

Versión en línea 2500-5006**Revista Colombiana de Nefrología****Publicación anticipada en línea**

El Comité Editorial aprobó para publicación este manuscrito, de acuerdo con los conceptos de los pares evaluadores.

Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo.

Citación provisional: Ramírez R, Aroca G, González González CA, Pertuz A, Collazos Roza JM, Galeano G, et al. Efectividad y seguridad del uso de alfa-cetoanálogos en el manejo de la enfermedad renal crónica avanzada: recomendaciones de práctica clínica. Rev. Colomb. Nefrol. 2021;8(1):e465.

Recibido: 16.05.20

Aceptado: 07.10.20

Publicado en línea: 04.11.20

Original

Efectividad y seguridad del uso de alfa-cetoanálogos en el manejo de la enfermedad renal crónica avanzada: recomendaciones de práctica clínica.

Effectiveness and safety of the use of alpha-keto analogues in the management of advanced chronic kidney disease: clinical practice recommendations

Roberto Ramírez¹ Gustavo Aroca², Camilo Alberto González González³, Adolfo Pertuz⁴, Juan Manuel Collazos Rozo⁵, Javier A. Galeano⁶, Álvaro Mercado⁷

Afiliación de los autores.

1. Médico especialista en medicina interna y nefrología, administración y Bioética, coordinador medicina interna universidad Santiago de Cali, Experto clínico. Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión arterial. orcid: 0000-0002-6465-3372

2. Médico especialista en medicina interna y nefrología. Experto Clínico. Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia. Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión arterial.

3. Médico especialista en medicina interna y nefrología, magister en epidemiología. Asesor epidemiológico. Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión arterial.

4. Médico especialista en medicina interna y nefrología. Experto clínico

5. Médico, magister en epidemiología. Asesor epidemiológico, Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión arterial.

6. Médico especialista en medicina interna y Nefrología: Hospital Central de la Policía Nacional. Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión arterial Experto clínico

7. Médico especialista en medicina interna y nefrología. Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión arterial. Experto clínico.

Declaración de conflictos de interés

Los autores 1,2 y 3 pertenecen a la junta directiva 2018-2020 de la Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión arterial. El autor 3 ha recibido honorarios por conferencias realizadas para Medtronic y Baxter SA. El autor 6 ha recibido honorarios por conferencias realizadas para Fresenius Kabi, Abbott laboratorios, Laboratorios Abbvie, Fresenius kabi Latin American Export.

Patrocinio:

La elaboración de este documento contó con el patrocinio económico de Ketosteril de Fresenius Kabi Colombia, el recurso se usó para los honorarios de epidemiólogos y reuniones presenciales.

Correspondencia:

Roberto Ramírez MD.

Correo: robertoramire5@hotmail.com

Resumen:

Introducción y objetivo:

La dieta con restricción de proteínas parece tener un papel importante en la progresión de la enfermedad renal crónica y la aparición anticipada de síntomas urémicos, la suplementación de aminoácidos esenciales ofrece aparente seguridad en lograr restricciones agresivas de proteínas. El objetivo de este documento es realizar una revisión de la literatura para informar recomendaciones de uso práctico sobre esta conducta en la Enfermedad Renal (ERC) avanzada.

Materiales y métodos:

Se realiza una búsqueda estructurada rápida de la literatura, con selección de revisiones sistemáticas y metaanálisis, de los cuales se extrae las respuestas de las preguntas con estructura PICOT diseñadas a priori. Los resultados fueron sometidos a consenso para generar unas recomendaciones prácticas.

Resultados:

Se incluyeron 6 revisiones sistemáticas de la literatura, con una evaluación de calidad moderada, la extracción de la información reporta un aparente beneficio de la dieta muy baja en proteínas con suplementación de alfa-cetoanálogos en el ingreso a diálisis o trasplante renal y una consistente reducción de la progresión de la enfermedad. Se requiere de mejores ensayos clínicos que integren desenlaces como calidad de vida.

Conclusiones:

Con baja calidad de la evidencia la dieta muy baja en proteínas, suplementado con alfa- cetoanálogos, en el paciente adecuadamente seleccionado, reduce el deterioro de la tasa de filtración glomerular, parece reducir el ingreso a diálisis. Se recomienda un seguimiento estricto periódico, con vigilancia de medidas antropométricas y perfil de riesgo de desnutrición.

Palabras clave: falla renal crónica, insuficiencia renal crónica, nutrición.

ABSTRAC

Introduction and objective: The protein-restricted diet appears to play an important role in the progression of chronic kidney disease and the early onset of uremic symptoms, the supplementation of essential amino acids offers apparent security in achieving aggressive protein restrictions.

The objective of this document is to carry out a literature review to inform practical use recommendations on this behavior in advanced Renal Disease (CKD).

Materials and methods: A quick structured search of the literature is carried out, with the selection of systematic reviews and meta-analyzes, from which the answers to the questions with a PICOT structure designed a priori are extracted. The results were submitted to consensus to generate practical recommendations.

Results: six systematic reviews of the literature were included, with a moderate quality evaluation, the extraction of the information reports an apparent benefit of the very low protein diet with supplementation of alpha-keto-analogues on admission to dialysis or kidney transplantation and a consistent reduction of disease progression. Better clinical trials that integrate outcomes such as quality of life are required.

Conclusions: With low quality of evidence, the very low protein diet, supplemented with alpha-keto analogues, in the properly selected patient, reduces the deterioration of the glomerular filtration rate, seems to reduce admission to dialysis. Regular strict monitoring is recommended, with monitoring of anthropometric measures and malnutrition risk profile.

Key words: chronic kidney failure, nutrition. End stage renal disease

Introducción

La enfermedad renal crónica se define por la presencia de anomalías de la estructura o función del riñón, presentes por más de 3 meses, con implicaciones para la salud. (1, 2) Dentro de los marcadores de daño renal que deben estar presentes por mas de 3 meses están:

- Albuminuria (Albuminuria $\geq 30\text{mg}/24$ horas; ACR ≥ 30 mg/g)
- Anormalidades del sedimento urinario.
- Anormalidades de electrolitos y otras anormalidades debido a trastornos tubulares
- Anormalidades detectadas mediante histología
- Anormalidades estructurales detectadas a través de imágenes
- Historia de trasplante de riñón.
- Tasa de filtración glomerular: TFGe < 60 ml/min/1,73 m²

Se clasifica por severidad del daño y su riesgo de progresión o mortalidad, basado en la tasa de filtración glomerular y el grado de albuminuria así: (1, 2)

Pronóstico de la enfermedad renal crónica, por Categorías de TFG y de Albuminuria: KDIGO 2012				Categorías de albuminuria persistente		
				Descripción y rango		
				A1	A2	A3
				Normal a incremento leve	Incremento moderado	Incremento severo
				< 30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
Categorías	G1	Normal o alto	≥ 90			
	G2	Disminución leve	60-89			

	G3a	Disminución de	45-59			
	G3b	Disminución de	30-44			
	G4	Disminución	15-29			
	G5	Falla renal	<15			

Verde: riesgo bajo (si no hay otros marcadores de enfermedad renal, no hay enfermedad renal crónica); Amarillo: riesgo mayor moderado; Naranja: riesgo alto; Rojo: riesgo muy alto. TFG: tasa de filtración glomerular. Tomado de la guía Colombiana de ERC 2016.

