



# Efectos de una dieta hipoproteica complementada sobre la enfermedad renal crónica

Gabriel Mircescu, MD, PhD<sup>\*,\*</sup>, Liliana Gârneață, MD, PhD,<sup>†</sup> Simona Hildegard Stancu, MD, PhD,<sup>‡</sup> y Cristina Căpușă, MD, PhD<sup>\*</sup>

**Objetivo:** Evaluamos el efecto de una dieta hipoproteica severa suplementada con cetoanálogos (SVLPD) durante 48 semanas sobre ciertos trastornos metabólicos de la enfermedad renal crónica (ERC).

**Diseño:** Realizamos un estudio prospectivo, abierto, paralelo, aleatorizado y controlado.

**Ubicación:** El estudio se llevó a cabo en el Departamento de Nefrología del Hospital Docente de Nefrología Dr. Carol Davila, Bucarest, Rumania.

**Pacientes:** Un total de 53 pacientes no diabéticos con ERC con una tasa de filtración glomerular estimada menor a 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (fórmula de Modificación de la dieta en la enfermedad renal), proteinuria menor a 1 g/g de creatinina urinaria, buen estado nutricional y buena anticipación del cumplimiento con la dieta se asignaron aleatoriamente a dos grupos.

**Intervención:** El grupo I (n=27) recibió el SVLPD (0.3 g/kg/d de proteínas vegetales y cetoanálogos, 1 cápsula por cada 5 kg de peso corporal ideal por día). El grupo II (n=26) continuó con una dieta convencional baja en proteínas mixtas (0.6 g/kg/d).

**Medidas de resultado:** La retención de productos de desecho de nitrógeno y las alteraciones calcio-fósforo y ácido-base fueron los parámetros primarios de eficacia, y la "muerte" del riñón o del paciente y la tasa de filtración glomerular estimada fueron parámetros secundarios de eficacia. El estado nutricional y el cumplimiento de la dieta fueron predefinidos como variables de seguridad. No hubo diferencias entre los grupos en ningún parámetro en los valores basales.

**Resultados:** En el grupo de SVLPD, la urea sérica disminuyó significativamente ( $56 \pm 7.9$  mmol/L frente a  $43.2 \pm 10$  mmol/L) y se notaron mejoras significativas en el bicarbonato sérico ( $23.4 \pm 2.1$  mmol/L frente a  $18.1 \pm 1.5$  mmol/L), el calcio sérico ( $1.10 \pm 0.17$  mmol/L frente a  $1.00 \pm 0.15$  mmol/L en los valores basales), fosfatos séricos ( $1.45 \pm 0.66$  mmol/L frente a  $1.91 \pm 0.68$  mmol/L) y producto calcio-fósforo ( $1.59 \pm 0.11$  mmol<sup>2</sup>/L<sup>2</sup> frente a  $1.91 \pm 0.10$  mmol<sup>2</sup>/L<sup>2</sup>) después de 48 semanas. No se registró ninguna muerte en ningún grupo. Porcentajes significativamente menores de pacientes en el grupo I requirieron inicio de la terapia de reemplazo renal (4% frente a 27%). Después de 48 semanas, la tasa estimada de filtración glomerular no cambió significativamente en los pacientes que recibían SVLPD ( $0.26 \pm 0.08$  mL/s frente a  $0.31 \pm 0.08$  mL/se en los valores basales), pero disminuyeron significativamente en los controles ( $0.22 \pm 0.09$  mL/s frente a  $0.30 \pm 0.07$  mL/s). El cumplimiento de la dieta cetogénica fue bueno en los pacientes incluidos. No se encontraron cambios significativos en ninguno de los parámetros del estado nutricional y no se observaron reacciones adversas.

**Conclusión:** SVLPD parece mejorar la retención de productos de desecho de nitrógeno y las alteraciones del metabolismo ácido-base y calcio-fósforo y posponer el inicio de la terapia de reemplazo renal, conservando el estado nutricional en los pacientes con ERC.

©2007 por la National Kidney Foundation, Inc.

Durante más de un siglo, se ha reportado que la reducción del consumo de proteína dietética mejora muchos síntomas urémicos en la falla renal crónica avanzada.<sup>1</sup> Hace más de dos décadas,

se informó que la dieta hipoproteica también puede disminuir la tasa de deterioro de la función renal.<sup>2-6</sup> y posponer el inicio de la terapia de reemplazo renal (RRT).<sup>7,8</sup> Más recientemente, se definieron las etapas de la enfermedad renal crónica (ERC) y las estrategias basadas en la evidencia para retrasar la progresión.<sup>9</sup> Aunque se menciona un enfoque dietético, faltan pruebas sólidas.

Se han propuesto diferentes regímenes de proteínas dietéticas para los pacientes con ERC: (1) una dieta baja en proteínas (LPD) convencional que proporciona 0.6 g/kg por día, (2) una dieta muy baja en proteínas (0.3 g/kg por día) suplementada con aminoácidos esenciales, o (3) una dieta muy baja en proteínas (0.3 g/kg por día) suplementada

\* Consultora en Nefrología y Medicina Interna, Hospital Docente de Nefrología Dr. Carol Davila, Bucarest, Rumania.

† Consultora en Nefrología, Hospital Docente Dr. Carol Davilade Nefrología, Bucarest, Rumania.

‡ Especialista en Nefrología y Medicina Interna, Hospital Docente de Nefrología Dr. Carol Davila, Bucarest, Rumania.

