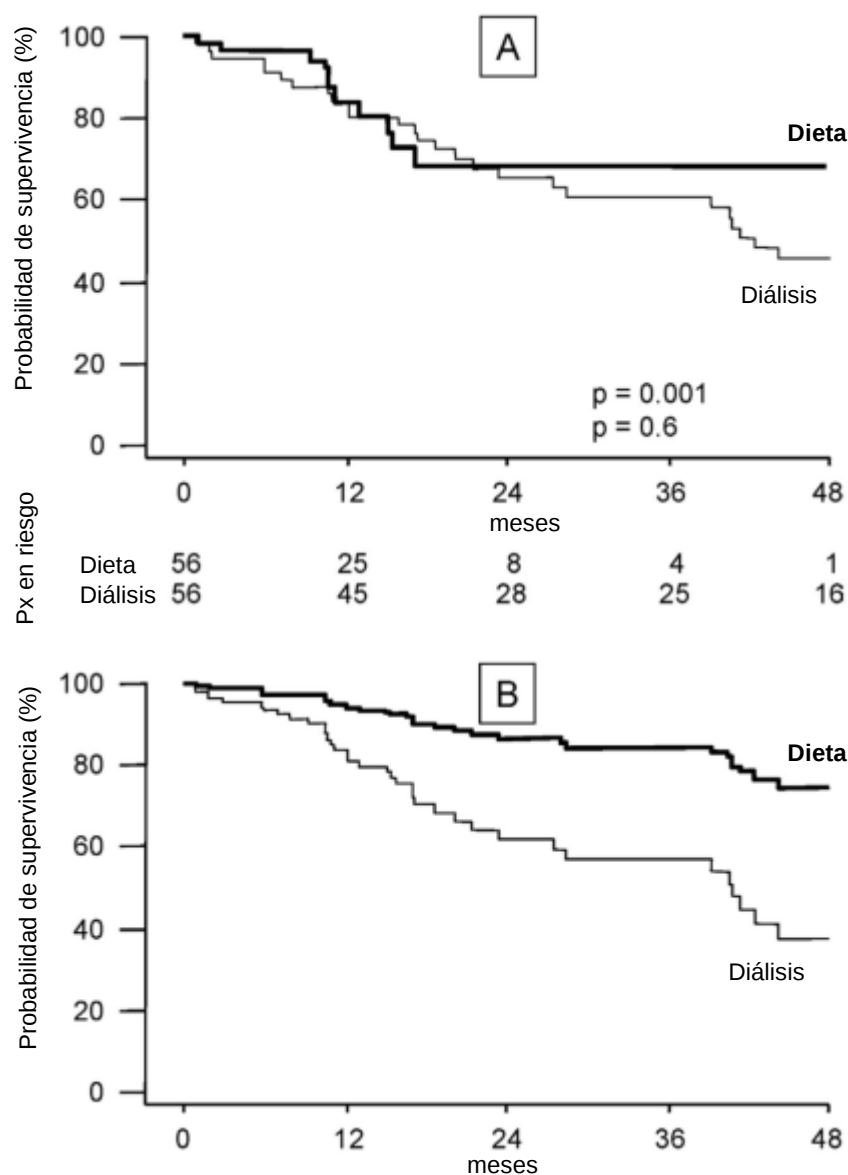


Figura 3. Curvas de supervivencia como análisis PP: (A) supervivencia observada según Kaplan y Meier, (B) supervivencia predicha por el modelo de Cox después del ajuste por desequilibrio.

