

Véanse las discusiones, estadísticas, y perfiles de los autores para esta publicación en <https://www.researchgate.net/publication/292213569>

Dieta vegetariana muy baja en proteínas suplementada por cetoanálogos y progresión de la CKD

Artículo en Revista de la Sociedad Americana de Nefrología – enero de 2016
DOI: 10.1681/ASN.2015040369

CITAS
85

LECTURAS
634

5 autores, incluyendo:



Liliana Gârneata

Universidad Carol Davila de Medicina y Farmacia

58 PUBLICACIONES 1,000 CITAS

[VER PERFIL](#)

Todo el contenido después de esta página fue subido por [Gabriel Stefan](#) el 29 de enero de 2018.

El usuario ha solicitado la optimización del archivo bajado.

Dieta vegetariana muy baja en proteínas suplementada por cetanoálogos y progresión de la CKD

Liliana Garneata, *† Alexandra Stancu,† Diana Dragomir,† Gabriel Stefan, *† y Gabriel Mircescu *†

* Departamento de Nefrología y Medicina Interna, Universidad "Carol Dávila" de Medicina y Farmacia, Bucarest, Rumania; y †Departamento de Nefrología, Hospital Docente de Nefrología "Dr. Carol Davila", Bucarest, Rumania

RESUMEN

La restricción de proteínas en la dieta puede mejorar los determinantes de la progresión de la CKD. Sin embargo, el grado de mejora y el efecto de la suplementación con cetanoálogos no están claros. Realizamos un estudio prospectivo, aleatorizado, controlado de la seguridad y la eficacia de la dieta vegetariana muy baja en proteínas suplementada con cetanoálogos (KD) comparada con una dieta baja en proteína (LPD) convencional. El criterio de valoración primario fue el inicio de la RRT o una reducción >50% en la eGFR inicial. Los adultos no diabéticos con eGFR estable <30 ml/min por cada 1.73 m², proteinuria <1 g/g de creatinina urinaria, buen estado nutricional, y buen cumplimiento con la dieta entraron en una fase de inicio gradual con una LPD. Después de 3 meses, los pacientes que cumplieron fueron aleatorizados a KD (0.3 g/kg de proteínas vegetales y 1 cps/5kg de cetanoálogos por día o continuaron la LPD (0.6 g/kg por día) durante 15 meses. Sólo el 14% de los pacientes seleccionados fueron aleatorizados, sin diferencias entre los grupos. Números ajustados necesarios para tratar (NNT; intervalo de confianza del 95%) para evitar el criterio de valoración primario compuesto en los análisis de intención de tratar y por protocolo en un paciente fueron 4.4 (4.2 a 5.1) y 4.0 (3.9 a 4.4), respectivamente, para pacientes con eGFR<30 ml/min por 1.73 m². El NNT ajustado (intervalo de confianza del 95%) para evitar la diálisis fue 22.4 (21.5 a 25.1) para pacientes con eGFR<30 ml/min por 1.73 m² pero disminuyó a 2.7 (2.6 a 3.1) para pacientes con eGFR<20 ml/min por 1.73 m² en el análisis de intención de tratar. La corrección de las anomalías metabólicas se produjo solo con KD. El cumplimiento con la dieta fue bueno, sin cambios en los parámetros nutricionales y sin reacciones adversas. Por lo tanto, este KD parece nutricionalmente seguro y podría aplazar el inicio de la diálisis en algunos pacientes con CKD.

J Am Soc Nephrol 27: 2164–2176, 2016. doi: 10.1681/ASN.2015040369

Las proteínas de la dieta son la fuente de nitrógeno, fosfato y carga ácida, y la ingesta de sodio es paralela a la ingesta de proteínas. Se demostró que una reducción en el consumo de proteínas da como resultado un mejor control de la presión arterial y una disminución de la proteinuria,¹⁻⁴ los principales determinantes de la progresión de la CKD⁵. Además, ciertas complicaciones de la CKD avanzada, como los trastornos del metabolismo mineral, la acidosis, y el estrés oxidativo, también implicados en la aceleración de su progresión⁵, se vieron influidos favorablemente por las dietas hipoproteicas⁶.

La dieta fue un componente clave del manejo en nefrología. La intervención dietética fue el enfoque principal en la insuficiencia renal en la primera mitad del siglo XX, y la manipulación de la dieta se intentó en sus últimas décadas.⁶ Se han propuesto diferentes regímenes dietéticos de proteína: dietas convencionales bajas en proteínas (LPD; 0.6 g/kg por día), dietas muy bajas en proteínas

(VLPD; 0.3-0.4 g/kg por día) y dietas prácticamente vegetarianas suplementadas con aminoácidos esenciales o una mezcla de aminoácidos esenciales y cetanoálogos libres de nitrógeno (dieta cetogénica [KD]).

La suplementación de un VLPD con cetanoálogos parece tener algunas ventajas más allá de la restricción de proteínas. Si se proporciona suficiente energía, los cetanoálogos podrían convertirse en aminoácidos esenciales mediante el reciclaje de urea,

Recibido el 8 de abril de 2015. Aceptado el 24 de septiembre de 2015.

Publicado en línea antes de la impresión. Fecha de publicación disponible en www.jasn.org.

Correspondencia: Dra. Liliana Garneata, Hospital Docente de Nefrología "Dr. Carol Davila", 4 Calea Grivitei, Sector 1, 010731 Bucarest, Rumania. Correo electrónico: lilianagarna@yahoo.com

Derechos reservados © 2016 por la Sociedad Americana de Nefrología

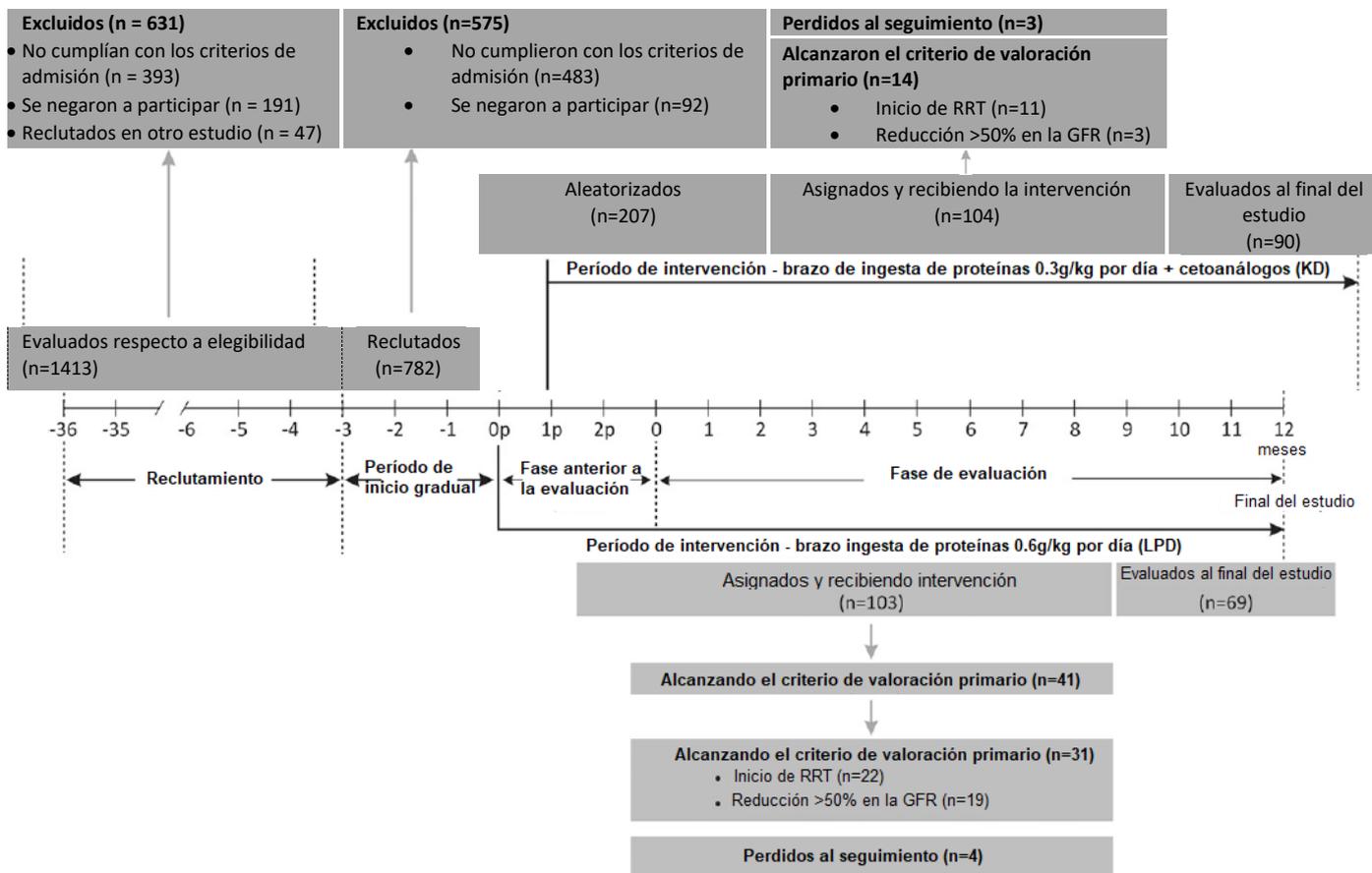


Figura 1. Fases del estudio y diagrama de flujo de pacientes. Los pacientes inscritos entraron en una fase de inicio gradual; los que cumplieron fueron aleatorizados para la intervención.

permitiendo una reducción más severa en la ingesta de proteínas nutricionalmente segura⁷. Además, el contenido de calcio de las preparaciones de cetanoálogos y su capacidad de unión de fosfato permiten una corrección aún mejor de las anomalías del metabolismo mineral.⁸ Aunque los efectos metabólicos favorables de la KD se demostraron en muchos estudios observacionales,⁷⁻¹¹ los pocos estudios controlados que investigaron su influencia sobre la progresión de la CKD utilizando criterios de valoración duros fueron insuficientes y dieron resultados variables.¹²⁻¹⁸ Sin embargo, el cociente de riesgo estaba a favor de VLPD cuando los estudios se agruparon en una revisión sistemática reciente (0.63; Intervalo de confianza del 95% [IC del 95%], 0.48 a 0.83).¹⁹ El estudio más grande que aborda la KD, el Estudio 2 de Modificación de la dieta en la Enfermedad Renal (MDRD) proporcionó resultados contradictorios: la dieta restringida en proteínas sólo redujo marginalmente la disminución de la GFR; la ventaja fue pequeña y aparentemente causada por la restricción de proteínas, no por la suplementación con cetanoálogos. Hasta ahora no se ha publicado información sobre el resultado del criterio de valoración duro.²⁰ Además, el seguimiento a largo plazo de este estudio no sólo no apoyó el retraso de la progresión de la CKD con la LPD, sino que incluso sugirió un aumento en el riesgo de muerte²¹. Es notable que la adherencia de los pacientes a la LPD también fue un problema²¹.