El grupo de enfermedad renal crónica avanzada corresponde a los pacientes que cumplen el criterio de diagnóstico de enfermedad renal crónica y se clasifican en estadio o grado 4 y 5 en cualquier rango de albuminuria. Este grupo de pacientes es donde hay mejor evidencia de las intervenciones nutricionales para prevenir su progresión. (1, 2)

Objetivos de tratamiento de la enfermedad renal crónica avanzada

En todos los grados de enfermedad renal crónica la prioridad es el control de la causa desencadenante (diabetes, enfermedad glomerular, enfermedad autoinmune, etc.), en segunda estancia estaría el control de los factores de progresión como la hipertensión arterial, dislipidemia, enfermedad vascular, obesidad, entre otros. Alternamente se recomienda evaluar el uso de IECA o ARA II cuando está indicado, manejo de las complicaciones propias de la enfermedad (sobrecarga, anemia, enfermedad mineral ósea, etc.) y la intervención integral en riesgo cardiovascular. (1, 2)

En los estadios avanzados de enfermedad se recomienda un manejo integral en grupos multidisciplinarios que incluyan al nefrólogo con experiencia, psicólogo,

enfermera, nutricionista con experiencia en cuidado renal y trabajadora social. Está recomendado realizar evaluación de trasplante renal anticipado en pacientes con filtración persistentemente menor de 20 ml/min/1.73 m², al igual que hacer educación y preselección de modalidad de terapia de remplazo renal, con decisión compartida con el paciente y su familia. (1-3)

Es importante precisar los objetivos de estos tratamientos:

1. Mitigar la mortalidad prematura cardiovascular y por cualquier causa en pacientes con ERC.
2. Mantener una adecuada calidad de vida para los pacientes con ERC
3. Evitar la progresión de la enfermedad renal y el ingreso a cualquier tipo de terapia de remplazo renal,
4. Evitar hospitalizaciones relacionadas

Necesidades nutricionales y dieta ideal del paciente con enfermedad renal crónica avanzada sin diálisis:

La malnutrición relacionada con enfermedades crónicas genera consecuencias muy negativas, tanto en los resultados de los pacientes como en los costos de su tratamiento, en especial en los costos de ingreso y reingreso hospitalario.(4)

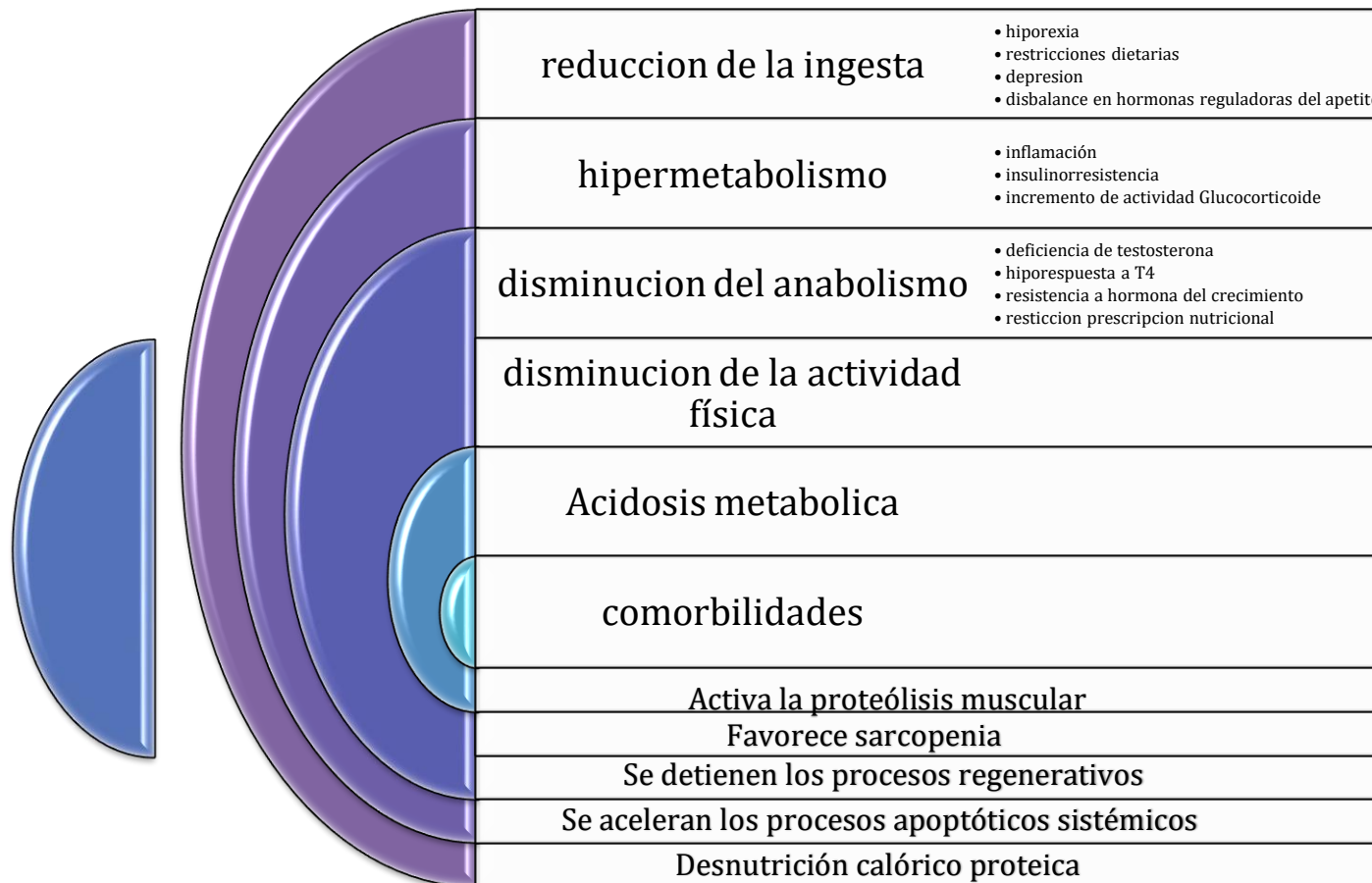
El estudio Canadiense que demostró que los pacientes renales son los de mayor complejidad, tuvo dentro de uno de sus aspectos, justamente este tópico, pues el paciente renal, por la conjunción de su toxicidad sistémica resultante de las toxinas urémicas, se ve inmerso en lo que hoy se denomina Desgaste Proteico Energético (DPE). (4)

Los pacientes renales son una paradoja nutricional, pues el DPE es causado por la enfermedad, y a su vez es causa de progresión de la misma, y si se interviene con un soporte hiperproteico para buscar reconstituir las perdidas, se deteriorará aún más la tasa de filtración por daño glomerular directo dado por la carga proteica. Por

ello los estudios siempre (y paradójicamente) recomiendan hacer restricción proteica.

Causas de DPE:

Figura 1: causas de desgaste proteico energético. (3)



Objetivos del manejo nutricional en pacientes con ERC(4)

- Mantener o Mejorar el estado nutricional
- Reducir la progresión de la ERC.

- Retrasar el inicio de la terapia renal

La principal estrategia es claramente, individualizar el paciente, el manejo nutricional incluye múltiples componentes como calorías, proteínas, vitaminas, sodio, potasio, calcio, fosforo, líquidos y oligoelementos. (4, 5)

Teniendo en cuenta los objetivos de esta guía, nos centraremos en el manejo proteico:

Para adultos con ERC sin diabetes y sin diálisis con TFG por debajo de 50ml/min, se recomienda restricción proteica desde 0.6 a 0.8 gr/kg/día. Y cuando la tasa es extremadamente baja < 20ml/min, y es susceptible de un plan nutricional muy bajo en proteína 0.3 a 0.6gm/K/día, se recomienda suplementación de Alfa cetanoálogos, garantizado un aporte calórico adecuado 30-35 kCal/Kg/día, más la suplementación de vitaminas y minerales para evitar el DPE. (4)

La restricción en pacientes diabéticos debe ser mucho menor, por el alto riesgo de hipoalbuminemia. (4, 5)

Cualquiera que sea el caso, si se hace restricción proteica, el cuidado y acompañamiento por los clínicos (nefrólogo, nutricionista y enfermera) deben ser intensivos y frecuentes.

Siempre es de extrema relevancia considerar las comorbilidades que acompañan a los pacientes con enfermedad renal crónica y el impacto en sus requerimientos nutricionales (ICC, LES, EPOC, DM T2, etc.) dado que lo que se recomendaría para una comorbilidad podría complicar el estado nutricional general si coexiste con ERC.(5)