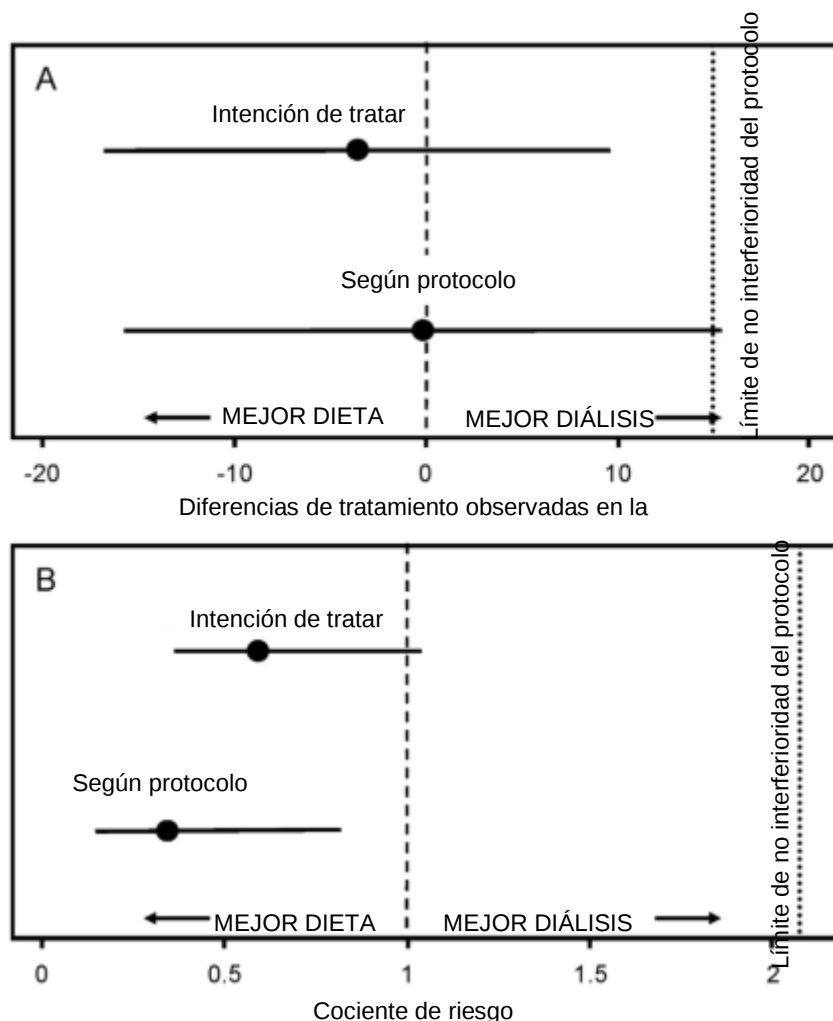


Figura 4. (A) Diferencias de tratamiento observadas en la supervivencia (porcentaje de supervivencia) en los análisis PP e ITT (IC del 95% de 2 lados) y **(B)** HR para la supervivencia en los análisis PP e ITT después del ajuste por desequilibrio (IC del 95% bilateral).

Además, la estabilidad de los niveles de BUN favorece un buen cumplimiento de la dieta. El sVLPD no tuvo ningún efecto negativo sobre el estado nutricional, apoyado por la estabilidad en el índice de masa corporal y los valores de albúmina sérica. Es de destacar que el aumento progresivo de los niveles séricos de potasio coincidió con una disminución de la TFG. La dieta vegetal necesariamente tiene un alto contenido de potasio y el riñón gravemente defectuoso no puede excretarlo por completo. La estabilidad de los niveles séricos de bicarbonato y hemoglobina se ve afectada por cambios en la administración de eritropoyetina y bicarbonato. Solo 2 de nuestros pacientes (5%) no toleraron la sVLPD y prefirieron iniciar la terapia de diálisis. La supervivencia de los pacientes no fue significativamente diferente entre los grupos de dieta y diálisis (Fig. 2), incluso sin tener en cuenta las diferencias iniciales (edad y vasculopatía cerebral) que eran desventajosas para los pacientes de dieta.

Después de la corrección de estas diferencias pronósticas (Tabla 4), se encontró una diferencia marginalmente no significativa ($P = 0.1$) mediante el análisis de Cox en el análisis ITT. Estos resultados indican que una sVLPD en comparación con el tratamiento de diálisis de mantenimiento no es menos eficaz para preservar la vida durante un tiempo en pacientes mayores que están dispuestos a aceptar una sVLPD. Los mejores resultados obtenidos con la dieta en el PP y los análisis dependientes del tiempo podrían ser consecuencia de un sesgo de selección a favor de la dieta. La mediana del tiempo libre de diálisis ganado con la dieta es algo menos de 1 año, similar a la observada en un estudio no aleatorizado de pacientes que siguieron una sVLPD con una edad media de 52 años y una TFG basal superior a la de nuestros pacientes.³⁵