Debido a que la eficacia de los regímenes restringidos en proteínas parecía incierta,²⁰ su viabilidad fue cuestionada repetidamente porque la adherencia y cumplimiento de los

pacientes a la dieta fueron reportados como deficientes y el riesgo de desnutrición se invocó con frecuencia,²²⁻²⁵ el uso de KD y VLPD no se extendió.

No obstante, resurgió el interés por el manejo dietético, debido a que la alta prevalencia de la CKD reveló un efecto importante sobre no sólo la morbilidad, mortalidad, actividades sociales y calidad de vida de los pacientes, sino también sobre el presupuesto de salud. Estudios recientes se centraron en las ventajas de la LPD en determinados grupos de pacientes con CKD (pacientes de edad avanzada, en los que la VLPD suplementada con cetanoálogo parece una mejor alternativa a la diálisis)²⁶, la selección de pacientes con el objetivo de incrementar el cumplimiento¹⁷ o la modificación de las dietas para hacerlas más aceptables²⁷. Además, los enfoques dietéticos para detener la hipertensión ahora son ampliamente aceptados en cardiología^{28,29} y la dieta es el primer paso recomendado en la corrección de la acidosis y la hiperpotasemia asociadas a la CKD.⁵

En consecuencia, nuestro objetivo fue evaluar la efectividad y seguridad de una VLPD vegetariana suplementada con cetanoálogos de aminoácidos esenciales para reducir la progresión de la CKD.

RESULTADOS

Se evaluó la elegibilidad de los 1413 pacientes consecutivos con CKD admitidos en una gran clínica de nefrología durante un período de inscripción de 36 meses (marzo de 2006 a abril de 2009). Se excluyó a 1206 pacientes porque

Tabla 1. Parámetros metabólicos, función renal, presión arterial y necesidades de tratamiento antihipertensivo en los brazos del estudio

Parámetro y Momento del Estudio	KD (n=104)	LPD (n=103)	Valor P ^c
Función renal			
eGFR (ml/min)			
Valores basales	18 (15.5 a 20.1)	17.9 (14.3 a 19.3)	0.68
Final del estudio	15.1 (13.2 a 17.4)	10.8 (9.0 a 12.2)	<0.01
Proteinuria (g/d)a			
Valores basales	0.88 (0.79 a 0.96)	0.88 (0.82 a 0.96)	0.73
Final del estudio	0.78 (0.67 a 0.85)	0.67 (0.57 a 0.81)	0.06
Presión arterial^b			
PA arterial media (mmHg)			
Valores basales	86 (78 a 96)	93 (86 a 96)	0.06
Final del estudio	90 (86 a 92)	87 (83 a 93)	0.42
Pacientes con control óptimo de la PA^c (%)			
Valores basales	91	89	0.67
Final del estudio	85	84	0.95
Pacientes que reciben fármacos antihipertensivos (%)			
Valores basales	86	89	0.55
Final del estudio	88	93	0.24
Pacientes que reciben IECAs y/o ARBs (%)			
Valores basales	71	71	0.96
Final del estudio	71	70	0.84
Productos de desecho de nitrógeno			
Urea sérica (mg/dl)^d			
Valores basales	187 (164 a 225)	213 (183 a 248)	0.73
Final del estudio	122 (114 a 127)	226 (191 a 252)	<0.01
Ácido úrico sérico (mg/dl)^e			
Valores basales	6.5 (6.5 a 6.6)	6.3 (6.2 a 6.3)	0.06
Final del estudio	6.0 (5.8 a 6.1)	6.3 (6.1 a 6.4)	0.01
Balance ácido-base			
Bicarbonato sérico (mEq/L)			
Valores basales	16.7 (15.8 a 17.6)	16.8 (15.9 a 17.8)	0.98
Final del estudio	22.9 (21.7 a 24.1)	16.2 (15.4 a 16.9)	<0.01
Suplementación con bicarbonato de sodio			
Pacientes tratados (%)			
Valores basales	36	40	0.53
Final del estudio	29	51	<0.01
Dosis prescrita (g/d)			
Valores basales	2.0 (2.0 a 2.4)	2 (1.6 a 2.4)	0.63
Final del estudio	2.2 (2.0 a 2.6)	3.2 (2.4 a 3.6)	0.03
Metabolismo calcio-fósforo			
Calcio sérico (mg/dl)			
Valores basales	3.8 (3.7 a 3.9)	3.8 (3.7 a 4.0)	0.61
Final del estudio	4.4 (4.3 a 4.5)	3.9 (3.7 a 3.9)	<0.01
Fosfatos séricos (mg/dl)			
Valores basales	5.9 (5.3 a 6.2)	5.8 (5.2 a 6.1)	0.68
Final del estudio	4.4 (4.3 a 4.5)	6.2 (5.8 a 6.5)	<0.01
Suplementación de calcio			
Pacientes tratados (%)			
Valores basales	46	40	0.35
Final del estudio	49	51	0.72
Dosis prescrita (g/d)			
Valores basales	6.1 (5.7 a 6.5)	6.0 (5.6 a 6.5)	0.91
Final del estudio	6.3 (6.0 a 6.6)	6.9 (6.6 a 7.3)	<0.01

o no cumplieron con los criterios de elegibilidad (principalmente el cumplimiento de la dieta) o se negaron a participar. Cabe señalar que sólo el 42% de los pacientes que cumplieron con todos los demás criterios de selección aceptaron seguir potencialmente una dieta vegetariana. Finalmente, solo 207 (14% de los pacientes evaluados) cumplieron con todos los criterios de elegibilidad y pudieron ser aleatorizados (Figura 1).

No hubo diferencias significativas entre los grupos KD y LPD en edad (mediana de edad, 55.2 y 53.6 años, respectivamente), sexo (63% y 59% hombres, respectivamente) o enfermedad renal primaria (nefropatías glomerulares, 59% y 57%, respectivamente; tubulointersticiales, 27% y 27%, respectivamente) al inicio del estudio. El control de la eGFR, la proteinuria y la presión arterial, así como los parámetros del estado nutricional, también fueron similares en ambos brazos (Tablas 1 y 2).

Eficacia: progresión de la CKD

En los análisis por intención de tratar (ITT), 55 pacientes (28% de la cohorte) alcanzaron el criterio de valoración primario de eficacia compuesta (es decir, el inicio de la RRT o una reducción de >50% en la GFR inicial). Un porcentaje significativamente menor de pacientes en el grupo KD alcanzaron el criterio de valoración primario: 13% frente a 42% en el grupo LPD (P<0.001); la diferencia entre los brazos fue > 10%. Por tanto, se cumplieron los criterios primarios de eficacia predefinidos.

En el análisis Kaplan-Meier, la probabilidad acumulativa para alcanzar el criterio de valoración durante 1 año también fue menor en el grupo de KD (12% frente a 39%).

La probabilidad de alcanzar el criterio de valoración fue todavía menor en el grupo de KD cuando se ajustó para los otros predictores significativos del resultado (eGFR, índice de masa corporal, proteína C-reactiva [CRP], y la terapia con inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina [IECA] / bloqueador del receptor de angiotensina [ARB]) en un modelo de riesgos proporcionales de Cox: relación de riesgo ajustada, 0.10; IC del 95%, 0.05 a 0.20 (Figura 2, Tabla 3). El número ajustado de pacientes necesarios que tratar por 1 año para evitar que un paciente alcance el criterio de valoración primario compuesto fue 4.4 (IC del 95%), 4.2 a 5.1). Además, el inicio de la RRT se requirió en una menor proporción en el grupo de KD (11% frente a 30%; P<0.001). El número de pacientes necesarios para tratar por 1 año para evitar

Tabla 1. Continúa

Parámetro y Momento del Estudio	KD (n=104)	LPD (n=103)	Valor P ^c
Terapia de Vitamina D (% de pacientes)			
Valores basales	22	30	0.19
Final del estudio	22	54	<0.01

Los valores en la aleatorización se compararon con los del final del estudio (*es decir*, alcance del EPP o fin del período de seguimiento). Los datos se muestran como mediana e IC del 95%. Para convertir eGFR en mililitros por minuto a mililitros por segundo, multiplique por 0.01667. Para convertir la urea sérica en miligramos por decilitro a milimoles por litro, multiplique por 0.357. Para convertir la urea sérica en miligramos por decilitro en BUN en miligramos por decilitro, divida por 2.14. Para convertir la creatinina sérica en miligramos por decilitro en $\mu\text{mol/L}$ por litro, multiplique por 88.4. Para convertir el bicarbonato sérico en equivalentes por litro a milimoles por litro, multiplique por 1. Para convertir el calcio sérico en miligramos por decilitro a milimoles por litro, multiplique por 0.2495. Para convertir los fosfatos séricos en miligramos por decilitro a milimoles por litro, multiplique por 0.3229. Para convertir la albúmina sérica en gramos por decilitro a gramos por litro, multiplique por 10.

^aVéase también la figura complementaria 1.

^bVéase también la figura complementaria 2.

^cPA arterial, 130/75 mmHg.

^dConsulte también la figura complementaria 3.

^eConsulte también la Figura complementaria 4.