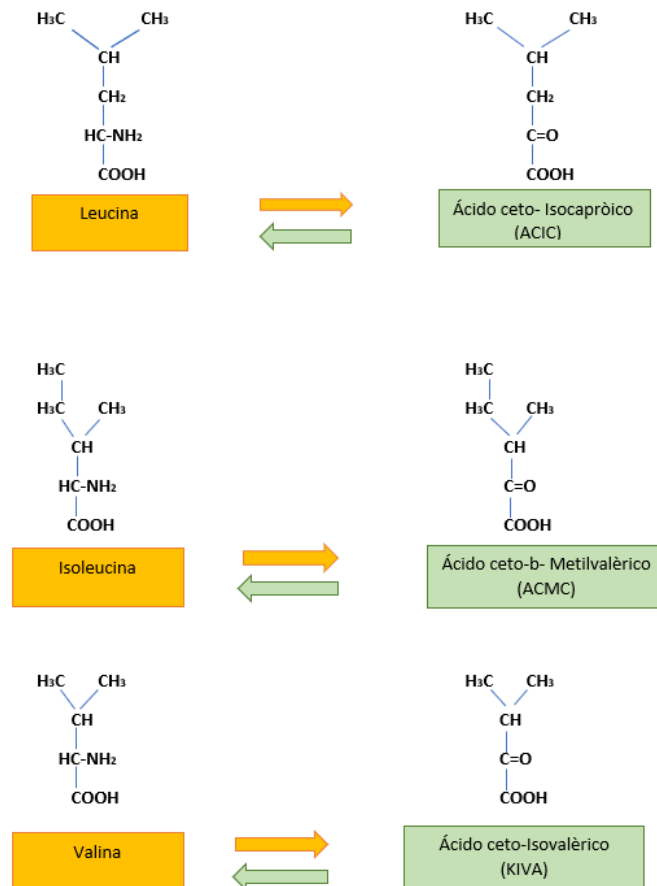
Con base en lo anterior, la meta principal es mantener un óptimo aporte Calórico el que reduce el recambio proteico, alrededor de los 35Kcal/K/día³, que para muchos

casos se convierte en un verdadero reto de lograr por la lucha contra la hiporexia del paciente con enfermedad renal crónica. (4)

Alfa-cetoanálogos de aminoácidos:

Los alfa-cetoanálogos de aminoácidos son análogos estructurales de su aminoácido esencial, excepto que el grupo amino (NH_2) que está unido al 2º carbono alfa del aminoácido es reemplazado por un grupo ceto ($\text{C}=\text{O}$). Son simplemente cadenas de carbono simples carentes de cualquier grupo amino, como no contienen nitrógeno, no generan co-productos nitrogenados pero al mismo tiempo son aceptores de grupos amino y pueden ser reconstruidos a sus aminoácidos correspondientes en el organismo haciendo un aporte adecuado de aminoácidos esenciales. (6)

Figura 2: estructura de alfa cetonanálogos.



Son sintetizados de los aminoácidos de cadena ramificada leucina, valina, isoleucina así como de la fenilalanina y dentro de sus propiedades farmacológicas se incluyen la inhibición directa de la ureagénesis, la estimulación de la síntesis de proteínas, la inhibición la degradación proteica y comparado con otros aminoácidos a nivel experimental, los cetoanálogos no ejercen efectos estimulantes sobre la hiperfiltración a nivel renal. (7)

En la práctica clínica la dosis usual de suplementación de alfa-cetoanálogos de aminoácido en una dieta de 0.3 gr/kg/día es de 0.125 g/kg de peso seco ideal al día según las recomendaciones de manufactura.

(http://www.anm.ro/_/_RCP/RCP_1028_25.09.08.pdf?anmOrder=Sorter_cod_atc&anmPage=1347&ID=11966)

Métodos:

El día 29 de enero de 2020 se realizó una revisión sistemática rápida de la literatura hasta la fecha, para unas preguntas de investigación con estructura PICOT definida previamente (Anexo 1). La búsqueda de la evidencia se realizó en las bases de datos **Medline** con el siguiente sistema y términos de búsqueda:

(ketoanalogues OR ketosteril OR ketoanalog OR keto-aminoacids OR ketodiet OR Diet OR very low protein diet OR low protein diet OR nutritional status OR Ketoanalogs OR nutritional therapy OR ketoacids OR Keto OR alpha-ketoacid) AND (kidney failure, chronic OR advance renal failure OR renal insufficiency, chronic OR chronic kidney disease OR CKD)

Y en **Embase** con los términos y sistema de búsqueda:

(ketoanalogues OR 'ketosteril'/exp OR ketosteril OR ketoanalog OR 'keto aminoacids' OR ketodiet OR 'diet'/exp OR diet OR 'very low protein diet' OR (very AND low AND ('protein'/exp OR protein) AND ('diet'/exp OR diet)) OR 'low protein diet'/exp OR 'low protein diet' OR (low AND ('protein'/exp OR protein) AND ('diet'/exp OR diet)) OR 'nutritional status'/exp OR 'nutritional status' OR (nutritional AND status) OR ketoanalogs OR 'nutritional therapy'/exp OR 'nutritional therapy' OR (nutritional AND ('therapy'/exp OR therapy)) OR ketoacids OR keto OR 'alpha ketoacid'/exp OR 'alpha ketoacid') AND ('kidney failure, chronic'/exp OR 'kidney failure, chronic' OR (('kidney'/exp OR kidney) AND failure, AND chronic) OR 'advance renal failure' OR (('advance'/exp OR advance) AND renal AND ('failure'/exp OR failure)) OR 'renal insufficiency, chronic'/exp OR 'renal insufficiency, chronic' OR (renal AND insufficiency, AND chronic) OR 'chronic kidney disease'/exp OR 'chronic kidney disease' OR (chronic AND ('kidney'/exp OR kidney) AND ('disease'/exp OR disease)) OR ckd).

En ambas bases se limitó por adultos, humanos y sin límites por idioma ni fecha de publicación. Igualmente se limita la búsqueda a meta-análisis y revisiones

sistemáticas de la literatura. Finalmente, se consultaron expertos clínicos para rastrear otros artículos.

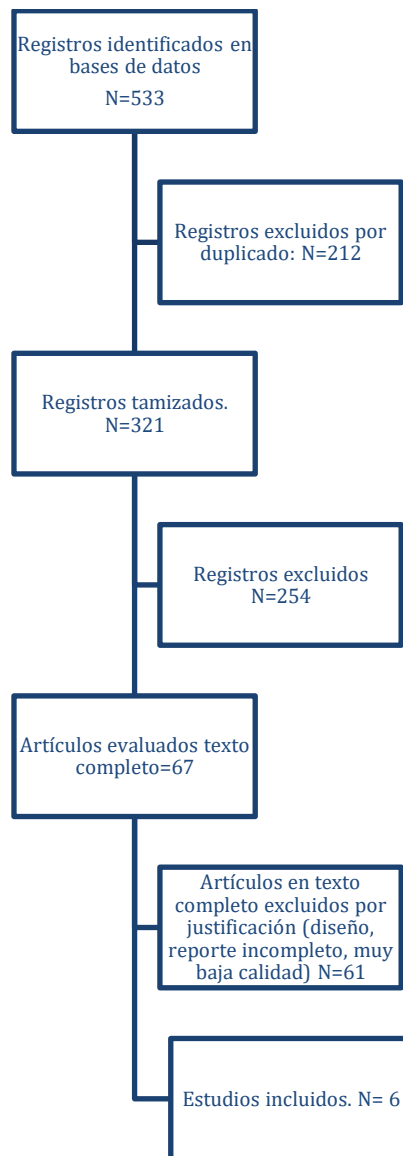
Los desenlaces se dividieron en desenlaces de efectividad, seguridad y adherencia. El desenlace mayor de efectividad fue mortalidad por cualquier causa y el secundario calidad de vida. El desenlace de efectividad renal incluyó progresión de enfermedad renal, necesidad de terapia de reemplazo renal (TRR) o trasplante de riñón y muerte por causa renal. Para el desenlace de seguridad se tuvo en cuenta malnutrición, hipoalbuminemia y los efectos adversos al medicamento. El desenlace de adherencia se midió en proporción de abandono a la terapia.

La selección de artículos y extracción de datos se realizó por dos investigadores. La selección se realizó a partir de título y resumen; los considerados de potencial elección se revisaron a texto completo verificando que fueran estudios secundarios tipo revisiones sistemáticas de literatura (RSL) y/o meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados o cohortes prospectivas, cuya población de estudio fueran adultos (>18 años) con diagnóstico de ERC estadio 4 o 5. La intervención de interés correspondió a la dieta baja o muy baja en proteínas y soportada con cetanoálogos comparado con terapia estándar. La calidad metodológica fue evaluada con la herramienta *A measurement Tool to Assess Systematic Review* (AMSTAR-2, por siglas en inglés) modificada cuyo resultado también fue un criterio de elegibilidad, de tal manera que las conclusiones se basarán en la mejor y más actualizada evidencia disponible. (8) La síntesis de la evidencia se presenta de manera descriptiva y con tablas de resumen.

Resultados:

Se encontraron un total de 533 referencias, de las cuales 212 fueron removidas por duplicado, la tamización por título y resumen se realizó para 321 referencias, excluyendo 254 por no cumplir con los criterios de elegibilidad. Sesenta y siete referencias fueron revisadas a texto completo, excluyendo 61 por no cumplir con el criterio de comparador, diseño de estudio, reporte incompleto y baja calidad, por lo que finalmente se tomaron 6 RSL y/o metaanálisis.

