



## Deberíamos de Tener Equiponderación (o Incertidumbre Clínica) Sobre Cuanta Proteína se Administra a Pacientes Críticos?

Una de las preguntas más importantes en la comunidad nutricional de cuidados intensivos en este momento es si una mayor dosis de proteína se traduce en una mejoría en los resultados clínicos, en comparación con una menor ingesta de proteínas.<sup>1</sup> Las guías ASPEN/SCCM del 2016 recomiendan una amplia gama de objetivos de prescripción de proteínas aceptables (1.2-2.0 gramos/kg/día y más en algunos pacientes seleccionados) y reconoce que la evidencia subyacente para esta recomendación es débil.<sup>2</sup> A pesar de la recomendación, la cantidad de proteína que se libera en todo el mundo varía ampliamente entre 0.5 a 3.8 gramos/kg/día (promedio de 1.3 gramos/kg/día).<sup>3</sup> Suponemos que existe una amplia gama en la entrega real de proteínas debido a que una base débil de evidencia informa las recomendaciones de la guía y, por lo tanto, la práctica clínica.

Por consiguiente, en asociación con ASPEN, diseñamos un ensayo clínico aleatorizado, basado en registros, pragmático, voluntario, grande, multicéntrico, de 4000 pacientes críticamente enfermos de alto riesgo nutricional que serán asignados aleatoriamente a una mayor dosis de proteína (>2.2 gramos/kg/día) o la atención habitual (<1.2 gramos /kg/día), conocida como el estudio EFFORT ([www.criticalcarenutrition.com](http://www.criticalcarenutrition.com) o [www.nutritioncare.org](http://www.nutritioncare.org) para más información).<sup>4</sup> Al establecer este objetivo en la dosis de proteína más alta, estamos garantizando la probabilidad de una clara separación de los grupos, con respecto a su ingesta de proteínas, y aún dentro del rango de lo que se ha observado, recomendado y utilizado en otros protocolos de investigación.



effort study

Para participar en el estudio EFFORT, los médicos deben estar de acuerdo en que existe equiponderación clínica con respecto a la dosis óptima de proteína nutricional de cuidados intensivos. La equiponderación clínica estipula que un ECA es solo ético en la medida en que exista, desde el principio, un estado de auténtica incertidumbre entre los expertos médicos sobre los beneficios terapéuticos de cada brazo del estudio. En otras palabras, los médicos deben reconocer que ambas estrategias de dosificación de proteínas son seguras y pueden ser eficaces.

Sin embargo, los profesionales que creen que la dosis alta o baja es dañina disminuirán la participación en el ECA. Sostenemos que existe incertidumbre clínica y el propósito de esta breve revisión narrativa es resumir la evidencia disponible que respalda nuestra incertidumbre sobre la prescripción correcta de proteínas para adultos en estado crítico (ver Tabla 1).

### **Evidencia Soportando Altas Dosis de Proteína**

- En su mayor parte, los estudios mecanísticos respaldan la afirmación de que los aminoácidos infundidos estimulan la síntesis de proteínas de novo, dan como resultado un mayor equilibrio de proteínas en todo el cuerpo, y las dosis más altas dan como resultado un balance de nitrógeno más positivo.<sup>5,6</sup>
- En un ECA doble ciego unicentro (n = 80) que compara la dieta enteral hipocalórica alta en proteínas con la dieta enteral isocalórica, el grupo hipocalórico rico en proteínas recibió significativamente más proteína (1.4 comparado a 0.76 g/kg,  $P \leq 0,0001$ ), con mejor puntaje SOFA a las 48 horas y menos episodios de hiperglucemia.<sup>7</sup> Sin embargo, en este estudio pequeño, sin potencia, no hubo diferencias en otros resultados clínicamente importantes.
- En un ECA unicentro (n = 119), los pacientes de UCI médica/quirúrgica se asignaron al azar a NP que proporcione proteína a 0.8 vs. 1.2 g/kg/día. El grupo que recibió 1.2 g/kg/día tuvo una mejora significativa en la masa muscular y una tendencia hacia una mayor fuerza de empuñadura.<sup>8</sup> Sin embargo, la diferencia



real en la ingesta de proteínas entre los 2 grupos fue marginal (0.9 frente a 1.1 gramos/kg/día) y es difícil entender cómo una diferencia tan pequeña en la ingesta podría dar lugar a cambios importantes en la masa muscular y la fuerza.