Durante todo el período de seguimiento, las tasas de ingreso y los días de hospitalización fueron menores en el grupo de dieta; 57% y 66% de los del grupo de diálisis, respectivamente. Esta diferencia se debió principalmente a las complicaciones relacionadas con el acceso a la diálisis. La dieta permite retrasar la colocación del acceso vascular; de esta forma, se reducen las complicaciones relacionadas. La incidencia de ingresos causados por sobrecarga de líquidos no fue diferente entre los pacientes con dieta durante el seguimiento de una sVLPD y los pacientes en diálisis, pero no se produjo ningún ingreso por esta causa en el grupo de dieta después de que fueron transferidos a tratamiento de diálisis. Parece que los pacientes que siguen una sVLPD pueden aprender con el tiempo a limitar la ingesta de sal y líquidos y a autocomprobarse en busca de signos de sobrehidratación. Esta práctica puede haber aumentado su cumplimiento en este sentido.

La menor tasa de hospitalización en el grupo de dieta no fue causada por visitas clínicas más frecuentes. Por el contrario, las visitas a la clínica se programaron cada 30 a 35 días para los pacientes en dieta, mientras que los pacientes en HD fueron visitados por un médico en cada tratamiento de diálisis; es decir, de 13 a 15 veces en el período de 30 a 35 días. Menos accesos al hospital es un punto más a favor de la dieta porque disminuyó las cargas familiares y psicosociales y tuvo un efecto menos perjudicial en la calidad de vida.

Las limitaciones de este estudio son el estado incompleto de la inscripción según lo definido por el protocolo, lo que reduce el poder de las estadísticas y su naturaleza no cegada. La exclusión de pacientes con diabetes limita la generalización de los resultados, pero se desconoce la seguridad de una sVLPD en pacientes con diabetes, debido a su alto contenido en carbohidratos. El hecho de que la inscripción no estuviera completa fue la causa de cierto desequilibrio entre los 2 grupos; la incompletitud podría haber ocurrido porque los nefrólogos italianos están acostumbrados a prescribir una dieta baja en proteínas (0.6 g de proteína/kg de peso corporal) a los pacientes urémicos, pero pocos confían en la sVLPD propuesta por nuestro protocolo.

En resumen, este estudio no sugiere que el inicio del tratamiento de diálisis de mantenimiento pueda o deba posponerse mediante dieta para todos los pacientes ancianos. Más bien, para los pacientes que satisfacen los criterios de selección de este estudio y estén dispuestos a seguir una sVLPD, el inicio del tratamiento de diálisis puede retrasarse aproximadamente 1 año sin aumentar el riesgo de muerte u hospitalización.

En pacientes con remisión tardía, cuando la diálisis no es urgente, la dieta podría dar tiempo para planificar la creación de un acceso vascular y esperar hasta que se pueda realizar una venopunción de forma segura. De esta forma, es posible evitar el uso de catéteres venosos centrales, que muchas veces se complican con infecciones o trombosis.³⁶

Posponer el tratamiento de diálisis debería ser un ahorro de costes en los países donde el número de pacientes ancianos y muy enfermos con enfermedad renal crónica en estadio 5 crece continuamente y genera enormes costos de tratamiento. Posiblemente, la sVLPD podría ser útil en otros 2 entornos: países en desarrollo, donde el tratamiento de diálisis no está disponible,^{37,38} y países occidentales, donde algunos pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 5 rechazan la diálisis y prefieren ser manejados de manera conservadora, en programas de cuidados paliativos.³⁹⁻⁴¹

RECONOCIMIENTOS

Rosario Maiorca propuso este estudio y cooperó en el diseño de su protocolo; después de retirarse, decidió no participar más. Los autores están en deuda con él y le agradecen mucho su excelente orientación continua en medicina clínica. Joel D Kopple (Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, CA) revisó el borrador y los autores agradecen su ayuda en la preparación del informe final. Los autores agradecen a los dietistas de los hospitales participantes su valiosa ayuda.