Habla a reimprimir peticiones a Liliana Gârneață, Dr Villancico Hospital Docente de Nefrología de Davila, 4 Calea Griviței, sector 1, 010731 Bucarest, Rumania. Correo electrónico: lilianagarna@yahoo.com

©2007 por la National Kidney Foundation, Inc. 1051-2276/07/1703-0003 \$ 32.00/0 doi: 10.1053/j.jrn.2006.12.012

con una mezcla isomolar de aminoácidos esenciales y cetoanálogos libres de nitrógeno (dieta hipoproteica severa suplementada con cetoanálogos [SVLPD]).<sup>10</sup>

La ceto-dieta permite la suplementación de aminoácidos esenciales libres de nitrógeno. Los cetoanálogos de los aminoácidos esenciales capturan el exceso de residuos de nitrógeno y los utilizan para la producción de aminoácidos esenciales. Por lo tanto, se puede restringir la ingesta de nitrógeno y se reduce la formación de urea endógena. Por lo tanto, se reportó que controlaba las alteraciones metabólicas de la uremia,<sup>11,12</sup> y reduce el deterioro de la función renal,<sup>4-6</sup> preservando simultáneamente el estado nutricional en pacientes con ERC.<sup>13</sup>

"Los argumentos sobre si una dieta baja en proteínas disminuye la tasa de progresión de la enfermedad renal continúan gestándose y ardiendo",<sup>14</sup> pero aún están por llegar conclusiones claras.

El propósito del estudio fue evaluar los efectos de un SVLPD sobre la acumulación de productos de desecho de nitrógeno, las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo, los trastornos ácido-base, el estado nutricional y el cumplimiento de la dieta prescrita durante 48 semanas.

## Métodos

### Diseño del estudio

Realizamos un estudio controlado, aleatorizado, paralelo, prospectivo, abierto, de un solo centro. La duración total del estudio fue de 60 semanas. Los pacientes elegibles dieron su consentimiento informado y entraron en una fase inicial de 12 semanas. Al final de esta fase, los sujetos que aún cumplían con todos los criterios de selección fueron aleatorizados (proporción 1:1) para recibir la SVLPD o continuar con la LPD convencional.

El estudio se realizó con las disposiciones de la Declaración de Helsinki y Tokio enmendada en Venecia (1983). El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital local.

### Criterios de selección

Se evaluaron los criterios de inclusión y exclusión en el momento del reclutamiento, después de 4 semanas y en la aleatorización.

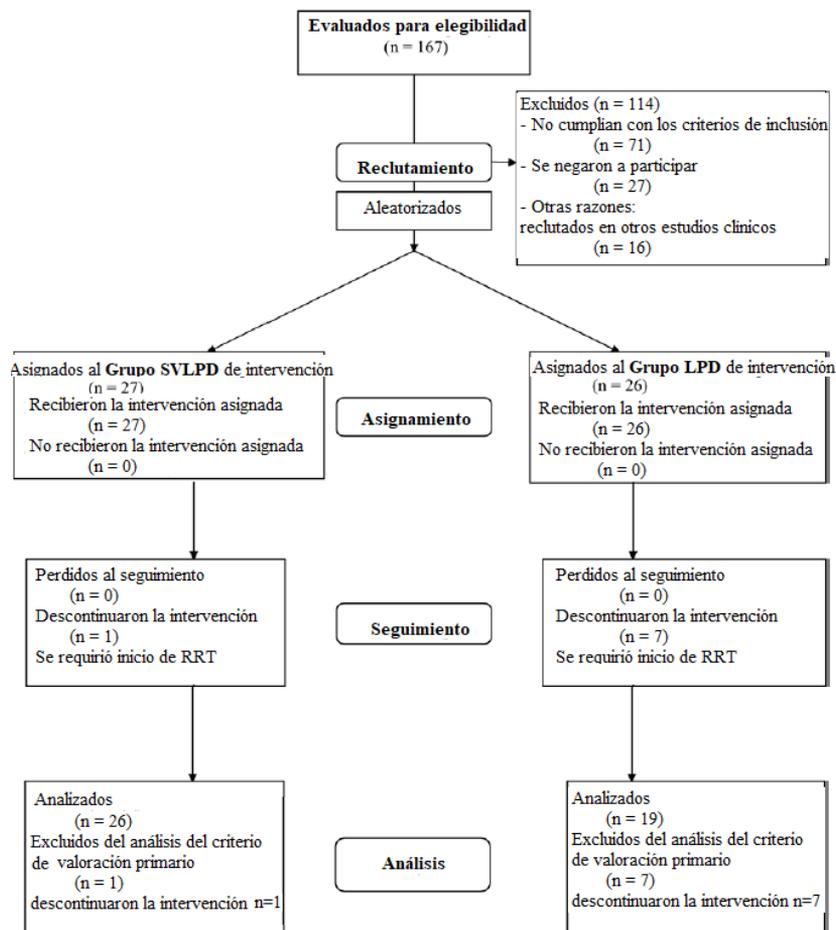
Los criterios de inclusión fueron los siguientes: edad adulta, ERC con una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) menor de 0.5 ml/s (30 ml/min por 1.73 m<sup>2</sup>, Fórmula de modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal [MDRD]), función renal estable al menos 12 semanas antes de la inscripción

(una reducción en la eGFR  $\leq$  4 ml/min/año, que se espera en pacientes no diabéticos, y con presión arterial bien controlada<sup>7</sup>), proteinuria inferior a 1 g/g de creatinina urinaria, buen estado nutricional (puntuación A/B de Evaluación Global Subjetiva y albúmina sérica  $>$  35 g/L [3.5 g/dL]), y un buen cumplimiento anticipado de la dieta prescrita.

Se evaluó el cumplimiento de la dieta restringida en proteínas en todos los pacientes que cumplían con todos los demás criterios de selección durante al menos 12 semanas antes de la inscripción (Figura 1). En todos estos pacientes, la ingesta dietética recomendada 3 meses antes de la inclusión consistió en una LPD convencional, con una ingesta diaria de proteínas de 0.6 g/kg de peso corporal ideal (régimen de proteínas mixtas) y una ingesta energética diaria total de 30 kcal/kg de peso corporal ideal. El cumplimiento de la LPD convencional se evaluó cada 2 semanas durante este período de 3 meses antes del reclutamiento. Se utilizó la excreción urinaria de nitrógeno ureico para evaluar la ingesta proteica (fórmula de Mitch-Maroni). La ingesta diaria de energía se estimó utilizando el diario de alimentación de 3 días. Se consideró que el cumplimiento era bueno si tanto la ingesta de proteínas como la ingesta energética alcanzadas estaban en el rango de  $\pm$  10% de los valores recomendados. Una vez comprobado este muy buen cumplimiento, los pacientes se consideraron elegibles. Antes de la inscripción, a estos pacientes se les informó que podría ser necesario seguir una dieta vegetariana. Se consideró que sólo aquellos que accedían a seguir dicha dieta si eran asignados a este brazo tenían "buen cumplimiento anticipado de la dieta" según el criterio de inclusión.

