

## ¿Una dieta restrictiva en fosfatos aumenta la supervivencia de los pacientes en hemodiálisis?

Lynch KE, Lynch R, Curhan GC, et al. Prescribed dietary phosphate restriction and survival among hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:620-9.

Análisis crítico: Alfonso Muriel<sup>1</sup>, Domingo Hernández<sup>2</sup>, Milagros Fernández Lucas<sup>3</sup>, Víctor Abraira<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Bioestadística Clínica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

<sup>2</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga

<sup>3</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Dec.11279

### ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio de cohortes prospectivo y no aleatorizado que analiza el impacto de la dieta restrictiva de fosfatos sobre la supervivencia de pacientes en hemodiálisis. La población de estudio está formada por enfermos de un ensayo clínico multicéntrico previo (HEMO Study) que evaluaba el efecto de la dosis de diálisis y del flujo de membrana. Los pacientes fueron enrolados entre marzo de 1995 y octubre de 2000, y el seguimiento finalizó el 31 de diciembre de 2001.

### ■ Ámbito



Estudio realizado en 15 centros de diálisis en Estados Unidos.

### ■ Pacientes



Pacientes en hemodiálisis convencional tres días a la semana. Se excluyeron aquellos pacientes mayores de 80 años, con aclaramiento residual de urea > 1,5 ml/min, albúmina sérica < 2,6 g/dl o comorbilidades previas graves. También se excluyeron los pacientes sin anotación de la dieta prescrita en la historia y los que no sobrevivieron hasta el comienzo del tiempo en riesgo.

### ■ Intervención

Las dietas de los pacientes fueron asignadas por los dietistas de los centros de diálisis participantes, no por dietistas del ensayo clínico original, excepto en ciertas situaciones. La dieta diaria de fosfatos fue categorizada según los niveles de restricción del fósforo en la dieta: ≤ 870, 871 a 999, 1000, 1001 a 2000 mg y no restricción de fosfatos. Un dietista avalado por el grupo HEMO recalculó la dieta en 2 días (un día con diálisis y otro sin diálisis)

### ■ Variables de resultado

**Variable principal:** Mortalidad por cualquier causa, reportada por el responsable del centro clínico y confirmada mediante la revisión de la historia clínica, autop-

sia o informe de los eventos que llevaron a la muerte.

### ■ Variables secundarias:

- Fosfato sérico.
- Niveles de hormona paratiroidea (PTH).
- Parámetros nutricionales, antropométricos y del metabolismo óseo.

### ■ Estadística

Los sujetos fueron considerados en riesgo después de 90 días tras la aleatorización, y seguidos hasta que acaeció la muerte, el trasplante o el fin del estudio. La significación estadística fue analizada mediante la prueba de Kruskal Wallis y mediante la prueba de  $\chi^2$ . Los cambios longitudinales en las variables continuas fueron examinados mediante un modelo de regresión lineal de efectos mixtos; en estos modelos fueron analizadas las interacciones de los niveles de dieta con el tiempo. El análisis multivariante se realizó mediante un modelo de riesgo proporcional con estimación IPTW (ponderación por el inverso de la propensión a tratamiento). Los pesos se calcularon mediante una regresión logística multinomial (dado que son 5 grupos de dieta). Los modelos de supervivencia fueron estratificados por el centro clínico. Se planteó un modelo marginal estructural, el tiempo de seguimiento se dividió en períodos anuales y las variables evolutivas se introdujeron como dependientes del tiempo. Se contempló también el análisis de sensibilidad del potencial impacto del tipo de membrana (alto/bajo flujo) y del Kt/V asignado (alto/normal). Se consideraron potenciales confusores el recuento de calorías y la ingesta de proteínas corregida por peso corporal. Todos los análisis fueron realizados con STATA.

### ■ Promoción

El estudio HEMO fue financiado por el Instituto Nacional de Diabetes, Enfermedades Digestivas y Renales (NIDDK); el presente estudio no refleja las opiniones de los investigadores del HEMO ni del NIDDK.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Análisis basal de los grupos

De los 1846 pacientes aleatorizados en el estudio HEMO, 1751 contaban con suficientes datos para su inclusión en el estudio. Se observó que las mujeres, los pacientes de raza negra y los que se dializaban a través de un injerto vascular tenían mayor restricción de fosfatos. También en estos participantes se observó un mayor estado de malnutrición, aunque recibían mayores aportes calóricos y proteicos.

### Variable principal

En conjunto, todos los participantes contribuyeron con 4690 pacientes/año durante los cuales hubo 817 muertos, con una mediana de seguimiento de 2,3 años. El 17,1% de los pacientes que fueron cambiados a dieta más restrictiva fallecieron, frente a un 11,1% de los pacientes cuyo cambio fue a dietas menos restrictivas. El análisis crudo mostró que la restricción de fosfatos en la dieta no se asoció con la mortalidad. El *hazard ratio* (HR) para mortalidad por cualquier causa fue de 0,91 (0,71 a 1,17), 0,90 (0,70 a 1,16), 0,92 (0,69 a 1,22) y 0,90 (0,68 a 1,18) para participantes con fósforo prescrito en la dieta (PDP) de 871 a 999, 1000, 1001 a 2000 mg/d y no restricción, respectivamente. Después de ajustar de forma multivariante por diferencias basales entre grupos, la supervivencia tendió a mejorar en los enfermos sin restricción dietética, aunque no alcanzó la significación estadística.