Flujograma de búsqueda y selección de estudios:



Características estudios incluidos:

Se presentan en la tabla 1. Las revisiones sistemáticas de la literatura incluidas se publicaron entre 2016 y 2019 y obtuvieron una calificación de calidad media y alta según la herramienta AMSTAR-2 modificada. Las 6 revisiones se basaron en ensayos clínicos aleatorizados o cohortes prospectivas incluyendo entre 10 y 17

estudios de tipo ensayos clínicos controlados y en una revisión sistemática se incluyó también estudios de cohortes, publicados desde el año 1990 al 2018.

La calidad de los estudios aleatorizados evaluados se realizó con la herramienta de evaluación de riesgo de sesgo de Cochrane(9-13) y la escala Jadad modificada(10, 14) y en las dos revisiones sistemáticas de la literatura que incluyeron estudios no aleatorizados se calificó su calidad con la escala de Newcastle-Otawa.(11, 13) Todos los metaanálisis fueron calificados como moderada calidad con AMSTAR 2, el principal motivo de incumplimiento fue la ausencia de reporte de protocolo pre-establecido. También es importante nombrar que el estudio de Li Albert y de Jiang Z. y colaboradores no menciona la razón de incluir estudios no aleatorizados y comparar dichos resultados directamente con ensayos clínicos aleatorizados.(11, 13) Solo una revisión sistemática fue calificada como de muy baja calidad como motivo de exclusión para la extracción de datos.

Tabla 1: características de los estudios incluidos:

Autor	Diseño estudios primarios, n	Estudios primarios incluidos	Criterios de elegibilidad	Intervención n	Comparador	Desenlaces	Tiempo de seguimiento
Hahn D, y cols.. 2018(12)	17 ECA, n=2996	<ul style="list-style-type: none"> * Estudio Anónimo 1, 1990 * Estudio Anónimo 1, 1990 * Bergstrom J y cols. 1986 * Chauveau P y cols. 1986 * Cianciaruso B y cols. 2008 * Di Iorio BR y cols. 2003 * Garneata L y cols. 2013 	Inclusión: - ECA - Quasi-ECA - Determinar eficacia de la dieta baja en proteínas en prevenir la progresión natural de la ERC a diálisis y en demorar el ingreso a diálisis - 12 meses o	Dieta baja en proteínas (0.5 - 0.6 g/kg/d) o muy baja en proteínas (0.3 - 0.4 g/kg/d) mas cetoadánalogos	Dieta normal (0.8 g/kg/d)	Muerte (por todas las causas) ERC en diálisis definida como la necesidad de inicio de diálisis durante el seguimiento	12 meses o más.

	<ul style="list-style-type: none"> * Ihle B y cols. 1989 * Locatelli F y cols. 1989 * Malvy D y cols. 1999 * Klahr S y cols. (MDRD Study) 1989 * Meloni C y cols. 2004 * Milovanov LuS y cols. 2009 * Mircescu G y cols. 2007 * Teplan V y cols. 1998 * Williams P y cols. 1991 * Rosman JB y cols. (Rosman Study 1), 1984 * Rosman JB y cols. 	más de tratamiento				
--	---	-----------------------	--	--	--	--

		(Rosman Study 1), 1984					
Chewc harat A y cols. 2019(1 4)	17 ECA, n=1459	<ul style="list-style-type: none"> * Mou y cols. 2013 * Bellizzi y cols. 2007 * Levey y cols. 2006 * Garneata y cols. 2016 * Jiang y cols. 2009 * Brunori y cols. 2007 * Li y cols. 2011 * Zhang y cols. 2016 * Bernhard y cols. 2001 * Feiten y cols. 2005 * Prakash y cols. 2004 * Teplan y cols. 2008 * Vendrely y cols. 2003 * Mircescu y cols. 2007 	<p>Inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ECA - Determinar eficacia y seguridad de la dieta restringida en proteínas más cetanoálogos comparada con diete baja o normal en proteínas sin cetanoálogos 	Dieta muy baja en proteínas (0.3 - 0.4 g/kg/d) más cetanoálogos	Dieta baja en proteínas (0.5 to 0.6 g/kg/d) o Dieta normal (0.8 g/kg/d)	Cambios en la TFG, proteinuria, Presión Arterial, CKD – MB, parámetros nutricionales	6 a 36 meses

		<ul style="list-style-type: none"> * Menon y cols. 2009 * Malvy y cols. 1999 * Di Iorio y cols. 2012 					
Li Albert y cols. 2018(11)	10 ECA y 2 cohortes*, n=957	<ul style="list-style-type: none"> * Bellizzi y cols. 2006* * Bernhard y cols. 2000 * Feiten y cols. 2005 * Garneata y cols. 2016 * Hecking y cols. 1980* * Klahr y cols. 1994 * Malvy y cols. 1999 * Milovanova y cols. 2018 * Mircescu y cols. 2007 * Prakash y cols 2004 * Qiu y cols 2012 * Teplan y cols 2008 	<p>Inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ECA, cohortes y casos y controles. - ERC con reporte de TFGe bajo tratamiento - Intervención que compare alfa-cetoanálogos con dieta baja en proteínas o muy baja en proteínas contra placebo. 	Dieta baja en proteínas (0.6 g/kg/d) o muy baja en proteínas (0.3 - 0.4 g/kg/d) mas cetoológico	Placebo + tratamiento o convencional de ERC.	Deterioro de la función renal, Desgaste proteico-energético, desorden mineral óseo.	3 a 52 meses.

Yan B y cols 2019 (10)	15 ECA: N=2492	<ul style="list-style-type: none"> * Coresh J y cols 2007 * Imai E y cols 2009 * Zhang L y cols 2012; * Mitch WE y cols 2004 * Johnson DW. Y cols. 2006; * Pedrini MT y cols 1996 * Fouque D, y cols. 2009 * Klahr S, y cols 1994; * Shah BV, y cols 2016 * Pan Y y cols 2008; * Rughooputh MS, y cols 2015 * Dumler F y cols. 2011 	Inclusión: - ECA que compararon diferentes niveles de ingesta de proteínas para pacientes adultos con enfermedad renal crónica, incluyendo aquellos en diálisis.	Consumo de proteínas 0.2 gr/kg/día más que el grupo control. En 9 ECAs se usó suplementación con alfa cetoanálogos.	Proteínas 0.2 gr/kg/día más que la intervención.	Eventos de falla renal: reducción de mas del 25% de la función renal, doblar el valor de creatinina, o enfermedad renal estado final.	Mediana de 55 semanas (Rango: 26- 380)
---------------------------------	-------------------	---	---	---	--	---	--

		<ul style="list-style-type: none"> * Garneata L y cols. 2016 * Menon V y cols, 2009 * Moher D y cols, 2010 					
Rhee CM. Y cols 2018(9)	16 ECA, 9 con dieta muy baja en proteínas y n=833	<ul style="list-style-type: none"> * Garneata L y cols. 2016 * Mircescu y cols. 2007 * Prakash y cols 2004 * Malvy y cols. 1999 * Montes –Delgado y cols * Khlar y cols * Lindenau y cols * Brunori y cols * Teplan y cols 	Inclusión: - Estudios controlados, ERC, que comparen diferentes índices de consumo proteico, con al menos 30 participantes.	Dieta muy baja en proteínas (<0.4 gr/kg/día) con otra intervención (incluye suplementación con alfa-cetoanálogos)	Dieta baja en proteínas (0.4-0.8 gr/kg/día)	Inicio de diálisis, reducción de función renal, marcadores nutricionales, presión arterial, marcadores de enfermedad mineral osea.	6 meses a 3 años.
Jiang Z. y	7 ECA, 1 ECA	<ul style="list-style-type: none"> * Bellizzi y cols. 2007 * Denis 1999 	Inclusión; -ERC estadio 3 a	Dieta muy baja en	Dieta baja en	Progresión de la ERC,	3 a 52 meses.

cols. 2016(1 3)	cruzado, 1 no aleatorizado, n=402	<ul style="list-style-type: none"> * Feiten 2005 * Gabriel 2007 * Hecking 1980 * Jacques 2001 * Qiu 2012 * Sunil 2004 * Vladimir 2008 	5 tratados con dieta baja o muy baja en proteínas suplementada con alfa cetoanálogos con seguimiento de laboratorios adecuado y minimo 3 meses de seguimiento.	proteínas con suplementa ción de alfa- cetoanalog os	proteínas	malnutrición, metabolismo mineral óseo	
-----------------------	---	--	--	--	-----------	--	--

1. Desenlaces de efectividad.

1.1 Desenlaces primarios de efectividad

1.1.1 Muerte por cualquier causa (10, 12)

Desenlace primario de efectividad	*Hahn D, y cols. 2018 (Dieta muy baja en proteínas vs Baja o normal en proteínas)	*Hahn D, y cols. 2018 (Dieta baja vs normal en proteínas)	Yan B. Y Cols. 2018
Muerte por cualquier causa	RR: 1.26 (IC 95% 0.62 - 2.54)	RR: 0.77 (IC 95% 0.51 – 1.18)	OR: 1.17, 95% CI (0.67 a 2.06), p= 0.6,
RR: riesgo relativo; IC: Intervalo de confianza			
	A favor de Dieta muy Baja en Proteínas		
	No diferencias significativas		
	A favor del comparador		

* No diabéticos

Los resultados en los metanálisis son consistentes en que no hay beneficios en la reducción de muerte por cualquier causa.