Se excluyó a los pacientes con presión arterial mal controlada ( $>$  145/85 mm Hg), condiciones comórbidas relevantes (diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca, enfermedad hepática activa, enfermedades digestivas con mala absorción, inflamación/terapia antiinflamatoria), complicaciones urémicas (pericarditis, polineuropatía) o incapacidad para alimentarse (anorexia, náuseas).

Todos los pacientes inscritos recibieron suplementos de calcio y vitaminas solubles en agua, según fuera necesario. El programa de la terapia con hierro se continuó de acuerdo con las *Guías de mejores Prácticas para el Tratamiento de la Anemia de Rumania*.<sup>15</sup> Los pacientes con ferritina sérica inferior a 200 ng/ml (200  $\mu$ g/L) recibieron 100 mg de sacarosa de hierro intravenosa (Venofer; Vifor, St. Galen, Suiza) semanalmente. Se administró una dosis de 100 mg de sacarosa de hierro



**Figura 1.** Diagrama de flujo de participantes. RRT, terapia de reemplazo renal; SVLPD, dieta hipoproteica severa suplementada con cetanoálogos

administrado en semanas alternas en pacientes con niveles de ferritina sérica de 200 a 400 ng/mL (200-400 µg/L) y mensualmente en pacientes con niveles de ferritina sérica de 400 a 500 ng/mL (400-500 µg/L). Se interrumpió la administración de hierro si la ferritina sérica excedía los 500 ng/ml.<sup>15</sup> La suplementación de hierro oral no se utilizó en ninguno de los pacientes reclutados.

### Intervención terapéutica

Se reclutaron 53 pacientes y se asignaron al azar a dos grupos de tratamiento.

Los pacientes del grupo SVLPD (n = 27) recibieron 0.3 g/kg por día de proteínas vegetales y cetanoálogos de aminoácidos esenciales (Ketosteril, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Alemania), 1 cápsula por cada 5 kg de peso corporal ideal por día.

Los pacientes del grupo control (n = 26) continuaron su LPD convencional, con 0.6 g/kg por día (incluidas proteínas de alto valor biológico).

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

### Parámetros

Los parámetros primarios de eficacia fueron los siguientes:

- Productos de desecho de nitrógeno: urea sérica y creatinina
- Metabolismo calcio-fósforo: calcio sérico, fosfato sérico, producto calcio-fósforo y actividad de fosfatasa alcalina
- Equilibrio ácido-base: bicarbonato sérico

La muerte del paciente o la “muerte” del riñón y la eGFR se predefinieron como parámetros secundarios de eficacia. El inicio de la RRT fue decidido por el Comité de Ética del Hospital, considerando el estado clínico y bioquímico del paciente (la presencia de síntomas urémicos, edema agudo de pulmón, incapacidad para alimentarse, alteraciones acido-básicas y/o hidroelectrolíticas no controladas fueron utilizados como criterios para comenzar la RRT).

Los miembros del Comité de Ética estaban al tanto de la inclusión de los pacientes en el estudio clínico pero desconocían el brazo al que habían sido asignados.

Los parámetros del estado nutricional fueron predefinidos como parámetros primarios de seguridad: valoración global subjetiva, marcadores antropométricos (índice de masa corporal, pliegue cutáneo tricípital, circunferencia muscular media del brazo) y parámetros bioquímicos (albúmina sérica y colesterol sérico total). El cumplimiento de la dieta prescrita, la aparición de cualquier evento adverso y el número de retiros también se utilizaron como variables de seguridad.

### Programa de seguimiento

Se programaron dieciséis muestreos de sangre para cada paciente, que se tomarían en las semanas —12, —8, —4 y 0, y luego mensualmente. Los informes de laboratorio incluyeron los compuestos nitrogenados, parámetros de metabolismo calcio-fósforo, equilibrio ácido-base, marcadores nutricionales bioquímicos, proteína C reactiva sérica, hemoglobina, recuento de células sanguíneas y parámetros de seguridad bioquímica (sodio, potasio, enzimas hepáticas y bilirrubina).

Las medidas antropométricas y la evaluación subjetiva global se evaluaron en el reclutamiento, en la aleatorización y cada 3 meses a partir de entonces.

El cumplimiento de la dieta prescrita se evaluó semanalmente durante el primer mes, cada 4 semanas durante las siguientes 8 semanas, y cada 12 semanas a partir de entonces, utilizando la excreción urinaria de nitrógeno ureico para evaluar la ingesta de proteínas utilizando la fórmula de Mitch-Maroni.<sup>16</sup> y el diario de alimentación de 3 días para estimar la ingesta energética diaria.

Se registraron mensualmente los niveles de presión arterial, las necesidades de tratamiento farmacológico para la hipertensión y la aparición de eventos adversos.

### Análisis estadístico

Los datos se presentan como media y desviación estándar para los parámetros con distribución normal o mediana y rango intercuartílico para datos asimétricos. Se utilizaron pruebas *t* de Student, chi-cuadrado y pruebas no paramétricas para determinar las diferencias estadísticamente significativas en los parámetros basales entre los grupos de estudio.