- En análisis de bases de datos observacionales multinacionales grandes, multicéntricas (n> 7000), 30 gramos adicionales de proteína por día o 1000 calorías por día durante los primeros 12 días de estancia en la UCI recibidos por los pacientes se asociaron con reducción de complicaciones infecciosas, ventilación mecánica más breve, mejoría física mejorada a corto plazo y mortalidad reducida.<sup>9,10,11,12</sup> En otro análisis de base de datos observacional (n = 2828)<sup>13</sup>, la administración de > 80% de los requerimientos de proteína se asoció con una reducción de la mortalidad a los 60 días (odds ratio [OR] 0,68, e intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.50, 0.91) pero no fue así al alcanzar >80% de los requerimientos de energía (OR = 0.92 (0.65-1.30)). Si bien las inferencias de estos análisis observacionales son más débiles que las de RCT, son consistentes con otros estudios observacionales de un solo centro que muestran una asociación entre la optimización de proteínas y la supervivencia, pero un efecto negativo o ausente de la ingesta calórica.<sup>14,15</sup>
- Después de una extensa revisión de la literatura recientemente para evaluar la seguridad de la administración de altas dosis de proteínas/aminoácidos, los expertos concluyeron que las dosis de hasta 2.5 gramos/kg/día son seguras, excepto tal vez en pacientes con hipotensión refractaria (que causa hipoperfusión hepática) y enfermedad hepática grave.<sup>16</sup> Reconocen que la proteína de alta dosis está asociada o puede causar niveles elevados de urea, pero se desconoce el riesgo o daño asociado con los altos niveles de urea aislados.

### **Evidencia contra una mayor dosis de proteína**



- En el estudio Nephroprotect, un ECA multicéntrico (n = 474) que compara la provisión de aminoácidos IV (IVAA) a una dosis de hasta 2.0 g/kg/día con la atención estándar, el resultado primario en la duración de la disfunción renal no fue diferente, ni los resultados terciarios de la mortalidad, la duración de la estadía y las medidas de calidad de vida.<sup>17</sup> Este estudio representa la evidencia más sólida contra una dosis de proteína más alta y sugiere que una dosis de hasta 2.0 gramos/kg/día no mejorará los resultados en un grupo heterogéneo de pacientes en la UCI. Dado que no hay dos pacientes en la UCI iguales, solicitamos a la aplicación prudente de estos resultados a los pacientes de alto riesgo nutricional (como los estudiados en el estudio EFFORT)<sup>18</sup>, que pueden beneficiarse de una mayor dosis de proteína.
- Cuatro estudios observacionales han informado resultados adversos del paciente asociados con una mayor ingesta de proteínas. En primer lugar, en un estudio de cohortes de un solo centro (n = 63), el aumento del aporte proteico (media de 0.67 g/kg/día) durante los primeros 10 días de estancia en la UCI se asoció con una mayor pérdida de masa muscular.<sup>19</sup> En segundo lugar, en un análisis post-hoc del ensayo multicéntrico EPaNIC (n=4640)<sup>20</sup>, el aumento de la ingesta de proteínas durante los primeros 3 días se asoció con una menor probabilidad del alta temprana en la UCI.<sup>21</sup> Tercero, en un análisis post-hoc de un ECA de un solo centro (n=66) que compara la ingesta nutricional agresiva con la atención habitual, la mayor proteína recibida en la primera semana se asoció con un aumento significativo de la mortalidad, pero la proteína proporcionada después de la primera semana parecía protectora.<sup>22</sup> En cuarto lugar, en un estudio retrospectivo de un solo centro (n=455) que clasificó la ingesta proteica en 3 grupos, la proteína administrada a > 0.8 g/kg/día antes del día 3 se asoció con una mayor mortalidad que la ingesta similar proporcionada más adelante.<sup>23</sup> Estas observaciones sugieren un daño potencial asociado con el aumento de proteína, particularmente en la fase aguda de la enfermedad, pero deben ser consideradas como observaciones generadoras de hipótesis. Sin embargo, contribuyen a la incertidumbre sobre el papel de la proteína en enfermedades críticas.



- Existen datos preclínicos y clínicos que sugieren que las proteínas/aminoácidos pueden suprimir la autofagia y no pueden reducir el catabolismo endógeno en enfermedades críticas.<sup>24</sup> Las implicaciones clínicas de estos hallazgos aún no se han determinado.