CENTROS DE PARTICIPACIÓN

Brunori G, Viola BF, Zubani R, Cancarini GC (UO of Nephrology, Spedali Civili Brescia and Section of Nephrology, Department of Experimental and Applied Medicine, University of Brescia, Italia); Garibotto G, Deferrari G (Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, University of Genoa, Italia); De Biase V, Lupo A (Nephrology Division, University of Verona, Azienda Ospedaliera of Verona, Italia); Como G, Ponticelli C, Messa PG (Nephrology Dialysis and Transplant Unit, IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italia); Franco V, Borgatti P (Division of Nephrology and Dialysis, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia, Italia); Manno C, Schena FP (Department of Emergency and Organ Transplantation, Division of Nephrology, University of Bari, Bari, Italia); Scarpioni R, Cristinelli L (Division of Nephrology and Dialysis, Guglielmo da Saliceto Hospital, Piacenza, Italia); Costa S, Bar-bieri C (Division of Nephrology and Dialysis of Oltrepo, Pavia, Italia); Mij M, Cavatorta F (Division of Nephrology and Dialysis, USL n 1 Imperiese-Ospedale, Imperia, Italia); Cantafio S (Division of Nephrology and Dialysis, ASL n.6, Lamezia Terme, Italia); Zerbi S, Buccianti G (Division of Nephrology and Dialysis, San Gerardo Bassini Hospital, Milano, Italia); Nicolini M, Zattera T (Division of Nephrology and Dialysis, S. Andrea Hospital La Spezia, Italia); Castiglioni A, Giangrande A (Division of Nephrology and Dialysis, Ospedale di Circolo, Busto Arsizio, Italia); Faranna P, Cozzi G (Division of Nephrology and Dialysis, Bolognini Hospital Sierate, Italia); Bandini S, Salvadori M (Nefrologia dei Trapianti, University Hospital Careggi, Firenze, Italia); Torti G, Stella A (Department of Nephrology, University of Milan- Bicocca; Milan, Italia).

REFERENCIAS

1. National Kidney Foundation: KDOQI Clinical Practice Guidelines. I. Initiation of dialysis. *Am J Kidney Dis* 30:S70-S73, 1997 (suppl 2)
2. Churchill DN, Blake PG, Jindal KK, Toffelmire EB, Goldstein MB: Clinical practice guidelines for initiation of dialysis. *J Am Soc Nephrol* 10:S287-S321, 1999 (suppl 13)
3. European Best Practice Guidelines Expert Group on Hemodialysis, European Renal Association: Section I. Measurement of renal function, when to refer and when to start dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 17:S7-S15, 2002 (suppl 7)
4. Krediet RT, for the European Best Practice Guideline Working Group on Peritoneal Dialysis: The initiation of dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 20:Six3-Six7, 2005 (suppl 9)
5. Jansen MAM, Korevaar JC, Dekker FW, Jager KJ, Boeschoten EW, Krediet RT, for the NECOSAD Study Group: Renal function and nutritional status at the start of chronic dialysis treatment. *J Am Soc Nephrol* 12:157-163, 2001
6. Obrador GT, Arora P, Kausz AT, Ruthazer R, Pereira BJ, Levey AS: Level of renal function at the initiation of dialysis in the U.S. end-stage renal disease population. *Kidney Int* 56:2227-2235, 1999
7. Rayner HC, Pisoni RL, Bommer J, et al: Mortality and hospitalization in haemodialysis patients in five European countries: Results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 19:108-120, 2004
8. Giovannetti S, Barsotti G, Morelli E, et al: Chronic renal insufficiency. Low-protein diet supplemented with essential amino acids and ketoanalogues. *Minerva Med* 71:2415-2430, 1980
9. Aparicio M, Chauveau P, De Precigout V, Bouchet JL, Lasseur C, Combe C: Nutrition and outcome on renal replacement therapy of patients with chronic renal failure treated by a supplemented very low protein diet. *J Am Soc Nephrol* 11:708-716, 2000
10. Levey AS, Greene T, Beck GJ, et al: Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: What have all of the results of the MDRD Study shown? *J Am Soc Nephrol* 10:2426-2439, 1999
11. Teschan PE, Beck GJ, Dwyer JT, et al: Effect of a keto-acid-aminoacid-supplemented very low protein diet on the progression of advanced renal disease: A reanalysis of the MDRD feasibility study. *Clin Nephrol* 50:273-283, 1998
12. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al: The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 330:877-884, 1994
13. Maiorca R, Brunori G, Gregorini G, et al: Very low protein diet in elderly ESRD patients prolongs residual renal function, improves survival and dialysis can be started late. *J Am Soc Nephrol* 9:154A, 1998 (abstr)
14. Maiorca R, Brunori G, Viola BF, et al: Diet or dialysis in the elderly? The DODE Study: A prospective randomized multicenter trial. *J Nephrol* 13:267-270, 2000
15. Maroni BJ, Steinman TI, Mitch WE: A method for estimating nitrogen intake of patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 27:58-65, 1985
16. Daugirdas JT: Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: An analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 4:1205-1213, 1993
17. Watson PE, Watson ID, Batt RD: Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr* 33:27-39, 1980
18. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Peritoneal Dialysis Adequacy: Update 2000. *Am J Kidney Dis* 37:S65-S136, 2001 (suppl 1)
19. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy: Update 2000. *Am J Kidney Dis* 37:S7-S64, 2001 (suppl 1)
20. Blackwelder WC: Proving the "null hypothesis" in clinical trials. *Control Clin Trials* 3:345-353, 1982
21. Com-Nougue C, Rodary C, Patte C: How to establish equivalence when data are censored: A randomized trial of treatments for B non-Hodgkin lymphoma. *Stat Med* 12:1353-1364, 1993
22. Kaplan EL, Meier P: Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53:457-481, 1958
23. Cox DR: Regression models and life tables (with discussion). *J Royal Stat Soc B* 34:197-220, 1972
24. Therneau TM, Grambsch PM: Modeling Survival Data Extending the Cox Model. New York, NY, Springer-Verlag, 2000
25. Klein JP, Moeschberger ML: Survival Analysis: Techniques for Censored and Truncated Data (ed 2). New York, NY, Springer, 2003
26. Traynor JP, Simpson K, Geddes CC, Deighan CJ, Fox JG: Early initiation of dialysis fails to prolong survival in patients with end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 13:2125-2132, 2002
27. Churchill DN, Taylor DW, Keshaviah PR: Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: Association with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 7:198-207, 1996
28. Maiorca R, Brunori G, Zubani R, et al: Predictive value of dialysis adequacy and nutritional indices for mortality and morbidity in CAPD and HD patients. A longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 10:2295-2305, 1995
29. Korevaar JC, Jansen MAM, Dekker FW, et al: When to initiate dialysis: Effect of proposed US guidelines on survival. *Lancet* 358:1046-1105, 2001
30. Beddhu S, Samore MH, Roberts MS, et al: Impact of

