











Investigación original

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

Roberto Ramírez  ^{1,2}, Gustavo Aroca ^{2,3}, Camilo Alberto González-González ², Adolfo Pertuz ², Juan Manuel Collazos Rozo ², Javier A. Galeano ^{2,4} y Álvaro Mercado ²

¹ Facultad de Medicina, Universidad Santiago de Cali, Cali, Colombia.

² Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial, Bogotá D.C., Colombia.

³ Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia.

⁴ Servicio de Medicina Interna y Nefrología, Hospital Central de la Policía Nacional, Bogotá D.C., Colombia.

Cómo citar: Ramírez R, Aroca G, González González CA, Pertuz A, Collazos Rozo JM, Galeano G, Mercado A. Efectividad y seguridad del uso de alfa-cetoanálogos en el manejo de la enfermedad renal crónica avanzada: recomendaciones para la práctica clínica. *Rev. Colomb. Nefrol.* 2021; 8(1), e465. <https://doi.org/10.22265/acnef.8.1.465>

Resumen

Introducción: la dieta con restricción de proteínas parece tener un papel importante en la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC) y la aparición anticipada de síntomas urémicos, además la suplementación de aminoácidos esenciales ofrece aparente seguridad para lograr restricciones agresivas de proteínas.

Objetivo: realizar una revisión de la literatura para establecer las recomendaciones de uso práctico sobre la dieta con restricción de proteínas en la ERC avanzada.

Materiales y métodos: se realizó una búsqueda estructurada rápida de la literatura en la que se incluyeron revisiones sistemáticas y metaanálisis, de los cuales se extrajeron las respuestas de las preguntas con estructura PICOT diseñadas *a priori*. Los resultados fueron sometidos a consenso para generar recomendaciones prácticas.

Resultados: se incluyeron 6 revisiones sistemáticas de la literatura con una evaluación de calidad moderada. Según los hallazgos, una dieta muy baja en proteínas con suplementación de alfa-ce

Recibido:
16/May/2020
Aceptado:
07/Oct/2020
Publicado:
04/Nov/2020

✉ **Correspondencia:** Correspondencia: Roberto Ramírez, Facultad de Medicina, Campus Pampalinda, Calle 5 # 62-00, Bloque: 1, Piso 3, Universidad Santiago de Cali, Cali, Colombia. Correo-e: robertoramire5@hotmail.com



toanálogos beneficia a los pacientes que ingresan a diálisis o son sometidos a trasplante renal, además reduce la progresión de la enfermedad. No obstante, se requiere de ensayos clínicos con mejor calidad que consideren aspectos como la calidad de vida.

Conclusión: aunque la evidencia es de baja calidad, se establece que la dieta muy baja en proteínas y suplementada con alfa-cetoanálogos en pacientes adecuadamente seleccionados reduce el deterioro de la tasa de filtración glomerular y parece reducir el ingreso a diálisis. Por tanto, se recomienda hacer un seguimiento estricto y periódico en el que se vigilen las medidas antropométricas y el perfil de riesgo de desnutrición.

Palabras clave: fallo renal crónico, insuficiencia renal crónica, nutrición.

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

Abstract

Introduction: 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.

Keywords: Chronic kidney failure, End-stage renal disease, nutrition science.

Introducción

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

- Albuminuria (albuminuria ≥ 30 mg/24 horas; relación albuminuria/creatinuria ≥ 30 mg/g)
- Anormalidades del sedimento urinario
- Anormalidades de electrolitos y otras debido a trastornos tubulares
- Anormalidades detectadas mediante histología
- Anormalidades estructurales detectadas a través de imágenes diagnósticas
- Historia de trasplante de riñón
- Tasa de filtración glomerular (TFG) < 60 mL/min/1,73 m².

La ERC se clasifica según la severidad del daño y su riesgo de progresión o mortalidad con base en la TFG y el grado de albuminuria, tal como se presenta en la Tabla 1 [1, 2]:

Tabla 1. Clasificación de la enfermedad renal crónica

Pronóstico de la enfermedad renal crónica, por categorías de TFG y el grado 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 TFG (mL/min/ 1,73 m ²) Descripción y rango	G1	Normal o alto	≥ 90			
	G2	Disminución leve	60-89			
	G3a	Disminución de leve a moderada	45-59			
	G3b	Disminución de moderada a severa	30-44			
	G4	Disminución severa	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.