#### *Resultados en insuficiencia renal:*

- *Nephroprotect fue un ECA multicéntrico que comparó la provisión de IVAA en una dosis de hasta 2.0 g/kg/día vs. la atención estándar. Como se indicó anteriormente, este estudio representa la evidencia más sólida contra una dosis de proteína más alta. La razón del estudio Nephroprotect se basó en las siguientes observaciones:*
- Los modelos animales han demostrado que un aumento en el flujo sanguíneo renal en respuesta a una infusión de aminoácidos a corto plazo puede proteger al riñón de los agravios isquémicos agudos.<sup>25</sup>
  - Varios estudios observacionales y un documento de ECA mejoraron el balance de nitrógeno en pacientes en diálisis que reciben mayores cantidades de aminoácidos.<sup>26,27,28,29,30</sup>
  - Un ECA de un solo centro (n = 53) en pacientes críticamente enfermos demostró que una infusión a corto plazo de aaIV conducía a una recuperación más rápida de insuficiencia renal aguda grave, particularmente en aquellos con insuficiencia renal oligúrica, en aquellos que recibían diálisis, y en aquellos que sepsis desarrollada.<sup>31</sup>
  - Otro ensayo de un solo centro (n = 14) comparó 2 dosis de aa IV en pacientes críticamente enfermos con insuficiencia renal no oligúrica (depuración de creatinina por debajo de 50 ml/min), los que recibieron una dosis de AA más alta tuvieron más probabilidades de conservar el efecto de la diuresis y requirió menos furosemida para lograr un balance de fluidos negativo.<sup>32</sup>
  - Un análisis de subgrupos de un ECA grupal de 27 UCIs que evaluaron las pautas nutricionales identificó 242 pacientes críticamente enfermos con alto riesgo de disfunción renal al ingresar al estudio y descubrió que aquellos con mayor dosis de proteína tenían menos probabilidades de requerir TSR.<sup>33,34</sup>
- Un análisis de subgrupos post-hoc, generador de hipótesis, del mismo ensayo sugirió una ventaja de supervivencia para aquellos pacientes con función renal normal que recibieron el aaIV suplementarios en comparación con la atención habitual (21/179 [11.7%] vs. 37/189 [19.6] %), pero también sugirió daño potencial (menor supervivencia) en aquellos con disfunción renal al inicio del estudio (17/60 [28.3%] vs. 7/46 [15.2%]).<sup>35</sup> La observación posterior no fue significativa en el análisis ajustado (diferencia de riesgo ajustada por covariables, -0,6%, IC del 95%, -16,2 a 15,2; p = 0,95). Sin embargo, observamos varias limitaciones para este análisis post hoc: 1) Los números de subgrupos son pequeños y las tasas de eventos son bajas, por lo que los resultados son inestables o frágiles; 2) Hay inconsistencia entre los resultados del estudio (solo la mortalidad mostró una diferencia significativa entre los grupos, pero la calidad de vida y las medidas de la función física tendieron a empeorar con el tratamiento); y 3) Dados los fundamentos subyacentes para el estudio Nephroprotect, que los AA IV tenían la intención de mejorar el resultado de los pacientes con disfunción renal, hay una falta de verosimilitud biológica convincente para este hallazgo de subgrupo. Sin embargo, sigue siendo una hipótesis publicada que los suplementos de AA IV pueden aumentar el daño en pacientes con insuficiencia renal (o pueden salvar vidas en pacientes con función renal normal).

## CONCLUSION

¿La comunidad de nutrición de cuidados críticos está enganchada en un estado de equilibrio clínico para una dosis de proteína óptima? Aquí, presentamos estudios que demuestran los beneficios y los riesgos de las dosis de proteína alta y baja. En otras palabras, hemos presentado datos para sugerir: 1) una dosis de proteína más alta es mejor que una dosis de proteína más baja; 2) Una dosis de proteína más baja es mejor que una dosis de proteína más alta; y 3) Una dosis de proteína más baja no es mejor o peor que una dosis más alta. Los médicos no tienen buenas bases para elegir entre dos opciones de dosis de proteínas, lo que sugiere incertidumbre clínica. Si bien numerosos puntos de datos contribuyen a nuestra comprensión de la dosis óptima de proteína requerida en la enfermedad crítica, no fueron igualmente rigurosos en el diseño del estudio.

Debemos ser cautos al sobre interpretar ensayos de un solo centro, estudios observacionales, análisis post hoc, opiniones de expertos, ensayos pequeños, ensayos donde la dosis de proteína no es la intervención y aquellos con resultados clínicos débiles. Todos los estudios incluyeron una población heterogénea de pacientes adultos críticamente enfermos. Identificar qué pacientes críticamente enfermos se beneficiarán más de la proteína es primordial. Claramente, la prueba definitiva de los ECA prospectivos que evalúan los diferentes niveles de ingesta de proteínas en pacientes nutricionalmente de alto riesgo sigue siendo deficiente en este momento.