1.1.2 Calidad de vida

No se documentaron estudios sobre calidad de vida

1.2 Desenlaces secundarios de efectividad

1.2.1 Ingreso a diálisis, trasplante renal o muerte por causa renal. (9, 10, 12)

Desenlace secundarios de efectividad	*Hahn D, y cols. 2018	**Hahn D, y cols. 2018	Yan B. Y Cols. 2018	Rhee C. Y cols. 2017
ERC5 diálisis o trasplante	RR: 0.64 (IC 95% 0.4 – 0.85)	RR: 1.05 (IC 95% 0.73 – 1.53)	OR:0.64, IC95% (0.41-0.85) P=0.17	RD -0.13, IC95% (-0.2, -0.05)
Eventos de falla renal **			OR:0.59, IC95% (0.41-0.85) p=0.02	
RR: riesgo relativo; IC: Intervalo de confianza, RD: reducción de riesgo				
	A favor de Dieta muy Baja en Proteínas			
	No diferencias significativas			
	A favor del comparador			

* No diabéticos (Dieta muy baja en proteínas vs Baja o normal en proteínas) ** No diabéticos (Dieta baja vs normal en proteínas) ***25% reducción TFGc, doblar creatinina, ERC5 diálisis o trasplante.

Tres de los metanálisis incluidos analizan el desenlace de ingreso a diálisis o trasplante. En pacientes con ERC estado 4 y 5 no diabéticos, como lo muestra el estudio de Hanhn y colaboradores, la dieta muy baja en proteínas con suplencia de cetanoálogos comparado con la dieta normal, muestra una reducción de riesgo de 36%.(12) Lo cual no es valido para dieta baja en proteínas comparado con dieta normal. Igualmente el metanálisis de Yan y colaboradores no muestra beneficio en ingreso a diálisis o trasplante. En este último se incluyó un desenlace definido como evento de falla renal, que corresponde a reducción en el 25% de la TFGc, duplicación de creatinina o ingreso a diálisis o trasplante renal, el cual tiene un resultado positivo a favor de la dieta muy baja en proteínas con suplementación de aminoácidos esenciales. (10) Igualmente estudio de Rhee y colaboradores muestra un desenlace a favor de la dieta muy baja en proteínas con suplencia de alfa cetanoálogos. (9)

1.2.2 Función renal (10, 11, 13, 14)

Desenlace renal	Li Albert y cols, 2019	Chewcharat A .y cols, 2019	Yan B. Y Cols. 2018	Jiang y cols. 2016	Rhee C. Y cols. 2017
TFGe en ml/min/1.73 m ²	MD 2.74, 95% IC= (0.73, 4.75), p=0.008	MD 3.14, 95% IC= (-0.68,-5.61), p=0.013	MD 1.85 , IC95% (-0.77-2.93) p=0.001	MD -3.53, IC95% (-5.24, -1.82) p<0.001	MD -2.03 IC95% (-4.28, 0.32)
Proteinuria		MD 0.86, IC95%= (-1.71 a -0.02), p=0.046	MD 0.44, IC95% (-0.8 a -0.08), p=0.02	MD -0.51, IC 95% (-1.20, 0.19) p=0.15	
DM: diferencia de medias IC: Intervalo de confianza					
	A favor de alfa-cetoanálogos				
	No diferencias significativas				
	A favor del comparador				

La mayoría de los estudios le dan alto valor a este desenlace, y los resultados son consistentes en demostrar que hay una menor reducción promedio de la función renal en pacientes con dieta muy baja en proteínas y suplementación de cetoanálogos comparado con dieta normal. Dos metanálisis igualmente muestran una reducción mayor de proteinuria en el grupo de intervención. (10, 11, 13, 14)

1.2.3 Metabolismo mineral óseo. (10, 11, 14)

Desenlace metabolismo mineral	Li Albert y cols, 2019	Chewcharat A. y cols, 2019	Yan B. Y Cols. 2018	Jiang y cols 2016

Niveles de fosforo	MD= 0.26, IC 95%(0.05, 0.47), p = 0.02	MD= -0.68, IC 95% (-1.02 a -0.33), p<0.001	MD= -0.37, IC95% (-0.50 a -0.24), p< 0.01	MD -0.20, IC 95% -0.29, -0.11, P < 0.001
Niveles calcio.	MD=0.07, IC95%= (-0.022,0.15) p=0.11	MD= 0.50, IC95% (0.21-0.80) p=0.001		MD 0.07, IC95% -0.06, 0.20, P = 0.28
Niveles PTHi.	MD=0.10, 95%CI= (-0.03,0.24) p=0.12	MD= -73.70, IC95% (-132.7 a -14.6), p=0.015		MD -2.43, IC 95% (-4.75, -0.11), P = 0.04
DM: diferencia de medias IC: Intervalo de confianza				
	A favor de alfa-cetoanálogos			
	No diferencias significativas			
	A favor del comparador			

En el grupo de intervención se aumentan los niveles de calcio, sin embargo no es explícito si se elevan a tal punto de riesgo de seguridad o normalidad esperada. Hay una consistente reducción de los niveles de fosforo y dos revisiones sistemáticas adicionalmente muestran una reducción en los niveles de PTHi significativamente.

1. Desenlaces de seguridad

2.1 Estado nutricional, malnutrición y marcadores nutricionales. (10-14)

Desenlace nutricional	Li Albert y cols, 2019	Chewcharat A .y cols, 2019	Yan B. Y Cols. 2018	*Hahn D, y cols. 2018	Jiang y cols 2016
------------------------------	-------------------------------	-----------------------------------	----------------------------	------------------------------	--------------------------

Niveles de albumina (g/dL)	MD = 0.02, 95% CI = (-0.04, 0.08), p = 0.56.	MD= 0.12, IC95% (0.01-0.22), p=0.04	MD: 0.23, IC95% (-0.51 a 0.97)		MD -0.95, IC95% -2.62, 0.73, P = 0.27
Colesterol total mg/dL	MD = -24.13, 95% CI = (-93.68, 45.42), p = 0.50	MD= -17.66, ic95% (-33.19 a -2.14), p=0.03			MD -0.25, IC95% = (-0.75, 0.25), p = 0.33
Síndrome de desgaste proteico-energético				RR 1.31 IC95% (0.42- 4.13)	
IMC (kg/m ²)			MD: -0.61, 95% CI: (-1.05, -0.17)		MD: 1.35, IC 95%: (-4.44, 1.73) p=0.39
Peso al final (Kg)				X= 3.09, IC95% (5.02-1.16) menor	-2.23, IC95% (-6.65, 2.2) p=0.32
DM: diferencia de medias IC: Intervalo de confianza X= media					
	A favor de alfa-cetoanálogos				
	No diferencias significativas				
	A favor del comparador				

* No diabéticos (Dieta muy baja en proteínas vs normal en proteínas)

Tres de 4 estudios no muestran cambios significativos en el valor de albumina en suero, y uno no muestra diferencias en el diagnóstico de síndrome de desgaste proteico energético. Sin embargo esta descrito una reducción de peso o el

subrogado de índice de masa corporal en el grupo de intervención, lo que se asume como desenlace negativo para la intervención. (10-14)

2.2 Efectos adversos al medicamento:

Puntualmente no se evidenció sistemáticamente un apartado que analizase este desenlace dentro de las revisiones sistemáticas de la literatura. El grupo de expertos considera que es un punto relevante de investigación y que por ahora la vigilancia de riesgo de complicaciones queda explícita en el punto 2.1 sobre desenlaces en estado nutricional y niveles de calcio en el punto 1.2.3.