En individuos con variaciones significativas en la ingesta dietética, las ecuaciones de estimación de la GFR no son confiables, lo que conduce a una sobreestimación.<sup>17,18</sup> Cuando se cambió a los pacientes a una dieta restringida en carne (sin creatina), la creatinina sérica y la creatinina urinaria disminuyeron y se estabilizaron después de 3 meses. Debido a que se necesitan aproximadamente tres semividas de creatinina (4 meses) para alcanzar un nuevo equilibrio, es necesario un período de al menos 12 semanas para estimar (de acuerdo con los cambios en la creatinina sérica) si dicha dieta tiene un efecto beneficioso sobre el curso de la insuficiencia renal. Por lo tanto, se definió una fase de evaluación que incluía las semanas 16 a 48, y los análisis estadísticos dirigidos a la disminución de la eGFR incluyeron solo los datos de esta fase de evaluación.

### Resultados

Un total de 53 pacientes adultos no diabéticos (eGFR < 0.5 ml/s [30 ml/min]) se reclutaron entre el 15 de enero de 2004 y el 15 de febrero de 2005. Ocho pacientes requirieron el inicio de la RRT durante el estudio: un paciente del grupo de SVLPD y siete pacientes del grupo de LPD (Figura 1).

Las características de los pacientes al inicio del estudio se muestran en la Tabla 1. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento en las características demográficas o cualquiera de los parámetros estudiados al inicio del estudio.

### Parámetros de eficacia

La urea sérica disminuyó significativamente solo en los pacientes asignados a recibir la dieta cetogénica. De manera similar, solo se observó un aumento significativo de la creatinina sérica en el grupo de LPD después de 48 semanas (Tabla 2).

Al final del estudio, el bicarbonato sérico aumentó significativamente ( $23.4 \pm 2.1$  mmol/L frente a  $18.1 \pm 1.5$  mmol/L al inicio del estudio [ $23.4 \pm 2.1$  mEq/L frente a  $18.1 \pm 1.5$  mEq/L al inicio]) en pacientes que reciben la dieta cetogénica (Tabla 2).

Después de 48 semanas de intervención terapéutica, solo se observaron mejoras significativas en los niveles séricos de los parámetros del metabolismo de minerales en los pacientes del grupo de SVLPD: Aumento de calcio ( $1.10 \pm 0.17$  mmol/L frente a  $1.00 \pm 0.15$  mmol/L en los valores basales [ $4.4 \pm 0.7$  mEq/L frente a  $4.0 \pm 0.6$  mEq/L en los valores basales]), los fosfatos disminuyeron ( $1.45 \pm 0.66$  mmol/L frente a  $1.91 \pm 0.68$  mmol/L al inicio [ $4.5 \pm 1.7$  mg/dL frente a  $5.9 \pm 2.1$  mg/dL a valores basales]),

**Tabla 1.** Características de los pacientes en los valores basales

Parámetro	Grupo SVLPD (n = 27)	Grupo LPD (n = 26)	P
Edad (años) *	55.0 ± 12.7	53.6 ± 11.0	.66
Género (hombres)	63%	58%	.69
Enfermedad renal primaria			
Nefropatías glomerulares primarias	59%	57%	.91
Enfermedades tubulointersticiales	27%	28%	.93
Enfermedades vasculares	5%	6%	.97
Enfermedades hereditarias congénitas	6%	7%	.63
Otras enfermedades renales	3%	2%	.93
eGFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) *	17.9 ± 4.8	16.1 ± 4.8	.18
SGA A, (%)	85%	80%	.95
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) *	23.6 ± 3.4	22.9 ± 4.7	.34
Albúmina sérica (g/dL) *	3.9 ± 0.3	4.1 ± 0.7	.37
CRP (mg/L) †	4.0 (2.0; 8.0)	4.0 (3.0; 7.0)	.82

SVLPD, dieta hipoproteica severa suplementada con cetanoálogos; LPD, dieta baja en proteínas; eGFR: tasa de filtración glomerular estimada; SGA, evaluación global subjetiva; IMC: índice de masa corporal; CRP, proteína C reactiva.

\* Los datos se presentan como media ± Desviación Estándar.

† Los datos se presentan como mediana (rango intercuartílico). Para convertir eGFR de mL/min a mL/s, multiplique por 0.01667; para convertir la albúmina sérica en g/dL a g/L, multiplique por 10.

y el producto calcio-fósforo disminuyó ( $1.59 \pm 0.11 \text{ mmol}^2/\text{L}^2$  frente a  $1.91 \pm 0.10 \text{ mmol}^2/\text{L}^2$  al inicio del estudio [ $39.6 \pm 3.1 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$  vs.  $47.2 \pm 4.3 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$  al inicio]) (Tabla 2).

La eGFR no cambió significativamente en los pacientes que recibieron SVLPD ( $0.26 \pm 0.08 \text{ ml/s}$  vs.  $0.31 \pm 0.08 \text{ ml/s}$  al inicio) ( $15.4 \pm 5.0 \text{ ml/min}$  por  $1.73 \text{ m}^2$  frente a  $18.3 \pm 4.6 \text{ ml/min}$  por  $1.73 \text{ m}^2$  al inicio), pero disminuyó significativamente en los controles ( $0.22 \pm 0.09 \text{ ml/s}$  frente a  $0.30 \pm 0.07 \text{ ml/s}$ ) ( $13.4 \pm 5.1 \text{ ml/min}$  por  $1.73 \text{ m}^2$  vs.  $17.9 \pm 4.3 \text{ ml/min}$  por  $1.73 \text{ m}^2$  al inicio) (Figura 2, Tabla 2).

Aunque el porcentaje de pacientes con función renal en decaída fue similar en los dos grupos durante el período de 12 semanas antes del reclutamiento (88.9% en el grupo de SVLPD frente a 80.8% en los controles), un porcentaje significativamente menor de pacientes en el grupo de SVLPD experimentaron una reducción en la función renal durante la fase de evaluación (63% frente a 88.5% en el grupo de control).

No se registró ninguna muerte en ningún grupo durante el estudio.