Tabla 2. Parámetros de seguridad y cumplimiento en los brazos del estudio

Parámetro y momento del estudio	KD (n=104)	LPD (n=103)	Valor P ^b
SGA A, %			
Valores basales	86	90	0.29
Final del estudio	83	82	0.83
IMC (kg/m ²)			
Valores basales	23.6 (23.1 a 24.2)	23.2 (22.7 a 23.7)	0.20
Final del estudio	23.3 (22.9 a 23.7)	23.1 (22.6 a 23.5)	0.45
TSF (cm)			
Valores basales	20.0 (19.6 a 20.4)	19.9 (19.8 a 20.3)	0.82
Final del estudio	19.8 (19.3 a 20.1)	19.7 (19.5 a 20.1)	0.94
MAMC (cm)			
Valores basales	23.4 (23.1 a 23.6)	23.2 (22.9 a 23.4)	0.46
Final del estudio	23.1 (22.8 a 23.5)	22.8 (22.7 a 23.2)	0.26
CRP (mg/L) ^a			
Valores basales	4.6 (4.1 a 5.1)	4.4 (3.9 a 4.8)	0.45
Final del estudio	4.8 (4.3 a 5.4)	6.4 (5.7 a 7.0)	<0.01
Albúmina sérica (g/dl) ^b			
Valores basales	4.1 (4.1 a 4.2)	4.1 (4.1 a 4.2)	0.51
Final del estudio	4.1 (4.0 a 4.1)	4.1 (4.1 a 4.2)	0.65
Colesterol sérico total (mg/dl)			
Valores basales	225.5 (218.0 a 232.0)	217.0 (214.0 a 222.0)	0.06
Final del estudio	198.4 (190.8 a 206.0)	197.7 (192.0 a 203.4)	0.87
Potasio sérico (mEq/L) ^c			
Valores basales	4.7 (4.4 a 5.0)	4.2 (4.1 a 4.4)	0.001
Final del estudio	4.9 (4.7 a 5.0)	4.6 (4.5 a 4.7)	0.12
Ingesta de proteínas (g/kg por día)			
Valores basales	0.61 (0.58 a 0.62)	0.60 (0.58 a 0.61)	0.84
Final del estudio	0.29 (0.29 a 0.31)	0.58 (0.57 a 0.59)	<0.01
Ingesta de energía (kcal/kg por día)			
Valores basales	31.0 (30.2 a 31.6)	30.5 (30.0 a 31.0)	0.26
Final del estudio	30.5 (29.5 a 31.5)	30.2 (29.8 a 30.8)	0.99

Los valores en la aleatorización se compararon con los del final del estudio (*es decir*, alcance del EPP o fin del período de seguimiento). Los datos se muestran como mediana e IC del 95%. IMC: índice de masa corporal; TSF, pliegues cutáneos triplicales; MAMC, circunferencia muscular media del brazo.

^aConsulte también la Figura complementaria 5.

^bVer también la Figura complementaria 6.

^cVer también la Figura complementaria 7.

El inicio de la diálisis en un paciente fue 22.4 (IC del 95%, 21.5 a 25.1).

Siete pacientes interrumpieron las dietas: tres en el grupo de intervención y cuatro en el grupo de control. Los análisis por protocolo (PP) se realizaron en 101 y 99 pacientes en los grupos KD y LPD, respectivamente.

Los números ajustados necesarios para tratar (NNT) para evitar alcanzar el criterio de valoración principal compuesto y el inicio de la diálisis en el grupo de PP por un paciente fueron 4.0 (IC del 95%, 3.9 a 4.4) y 23.7 (IC del 95%, 22.8 a 26.2), respectivamente. Por lo tanto, se observaron resultados comparables en los análisis ITT y PP.

Se realizaron análisis ITT y PP adicionales utilizando varios niveles de corte de eGFR (Tabla 4).

Aunque la KD fue eficaz a partir de una eGFR <30 ml/min y al nivel sugerido por el fabricante (eGFR, 25 ml/min), su eficacia fue mayor a eGFR <20 ml/min cuando los NNTs para prevenir el criterio de valoración primario compuesto y el inicio de la diálisis fueron 2 y 3, respectivamente (Tabla 4).

La mediana de la eGFR fue similar en ambos brazos en cualquier momento del estudio, pero se observó una tendencia a niveles más altos (P = 0.08) al final del estudio solo en el grupo KD (Figura 3, Tabla 1). En los primeros 3 meses después de la aleatorización, la eGFR aumentó en el brazo de KD (cambio mediano a los 3 meses frente a valores basales, 0.2 ml/min; IC del 95%, 0.1 a 0.3 ml/min; P=0.001) y disminuyó en el brazo de LPD (-0.8 ml/min; IC del 95%, -1.1 a -0.6 ml/min; P<0.001), apoyando el efecto de la KD sobre la eGFR (Figura 4).

Teniendo en cuenta los cambios en los niveles de eGFR entre 3 meses después de la aleatorización y el final del estudio, la disminución de eGFR fue menor en KD en comparación con LPD (diferencia mediana de cambios entre grupos, 3.2 ml/min; IC del 95%, 2.6 a 3.8 ml/min) (Figura 4, Tabla 1). Por lo tanto, se observó una disminución en la eGFR 3.2 ml/min menor por año en los pacientes que siguieron a la KD.

La proteinuria fue de manera similar, 1 g/d en ambos grupos durante el estudio (Tabla 1).

No hubo diferencias entre los grupos para lograr y mantener el control de la PA, así como el porcentaje de pacientes que recibieron IECA y/o ARB durante todo el estudio (Tabla 1).

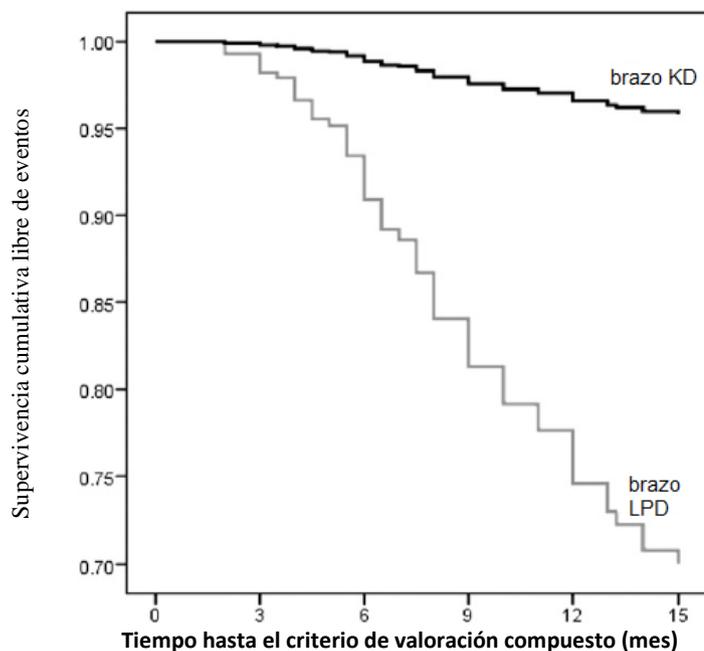


Figura 2. Tasas ajustadas de supervivencia libre de eventos de pacientes asignados a la KD o a la LPD. La probabilidad de alcanzar el criterio de valoración fue todavía más baja en el grupo de KD cuando se ajustó para los otros predictores significativos del resultado en un modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Eficacia: Corrección de las complicaciones metabólicas de la CKD

Aunque similar al inicio del estudio en ambos brazos, se observaron niveles más bajos de urea y ácido úrico en suero clínicamente significativos al final del estudio en pacientes que siguieron la KD (Tabla 1). Específicamente, la urea sérica disminuyó significativamente sólo en el grupo KD (Tabla 1).

El bicarbonato sérico fue más bajo en los valores basales en la KD pero aumentó significativamente en este brazo (Figura 5) y se volvió más alto al final del estudio en comparación con la LPD, mientras que la necesidad de suplementación con bicarbonato fue más alta en el grupo de control (51% frente a 29%; P<0.01), con dosis más altas de bicarbonato de sodio en pacientes en la LPD (Tabla 1).

De manera similar, el metabolismo calcio-fósforo mejoró solo en el grupo KD: al inicio del estudio, los pacientes en el KD tenían menos calcio pero más fosfatos, mientras que al final del estudio, el calcio sérico era más alto y el fosfato sérico era más bajo en

Tabla 3. Determinantes del criterio de valoración primario de eficacia (reducción a la mitad de la eGFR inicial o inicio de diálisis)

Determinante	B	SEM	Exp(B) (IC del 95%)	Valor P
Brazo (KD contra LPD)	-2.29	0.35	0.10 (0.05 a 0.20)	<0.001
Índice de masa corporal	-4.28	1.46	0.01 (0.00 a 0.24)	0.003
IECA/ARB (si contra no)	-0.68	0.29	0.51 (0.28 a 0.90)	0.02
CRP	1.55	0.38	4.72 (2.25 a 9.90)	<0.001
eGFR	-5.79	0.74	<0.01 (<0.01 a 0.01)	<0.001

Regresión de Cox escalonada hacia atrás: variables presentes en el último paso. En el primer paso se consideraron los predictores significativos del resultado ⁵: IECA/ARB, edad, índice de masa corporal, CRP, dieta, eGFR inicial, género, circunferencia muscular media del brazo, presión arterial media, enfermedad renal primaria, proteinuria, albúmina sérica, bicarbonato sérico, calcio sérico, fosfato sérico, y creatinina urinaria. B, coeficiente de regresión; SEM, error estándar de la media; Exp(B), razón de riesgo.

Este grupo comparado con la LPD (Tabla 1). Además, comparado con los valores basales, el calcio aumentó y los fosfatos séricos disminuyeron en el grupo de KD, mientras que se observaron variaciones contrarias en el grupo de control (Figura 6). Además, aunque la necesidad de suplementación con calcio fue similar en ambos brazos, las dosis de calcio fueron más bajas en el grupo de KD, y la necesidad de suplementación de vitamina D fue más alta en los controles (54% frente a 22%; P=0.004) al final del estudio (Tabla 1).

Parámetros de Seguridad

El estado nutricional, según evaluado por la Evaluación Global Subjetiva (SGA), se conservó en ambos grupos durante el estudio.

No se han notado cambios significativos en ninguno de los parámetros nutricionales antropométricos o bioquímicos en ningún grupo al final del estudio en comparación con los valores basales, lo que sugiere que los dos regímenes restringidos en proteínas podrían conservar el estado nutricional en pacientes con CKD avanzada (Tabla 2). Además, la CRP fue menor al final del estudio en los pacientes del KD y aumentó significativamente desde el inicio hasta el final del estudio sólo en el brazo LPD (Tabla 2).

El nivel de potasio sérico fue mayor en los pacientes del KD en el momento de la aleatorización. A pesar de la baja ingesta de proteínas e incluso la dieta vegetariana, no cambió significativamente durante el estudio, y permaneció, en ambos brazos, dentro del rango normal (Tabla 2).