2. Adherencia

3.1 Abandono de la terapia.

En ninguna de las RSL fue posible establecer este desenlace de manera independiente por ausencia de reporte en los ensayos clínicos, sin embargo se procede a revisión de los ensayos clínicos incluidos en búsqueda de la tasa de “*drop out*” donde se evidencia una tasa de abandono del 3%. (15) Estos resultados subestiman la tasa de “*drop out*”. Por ejemplo, el estudio de Garneata y colaboradores, denota dificultades en asumir la intervención de dieta muy baja en proteínas, pues solo el 42% de los pacientes solicitados acepto seguir la dieta y el 14% finalmente logra el cumplimiento de la misma.(16, 17) Se requiere de un estudio de la vida real para reconocer la adherencia a la terapia.

¿Cuál es la dieta recomendada para los pacientes que usan alfa-cetoanalogos en enfermedad renal crónica?

Para dar respuesta a esta pregunta de investigación se tomaron los datos de la dieta prescrita en los estudios incluidos y la recomendación de los expertos clínicos. Concluyendo que los desenlaces fuertes renales son para los casos en que se usa

dieta muy baja en proteínas, definido como una dosis de proteínas de 0.3 a 0.4 gr/kg/día. La energía de la dieta aportada en la mayoría de los estudios es de 30 kcal/kg/día de peso.

A continuación, se exponen un ejemplo práctico de la dieta para un hombre de 70Kg, estatura de 1,70mts e índice de masa corporal de 24kg/m²; con restricción proteica de 0.45 gr/kg/día y 30 kcal/kg/d.

Calorías totales: 2001 Kcal/día - Proteínas: 35 gr/día (7% VCT) con 43% de Alto Valor Biológico - Grasas: 78 gr/día (35 % VCT) con 6% de Ácidos grasos saturados - Carbohidratos: 287 gr/día (57%) con 9% de carbohidratos simples - Sodio: 550 mg/día - Potasio: 2267mg/día - Fósforo: 613mg/día

COMIDA	ALIMENTO	OPCIONES
DESAYU NO	Bebida vegetal (Arroz o almendras)	Puede saborizar con: Café, té, aromática, clavos, canela, fruta, esencia de vainilla.
	2 harinas con untadura de margarina de canola, aceite de oliva o queso crema	Arepa (1 Unidad mediana) - Pan (2 tajadas) - Galletas de soda (3 Unidades) - Tostada (1 Unidad) – Envuelto (1 unidad) – Yuca (1 astilla – Guineo (1 unidad) – Empanada (1 unidad sin carne)
	Huevo	1 huevo entero
	fruta	1 porción – Elegir de acuerdo a los niveles de potasio sérico
	Dulces	1P
	CETOANALOG O	5 PASTILLAS
MEDIA MAÑAN A	fruta	1 porción – Elegir de acuerdo a los niveles de potasio sérico
ALMUE	Sopa	1P – Prepararla con verduras + 1/2P de harina (Arroz, pastas, avena, maíz) sin adición de proteína (Sustancia)
	Harina principal	Arroz (4 Cucharadas) - Pasta o espagueti (1/2 Pocillo Chocolatero) – Maíz (4 cucharadas)
	Energético	Papa (1 unidad mediana) - Yuca o arracacha (1 astilla) - Papa criolla (3 unidades medianas) – plátano verde o maduro ½ unidad – guineo (1 unidad) - arracacha (1/2 unidad) – Ñame (1 astilla)

RZO	Verdura cruda o cocida	½ PLATO - SI ES CRUDA ADICIONAR ACEITE DE OLIVA (1 CUCHARA SOPERA) O MAYONESA LIGTH (1 CUCHARA SOPERA) - (LA MAYONESA MÁXIMO 3 VECES A LA SEMANA) - SI ES SALTEADA HACERLO EN ACEITE CANOLA O GIRASOL (1 CUCHARA SOPERA)
	Pollo, conejo, pavo, pescado fresco o cerdo muy MAGRO	40 GRAMOS
	fruta	1 porción – Elegir de acuerdo a los niveles de potasio sérico
	Bebida vegetal (Arroz o almendras)	Puede saborizarla con: Café, té, aromática, clavos, canela, fruta, esencia de vainilla.
	Dulces	1P
	CETOANALOG O	5 PASTILLAS
MEDIA TARDE	fruta	1 porción – Elegir de acuerdo a los niveles de potasio sérico
	Bebida vegetal (Arroz o almendras)	Puede saborizarla con: Café, té, aromática, clavos, canela, fruta, esencia de vainilla.
CENA	2 HARINAS	Arepa (1 Unidad mediana) - Pan (2 tajadas) - Galletas de soda (3 Unidades) - Tostada (1 Unidad) – Envuelto (1 unidad) – Yuca (1 astilla – Guineo (1 unidad) – Empanada (1 unidad sin carne). Arroz (4 Cucharadas) - Pasta o espagueti (1/2 Pocillo Chocolatero) – Maíz (4 cucharadas). Papa (1 unidad mediana) - Yuca o arracacha (1 astilla) - Papa criolla (3 unidades medianas) – plátano verde o

		maduro ½ unidad – guineo (1 unidad) - arracacha (1/2 unidad) – Ñame (1 astilla).
	Verdura cruda o cocida	½ PLATO - SI ES CRUDA ADICIONAR ACEITE DE OLIVA (1 CUCHARA SOPERA) O MAYONESA LIGHT (1 CUCHARA SOPERA) - (LA MAYONESA MÁXIMO 3 VECES A LA SEMANA) - SI ES SALTEADA HACERLO EN ACEITE CANOLA O GIRASOL (1 CUCHARA SOPERA)
	PROTEÍNA	NINGUNA
	Bebida vegetal (Arroz o almendras)	Puede saborizarla con: Café, té, aromática, clavos, canela, fruta, esencia de vainilla.
	Dulces	1P
	CETOANALOG O	4 PASTILLAS
MERIEN DA	1 harina con untadura de margarina de canola, aceite de oliva o queso crema	Arepa (1 Unidad mediana) - Pan (2 tajadas) - Galletas de soda (3 Unidades) - Tostada (1 Unidad) – Envuelto (1 unidad) – Yuca (1 astilla – Guineo (1 unidad) – Empanada (1 unidad sin carne) - Avena (3 cucharadas soperas) – Maicena (2 cucharadas soperas)
	Bebida vegetal (Arroz o almendras)	Puede saborizarla con: Café, té, aromática, clavos, canela, fruta, esencia de vainilla.

¿Qué grupo de pacientes con ERC avanzada se pueden ver mas beneficiados del uso de alfa-cetoanálogos acompañado de una dieta de proteínas restringida?

Para dar respuesta a esta pregunta se tomaron los criterios de inclusión de los estudios primarios presentados en las revisiones sistemáticas de la literatura analizadas. Clásicamente estos criterios suelen ser demasiado rígidos y un poco utópicos. Se requieren estudios de cohortes de la vida real para dar una válida respuesta a esta pregunta. (16, 18-21)

Criterios de selección de pacientes con mejor beneficio de la terapia:

- * ERC con TFGc menor de 30 ml/min/1.73 m²
- * Función renal estable por al menos 12 semanas
 - Reducción de TFGc < 4 ml/min por año.
 - Relación Proteína/creatinina en orina aislada < 1.
- * Adecuado estado nutricional definido con evaluación global subjetiva A/B y albumina en suero ≥ 3.5 g/dL.
- * Buen potencial de adherencia a la dieta y a seguimiento médico adecuado.
- * Buen potencial de adherencia a la suplementación con cetanoálogos.

¿Cómo se monitoriza y con que frecuencia a los pacientes con tratamiento con alfa cetanoálogos y dieta muy baja en proteínas?