Fuente: elaboración propia.

Los pacientes con ERC en estadio 4 y 5 y en cualquier rango de albuminuria son el grupo de pacientes en donde hay mejor evidencia sobre las intervenciones nutricionales para prevenir el progreso de la enfermedad [1,2].

Objetivos del tratamiento de la ERC avanzada

En todos los grados de ERC la prioridad es controlar la causa desencadenante (diabetes, enfermedad glomerular, enfermedad autoinmune, etc.) y, en segunda estancia, controlar los factores de progresión como la hipertensión arterial, la dislipidemia, la enfermedad vascular, la obesidad, entre otros. De forma paralela, se recomienda evaluar el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina II cuando está indicado el 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 ERC se recomienda un manejo integral en grupos multidisciplinarios que incluya nefrólogos, psicólogos, enfermeras, nutricionistas con experiencia en cuidado renal y trabajadores sociales. Además, está indicado realizar evaluación de trasplante renal anticipado en pacientes con filtración persistentemente $<20 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, así como preseleccionar la modalidad de terapia de remplazo renal con decisión compartida con el paciente y su familia [1-3].

Es importante precisar que los objetivos de estos tratamientos son mitigar la mortalidad prematura cardiovascular y por cualquier causa en pacientes con ERC; mantener una adecuada calidad de vida para los pacientes con ERC; evitar la progresión de la enfermedad renal y el ingreso a cualquier tipo de terapia de remplazo renal, y evitar hospitalizaciones relacionadas.

Necesidades nutricionales y dieta ideal en pacientes con ERC 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, especialmente en los gastos 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 de análisis 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 este a su vez es causa de progresión de la misma; además, si se interviene con un soporte hiperprotéico para buscar reconstituir las pérdidas, la TFG se deteriorará aún más por la carga proteica. Por tanto, los estudios siempre (y paradójicamente) recomiendan hacer restricción proteica.

La Figura 1 sintetiza las causas de DPE:

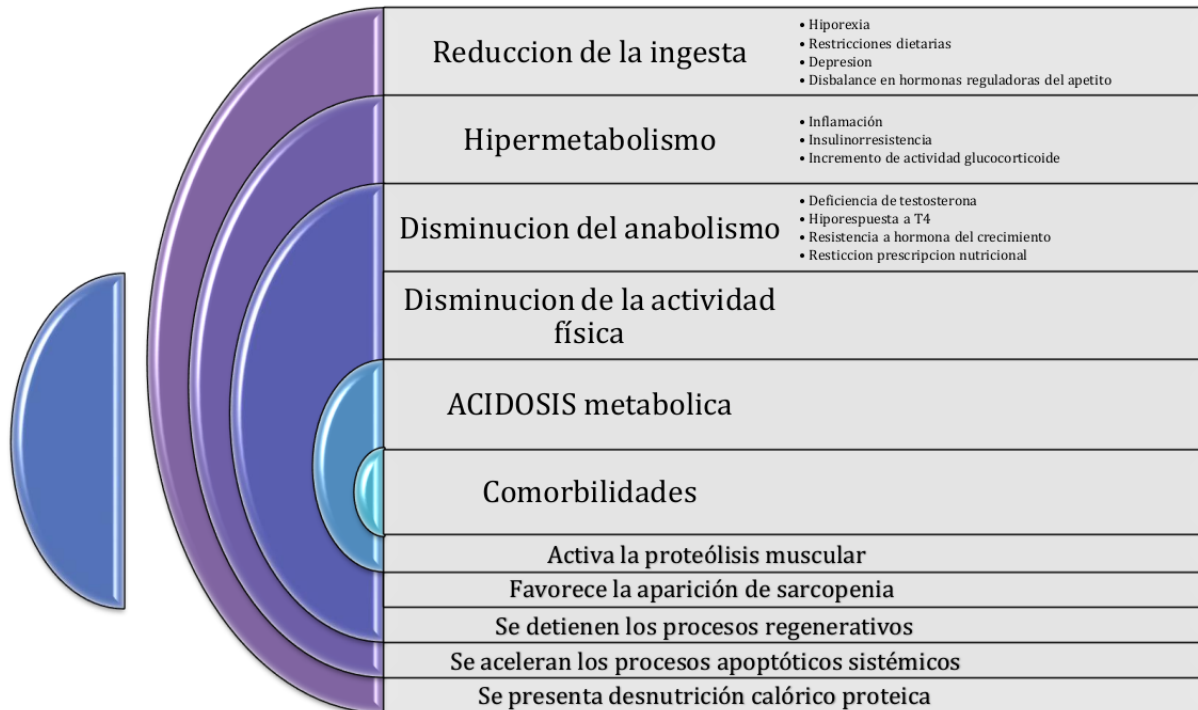


Figura 1. Causas de desgaste proteico energético

Fuente: elaboración con base en Moist & Al-Jaishi [3].

Objetivos del manejo nutricional en pacientes con ERC

Los principales objetivos del manejo nutricional en pacientes con ERC son mantener o mejorar el estado nutricional, reducir la progresión de la ERC y retrasar el inicio de la terapia renal, y la principal estrategia para lograrlos es individualizar al paciente, además el manejo como tal incluye múltiples componentes como calorías, proteínas, vitaminas, sodio, potasio, calcio, fósforo, líquidos y oligoelementos [4,5].

Teniendo en cuenta los objetivos expuestos, el presente trabajo se centra en el manejo proteico: para adultos con ERC sin diabetes y sin diálisis, y con TFG < 50 mL/min se recomienda restricción proteica desde 0,6 a 0,8 gr/kg/día; cuando la tasa es extremadamente baja (< 20

mL/min) y el paciente es susceptible de un plan nutricional muy bajo en proteína (0,3-0,6 mg/kg/día), se recomienda suplementación de alfa-cetoanálogos, con lo cual se garantiza un aporte calórico adecuado (30-35 kcal/kg/día), más la suplementación de vitaminas y minerales necesaria para evitar el DPE [4].

La restricción en pacientes diabéticos debe ser mucho menor debido al alto riesgo de hipoalbuminemia [4, 5]. Pero en cualquiera que sea el caso, si se hace restricción proteica, el cuidado y el acompañamiento por los clínicos (nefrólogo, nutricionista y enfermera) deben ser intensivos y frecuentes.

Es de extremada relevancia considerar las comorbilidades que acompañan a los pacientes con ERC y el impacto en sus requerimientos nutricionales tales como insuficiencia cardiaca congestiva, lupus eritematoso sistémico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes *mellitus* tipo 2, etc., debido a 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, de alrededor de 35 kcal/k/día [3], que reduce el recambio proteico y que para muchos casos se convierte en un verdadero reto por la lucha contra la hiporexia frecuente de este tipo de pacientes [4].

Alfa-cetoanálogos de aminoácidos

Los alfa-cetoanálogos de aminoácidos son análogos estructurales de su aminoácido esencial, excepto que el grupo amino (NH₂) que está unido al segundo carbono alfa del aminoácido es reemplazado por un grupo ceto (C=O). Asimismo, son cadenas de carbono simples carentes de cualquier grupo amino que, como no contienen nitrógeno, no generan co-productos nitrogenados, pero al mismo tiempo son aceptores de grupos amino y pueden ser reconstruidos por sus aminoácidos correspondientes en el organismo, logrando así un aporte adecuado de aminoácidos esenciales [6]. En la Figura 2 se presenta la estructura de los alfa- cetoanálogos.

Los alfa-cetoanálogos también son sintetizados de los aminoácidos de cadena ramificada leucina, valina, isoleucina y fenilalanina, y dentro de sus propiedades farmacológicas se incluyen la inhibición directa de la ureagénesis, la estimulación de la síntesis de proteínas y la inhibición de la degradación proteica; además, comparado con otros aminoácidos a nivel experimental, los cetoanálogos no ejercen efectos estimulantes sobre la hiperfiltración a nivel renal [7].