El estudio EFFORT ayudará a resolver esta controversia si los médicos aceptan la incertidumbre de la evidencia actual e inscriben a sus pacientes. El estudio EFFORT es un ECA pragmático basado en el registro y se encuentra en la práctica real. Por lo tanto, los resultados serán muy generalizables. El tamaño de muestra es grande (n = 4000) para detectar incluso un pequeño efecto de tratamiento. El enfoque está en reclutar pacientes nutricionalmente de alto riesgo; las subpoblaciones que se espera que se beneficien más de una mayor ingesta de proteínas.

Y finalmente, con las estrategias de dosificación utilizadas, el estudio EFFORT está diseñada para crear una separación adecuada de la ingesta de proteínas de los 2 grupos y evitar esta crítica de ensayos previos.<sup>8</sup> Cuando estén disponibles, los resultados del estudio EFFORT aumentarán la confianza en cuanto a la dosis óptima de proteína para pacientes críticamente enfermos. Mientras tanto, suponemos que los médicos están de hecho atrapados en un estado de incertidumbre clínica y se les deja seguir las mejores recomendaciones disponibles publicadas en las Guías recientes (inicie NE temprana y prescriba de 1.2 a 2.0 gramos/kg/día o más en algunos subgrupos).

**Para saber más sobre el estudio EFFORT o participar, visita [www.criticalcarenutrition.com](http://www.criticalcarenutrition.com)**

**Critical Care Nutrition** | About Us | PEPuP | CPGs | EFFORT/INS | Research | Resources | Contact Us

- EFFORT
- INS: Tools
- INS: Best of the Best
- INS: Past Surveys

**THE EFFORT TRIAL PRESENTED AT ASPEN** | Watch a video recording of the study by REDCap Investigators presenting the study at the recent ASPEN Nutrition Science & Practice Conference.



Tabla 1. ¿Qué dice la evidencia sobre la dosis de proteína en pacientes críticamente enfermos?

	Evidencia de Altas Dosis	Evidencia en Bajas Dosis	Evidencia Equivoca
<b>Meta-analysis de ECAs</b>			• 5 ECAs comparando de altas a bajas dosis de ingesta proteica mostrando no diferencias en la mortalidad (***)
<b>ECAs</b>	• Estudios de un solo centro demostrando efectos positivos en resultados subrogados. <sup>7,8</sup> (*)		• Estudio Nephroprotect mostrando no efectos de aminoácidos IV extra 1.0 g/kg/día. <sup>Error! Bookmark not defined.</sup> (***)
<b>Observacionales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis observacionales muestran que mas proteína en etapas tempranas se asocian con mejores resultados (mortalidad, infecciones, y mejoramiento funcional).<sup>Error! Bookmark not defined.,Error! Bookmark not defined.,Error! Bookmark not defined.,Error! Bookmark not defined.,14,15</sup> (**)</li> <li>• Análisis Post-hoc del estudio Nephroprotect sugiere beneficio en pacientes con funcion renal normal.<sup>35</sup> (*)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis Post hoc de ECAs y estudios observacionales sugieren aumento del daño con mayor proteína (tiempo disminuido para ser dado de alta, depleción muscular aumentada, aumento de la mortalidad).<sup>Error! Bookmark not defined.,Error! Bookmark not defined.</sup> (*)</li> <li>• Análisis retrospectivo de base institucional sugiere mejores resultados con niveles bajos de proteína (&lt;0.8 g/kg/día) en los primeros días seguido de &gt;1.2 g/kg/día después del tercer día.<sup>Error! Bookmark not defined.</sup> (*)</li> </ul>	
<b>Opinión de Experto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Guías ASPEN/SCCM recomiendan altas dosis en obesidad , quemados, trauma, y falla renal que requieren terapia renal sustitutiva.<sup>Error! Bookmark not defined.</sup></li> <li>• Expertos dicen que altas dosis son seguras y posiblemente eficaces.<sup>Error! Bookmark not defined.</sup></li> </ul>	• Expertos recomiendan pausar la nutrición o limitar la ingesta a cantidad minima durante la primer semana. <sup>37</sup>	
<b>Mecanisticos</b>	• Estudios de balance nitrogenado y trasas sugieren el aumento de proteína/aa asociado a un mayor balance positivo proteico corpora. <sup>5,6</sup>	• Datos de animales que sugieren que la aa IV suprime la autofagia y no suprime el catabolismo	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Datos apoyan que aa IV mejoran la función renal o flujo sanguíneo renal.<sup>Error!</sup> Bookmark not defined.</li> <li>• Datos de pacientes que requieren CRRT que sugieren que los pacientes que reciben dosis más altas de proteína tienen un mejor balance de nitrógeno.<sup>26-30</sup></li> </ul>	<p>endógeno.<sup>Error!</sup> Bookmark not defined.</p>	
--	---	---	--

Leyenda: \* evidencia débil; \*\* evidencia moderada; \*\*\* evidencia más fuerte