Se recomienda evaluar adherencia a la dieta prescrita y a los suplementos semanalmente por un mes y luego mensualmente, una manera objetiva de confirmar el consumo proteico diario, es evaluando la excreción de urea en orina y aplicar la formula de Maroni, igualmente se sugiere realizar un registro diario de comidas por 3 días para evaluar el aporte energético adecuado. (22) Los parámetros de seguimiento de la ERC, la evaluación de complicaciones de la enfermedad, o del tratamiento, se recomiendan vigilar cada mes con: función renal, calcio, fósforo, estado acido-base, hemograma, marcadores bioquímicos nutricionales, sodio y potasio. Las medidas antropométricas y la valoración global subjetiva debe ser mensual inicialmente y máximo cada 3 meses en estado estable. (16)

¿Cuándo está contraindicado usar alfa cetoanálogos como parte del tratamiento del paciente con ERC avanzada?

Finalmente, para dar respuesta a esta pregunta se toman datos de los estudios primarios donde se anotan las contraindicaciones o exclusiones de pacientes y su explicación, adicionalmente el panel de expertos anota sus recomendaciones finales. (16, 18-21)

Criterios de exclusión de pacientes en los ensayos clínicos y acercamiento a la exclusión en la vida real:

- * Mayor de 80 años (relativo), dependiente de la evaluación geriatría integral.
- * Comorbilidades relevantes (Diabetes mellitus, Falla cardíaca, enfermedad hepática activa, neoplasias, malabsorción intestinal) especialmente si están inestables.
- * Hipertensión arterial no controlada (relativo y modificable)
- * Uremia
- * Anorexia
- * Proteinuria mayor a 3 gramos (relativo), en un ensayo clínico se plantea proteinuria mayor a 5 gr en 24 horas. (18)
- * Uropatía obstructiva inestable o no tratada.
- * Embarazo (18)

Discusión y conclusiones:

La dieta hipercalórica muy baja en proteínas en pacientes con ERC avanzada ha sido una aproximación terapéutica conocida desde hace más de 3 décadas como consecuencia de estudios experimentales en los que la hiperfiltración con su consecuente daño glomerular aparece como resultado del alto consumo proteico especialmente en escenarios donde la ERC ya está instaurada (21, 22). Sin embargo, estos efectos experimentales no han sido trasladados de manera consistente al ámbito clínico lo cual ha generado gran controversia sobre todo por que una buena parte de la evidencia nace de estudios observacionales y no de experimentos clínicos. A pesar de ello en la última década se ha publicado cada vez más literatura que da razón de potenciales efectos benéficos del uso de una dieta muy baja en proteínas suplementada con cetanoálogos algunos de los cuales se reúnen en esta revisión de la literatura.

Uno de los potenciales efectos más importantes de este tipo de terapia es el retraso del ingreso a diálisis en pacientes no diabéticos metabólicamente estables a quienes se les prescribe una dieta muy baja en proteínas suplementada con cetanoálogos. La reducción del riesgo de ingreso a diálisis reportada en esta revisión alcanza el 36 % (12). Inicialmente Pedrini y cols. en la década de los noventa repotaron que la dieta baja en proteínas definida como una ingesta proteica entre 0,4 a 0,6 gr/kg/día puede reducir el riesgo relativo (RR) de falla renal avanzada o muerte en pacientes no diabéticos (RR 0,67 [CI, 0, – 0,77]) (23). Posteriormente Fouque y cols en varias revisiones previas de Cochrane reportan reducciones del riesgo de ingreso a diálisis que oscilan del 32 % al 40 % cuando se comparan dietas muy bajas en proteínas con dieta con ingesta proteica estándar (24, 25, 26). Mircescu y cols en un estudio más reciente reporta una reducción de la necesidad de diálisis en los pacientes sometidos a dietas muy bajas en proteínas (4% vs 27%) aunque sin cambios en la TFGe después de 48 semanas de seguimiento (27) y

Garnearta y cols en un diseño aleatorizado controlado con un buen tamaño de muestra comparando una dieta muy baja en proteínas suplementada con cetanoálogos vs una dieta baja en proteínas reportada en su desenlace primario compuesto (necesidad de diálisis o reducción > 50 % de la TFG_e) diferencias significativas con respecto al grupo de dieta baja en proteínas (13 % vs 42 %, $P < 0.001$) (28)

En cuanto a la TFG_e solo la revisión de Cochrane no la reporta como desenlace de eficacia. El resto de las revisiones reportan mejorías significativas en la TFG_e nuevamente cuando se compraran dietas muy bajas en proteínas con la dieta estándar. A este respecto es importante mencionar que los estudios recientes reportan una disminución importante de la tasa de progresión de la TFG_e en pacientes en manejo con dietas muy bajas en proteínas suplementadas con cetanoálogos, que son capaces de seguir la dieta después de un periodo de prueba y que además demuestran adherencia a la terapia hallazgo que puede estar en relación con la menor necesidad de diálisis, sin embargo, algunos estudios la diferencia no alcanza la significancia estadística.

En cuanto a marcadores del metabolismo mineral óseo parece haber un mejor control de los niveles de fosforo cuando se restringe de manera importante la proteína en la dieta. Teóricamente una dieta baja en proteínas también tiene un bajo contenido de fosforo y además cuando se suplementa con cetanoálogos estos últimos que son sales cálcicas podrían funcionar como quelantes del fosforo. Así mismo estas tienen un alto contenido de vegetales lo que hace que haya una menor absorción intestinal de fosforo dado que este se encuentra en su forma de fitato. En esta forma el fosforo permanece no disponible para el hombre y animales monogástricos, debido a que éstos no están provistos de suficiente actividad de fosfatasa endógenas, contribuyendo así a la menor absorción intestinal. La disminución del nivel de fosforo es un efecto temprano que puede alcanzar una reducción del 12% y que se observa sin necesidad de adicionar quelantes de fosforo (30) y esta reducción puede ser mayor cuando se utilizan dietas vegetarianas (31).

En cuanto a los niveles de PTH dos de las revisiones reportes disminuciones significativas en los niveles de hormona paratiroidea, sin embargo, estas reducciones se han reportado en pacientes con enfermedad renal mas avanzada y solo en pacientes con elevaciones no severas de la hormona paratiroidea (30,31, 32)

Una de las barreras del uso de las dietas muy bajas en proteínas ha sido el riesgo de malnutrición al que se puede exponer un paciente con ERC cuando se les restringe de manera importante la ingesta proteica. Aunque la albumina no es el mejor marcador nutricional, los niveles de albumina se mantienen estables sin cambios significativos y en ocasiones puede mejorar cuando se realiza la restricción severa. Incluso el estudio MDRD a pesar de sus resultados no reporto variaciones significativas en los niveles de albumina en el brazo de dieta muy baja en proteínas (32). Con respecto al síndrome de desgaste proteico calórico pocos estudios han utilizado la presencia este síndrome desenlace nutricional y solo una de las revisiones no reporta efectos deletéreos del uso de las dietas muy bajas en proteínas. Sin embargo, el uso de la dieta hipoproteica suplementada con cetanoálogos es recomendada como parte del manejo del síndrome de desgaste proteico calórico en pacientes que toleren una restricción proteica moderada (33).

Aunque se reporta una disminución de peso y un efecto negativo sobre el índice de masa corporal (IMC), Chauveu y cols, en un estudio de composición corporal con absorciometria dual de rayos X (DEXA de sus siglas en ingles), no reportan cambios significativos en la masa grasa o el porcentaje de masa grasa en pacientes que reciben dietas muy bajas en proteínas suplementadas y luego de un descenso inicial de la masas magra en el primer trimestre, la masa magra se estabilizar al 6^a mes y experimenta un aumento significativo hasta el 2^a año de seguimiento (34). Mas recientemente Milanova y cols., reporta también una disminución del IMC sin que se presenten signos de desgaste proteico calórico (35). Hacen falta mas estudios con diseños metodológicos adecuados para poder evaluar la presencia o no de desgaste proteico calórico con las dietas muy bajas en proteínas

En conclusión, la dieta muy baja en proteínas suplementada con alfa-cetoanálogos retrasa el ingreso a diálisis, tiene un efecto positivo sobre la progresión de la TFGe, disminuye los niveles de fosforo y puede tener efectos sutiles en los niveles de PTH en pacientes con enfermedad renal avanzada. No parece afectar de manera negativa los niveles de albumina, pero se requieren estudios con mejores marcadores nutricionales que evalúen le estado nutricional de los pacientes con ERC. Así mismo necesitan más estudios que evalúen calidad de vida, adherencia y efectos adversos asociados al consumo de los cetoanálogos

Recomendaciones de investigación:

Se requieren ensayos clínicos aleatorizados con ciego idealmente comparado contra placebo, para confirmar los resultados de prolongación del tiempo de ingreso a diálisis o trasplante renal. Los desenlaces intermedios basados en tasa de filtración glomerular deben ser confirmados idealmente con una medida de filtración no basada en creatinina, tipo estándar de oro o equivalente como el aclaramiento de iotalamato, iohexol, DTPA o Cr- EDTA, por el sesgo de reducción del valor de creatinina en suero con la dieta baja en proteínas. Adicionalmente, se debe incluir en los desenlaces la evaluación de calidad de vida, efectos adversos y adherencia.