La suplementación con cetanoanálogos fue bien tolerada. No se notaron reacciones adversas a Ketosteril. No se registró la muerte de ningún paciente en ningún grupo durante el estudio.

Cumplimiento de la dieta

Los pacientes cuidadosamente seleccionados para su aceptación declarada y probada y cumplimiento de la dieta durante la fase de inicio gradual tuvieron, como se esperaba, un muy buen cumplimiento de los regímenes restringidos en proteína en cuanto a la ingesta de proteínas y energía. La ingesta proteica alcanzada estuvo muy cerca de la prescripción durante todo el estudio y permaneció estable al final del estudio (mediana de KD y LPD, 0.29 y 0.59 g/kg por día, respectivamente) (Figura 7, Tabla 2). La ingesta energética diaria alcanzada también estuvo cerca de las recomendaciones (31 kcal/kg por día) en ambos brazos, sin diferencias en ninguno de los momentos del estudio (Tabla 2).

Solo siete pacientes (3%) abandonaron la dieta, sin diferencia entre brazos.

DISCUSIÓN

Este estudio es el primero en respaldar la eficacia de un VLPD vegetariano suplementado con cetanoanálogos en pacientes obedientes. Cinco pacientes con eGFR<30 ml/min deben ser tratados para evitar una reducción >50% en la eGFR o el inicio de la diálisis en un paciente y 23 pacientes con eGFR <30 ml/min deben ser tratados para evitar la diálisis en un paciente sin efectos perjudiciales sobre el estado nutricional. Sin embargo, cuando se consideraron los pacientes

Tabla 4. Número ajustado necesario para tratarse de acuerdo al nivel de eGFR para evitar el criterio de valoración primario compuesto y el inicio de la diálisis en un paciente (análisis ITT y PP)

eGFR (ml/min)	ITT		PP	
	Criterio de valoración primario	Inicio de Diálisis	Criterio de valoración primario	Inicio de Diálisis
<30	4.4 (4.2 a 5.1)	22.4 (21.5 a 25.1)	4.0 (3.9 a 4.4)	23.7 (22.8 a 26.2)
<25	2.7 (2.5 a 3.1)	8.0 (7.6 a 9.2)	2.5 (2.3 a 2.9)	6.3 (6.0 a 7.0)
<20	1.9 (1.7 a 2.2)	2.7 (2.6 a 3.1)	1.8 (1.6 a 2.1)	2.6 (2.4 a 2.9)
<15	1.3 (1.1 a 1.6)	1.3 (1.2 a 1.7)	1.2 (1.1 a 1.5)	1.2 (1.1 a 1.5)

Los datos se presentan como números de pacientes necesarios para tratar y el IC del 95%. ITT, análisis por intención de tratar; PP, análisis de acuerdo al protocolo

con eGFR, 20 ml/min, los NNT son dos para el criterio de valoración compuesto y tres para el inicio de la diálisis. Los efectos favorables de la KD parecen estar mediados más por la corrección de las complicaciones metabólicas de la CKD avanzada, notablemente la mejora del balance de nitrógeno, las alteraciones del metabolismo mineral, la acidosis metabólica y la inflamación, que por la reducción del descenso de la GFR. A pesar de la escasa aceptación de las LPD, se podría obtener un cumplimiento excelente mediante un seguimiento y un asesoramiento nutricional intensivos.

Aunque varios informes apoyan la mejora de las complicaciones metabólicas de la insuficiencia renal al restringir la ingesta de proteínas, los efectos de las LPD sobre los criterios de valoración duros siguen siendo controvertidos.

Por ejemplo, en una revisión reciente de Cochrane¹⁹, cero de tres estudios controlados^{13,15,16} que comparaban los efectos de una baja proteína (0.6/kg por día) con los de una restricción proteica más liberal (0.8-1.3 g/kg por día) publicados hasta ahora y sus datos agrupados influyeron significativamente sobre el resultado (relación de riesgo, 0.76; IC del 95%, 0.54 a 1.05; $P = 0.10$), lo que podría sugerir que la restricción de proteínas debería ser <0.6 g/kg por día para mejorar eficazmente la progresión de la CKD.

Además, se han publicado datos sobre siete estudios prospectivos aleatorizados que comparan los efectos de las VLPD (0.3-0.4 g/kg por día) en tres de ellos complementados con cetanoálogos^{3,15,16} con los de LPDs (0.6-0.8 g/kg por día)^{12,14,17,18}. En estos estudios, no se pudo probar un efecto positivo claro de la ingesta baja de proteínas sobre el resultado. Sin embargo, cuando se agruparon, el riesgo relativo fue significativamente menor en pacientes con VLPD (riesgo relativo, 0.63; IC del 95%, 0.47 a 0.86; NNT = 8), lo que sugiere que la ingesta de proteínas debería reducirse por debajo de 0.6 g de proteína para obtener un efecto beneficioso. En particular, el análisis de los datos agrupados reveló una tendencia hacia mejores resultados en pacientes con VLPDs (riesgo relativo, 0.69; IC del 95%, 0.46 a 1.03; $P=0.07$)¹⁹ en estudios que investigaban las VLPD sin suplementación con cetanoálogos, mientras que se observó un riesgo relativo significativamente más bajo en el brazo de KD (relación de riesgos, 0.57; IC del 95%, 0.38 a 0.85; NNT = 4) solo para los estudios sobre VLPD suplementados con cetanoálogos. Por lo tanto, la suplementación de una VLPD con cetanoálogos parece tener algunas ventajas en sí misma.

En nuestros datos, el riesgo de alcanzar el punto final compuesto (reducir a la mitad la eGFR inicial o el inicio de la diálisis) fue significativamente

menor en pacientes con una VLPD suplementada con cetanoálogos que en aquellos con una LPD convencional, con un NNT ajustado de cinco en los análisis ITT y cuatro en los análisis PP, similar al análisis de estudios sobre la KD antes mencionado^{13,15,16}. Sin embargo, la KD permitió evitar el inicio de la diálisis en una menor proporción de pacientes (NNT = 23). No obstante, al examinar los resultados de los pacientes de acuerdo con la eGFR al inicio (<30, <25 [según lo sugerido por el fabricante] o <20 ml/min), los NNT ajustados a 1 año para evitar la diálisis en un paciente eran 23, 8 y 3, respectivamente.

En consecuencia, si se prescribe para evitar el inicio de la diálisis, la VLPD vegetariana suplementada con cetanoálogos parece ser más beneficiosa en pacientes con CKD más avanzada.

Sin embargo, los efectos de la suplementación con cetanoálogos son difíciles de distinguir de los de una menor ingesta de proteínas, que se destacó en los análisis post hoc de MDRD²³; la asociación de los cetanoálogos con un VLPD parece más eficiente que el LPD solo, probablemente porque permite una disminución adicional en la ingesta de proteínas <0.6 g/kg por día, lo que podría afectar el resultado. Además, en nuestro estudio, la calidad de las proteínas fue diferente entre los grupos (es decir, solo verduras en KD frente a una LPD mixta convencional en los controles); por lo tanto, el mejor control metabólico de la KD podría atribuirse al contenido vegetariano de la dieta en sí más que a la restricción proteica más severa o a la suplementación con cetanoálogos.

La GFR fue similar en ambos brazos en todos los momentos del estudio, con una tendencia hacia valores más bajos al final del estudio en el grupo LPD. Sin embargo, la eGFR aumentó desde los valores basales hasta los 3 meses en el grupo de KD pero disminuyó en el grupo de control; la disminución desde los 3 meses hasta el final del estudio fue menor en el grupo de KD, con una diferencia entre los brazos de 3 ml/min por año. Por lo tanto, la KD podría funcionar mejor que los IECA, porque el efecto estimado de una disminución de 10 mmHg en la PA por parte de los IECA es una reducción de la eGFR de 1.5 ml/min³⁰. Sin embargo, utilizamos la eGFR y no la GFR medida, que podría estar sesgada, porque la reducción severa en la ingesta de proteínas podría inducir cambios en la hemodinámica glomerular³¹ y disminuir la ingesta de creatina³¹ y la producción de creatinina endógena por una posible disminución de la masa muscular⁹.

Sin embargo, las LPD podrían mejorar el control de la presión arterial y la proteinuria, los principales determinantes de la progresión de la CKD¹⁻⁵. Por ejemplo, Bellizzi *et al.*¹ encontraron un efecto antihipertensivo de las VLPD suplementadas, posiblemente atribuidas a la reducción de la ingesta de sal, al tipo de la suplementación con proteínas dietéticas y cetanoálogos, pero independiente de la ingesta proteica real¹. De manera similar, se sugirió una reducción de la proteinuria bajo la KD, principalmente en pacientes con síndrome nefrótico^{3,10,32,33}. En nuestros pacientes tratados en ambos grupos con IECAs/ARBs en porcentajes similares (>70%), se observó un control óptimo de la presión arterial en >85% de todos los momentos del estudio y no encontramos cambios significativos en la excreción urinaria de proteínas en ningún grupo. Debido a que el control deficiente de la presión arterial y la proteinuria >1 g/d fueron criterios de exclusión,