Un porcentaje significativamente menor de pacientes en el grupo de SVLPD requirieron el inicio de RRT durante toda la intervención terapéutica (4% frente a 27%). Solo 1 de los 27 pacientes que recibieron la dieta cetogénica y que tenían una eGFR de  $0.15 \text{ ml/s}$  ( $9.1 \text{ ml/min}$  por  $1.73 \text{ m}^2$ ) en la aleatorización, inició la hemodiálisis después de 21 semanas de intervención terapéutica. En el grupo LPD, siete pacientes (media de

eGFR en la aleatorización de  $0.19 \pm 0.02 \text{ ml/s}$  [ $11.2 \pm 0.9 \text{ ml/min}$  por  $1.73 \text{ m}^2$ ]) requirió el inicio de la RRT después de un período medio de observación de 26.8 semanas (Fig. 3).

No se observaron cambios significativos en la excreción urinaria de proteínas en ningún grupo (Tabla 2).

No hubo diferencias entre los grupos en el control de la presión arterial o el porcentaje de pacientes que recibieron inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y/o bloqueadores de los receptores de angiotensina a lo largo del estudio (Tabla 2).

### Parámetros de seguridad

No hubo cambios significativos en los parámetros del estado nutricional en ningún grupo de pacientes.

El cumplimiento de las dietas prescritas, evaluado por la ingesta de proteínas y energía, fue bueno durante todo el estudio en ambos brazos (Tabla 3).

La suplementación con cetanoálogos fue bien tolerada. No se observaron cambios relevantes en los parámetros de seguridad de laboratorio (recuento de células sanguíneas, potasio, enzimas hepáticas y bilirrubina) (datos no mostrados). No se observaron reacciones adversas a la administración de Ketosteril (Fresenius Kabi).

### Discusión

Varios estudios han demostrado que una dieta alta en proteínas empeora el daño renal y aumenta la proteinuria, la hipertensión y la mortalidad en modelos experimentales de ERC.

**Tabla 2.** Parámetros metabólicos, función renal, presión arterial y requisitos para el tratamiento antihipertensivo en pacientes que completaron el estudio

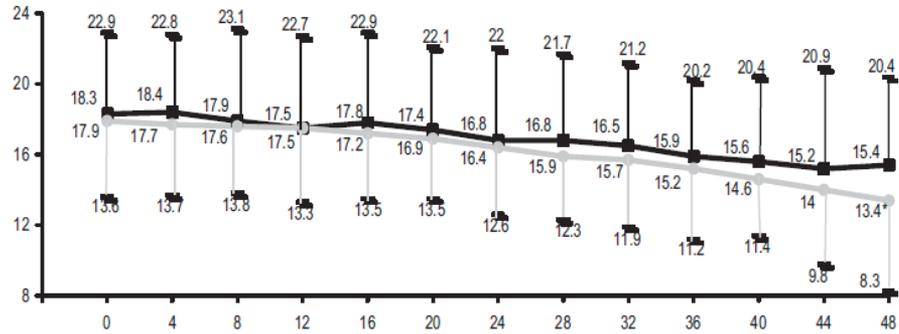
	Valores basales	Semana 48
<b>Productos de desecho de nitrógeno</b>		
Urea sérica (mg/dL)		
Grupo SVLPD (n = 26)	157 ± 33	121 ± 28 *
Grupo LPD (n = 19)	135 ± 24	144 ± 26
Creatinina sérica (mg/dL)		
Grupo SVLPD (n = 26)	4.1 ± 1.3	4.8 ± 1.5
Grupo LPD (n = 19)	3.9 ± 1.4	5.0 ± 1.7 *
<b>Equilibrio ácido-base</b>		
Bicarbonato sérico (mEq/L)		
Grupo SVLPD (n = 26)	18.1 ± 1.5	23.4 ± 2.1 *
Grupo LPD (n = 19)	18.3 ± 1.3	17.6 ± 1.9
<b>Metabolismo calcio-fósforo</b>		
Calcio sérico (mg/dL)		
Grupo SVLPD (n = 26)	4.0 ± 0.6	4.4 ± 0.7 *
Grupo LPD (n = 19)	4.1 ± 0.9	3.9 ± 0.5
Fosfatos séricos (mg/dL)		
Grupo SVLPD (n = 26)	5.9 ± 2.1	4.5 ± 1.7 *
Grupo LPD (n = 19)	5.7 ± 2.3	6.0 ± 1.9
Producto calcio-fósforo (mg <sup>2</sup> /dL <sup>2</sup> )		
Grupo SVLPD (n = 26)	47.2 ± 4.3	39.6 ± 3.1 *
Grupo LPD (n = 19)	46.7 ± 4.4	46.8 ± 4.8
Actividad de fosfatasa alcalina (U/L)		
Grupo SVLPD (n = 26)	146.6 ± 17.8	151.1 ± 22.1
Grupo LPD (n = 19)	155.2 ± 28.6	159.7 ± 31.1
<b>Función renal</b>		
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )		
Grupo SVLPD (n = 26)	18.3 ± 4.6	15.4 ± 5.0
Grupo LPD (n = 19)	17.9 ± 4.3	13.4 ± 5.1*
Proteinuria (g/d)		
Grupo SVLPD (n = 26)	0.56 ± 0.19	0.63 ± 0.17
Grupo LPD (n = 19)	0.67 ± 0.21	0.65 ± 0.15
<b>Presión arterial y requisitos para el tratamiento antihipertensivo</b>		
Presión arterial sistólica (mm de Hg)		
Grupo SVLPD (n = 26)	125.2 ± 27.1	123.1 ± 16.9
Grupo LPD (n = 19)	125.3 ± 24.5	129.8 ± 14.9
Presión arterial diastólica (mm Hg)		
Grupo SVLPD (n = 26)	74.6 ± 15.7	70.9 ± 12.4
Grupo LPD (n = 19)	70.8 ± 14.0	70.5 ± 10.2
Pacientes con control óptimo de la presión arterial †		
Grupo SVLPD (n = 26)	92.4%	96.2%
Grupo LPD (n = 19)	89.8%	94.8%
Pacientes en tratamiento con fármacos antihipertensivos		
Grupo SVLPD (n = 26)	87%	89%
Grupo LPD (n = 19)	83%	87%
N. ° de fármacos antihipertensivos por paciente tratado		
Grupo SVLPD (n = 26)	2.2 ± 1.3	2.2 ± 1.2
Grupo LPD (n = 19)	2.1 ± 1.2	2.2 ± 1.2
Pacientes que reciben IECA y/o ARA II		
Grupo SVLPD (n = 26)	64%	65%
Grupo LPD (n = 19)	68%	70%