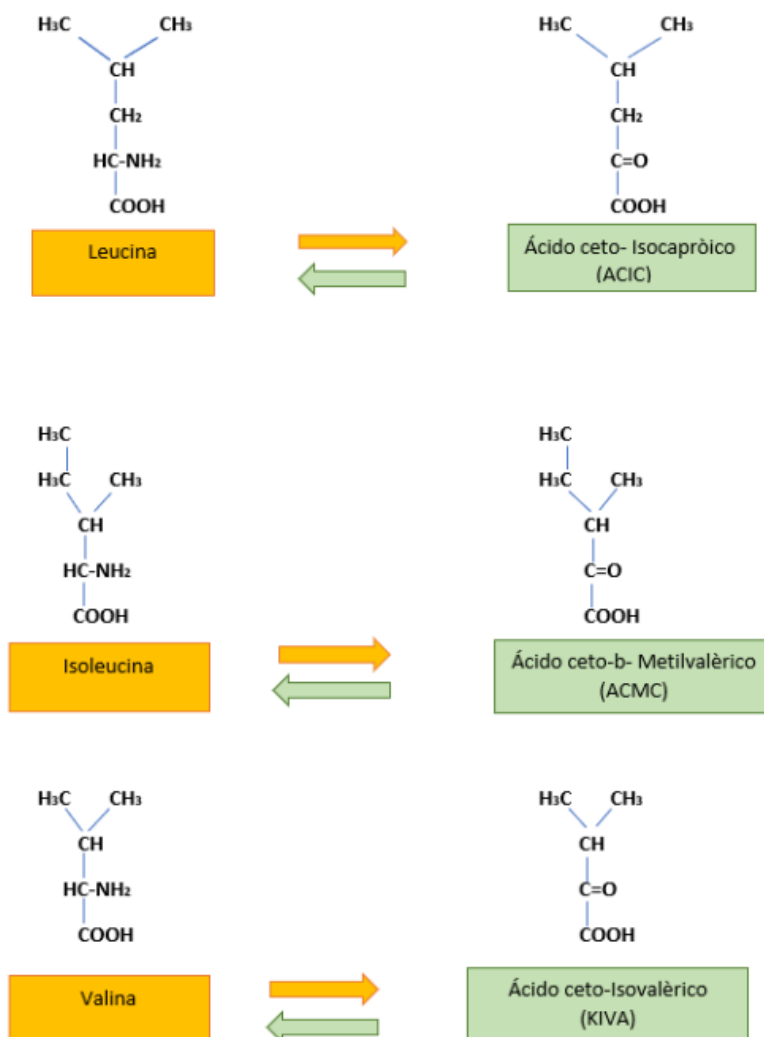


Figura 2. Estructura de alfa-cetoanálogos

Fuente: elaboración propia.

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.

Materiales y métodos

El 29 de enero de 2020 se realizó una revisión sistemática rápida de la literatura con estudios publicados hasta la fecha con el fin de encontrar evidencia que respondiera a unas preguntas de investigación con estructura PICOT definidas previamente (Anexo 1). La búsqueda de la evidencia se realizó en las bases de datos Medline y Embase con las siguientes estrategias:

Medline: [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 Ketoanalogos 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)].

Embase: [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 ketoanalogos 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].

Los artículos se seleccionaron a partir de título y resumen; los considerados de potencial elección se revisaron a texto completo

En ambas bases se limitó la búsqueda a metaanálisis y revisiones sistemáticas de la literatura (RSL) realizados en seres humanos adultos. No se establecieron límites por idioma ni por fecha de publicación. Finalmente, se consultaron expertos clínicos para rastrear otros artículos.

Los desenlaces se dividieron en 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 la malnutrición, la hipoalbuminemia y los efectos adversos al medicamento. El desenlace de adherencia se midió en proporción de abandono a la terapia.