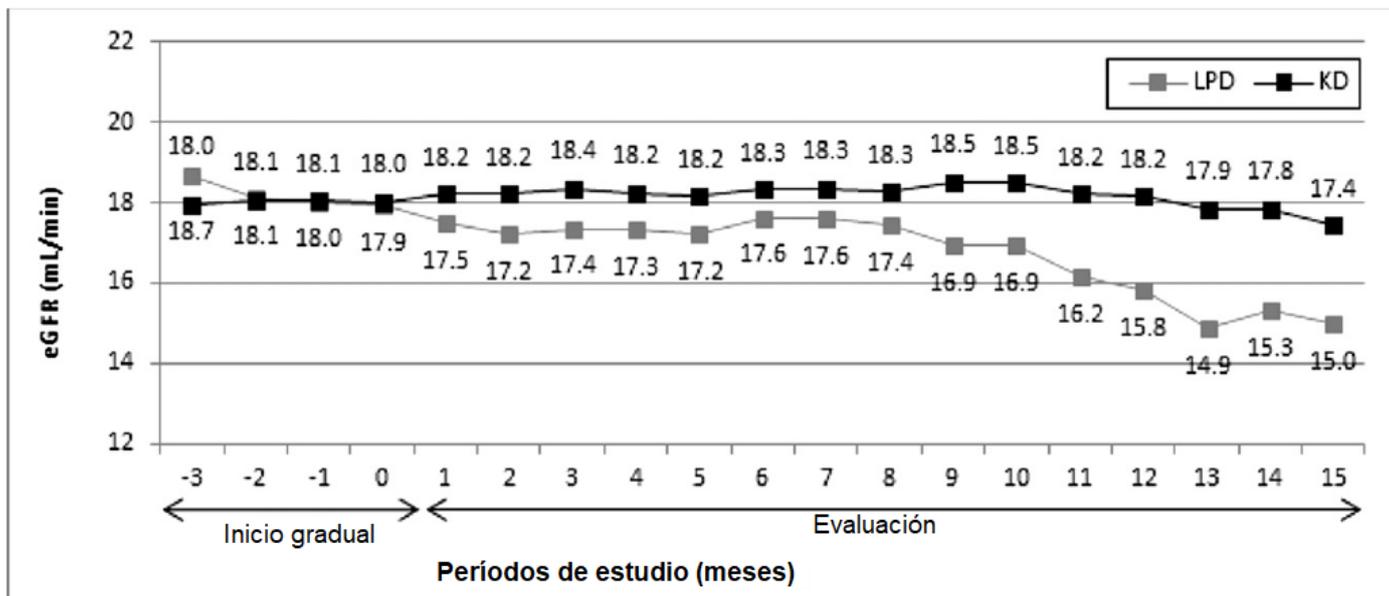


Figura 3. eGFR mediana durante todo el estudio. No hubo diferencias significativas en eGFR entre los grupos de LPD y KD en ningún momento.

la ingesta de proteínas fue baja en ambos brazos y la monitorización fue intensiva; los efectos de la dieta sobre la presión arterial y la proteinuria podrían haberse mitigado. Sin embargo, la ausencia de tratamiento con IECA/ARB fue un predictor independiente de un resultado desfavorable, lo que respalda un efecto renoprotector aditivo de la KD frente a los IECA/ARB como

lo sugiere Gansevoort y cols.² Así, la intervención dietética parece ser un complemento eficaz de la terapia con IECA. Las complicaciones metabólicas de la CKD claramente mejoraron mediante la KD, en consonancia con informes más antiguos y más recientes,^{7-11,34} incluso si los pacientes en el brazo de control estaban recibiendo una LPD.

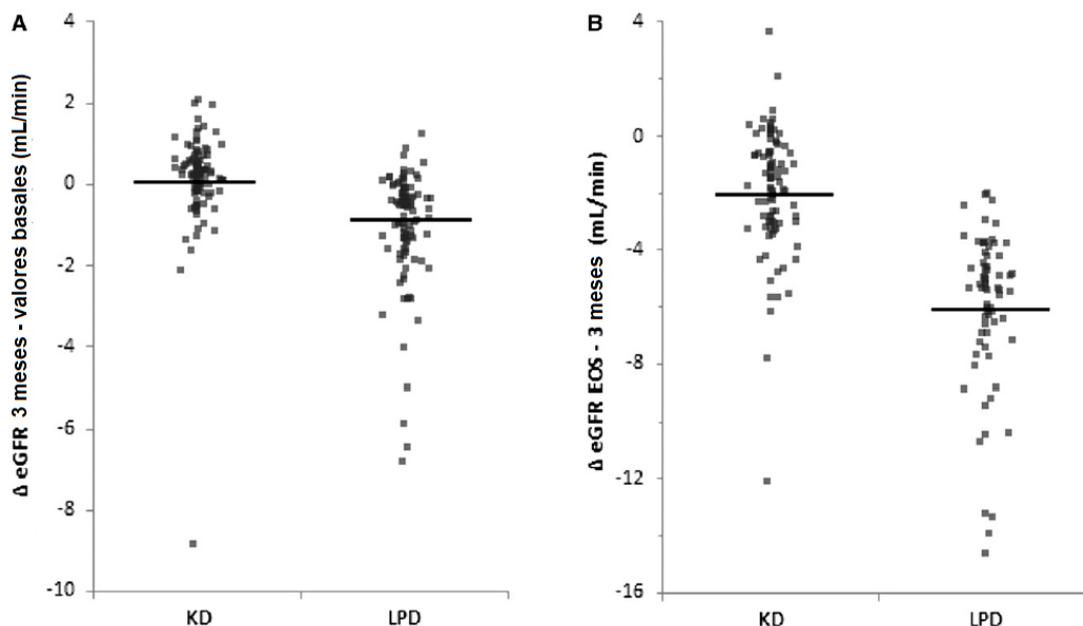


Figura 4. Cambios medianos en el eGFR (IC del 95%) entre los momentos del estudio (Δ implica una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos). EOS, final del estudio. (A) en los primeros tres meses después de la aleatorización, eGFR aumentó significativamente en el brazo de KD y disminuyó en la LPD. (B) La disminución en la eGFR fue menor en la KD al considerar el intervalo entre 3 meses después de la aleatorización y el final del estudio.

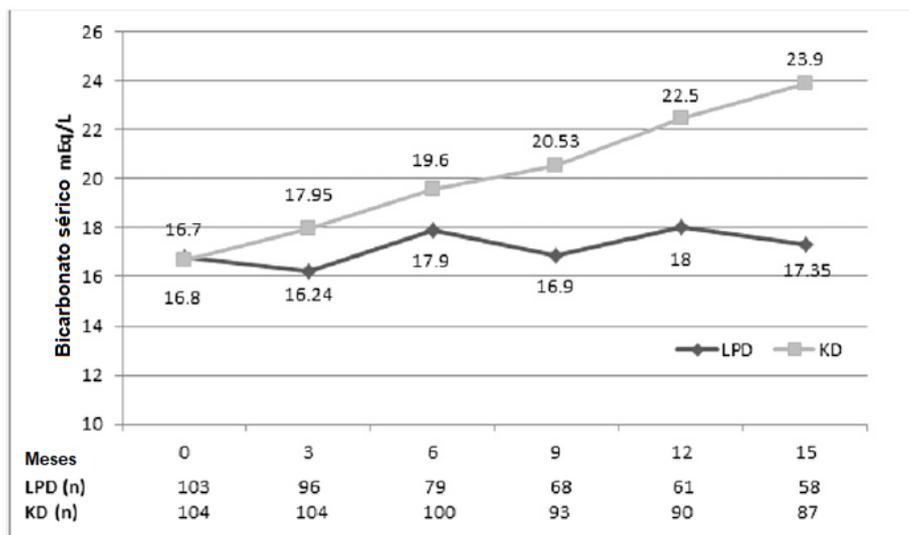


Figura 5. Bicarbonato sérico (miliequivalentes por litro) durante el estudio. El bicarbonato sérico fue menor en los valores basales en KD, pero aumentó significativamente en este brazo.

Como se esperaba, la urea sérica y el ácido úrico fueron más bajos al final del estudio en los pacientes con la KD. Se corrigió la acidosis, mientras que la necesidad de suplementación con bicarbonato fue menor en el brazo de KD. Se obtuvo una mejora impresionante en los parámetros del metabolismo mineral (calcio más alto y fosfatos séricos más bajos y reducción de los suplementos de calcio y la proporción de pacientes tratados con vitamina D) en este brazo al final del estudio. Además, la KD mejoró la inflamación. Estos efectos podrían estar relacionados no solo con la reducción en la ingesta de proteínas y la suplementación con cetanoálogos, que es una fuente de calcio y uniones eficaces de fosfato,³⁵ sino también con las fuentes vegetales de las proteínas. Las proteínas de origen vegetal producen bases en lugar de ácidos, lo que sucede con las proteínas de origen animal. Las proteínas vegetales generan menos ácidos en comparación con las animales, contribuyendo a un mejor control ácido-base con el KD. Con las proteínas vegetales, también hay un menor contenido de fosfato, menor producción de *p*-cresil sulfato, menor estrés oxidativo,²² y un menor contenido de fósforo, lo que permite un mejor control de los trastornos ácido-base y calcio-fósforo, crucial no solo para el metabolismo mineral, sino también proteinuria y progresión de la CKD^{33,36}. Hubo un ligero aumento del potasio sérico dentro del rango normal.

Los datos recientes apoyan el papel de la dieta vegetariana en la corrección de la acidosis metabólica y la preservación de la eGFR.³⁷ De manera similar, un alto porcentaje de vegetales en la dieta parece eficiente y seguro para mejorar el metabolismo calcio-fósforo a través de una reducción en la excreción de fósforo en la orina.³⁸

Nuestros datos podrían respaldar una VLPD vegetariana suplementada con cetanoálogos como una posible intervención terapéutica en los trastornos del metabolismo mineral de la CKD, y es claramente superior a una restricción moderada en la ingesta de proteínas.

El aplazamiento de la diálisis observado en nuestros pacientes con la KD podría explicarse por una reducción en la disminución de la eGFR, una mejoría de los síntomas urémicos, o ambos como inicialmente propuesto por Walser y Hill³⁹. De acuerdo a nuestros datos, la diferencia en la tasa de disminución de la función renal entre los brazos fue importante;

sin embargo, el papel de una disminución más lenta de la GFR es incierto, pero la corrección de las alteraciones metabólicas fue obvia, favoreciendo el alivio de los síntomas urémicos por la KD pero no por la LPD convencional como causa de diferimiento de diálisis^{4,6}. Han surgido preocupaciones sobre la seguridad nutricional de la KD, más recientemente impulsadas por el seguimiento a largo plazo de los resultados del estudio MDRD.²¹ De modo similar que en la mayoría de los grupos,^{6,10,26,27} no encontramos ninguna alteración significativa en ninguno de los parámetros nutricionales de cualquier grupo, a pesar del muy bajo contenido proteico de la KD, por lo que se conserva el aporte energético recomendado. La suplementación con cetanoálogos y una ingesta adecuada de energía lograda por pacientes motivados sometidos a un estrecho asesoramiento dietético y monitoreo nutricional parecen ser pistas.