SVLPD, dieta hipoproteica severa suplementada con cetoanálogos; LPD, dieta baja en proteínas; eGFR: tasa de filtración glomerular estimada; IECA, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARB: bloqueador del receptor de angiotensina.

\* Estadísticamente significativo frente al valor inicial.

† Presión arterial inferior a 130/75 mm Hg. Para convertir eGFR de mL/min a mL/s, multiplique por 0.01667; urea sérica en mg/dL a mmol/L, multiplique por 0.357; creatinina sérica en mg/dL a μmol/L, multiplique por 88.4; bicarbonato sérico en mEq/L a mmol/L, multiplique por 1; calcio sérico en mg/dL a mmol/L, multiplique por 0.2495; fosfatos séricos en mg/dL a mmol // L, multiplique por 0.3229; albúmina sérica en g/dL ag/L, multiplique por 10.

**Figura 2.** eGFR (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, media ± desviación estándar) en la aleatorización y durante la fase de estudio: grupo SVLPD (■, n = 26) y grupo LPD (●, n = 19). \* Diferencia estadísticamente significativa frente al valor inicial. Para convertir eGFR en mL/min a mL/s, multiplicar por 0.01667. eGFR: tasa estimada de filtración glomerular; SVLPD, dieta hipoproteica severa suplementada con cetoanálogos; LPD, dieta baja en proteínas.



Por el contrario, una LPD a largo plazo puede disminuir la velocidad de progresión de la insuficiencia renal, atenuando el impacto de los factores hemodinámicos y metabólicos.<sup>1,19</sup>

Estos hallazgos han llevado a numerosos investigadores a examinar si la LPD podría disminuir la tasa de pérdida de la función renal en pacientes con ERC. Los resultados de varios estudios clínicos no han concordado: algunos estudios han informado efectos positivos de la LPD,<sup>20-22</sup> y otros estudios no han mostrado ningún beneficio.<sup>5,7,23-25</sup>

No se ha establecido el papel de la restricción de proteínas en la dieta en la progresión de la ERC,<sup>26</sup> pero los datos disponibles apoyan que un SVLPD se asocia con una disminución significativa de la urea sérica y permite un mejor control de los trastornos ácido-base y fosfocálcicos y de la resistencia a la insulina, posponiendo así la aparición de los síntomas urémicos y retrasando el inicio de la RRT.<sup>1,11,12</sup> La mejora de la acidosis metabólica con SVLPD se explica por el efecto alcalinizante de esta dieta, porque es pobre en cisteína y metionina y por lo tanto tiene pocos residuos ácidos.

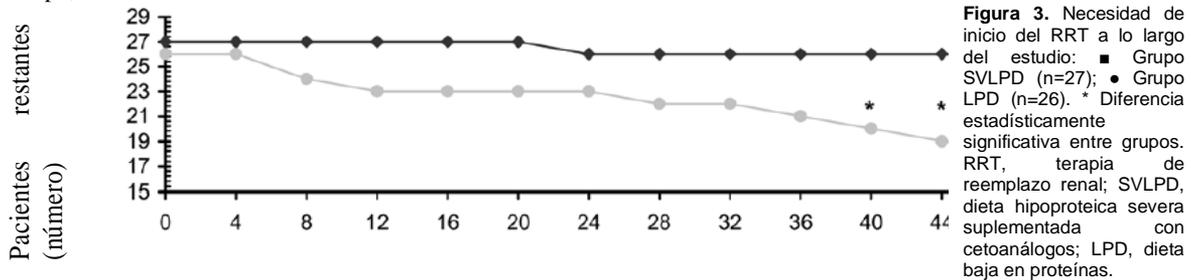
La disminución de los niveles de fosfato sérico resulta de una ingesta reducida de fosfato, porque los mismos nutrientes proporcionan proteínas y fosfato. Al mismo tiempo, las sales de calcio incluidas en la

preparación de cetoanálogos, actuando tanto como proveedores de calcio y como captadores de fosfato, intervienen en la corrección de las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo.<sup>11</sup>

El presente estudio es un estudio controlado y aleatorizado para probar el efecto de un SVLPD sobre ciertos trastornos metabólicos en pacientes no diabéticos con ERC en estadio 4 (eGFR <0.5 ml/s [30 ml/min por 1.73 m<sup>2</sup>]), control óptimo de la presión arterial, proteinuria inferior a 1 g/g de creatinina urinaria, buen estado nutricional y buen cumplimiento anticipado de la dieta.

Nuestros resultados apoyan una mejora del equilibrio de nitrógeno y la corrección de los desequilibrios ácido-base y los trastornos del metabolismo calcio-fósforo en pacientes que reciben una dieta cetogénica.

Sólo el 4% de los pacientes del grupo de SVLPD requirió el inicio de la RRT durante el estudio, un porcentaje significativamente menor en comparación con el 27% de los sujetos asignados para continuar con la LPD convencional. Pedrini et al.<sup>4</sup>, que evaluaron los efectos de LPD en 1413 pacientes no diabéticos inscritos en cinco ensayos controlados aleatorizados, incluyendo MDRD, reportaron resultados similares; el riesgo de enfermedad renal terminal o muerte se redujo en un 33%.<sup>4</sup>



**Figura 3.** Necesidad de inicio del RRT a lo largo del estudio: ■ Grupo SVLPD (n=27); ● Grupo LPD (n=26). \* Diferencia estadísticamente significativa entre grupos. RRT, terapia de reemplazo renal; SVLPD, dieta hipoproteica severa suplementada con cetoanálogos; LPD, dieta baja en proteínas.