timing of initiation of dialysis on mortality. *J Am Soc Nephrol* 14:2305-2312, 2003

31. Kazmi WH, Gilbertson DT, Obrador GT, et al: Effect of the increased mortality associated with early initiation of dialysis. *Am J Kidney Dis* 46:887-896, 2005

32. Fink JC, Burdick RA, Kurth SJ, et al: Significance of serum creatinine values in new end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 34:694-701, 1999

33. Kausz AT, Obrador GT, Arora P, Ruthazer R, Levey AS, Pereira BJG: Late initiation of dialysis among women and ethnic minorities in the United States. *J Am Soc Nephrol* 11:2351-2357, 2000

34. Aparicio M, Chauveau P, Combe C: Are supplemented low-protein diets nutritionally safe? *Am J Kidney Dis* 37:S71-S76, 2001 (suppl 2)

35. Walser M, Hill S: Can renal replacement be deferred by a supplemented very low protein diet? *J Am Soc Nephrol* 10:110-116, 1999

36. Gersch MS: Treatment of dialysis catheter infection in 2004. *J Vasc Access* 5:99-108, 2004

37. Jafar TH: The growing burden of chronic kidney disease in Pakistan. *N Engl J Med* 354:995-997, 2006

38. Barsoum RS: Chronic kidney disease in the developing world. *N Engl J Med* 354:997-999, 2006

39. The National Service Framework for Renal Services: Part 2: Chronic Kidney Disease, Acute Renal Failure and End of Life Care. Available at: <http://www.dh.gov.uk>. Accessed July 7, 2006

40. Smith C, Da Silva-Gane M, Chandna S, Warwicker P, Greenwood R, Farrington K: Choosing not to dialyse: Evaluation of planned non-dialytic management in a cohort of patients with end-stage renal failure. *Nephron Clin Pract* 95:c40-c46, 2003

41. Murtagh FE, Murphy E, Shepherd KA, Donohoe P, Edmonds PM: End-of-life care in end-stage renal disease: Renal and palliative care. *Br J Nurs* 15:8-11, 2006