Contribución de los autores

Roberto Ramírez Marmolejo: coordinador de la guía y grupo de expertos

Adolfo Pertuz Pinzón: grupo de expertos

Javier Galeano: grupo de expertos

Álvaro Mercado: grupo de expertos

Camilo González: asesor epidemiológico y metodológico senior

Juan Manuel Collazos: asesor epidemiológico junior.

Bibliografia:

1. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2014;63(5):713-35.
2. Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney international*. 2014;85(1):49-61.
3. Moist LM, Al-Jaishi AA. Preparation of the Dialysis Access in Stages 4 and 5 CKD. *Advances in chronic kidney disease*. 2016;23(4):270-5.
4. Muscaritoli M, Krznaric Z, Singer P, Barazzoni R, Cederholm T, Golay A, et al. Effectiveness and efficacy of nutritional therapy: A systematic review following Cochrane methodology. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2017;36(4):939-57.
5. Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional Management of Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(18):1765-76.
6. Mitch W, Walser M. Nitrogen balance of uremic patients receiving branched-chain ketoacids and the hydroxy-analogue of methionine as substitutes for the respective amino acids. *Clinical nephrology*. 1977;8(2):341-4.
7. Walser M, Coulter AW, Dighe S, Crantz FR. The effect of keto-analogues of essential amino acids in severe chronic uremia. *The Journal of clinical investigation*. 1973;52(3):678-90.
8. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Clinical research ed)*. 2017;358:j4008.
9. Rhee CM, Ahmadi SF, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(2):235-45.

10. Yan B, Su X, Xu B, Qiao X, Wang L. Effect of diet protein restriction on progression of chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(11):e0206134.
11. Li A, Lee HY, Lin YC. The Effect of Ketoanalogues on Chronic Kidney Disease Deterioration: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2019;11(5).
12. Hahn D, Hodson EM, Fouque D. Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10:CD001892.
13. Jiang Z, Zhang X, Yang L, Li Z, Qin W. Effect of restricted protein diet supplemented with keto analogues in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *International Urology and Nephrology*. 2015;48(3):409-18.
14. Chewcharat A, Takkavatakarn K, Wongrattanagorn S, Panrong K, Kittiskulnam P, Eiam-Ong S, et al. The Effects of Restricted Protein Diet Supplemented With Ketoanalogue on Renal Function, Blood Pressure, Nutritional Status, and Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder in Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Ren Nutr*. 2019.
15. Garneata L, Stancu A, Dragomir D, Stefan G, Mircescu G. Ketoanalogue-Supplemented Vegetarian Very Low-Protein Diet and CKD Progression. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2016;27(7):2164-76.
16. Garneata L, Stancu A, Dragomir D, Stefan G, Mircescu G. Ketoanalogue-Supplemented Vegetarian Very Low-Protein Diet and CKD Progression. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2016;27(7):2164-76.
17. Goraya N, Wesson DE. Dietary Protein as Kidney Protection: Quality or Quantity? *Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;27(7):1877-9.
18. Cianciaruso B, Pota A, Pisani A, Torraca S, Anecchini R, Lombardi P, et al. Metabolic effects of two low protein diets in chronic kidney disease stage 4-5--a randomized controlled trial. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2008;23(2):636-44.
19. Mircescu G, Garneata L, Stancu SH, Capusa C. Effects of a supplemented hypoproteic diet in chronic kidney disease. *J Ren Nutr*. 2007;17(3):179-88.

20. Bellizzi V, Di Iorio BR, De Nicola L, Minutolo R, Zamboli P, Trucillo P, et al. Very low protein diet supplemented with ketoanalogues improves blood pressure control in chronic kidney disease. *Kidney international*. 2007;71(3):245-51.
21. Zhang J, Xie H, Fang M, Wang K, Chen J, Sun W, et al. Keto-supplemented Low Protein Diet: A Valid Therapeutic Approach for Patients with Steroid-resistant Proteinuria during Early-stage Chronic Kidney Disease. *The journal of nutrition, health & aging*. 2016;20(4):420-7.
22. Maroni BJ, Steinman TI, Mitch WE. A method for estimating nitrogen intake of patients with chronic renal failure. *Kidney international*. 1985;27(1):58-65.
21. Benner B, Meyer T, Hostetter T. Dietary Protein Intake and Progressive Nature of Kidney Disease: The role of hemodynamically injury on the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal Disease. *N Engl J Med*. 1982, Sept 9; 307 (11): 652-59.
22. Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional management of chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2017; 377:1765-1776.
23. Pedrini M, Levey A, Lau J, et al. The Effect of the Dietary Protein Restriction on the Progression of Diabetic and no Diabetic Renal Diseases: A Meta-Analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124 (17): 627-632
24. Fouque_D, Wang_PH, Laville_M, Boissel_JP. Low protein diets for chronic renal failure in non-diabetic adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4.
25. Fouque_D, Laville_M, Boissel_J-P. Low protein diets for chronic kidney disease in non-diabetic adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1.
26. Fouque_D, Laville_M. Low protein diets for chronic kidney disease in non-diabetic adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2.
27. Mircescu G, Garneta L, Stancu A, et al. Effects of a Supplemented Hypoproteic Diet in Chronic Kidney Disease. *Journal of Renal Nutrition*, Vol 17, No 3 (May), 2007: pp 179–188
28. Garneata L, Stancu A, Dragomir D et al. Ketoanalogue-Supplemented Vegetarian Very Low–Protein Diet and CKD Progression, *J Am Soc Nephrol*. 2016 Jul;27(7):2164-76.

29. Di Lorio B, Micco L, Torraca S, et al. Acute Effects of Very-Low- protein Diet on FGF23 Levels: A Randomized Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 7: 581–587, 2012.
30. Moe Sh, Zidehsarai M, Chambers M, et al. Vegetarian Compared with Meat Dietary Protein Source and Phosphorus Homeostasis in Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 6: 257–264, 2011
31. Malvy D, Maingourd C, Pengloan J, et al. Effects of Severe Protein Restriction with Ketoanalogues in Advanced Renal Failure. *J Am Coll Nutr* 1999; 18(5): 481-486
32. Klahr S, Levey A, Beck G, et al. The Effects of Dietary Protein Restriction and Blood Pressure Control on the Progression of Chronic Renal Disease. *N Engl J Med*. 1994, March 31; 330 (13): 877-884
33. Kovesdy C, Kopel J, Kalantar Zadeh K. Management of protein-energy wasting in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: reconciling low protein intake with. *Am J Clin Nutr* 2013;97:1163–77.
34. Chauveu P, Venderly B, Haggan W, et al. Body Composition of Patients on a Very Low-Protein Diet: A Two-Year Survey With DEXA. *Journal of Renal Nutrition*, Vol 13, No 4 (October), 2003: pp 282-287
35. Milanova L, Fomin V, Moiseev S, Effect of essential amino acid ketoanalogues and protein restriction diet on morphogenetic proteins (FGF-23 and Klotho) in 3b–4 stages chronic kidney disease patients: a randomized pilot study. *Clinical and Experimental Nephrology* (2018) 22:1351–1359

Anexo 1. Preguntas de investigación para revisión rápida de la literatura de revisiones sistemáticas de la literatura.

1. ¿Cuál es la efectividad y seguridad de los alfa cetonaanalogos asociado a una dieta baja o muy baja en proteínas en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada?
2. ¿Cuál es la dieta recomendada para los pacientes que usan alfa-cetoanalogos en enfermedad renal crónica?
3. ¿Qué grupo de pacientes con ERC avanzada se pueden ver mas beneficiados del uso de alfa-cetoanalogos acompañado de una dieta de proteínas restringida?
4. ¿Cómo se monitoriza y con que frecuencia a los pacientes con tratamiento con alfa cetoanalogos y dieta muy baja en proteínas?
5. ¿Cuándo esta contraindicado usar este alfa cetoanalogos como parte del tratamiento del paciente con ERC avanzada?