Un 29,1% de los sujetos tuvo un cambio en la restricción dietética de fosfatos durante el seguimiento. Para minimizar la mala clasificación en la exposición y tener en cuenta potenciales confusores dependientes del tiempo, se planteó un modelo estructural marginal. Comparado con el grupo de referencia  $\leq 870$  mg/d, los grupos de 1001-2000 mg/d y no restricción se asociaron con una reducción significativa en la mortalidad por todas las causas, HR = 0,73 (0,54 a 0,94) y 0,71 (0,55 a 0,92). Después de ajustar por otras covariables, los resultados no cambiaron. El 17,1% de los pacientes que fueron cambiados a dieta más restrictiva fallecieron, frente a un 11,1% de los pacientes cuyo cambio fue a dietas menos restrictivas.

### Variables secundarias

El fósforo sérico tiende a permanecer estable a lo largo del tiempo sin encontrar cambios significativos según los grupos de PDP formados al inicio.

Los niveles de hormona paratiroidea tienden a subir a lo largo del tiempo; la pendiente es más acusada en aquellos pacientes con dietas en fosfatos más permisivas.

En pacientes con cambio a dietas más restrictivas, después de un año del cambio se evidenció una tendencia a la reducción de los niveles de calcio sérico y un crecimiento más pronunciado en el pliegue cutáneo del tríceps y el peso corporal. Asimismo, los enfermos con más restricción de fósforo en la dieta recibieron más suplementos dietéticos enterales.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Una dieta restrictiva en fosfatos no se asocia con una mejor supervivencia de los pacientes en hemodiálisis. Por el contrario, aumentar los niveles de restricción podría asociarse con un incremento de la mortalidad en pacientes de riesgo.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Este estudio pone de manifiesto que, en ausencia de ensayos aleatorizados, es necesario aplicar ajustes mediante herramientas estadísticas adecuadas, como el uso de los modelos marginales estructurales, especialmente en el caso de estudios observacionales<sup>1,2</sup>. El análisis sin ajustar mostraba que no existía asociación estadísticamente significativa entre los niveles de restricción de dieta y la mortalidad. Sin embargo, tras el ajuste por covariables dependientes del tiempo se mostraba que una dieta sin restricción de fosfatos reducía la mortalidad por todas las causas (HR = 0,71), análogamente a lo que sucedía en el caso de las dietas con poca restricción de fosfatos, de 1001 a 2000 mg/dl (HR = 0,73).

Los resultados se han obtenido de un ensayo clínico que no fue diseñado para este objetivo, por lo que la población de este estudio podría ser diferente a la de dicho ensayo; el tamaño muestral es un reflejo del objetivo del ensayo HEMO, y no del estudio presente.

Estos resultados son contrarios a la creencia de que una restricción de fosfatos puede ser beneficiosa en los pacientes en he-

modiálisis. Una posible explicación es que las dietas más restrictivas se acompañan de una mayor restricción de otros nutrientes, como se demuestra por un peor estado nutricional. Por otra parte, la dieta libre en fósforo se asoció con un incremento de la PTH, que pudiera ser un factor de mal pronóstico a más largo plazo.

Con todo, debe tenerse en cuenta que la población estudiada estaba constituida por una alta proporción de pacientes de raza negra (63%), de enfermos diabéticos (45%) y con mayoría del sexo femenino, lo cual representa características poblacionales distintas a las de otras comunidades como la europea. Por tanto, es discutible el hecho de que los resultados obtenidos puedan generalizarse a todos los enfermos en diálisis.

En resumen, aunque la indicación de una dieta libre en fosfatos debería individualizarse según las características clínicas de cada paciente, una dieta restrictiva parece que se acompaña de mayor mortalidad, probablemente por el peor estado nutricional que conlleva. Son necesarios más estudios que avalen estos resultados.

### ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Las dietas restrictivas de fosfatos en pacientes en hemodiálisis se acompañan de un incremento de mortalidad, probablemente asociado a la restricción de otros nutrientes fundamentales, que conducen a desnutrición.

### ■ CLASIFICACIÓN

**Subespecialidad:** Dieta.

**Tema:** Hemodiálisis.

**Palabras clave:** Hemodiálisis convencional. Mortalidad.

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Bajo.

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Débil.

(GRADE [[www.gradeworkinggroup.org](http://www.gradeworkinggroup.org)] divide la calidad de la evidencia en cuatro grupos, alta, moderada, baja y muy baja; y divide el grado de recomendación en dos grupos: fuerte y débil).

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barnieh L, James MT, Zhang J, Hemmelgarn BR. Propensity score methods and their application in nephrology research. *J Nephrol* 2011;24(3):256-62.
2. Robins JM, Hernán MA, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology* 2000;11(5):550-60.