Debido a que las LPD imponen, para la mayoría de los pacientes, cambios serios en el comportamiento personal y los hábitos familiares, la aceptación y el cumplimiento de las dietas restringidas en proteínas se reportaron como deficientes en la mayoría de los ensayos clínicos^{18,21,23}. Menos de la mitad de nuestros pacientes que cumplían con los criterios de selección aceptaron seguir potencialmente una dieta vegetariana, y solo el 14% demostró cumplirla durante la fase de inicio gradual y pudo, por lo tanto, ser aleatorizado, una proporción que es más alta que la reportada recientemente por Piccoli et al.²⁷ (1.5%). El cumplimiento de las LPD también podría ser un problema. Solo el 3% de nuestros pacientes, distribuidos por igual en los brazos del estudio, interrumpieron la dieta, pero los que continuaron el estudio mostraron un excelente cumplimiento tanto de la ingesta de proteínas como de la energía. Esto podría ser un efecto de centro, porque en otros informes, el 16% de los pacientes eligieron suspender la dieta KD²⁷, y el cumplimiento de una dieta aún menos restringida en proteínas (0.55 g/kg por día) fue solo del 27% y se relacionó inversamente con la gravedad de la restricción proteica.¹⁷ No obstante, nuestra experiencia sugiere que la selección adecuada de pacientes, el asesoramiento intensivo y la monitorización estrecha podrían mejorar el cumplimiento. Sin embargo, debido a que la capacitación de los pacientes requiere mucho tiempo, para aumentar la eficacia son necesarios estudios que aborden la identificación de los pacientes con los perfiles de aceptación más adecuados. Otra posibilidad para aumentar el cumplimiento es la liberalización de la dieta, sugerida por Piccoli et al.²⁷

En un estudio observacional publicado muy recientemente centrado en la factibilidad y eficacia de las dietas restringidas en proteínas, el mismo grupo de Piccoli et al.²⁷ utilizó un enfoque de opción múltiple para las LPD (0.6 g de proteína/kg por día, ya sea vegano suplementado con cetanoálogos o sobre la base de un alimento apoteico comercial) y reveló una alta aceptación (95%) y cumplimiento (90%), mientras que ambas LPD condujeron a resultados similares en términos del criterio de valoración compuesto (muerte o diálisis), lo que sugiere al menos una equivalencia de supervivencia con la diálisis a menor costo⁴¹.

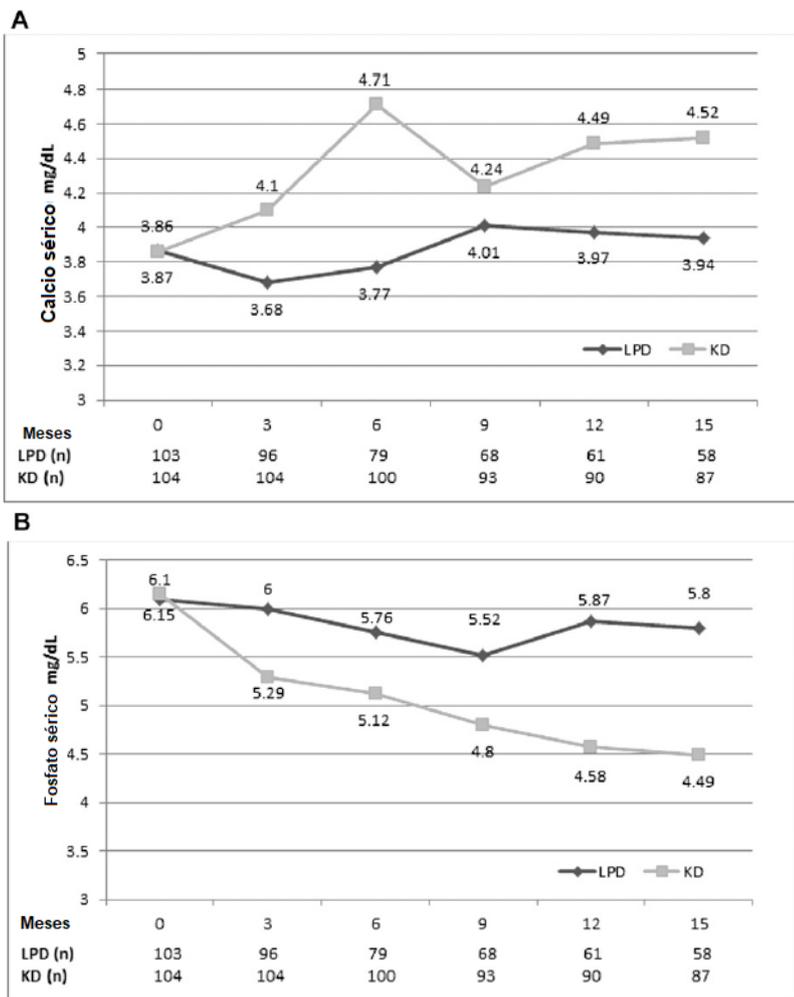


Figura 6. (A) Calcio sérico (miligramos por decilitro) y (B) fosfatos séricos (miligramos por decilitro) durante el estudio. El calcio sérico aumentó y los fosfatos séricos disminuyeron sólo en el brazo de KD; se observaron variaciones opuestas en el grupo de LPD.

Finalmente, probablemente, como en otros campos de la medicina, el enfoque dietético es "una historia de creyentes y no creyentes".^{42,43} Existen varias limitaciones de nuestro estudio. Solo reclutamos sujetos blancos, no diabéticos, relativamente jóvenes, con buen estado nutricional, sin proteinuria grave, con presión arterial bien controlada y cumplimiento dietético probado. Además, el comparador fue una dieta con 0.6 g de proteína/kg por día, lo cual es inusual en muchas partes del mundo. Por tanto, podría cuestionarse la amplia aplicabilidad de los resultados. Sin embargo, estas restricciones eran necesarias para ajustarse a las pautas de práctica actual y permitir una evaluación precisa de la eficiencia de los cetanoálogos. Aunque el estudio tuvo el poder suficiente para el criterio de valoración principal compuesto y se cumplieron los criterios de eficacia predefinidos, el tamaño de la muestra del estudio sigue siendo relativamente pequeño pero, sin embargo, uno de los más grandes registrados hasta ahora.

MÉTODOS CONCISOS

Diseño del estudio

Este es un ensayo prospectivo, unicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado con una duración total de 18 meses. Todos los pacientes elegibles que dieron su consentimiento informado fueron evaluados. Aquellos que cumplieron con los criterios de selección fueron reclutados y participaron en una fase de inicio gradual de 3 meses durante la cual se prescribió una LPD convencional. Al final de la fase de inicio gradual, los sujetos que aún cumplían los criterios de selección fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir la KD o continuar con la LPD convencional durante 15 meses (fase de intervención). Todos los parámetros se evaluaron en los valores basales, durante la fase de intervención y al final del estudio (Figura 1). Para evitar el efecto de la reducción de la ingesta de proteínas sobre la GFR y la creatinina sérica,³¹

Utilizamos eGFR y no la GFR medida, que podría estar sesgada por la alteración inducida por la dieta en el metabolismo de la creatinina. Sin embargo, el criterio de valoración primario fue compuesto y menos dependiente de la exactitud de la medición de la GFR, y los análisis relacionados con la GFR se realizaron en un período en el que se suponía que la creatinina estaba equilibrada. El entorno unicéntrico podría ser una limitación, pero también una de las fortalezas del estudio considerando la experiencia en el monitoreo y asesoramiento nutricional, así como la posibilidad de difundirlo. Este estudio tiene algunos puntos fuertes: el diseño controlado y aleatorizado; el tamaño de muestra debidamente potenciado; y el criterio de valoración duro para evaluar la progresión de la CKD. Además, el estricto control de la ingesta de proteínas en dos niveles distintos permitió una evaluación clara de la eficacia y seguridad de la suplementación con cetanoálogos junto con una VLPD para retrasar la progresión de la CKD. Nuestros resultados llaman la atención sobre el papel de la intervención nutricional, en particular de la dieta severa restringida en proteínas suplementada con cetanoálogos como un vínculo efectivo, seguro y factible en la atención de prediálisis de determinados grupos de pacientes con CKD. La KD podría utilizarse no solo como manejo paliativo en pacientes de edad avanzada con CKD como lo sugieren Brunori et al.²⁶ sino también, en pacientes con CKD avanzada con buen estado nutricional en espera de maduración del angioacceso o que tengan planificado un trasplante preventivo. La VLPD vegetariana suplementada con cetanoálogos parece nutricionalmente segura y podría retrasar el inicio de la diálisis en pacientes con eGFR <20 ml/min al mejorar las alteraciones metabólicas asociadas con la CKD.

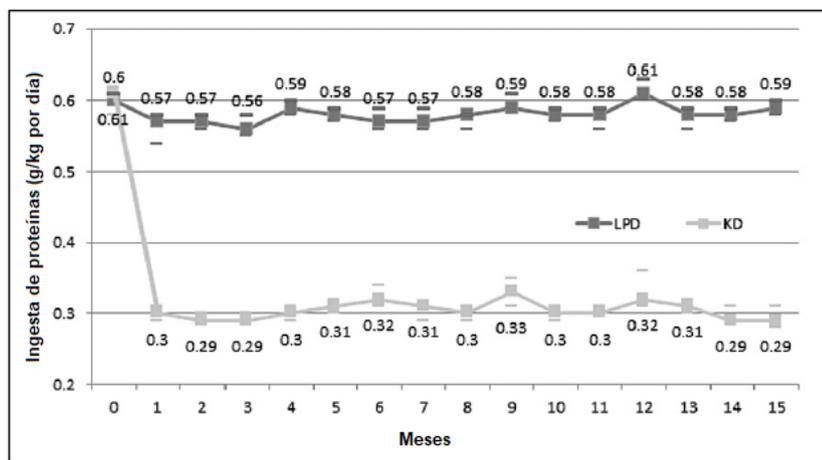


Figura 7. Ingesta de proteínas (mediana e IC del 95%) durante el estudio. La ingesta proteica alcanzada estuvo muy cerca de la prescripción y se mantuvo estable durante todo el estudio.

que sesgaría la eGFR, los análisis correspondientes a la eGFR se realizaron desde 3 meses después de la aleatorización hasta el final del estudio.

Los resultados de la fase piloto del estudio después del primer año de reclutamiento ya se han publicado.³⁴

El estudio se llevó a cabo con las disposiciones de la Declaración de Helsinki y Tokio según enmendada en Venecia (1983). El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital local y registrado en los Estudios Clínicos Nacionales (NCT02031224).