**Tabla 3.** Parámetros de seguridad

	Valores basales	Semana 48
<b>Marcadores antropométricos</b>		
IMC (kg/m <sup>2</sup> )		
Grupo SVLPD (n = 26)	23.9 ± 3.1	23.8 ± 2.4
Grupo LPD (n = 19)	23.3 ± 4.4	23.4 ± 4.4
Doblez cutáneo tricipital (cm)		
Grupo SVLPD (n = 26)	19.9 ± 3.3	20.1 ± 3.0
Grupo LPD (n = 19)	22.9 ± 3.8	23.0 ± 4.0
<b>Marcadores bioquímicos</b>		
Albúmina sérica		
Grupo SVLPD (n = 26)	3.9 ± 0.3	4.2 ± 0.6
Grupo LPD (n = 19)	4.1 ± 0.4	4.0 ± 0.5
Colesterol total sérico (mg/dL)		
Grupo SVLPD (n = 26)	205.3 ± 41.6	197.1 ± 33.6
Grupo LPD (n = 19)	212.4 ± 23.1	206.5 ± 31.4
<b>Recuento de linfocitos (×10<sup>3</sup> /μL)</b>		
Grupo SVLPD (n = 26)	2.133 ± 0.458	2.076 ± 0.500
Grupo LPD (n = 19)	2.054 ± 0.367	1.965 ± 0.412
<b>SGA (A,%)</b>		
Grupo SVLPD (n = 26)	87	87
Grupo LPD (n = 19)	90	90
<b>Ingesta de proteínas (g/kg/d)</b>		
Grupo SVLPD (n = 26)	0.31 ± 0.09	0.32 ± 0.07
Grupo LPD (n = 19)	0.62 ± 0.1	0.59 ± 0.08
<b>Ingesta energética (kcal/d)</b>		
Grupo SVLPD (n = 26)	31.2 ± 2.3	31.8 ± 2.1
Grupo LPD (n = 19)	32.3 ± 2.1	31.0 ± 1.9

IMC: índice de masa corporal; SVLPD, dieta hipoproteica severa suplementada con cetoanálogos; LPD, dieta baja en proteínas; SGA, evaluación global subjetiva.

Para convertir la albúmina sérica en g/dL a g/L, multiplique por 10; colesterol total en suero en mg/dL a mmol/L, multiplicar por 0.02586; recuento de glóbulos blancos en  $\times 10^3/\mu\text{L}$  hasta  $\times 10^9/\text{L}$ , multiplicar por 1.

Durante las 48 semanas de intervención terapéutica, la eGFR no cambió significativamente en el grupo de SVLPD, mientras que se observó una reducción significativa de la función renal en el grupo de LPD. El análisis de las diferencias en la progresión puede confundirse porque algunos de los pacientes recibieron inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y/o bloqueadores de los receptores de angiotensina, que se sabe que influyen sobre la progresión. En consecuencia, el resultado podría estar sesgado. Además, con un 25% de probabilidad de llegar a una enfermedad renal terminal o de experimentar una reducción superior al 50% de la eGFR,<sup>5,27</sup> y una diferencia entre grupos del 10% para la significancia, se requerirían 96 pacientes por brazo, para una probabilidad del 95% y una potencia del 80%.<sup>28</sup> El tamaño de la muestra no fue lo suficientemente grande para determinar si el régimen cambia la tasa de progresión de la insuficiencia renal. Se requiere un período de observación más largo con el número de pacientes proyectado por nuestro análisis de poder para

juzgar el efecto de una LPD suplementada con cetoácidos sobre la progresión de la ERC. En su artículo fundamental sobre la ecuación MDRD, Levey et al.<sup>29</sup> no consideraron aconsejable utilizar esta ecuación para evaluar la eficacia de la restricción de proteínas en la dieta sobre la progresión de la enfermedad renal crónica.

La reducción de la muerte renal en los pacientes en SVLPD parece estar relacionada con la corrección de los signos urémicos y con la mejora del control metabólico, lo que permite un retraso importante en el inicio de la RRT. Desde el punto de vista del paciente, este retraso es sin duda el factor más importante a considerar.<sup>19</sup>

Por otro lado, la seguridad nutricional de la LPD ha sido cuestionada con frecuencia, concretamente porque un mal estado nutricional prediálisis puede incrementar la morbimortalidad de los pacientes con ERC y, en consecuencia, puede influir negativamente sobre el resultado tras el inicio de la RRT.<sup>30</sup>

Nuestros resultados no mostraron ningún efecto nocivo del SVLPD sobre el estado nutricional, evaluado por parámetros clínicos, antropométricos y bioquímicos. Es notable que el estado nutricional no se modificó mientras se conservaba la ingesta diaria de energía en ambos brazos, a pesar de la LPD.

El cumplimiento de las LPD generalmente es deficiente, tanto en lo que respecta a la ingesta energética como a la de proteínas,<sup>30</sup> y por tanto se requiere un estrecho seguimiento nutricional. Nuestros pacientes seleccionados tuvieron un muy buen cumplimiento, como se esperaba, al menos en lo que respecta a la ingesta diaria de proteínas y energía. A diferencia de los grandes estudios, en los que la ingesta proteica conseguida generalmente superó las recomendaciones,<sup>31</sup> en nuestro estudio, la ingesta de proteínas estuvo muy cerca de la prescripción ( $0.32 \pm 0.07$  frente a  $0.30$  y  $0.59 \pm 0.08$  frente a  $0.60$  g/kg por día en los brazos de SVLPD y LPD, respectivamente) como consecuencia de una selección inicial cuidadosa y un asesoramiento dietético permanente. Este notable cumplimiento de la dieta podría estar involucrado en la mejora reportada de los trastornos metabólicos con SVLPD en nuestros pacientes, porque ya se ha reportado que la corrección de los trastornos metabólicos dependía del cumplimiento de los pacientes y generalmente no se observó en los pacientes con una LPD convencional, incluso cuando cumplían con la prescripción dietética. No hubo reacciones adversas a los cetonaálogos.