Los artículos se seleccionaron a partir de título y resumen; los considerados de potencial elección se revisaron a texto completo verificando que fueran estudios secundarios tipo RSL y/o metaanálisis 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 cetoanálogos 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 basaron 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 533 referencias, de las cuales se eliminaron 212 por duplicado; la tamización por título y resumen se realizó para las 321 referencias restantes y de estas se excluyeron 254 por no cumplir con los criterios de elegibilidad. 77 referencias fueron revisadas a texto completo, excluyendo 61 por no cumplir con los criterios de inclusión, por lo que finalmente se tomaron 6 RSL y/o metaanálisis (Figura 3).

Características de los estudios incluidos

En la Tabla 2 se presentan los artículos incluidos en la presente investigación, estas seis RSL, que se publicaron entre 2016 y 2019 y obtuvieron una calificación de calidad media y alta según la herramienta AMSTAR-2 modificada, se basaron en ensayos clínicos aleatorizados o cohortes prospectivas, incluyendo entre 10 y 17 ensayos clínicos controlados; una revisión sistemática también incluyó estudios de cohortes publicados entre 1990 y 2018.

La verificación de la calidad de los estudios aleatorizados evaluados se realizó con la herramienta de evaluación de riesgo de sesgo de Cochrane [9, 10] y la escala Jadad modificada [11–13], y la calidad de las dos RSL que incluyeron estudios no aleatorizados se calificó con la escala de Newcastle-Otawa [13, 14]. Todos los metaanálisis fueron calificados con moderada calidad según AMSTAR 2, y el principal motivo de incumplimiento fue la ausencia de reporte de protocolo preestablecido. También es importante mencionar que los estudios de

Tres de los metaanálisis incluidos analizan el desenlace de ingreso a diálisis o trasplante en pacientes con ERC estado 4 y 5 no diabéticos

Li *et al.* [14] y Jiang *et al.* [10] no mencionan la razón de incluir estudios no aleatorizados y comparar dichos resultados directamente con ensayos clínicos aleatorizados. Solo una revisión sistemática fue calificada como de muy baja calidad, por lo que se excluyó para la extracción de datos.

Tabla 2. Características de los estudios incluidos

Autor Año	Diseño estudios primarios, n	Estudios primarios incluidos	Criterios de elegibilidad	Intervención	Comparador	Desenlaces	Tiempo de seguimiento
Hahn <i>et al.</i> [12] 2018	17 ECA, n=2.996	<ul style="list-style-type: none"> ● Estudio Anónimo 1, 1990 ● Bergstrom <i>et al.</i> 1986 ● Chauveau <i>et al.</i> 1986 ● Cianciaruso <i>et al.</i> 2008 ● Di Iorio <i>et al.</i> 2003 ● Garneata <i>et al.</i> 2013 ● Ihle <i>et al.</i> 1989 ● Locatelli <i>et al.</i> 1989 ● Malvy <i>et al.</i> 1999 ● Klahr <i>et al.</i> (MDRD Study) 1989 ● Meloni <i>et al.</i> 2004 ● Milovanov <i>et al.</i> 2009 ● Mircescu <i>et al.</i> 2007 ● Teplan <i>et al.</i> 1998 ● Williams <i>et al.</i> 1991 ● Rosman <i>et al.</i> (Rosman Study 1), 1984 ● Rosman <i>et al.</i> (Rosman Study 1), 1984 	<p>Inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ECA - Quasi-ECA - Determinar la eficacia de la dieta baja en proteínas en la prevención de la progresión natural de la ERC a diálisis y en demorar el ingreso a diálisis <p>- 12 meses o más de tratamiento.</p>	Dieta baja en proteínas (0,5-0,6 g/kg/d) o muy baja en proteínas (0,3-0,4 g/kg/d) más cetoadánlogos.	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.
Chewcharat <i>et al.</i> [11] 2019	17 ECA, n=1.459	<ul style="list-style-type: none"> ● Mou <i>et al.</i> 2013 ● Bellizzi <i>et al.</i> 2007 ● Levey <i>et al.</i> 2006 ● Garneata <i>et al.</i> 2016 ● Jiang <i>et al.</i> 2009 ● Brunori <i>et al.</i> 2007 ● Li <i>et al.</i> 2011 ● Zhang <i>et al.</i> 2016 ● Bernhard <i>et al.</i> 2001 ● Feiten <i>et al.</i> 2005 ● Prakash <i>et al.</i> 2004 ● Teplan <i>et al.</i> 2008 ● Vendrely <i>et al.</i> 2003 ● Mircescu <i>et al.</i> 2007 ● Menon <i>et al.</i> 2009 ● Malvy <i>et al.</i> 1999 ● Di Iorio <i>et al.</i> 2012 	<p>Inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ECA - Determinar la eficacia y seguridad de la dieta restringida en proteínas más cetoadánlogos comparada con dieta baja o normal en proteínas sin cetoadánlogos. 	Dieta muy baja en proteínas (0,3-0,4 g/kg/d) más cetoadánlogos.	Dieta baja en proteínas (0,5-0,6 g/kg/d) o dieta normal (0,8 g/kg/d)	Cambios en la TFG, proteinuria, Presión Arterial, ERC-IMC, parámetros nutricionales.	6 a 36 meses
Li <i>et al.</i> [14] 2018	10 ECA y 2 cohortes*, n=957	<ul style="list-style-type: none"> ● Bellizzi <i>et al.</i> 2006* ● Bernhard <i>et al.</i> 2000 ● Feiten <i>et al.</i> 2005 ● Garneata <i>et al.</i> 2016 ● Hecking <i>et al.</i> 1980* ● Klahr <i>et al.</i> 1994 ● Malvy <i>et al.</i> 1999 ● Milovanova <i>et al.</i> 2018 ● Mircescu <i>et al.</i> 2007 ● Prakash <i>et al.</i> 2004 ● Qiu <i>et al.</i> 2012 ● Teplan <i>et al.</i> 2008 	<p>Inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ECA, cohortes y casos y controles. - Estudios con pacientes con ERC con reporte de TFGe bajo tratamiento - Intervención que compare alfa-cetoadánlogos 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) más cetoadánlogos.	Placebo más tratamiento convencional para ERC	Deterioro de la función renal, desgaste proteico-energético, desorden mineral óseo.	3 a 52 meses.