Sujetos

Se reclutaron pacientes adultos con CKD de etapa 4+ (eGFR calculada utilizando la ecuación de cuatro variables de MDRD ⁴⁴ de <30 ml/min por año). Tenían una función renal estable durante al menos 12 semanas antes de la inscripción (definido como a reducción en eGFR <4 ml/min por año²⁴, proteinuria <1 g/g creatinina urinaria, buen estado nutricional indicado por una puntuación de SGA A/B y albúmina sérica ≥ 3.5 g/dl). Solo se consideraron los pacientes que declararon un cumplimiento potencialmente bueno de una LPD y acordaron seguir el programa de monitoreo. La disminución de la eGFR antes de la inclusión se evaluó utilizando al menos dos valores de creatinina sérica medidos a intervalos de 1 mes, con la última medición dentro de 1 mes antes del reclutamiento.

Antes del reclutamiento, se informó a los pacientes que sería necesario seguir una VLPD vegetariana y recibir un suplemento nutricional. Solo aquellos que aceptaron seguir una dieta de este tipo y tomar la cantidad de tabletas de acuerdo con su peso corporal seco se incluyeron en la fase de inicio gradual.

Los pacientes con PA arterial mal controlada ($\geq 145/85$ mmHg), comorbilidades relevantes (diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca, enfermedad hepática activa, enfermedades digestivas con mala absorción o inflamación/terapia antiinflamatoria), complicaciones urémicas (pericarditis o polineuropatía), o incapacidad para alimentarse (anorexia o náuseas) fueron excluidos.

Los criterios de selección se evaluaron en la selección, mensualmente durante la fase inicial y en la aleatorización. Durante la fase de inicio gradual, se recomendó LPD convencional a todos los pacientes incluidos: contenía una ingesta diaria de proteínas de 0.6 g/kg

del peso corporal seco ideal y una ingesta energética diaria total de 30 kcal/kg de peso corporal ideal seco. Apreciamos el cumplimiento de la dieta si tanto la ingesta de proteínas como la de energía alcanzadas se encontraban en el rango de $\pm 10\%$ de los valores recomendados. La adherencia al programa de seguimiento se consideró buena en los pacientes después de la fecha de visita inicial ± 7 días. Una vez que se estableció el cumplimiento y se cumplieron otros criterios de elegibilidad, los pacientes fueron aleatorizados.

En todos los pacientes inscritos, los niveles de PA y colesterol se controlaron con medicación antihipertensiva (incluyendo IECA, sartanes y diuréticos) y estatinas o fibratos de acuerdo con las Guías de mejores prácticas de Rumania: CKD.⁴⁵ La terapia de hierro y la administración de agentes estimulantes eritropoyéticos continuaron de acuerdo con las Guías de Mejores prácticas de Rumania: anemia de la enfermedad renal crónica.⁴⁶ Las anomalías en el metabolismo mineral y la acidosis metabólica se monitorearon y corrigieron

con calcio, uniones de fosfato, vitamina D y bicarbonato de sodio según las Guías de Mejores prácticas de Rumania para la CKD-Metabolismo de Minerales y Trastornos Óseos.^{45,47} Los pacientes reclutados también recibieron suplementos vitamínicos solubles en agua según fuera necesario.

Parámetros

El criterio de valoración principal compuesto se estableció como la necesidad de iniciar la RRT o una reducción del >50% en la eGFR inicial en cualquier momento durante la fase de evaluación. La decisión de iniciar la RRT fue tomada por el Comité de Ética del Hospital en base a los datos clínicos y de laboratorio. Los síntomas urémicos, edema agudo de pulmón, incapacidad para alimentarse y los trastornos acido-básicos y/o hidroelectrolíticos no controlados se consideraron para la decisión de iniciar RRT y se registraron en la última visita del estudio del paciente (ver Tabla complementaria I). Los miembros del Comité de Ética estaban conscientes la inclusión de los pacientes en el estudio clínico, pero desconocían el brazo al que se habían asignado los pacientes.

La necesidad de iniciar la RRT, la disminución de la GFR y la corrección de las complicaciones metabólicas de la CKD (p. ej., urea sérica, trastornos del calcio y fosfato y acidosis) se predefinieron como parámetros secundarios de eficacia.

Los parámetros del estado nutricional se establecieron como variables de seguridad. Se utilizó un panel de parámetros nutricionales: SGA,⁴⁸ marcadores antropométricos (índice de masa corporal, pliegue cutáneo tricipital y circunferencia muscular media del brazo) y parámetros bioquímicos (albúmina sérica, CRP sérica y colesterol total sérico).

El cumplimiento de la dieta prescrita, la aparición de cualquier evento adverso y el número de pacientes que se retiraron del estudio se utilizaron como variables de seguridad y se evaluaron mensualmente durante la fase de inicio gradual, semanalmente durante el primer mes después de la aleatorización, cada 4 semanas durante los siguientes 6 meses y cada 3 meses a partir de entonces. La ingesta de proteínas se evaluó mediante la excreción urinaria de nitrógeno ureico y la fórmula de Maroni⁴⁹; la ingesta de energía se evaluó mediante diarios de alimentación de 3 días.⁵⁰ El cumplimiento del uso de suplementos de cetanoálogos fue

evaluado en cada visita por el número de comprimidos extraídos de los blísters desde la visita anterior.

Intervención terapéutica

Los pacientes del brazo de intervención (grupo KD) recibieron una VLPD vegetariana (0.3 g de proteína/kg de peso corporal ideal por día) suplementada con cetanoálogos de aminoácidos esenciales (Ketosteril; Fresenius Kabi, Bad Homburg, Alemania; ver Tabla complementaria II) a 0.125 g/kg de peso corporal seco ideal por día según lo recomendado por el fabricante (http://www.anm.ro/_/_RCP/RCP_1028_25.09.08.pdf?anmOrder=Sorter_cod_atc & anmPage = 1347 & ID = 11966).

Los pacientes del brazo de control (grupo LPD) continuaron la LPD convencional con 0.6 g/kg por día, incluyendo proteínas de alto valor biológico.

La ingesta energética total recomendada fue de 30 kcal/kg de peso corporal seco ideal por día en ambos brazos.

Las intervenciones nutricionales y el programa de monitoreo siguieron las Guías de las Mejores Prácticas de Rumania: Nutrición e intervención nutricional en la enfermedad renal crónica.⁵⁰

Los pacientes de ambos brazos recibieron asesoramiento nutricional intensivo y monitoreo mensual durante la fase de inicio gradual, que se intensificó aún más a una vez cada dos semanas en el primer mes, mensualmente hasta los 3 meses y cada 3 meses a partir de entonces.

Programa de monitoreo

Se programaron diecinueve muestreos de sangre y orina mensuales para cada paciente. Los informes de laboratorio incluyeron compuestos nitrogenados, parámetros de metabolismo calcio-fósforo, equilibrio ácido-base, marcadores nutricionales bioquímicos, CRP sérica, hemoglobina, recuento de células sanguíneas y parámetros de seguridad bioquímica (sodio, potasio, enzimas hepáticas y bilirrubina).

Las medidas antropométricas y el SGA fueron evaluadas en el momento de la inscripción, en la aleatorización y cada 3 meses a partir de entonces por un solo examinador.

El cumplimiento de la dieta prescrita (ingesta proteica y energética) y la ingesta de suplementos se evaluaron mensualmente durante la fase de inicio gradual, semanalmente durante el primer mes después de la aleatorización, cada 4 semanas durante los 6 meses siguientes y cada 3 meses a partir de entonces.

El nivel de PA, los requisitos de fármacos para la hipertensión, acidosis, y trastornos del metabolismo mineral, y la ocurrencia de eventos adversos se registraron mensualmente.

Análisis estadístico

Los datos se han procesado con métodos descriptivos: media o mediana e IC del 95% según su distribución. Las diferencias y los IC del 95% en los valores y proporciones entre los grupos se calcularon en los momentos del estudio. Los cambios dentro de cada brazo desde el inicio hasta el final del estudio se evaluaron de manera similar. Para la comparación se utilizaron pruebas de chi-cuadrado de Pearson y de Mann-Whitney. También se utilizaron pruebas de Wilcoxon y *t* pareadas para evaluar pares de valores. Se consideró estadísticamente significativo un valor de *P* de <0.05. Se realizó un análisis de Kaplan-Meier para determinar la ocurrencia del criterio de valoración compuesto, y se utilizó la prueba de rango logarítmico para la comparación. Para evaluar las variables relacionadas con el resultado y ajustar las posibilidades de supervivencia libre de eventos, se construyeron modelos multivariados de razón de riesgo proporcional de Cox utilizando la transformación logarítmica de variables asimétricas

para normalizar la distribución. El riesgo asociado se presentó como razón de riesgo ajustada y NNTs ajustados.⁵¹

Se realizaron análisis pertenecientes al criterio de valoración primario en las poblaciones ITT y PP. Todos los demás análisis se realizaron de acuerdo al protocolo. Los pacientes que experimentaron una reducción del >50% en la eGFR inicial durante el estudio fueron censurados por alcanzar el criterio de valoración primario; sin embargo, su seguimiento continuó hasta el inicio de la diálisis.

Se requirió un tamaño de muestra de ≥ 96 pacientes por brazo para una probabilidad del 95% y una potencia del 80%, considerando una probabilidad del 25% de alcanzar el criterio de valoración primario predefinido durante el seguimiento y una diferencia entre grupos del 10% como significativa.

Se utilizaron los programas Analyze-it (Analyze-it Software, Ltd., Leeds, Reino Unido) y SPSS versión 14 (SPSS Inc., Chicago, IL).

DIVULGACIONES

No se recibió apoyo financiero para el estudio. L.G. participó en reuniones científicas (como ponente) y en las reuniones del consejo asesor internacional para Ketosteril. Se recibieron honorarios de ponentes y honorarios de consultoría de Fresenius Kabi. A.S. no tiene ningún conflicto de interés conocido. D.D. no tiene ningún conflicto de interés conocido. G.S. participó como ponente en una reunión científica nacional. Se recibió un honorario de ponente de Fresenius Kabi. G.M. no tiene ningún conflicto de interés conocido.