La alta prevalencia de ERC recientemente revelada suscita preocupaciones en todo el mundo.<sup>9</sup> En el momento en que el enfoque en la atención de nefrología se mueve hacia los pacientes en prediálisis, el soporte nutricional y particularmente la SVLPD podría ser un nuevo vínculo con la elegante atención integrada de RRT descrita por Van Biesen et al.<sup>32</sup> Además, el posible retraso de la iniciación de la RRT a través de la nutrición podría tener un impacto económico importante, que es particularmente importante en los países en desarrollo donde las instalaciones de diálisis aún no satisfacen las necesidades.<sup>33</sup> Sin embargo, se requiere un estrecho seguimiento nutricional, asesoramiento dietético y una cuidadosa selección de pacientes motivados que podrían beneficiarse de dicha dieta.

### Conclusión

La SVLPD parece ser eficaz y segura para mejorar la retención de productos de desecho de nitrógeno y las alteraciones del metabolismo ácido-base y calcio-fósforo, y para retrasar la iniciación de la RRT,

sin ningún efecto nocivo sobre el estado nutricional de los pacientes con ERC.

### Referencias

1. 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
2. Brenner BM: Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int* 23:647-655, 1983
3. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM: Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 241:F85-F93, 1981
4. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, et al: The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 124:627-632, 1996
5. Fouque D, Wang P, Laville M, et al: Low protein diets delay end-stage renal disease in non-diabetic adults with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 15:1986-1992, 2000
6. Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, et al: A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* 31:954-961, 1998
7. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al for The 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
8. Walser M, Hill S: Can renal replacement be deferred by a supplemented very low protein diet? *J Am Soc Nephrol* 10:110-116, 1999
9. Nickolas TL, Frisch GD, Opatowsky AR, Arons R, Radhakrishnan J: Awareness of kidney disease in the US population: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999 to 2000. *Am J Kidney Dis* 44(2):185-197, 2004
10. Mitch WE: Dietary therapy in uremia: the impact on nutrition and progressive renal failure. *Kidney Int* 57:S38-S43, 2000
11. Lafage M-H, Fournier A: Keto-diet, physiological calcium intake and native vitamin D improve renal osteodystrophy. *Kidney Int* 42:1217-1225, 1992
12. Price SR, Mitch WE: Metabolic acidosis and uremic toxicity: protein and amino acid metabolism. *Semin Nephrol* 14:232-237, 1994
13. Aparicio M, Chauveau P, De Précigout V, et al: 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
14. Martinez-Maldonado M, Sattin RW: Rate of progression of renal disease and low-protein diet. *Am J Kidney Dis* 31:1048-1049, 1998
15. Mircescu G, Gherman-Căprioara M, Covic A, et al: [Best Practice Guidelines. Anemia secondary to chronic kidney disease], Bucharest, Ed. Infomedica, 2005
16. Maroni BJ, Steinman TI, Mitch WE: A method for estimating nitrogen intake of patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 27:58-65, 1985
17. Garcia-Naveiro R, Rodriguez-Carmona A, Perez-Fontan M: Agreement between two routine methods of estimation of

- glomerular filtration rate in patients with advanced and terminal chronic renal failure. *Clin Nephrol* 64:271-280, 2005
18. 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
  19. Mitch WE, Maroni BJ: Nutritional considerations and indications for dialysis. *Am J Kidney Dis* 31:185-189, 1998
  20. D'Amico G, Gentile MG, Fellin G, et al: Effect of dietary protein restriction on the progression of renal failure: a prospective randomized trial. *Nephrol Dial Transplant* 9:1590-1594, 1994
  21. Ihle BU, Becker GJ, Whitworth JA, et al: The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *N Engl J Med* 321:1773-1777, 1989
  22. Prakash S, Pande DP, Sharma S, et al: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy of ketodiet in predialytic chronic renal failure. *J Ren Nutr* 14:89-96, 2004
  23. Locatelli F, Alberti D, Graziani G, et al: A. Prospective, randomised, multicentre trial of effect of protein restriction on progression of chronic renal insufficiency. Northern Italian Cooperative Study Group [see comments]. *Lancet* 337:1299-1304, 1991
  24. Rosman JB, Langer K, Brandl M, et al: Protein-restricted diets in chronic renal failure: a four year follow-up shows limited indications. *Kidney Int* 27:S96-S102, 1989
  25. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, et al: Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 62:220-228, 2002
  26. Mandayam S, Mitch WE: Dietary protein restriction benefits patients with chronic kidney disease. *Nephrology* 11:53-57, 2006
  27. Modification of Diet in Renal Disease Study Group (prepared by Beck GJ, Berg RL, Coggins CH, et al.): Design and statistical issues of the Modification of Diet in Renal Disease Trial. *Control Clin Trials* 12:566-586, 1991
  28. Jones B, Jarvis P: Trials to assess equivalence: the importance of rigorous methods. *Br Med J* 313:36-39, 1996
  29. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 16:461-470, 1999
  30. Johnson DW: Dietary protein restriction as a treatment for slowing chronic kidney disease progression: the case against. *Nephrology* 11: 58-62, 2006
  31. Levey AS, Adler S, Caggiula AW, et al. and 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
  32. Van Biesen W, Davies S, Lameire N: An integrated approach to end-stage disease. *Nephrol Dial Transplant*, 16(suppl 6):7-9, 2001
  33. Mircescu G, Cap,sa D, Covic M, et al: Nephrology and renal replacement therapy in Romania: transition still continues (Cinderella story revisited). *Nephrol Dial Transplant* 19:2971-2980, 2004