REFERENCIAS

1. Bellizzi V, Di Iorio BR, De Nicola L, Minutolo R, Zamboli P, Trucillo P, Catapano F, Cristofano C, Scalfi L, Conte G; ERIKA Study-group: Verylow protein diet supplemented with ketoanalogues improves blood pressure control in chronic kidney disease. *Kidney Int* 71: 245–251, 2007
2. 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* 10: 497–504, 1995
3. Chauveau P, Combe C, Rigalleau V, Vendrely B, Aparicio M: Restricted protein diet is associated with decrease in proteinuria: Consequences on the progression of renal failure. *J Ren Nutr* 17: 250–257, 2007
4. Ikizler TA: Dietary protein restriction in CKD: The debate continues. *Am J Kidney Dis* 53: 189–191, 2009
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes: KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 3: 5–10, 2013
6. Mitch WE: Dietary protein restriction in chronic renal failure: Nutritional efficacy, compliance, and progression of renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2: 823–831, 1991
7. Mitch WE: Are supplements of ketoacids and amino acids useful in treating patients with chronic renal failure? *Wien Klin Wochenschr* 112: 863–864, 2000
8. Combe C, Deforges-Lasseur C, Caix J, Pommereau A, Marot D, Aparicio M: Compliance and effects of nutritional treatment on progression and metabolic disorders of chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 8: 412–418, 1993
9. Aparicio M, Fouque D, Chauveau P: Effect of a very low-protein diet on long-term outcomes. *Am J Kidney Dis* 54: 183, 2009
10. Aparicio M, Chauveau P, De Préigout 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
11. Barsotti G, Cupisti A, Morelli E, Meola M, Cozza V, Barsotti M, Giovannetti S: Secondary hyperparathyroidism in severe chronic renal failure is corrected by very-low dietary phosphate intake and calcium carbonate supplementation. *Nephron* 79: 137–141, 1998

12. Rosman JB, Donker AJ: The response to a low-protein diet to retard the progression of renal failure is sex-dependent (abstract). *Nephrol Dial Transplant* 4: 457, 1989
13. Ihle BU, Becker G, Whithworth JA, Charlwood RA, Kincaid-Smith PS: The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *N Engl J Med* 321: 1773–1777, 1989
14. Jungers P, Chauveau P, Ployard F, Lebki B, Ciancioni C, Man NK: Comparison of ketoacids and low protein diet on advanced chronic renal failure progression. *Kidney Int Suppl* 22: S67–S71, 1987
15. Malvy D, Maingourd C, Pengloan J, Bagros P, Nivet H: Effects of severe protein restriction with ketoanalogues in advanced renal failure. *J Am Coll Nutr* 18: 481–486, 1999
16. Di Iorio BR, Minutolo R, De Nicola L, Bellizzi V, Catapano F, Iodice C, Rubino R, Conte G: Supplemented very low protein diet ameliorates responsiveness to erythropoietin in chronic renal failure. *Kidney Int* 64: 1822–1828, 2003
17. Cianciaruso B, Pota A, Pisani A, Torraca S, Annecchini R, Lombardi P, Capuano A, Nazzaro P, Bellizzi V, Sabbatini M: Metabolic effects of two low protein diets in chronic kidney disease stage 4–5—a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 23: 636–644, 2008
18. Locatelli F, Alberti D, Graziani G, Bucciati G, Redaelli B, Giangrande A; Northern Italian Cooperative Study Group: Prospective, randomised, multicentre trial of effect of protein restriction on progression of chronic renal insufficiency. *Lancet* 337: 1299–1304, 1991
19. Fouque D, Laville M: Low protein diets for chronic kidney disease in non-diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD001892, 2009
20. Levey AS, Adler S, Caggiula AW, England BK, Greene T, Hunsicker LG, Kusek JW, Rogers NL, Teschan PE; Modification of Diet in Renal Disease Study Group: Effects of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis* 27: 652–663, 1996
21. Menon V, Kopple JD, Wang X, Beck GJ, Collins AJ, Kusek JW, Greene T, Levey AS, Sarnak MJ: 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* 53: 208–217, 2009
22. Thilly N: Low-protein diet in chronic kidney disease: From questions of effectiveness to those of feasibility. *Nephrol Dial Transplant* 28: 2203–2205, 2013
23. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G; Modification of Diet in Renal Disease Study Group: The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 330: 877–884, 1994
24. Johnson DW: Dietary protein restriction as a treatment for slowing chronic kidney disease progression: The case against. *Nephrology (Carlton)* 11: 58–62, 2006
25. Friedman AN: New evidence for an old strategy to help delay the need for dialysis. *Am J Kidney Dis* 49: 563–565, 2007
26. Brunori G, Viola BF, Parrinello G, De Biase V, Como G, Franco V, Garibotto G, Zubani R, Cancarini GC: 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* 49: 569–580, 2007
27. Piccoli GB, Ferraresi M, Deagostini MC, Vigotti FN, Consiglio V, Scognamiglio S, Moro I, Clari R, Fassio F, Biolcati M, Porpiglia F: Vegetarian low-protein diets supplemented with keto analogues: A niche for the few or an option for many? *Nephrol Dial Transplant* 28: 2295–2305, 2013
28. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, Lin PH, Karanja N; DASH Collaborative Research Group: A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 336: 1117–1124, 1997
29. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 42: 1206–1252, 2003
30. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, Tuttle K, Douglas J, Hsueh W, Sowers J; National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group: Pre-servicing renal function in adults with hypertension and diabetes: A consensus approach. *Am J Kidney Dis* 36: 646–661, 2000
31. Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall PM: Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 16: 459–466, 2005
32. Teplan V, Schüick O, Racek J, Mareckova O, Stollova M, Hanzal V, Malý J: Reduction of plasma asymmetric dimethylarginine in obese patients with chronic kidney disease after three years of a low-protein diet supplemented with keto-amino acids: A randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr* 120: 478–485, 2008
33. Di Iorio BR, Bellizzi V, Bellasi A, Torraca S, D'Arrigo G, Tripepi G, Zoccali C: Phosphate attenuates the anti-proteinuric effect of very low-protein diet in CKD patients. *Nephrol Dial Transplant* 28: 632–640, 2013
34. Mircescu G, Gârneață L, Stancu SH, Căpușă C: Effects of a supplemented hypoproteic diet in chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 17: 179–188, 2007
35. Kalantar-Zadeh K, Cano NJ, Budde K, Chazot C, Kovesdy CP, Mak RH, Mehrotra R, Raj DS, Sehgal AR, Stenvinkel P, Ikizler TA: Diets and enteral supplements for improving outcomes in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 7: 369–384, 2011
36. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group: KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 113: S1–S130, 2009
37. Goraya N, Simoni J, Jo C-H, Wesson DE: Treatment of metabolic acidosis in patients with stage 3 chronic kidney disease with fruits and vegetables or oral bicarbonate reduces urine angiotensinogen and preserves glomerular filtration rate. *Kidney Int* 86: 1031–1038, 2014
38. Moorathi RN, Armstrong CL, Janda K, Ponsler-Sipes K, Asplin JR, Moe SM: The effect of a diet containing 70% protein from plants on mineral metabolism and musculoskeletal health in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 40: 582–591, 2014
39. Walser M, Hill S: Can renal replacement be deferred by a supplemented very low protein diet? *J Am Soc Nephrol* 10: 110–116, 1999
40. Filipowicz R, Beddhu S: Optimal nutrition for predialysis chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 20: 175–180, 2013
41. Piccoli GB, Deagostini MC, Vigotti FN, Ferraresi M, Moro I, Consiglio V, Scognamiglio S, Mongilardi E, Clari R, Arosio E, Versino E, Porpiglia F: Which low-protein diet for which CKD patient? An observational, personalized approach. *Nutrition* 30: 992–999, 2014
42. El Nahas M: Blog commentary. *Nephrol Dial Transplant* 28: 2305, 2013
43. Lameire N, Van Biesen W: Epidemiology of peritoneal dialysis: A story of believers and nonbelievers. *Nat Rev Nephrol* 6: 75–82, 2010
44. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P: Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 16: 763–773, 2005
45. Covic A, Mircescu G, Gluhovschi G, Schiller A: Romanian Best Practice Guidelines—CKD, Bucharest, Romania, Curtea Veche Publishing House, 2007
46. Mircescu G, Covic A, Gluhovschi G, Schiller A: Romanian Best Practice Guidelines—Anaemia of Chronic Kidney Disease, 2nd Ed., Bucharest, Romania, Curtea Veche Publishing House, 2008

47. Covic A, Mircescu G, Gherman-Căprioară M, Schiller A: *Romanian Best Practice Guidelines for CKD—Mineral Metabolism and Bone Disorders*, Iași, Romania, Demiurg Publishing House, 2010
48. Enia G, Sicuso C, Alati G, Zoccali C: Subjective global assessment of nutrition in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 8: 1094–1098, 1993
49. Maroni BJ, Steinman TI, Mitch WE: A method for estimating nitrogen intake of patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 27: 58–65, 1985
50. Mircescu G, Covic A, Gluhovschi G, Schiller A: *Romanian Best Practice Guidelines—Nutrition and Nutritional Intervention in Chronic Kidney Disease*, Bucharest, Romania, CurteaVeche Publishing House, 2010
51. Covic A, Mircescu G, Gherman-Căprioară M, Schiller A: *Romanian Best Practice Guidelines for CKD—Mineral Metabolism and Bone Disorders*, Iași, Romania, Demiurg Publishing House, 2010
52. Enia G, Sicuso C, Alati G, Zoccali C: Subjective global assessment of nutrition in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 8: 1094–1098, 1993
53. Maroni BJ, Steinman TI, Mitch WE: A method for estimating nitrogen intake of patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 27: 58–65, 1985
54. Mircescu G, Covic A, Gluhovschi G, Schiller A: *Romanian Best Practice Guidelines—Nutrition and Nutritional Intervention in Chronic Kidney Disease*, Bucharest, Romania, CurteaVeche Publishing House, 2010

Véase el editorial relacionado, “Proteína Dietética como Protección Renal: Calidad o Cantidad?” en las páginas 1877-1879.

Este artículo contiene material complementario en línea en <http://jasn.asnjournals.org/lookup/suppl/doi:10.1681/ASN.2015040369/-/DCSupplemental>

[org/lookup/suppl/doi: 10.1681/ASN.2015040369/-/DCSupplemental](http://jasn.asnjournals.org/lookup/suppl/doi:10.1681/ASN.2015040369/-/DCSupplemental).