Autor Año	Diseño estudios primarios, n	Estudios primarios incluidos	Criterios de elegibilidad	Intervención	Comparador	Desenlaces	Tiempo de seguimiento
Yan <i>et al.</i> [13] 2019	15 ECA. n=2.492	<ul style="list-style-type: none"> • Coresh <i>et al.</i> 2007 • Imai <i>et al.</i> 2009 • Zhang <i>et al.</i> 2012; • Mitch <i>et al.</i> 2004 • Johnson <i>et al.</i> 2006; • Pedrini <i>et al.</i> 1996 • Fouque <i>et al.</i> 2009 • Klahr <i>et al.</i> 1994; • Shah <i>et al.</i> 2016 • Pan <i>et al.</i> 2008; • Rughooputh <i>et al.</i> 2015 • Dumler <i>et al.</i> 2011 • Garneata <i>et al.</i> 2016 • Menon <i>et al.</i> 2009 • Moher <i>et al.</i> 2010 	Inclusión: - ECA que compararon diferentes niveles de ingesta de proteínas para pacientes adultos con ERC, incluyendo aquellos en diálisis.	Consumo de 0,2 gr/kg/día más de proteínas que el grupo control. En 9 ECA se usó suplementación con alfa-cetoanálogos.	Proteínas 0,2 gr/kg/día más que la intervención.	Eventos de falla renal: reducción de más del 25 % de la función renal, doblar el valor de creatinina o enfermedad renal estado final.	Mediana de 55 semanas (rango: 26-380)
Rhee <i>et al.</i> [9] 2018	16 ECA, 9 con dieta muy baja en proteínas, n=833	<ul style="list-style-type: none"> • Garneata <i>et al.</i> 2016 • Mircescu <i>et al.</i> 2007 • Prakash <i>et al.</i> 2004 • Malvy <i>et al.</i> 1999 • Montes-Delgado <i>et al.</i> • Khlar <i>et al.</i> • Lindenau <i>et al.</i> • Brunori <i>et al.</i> • Teplan <i>et al.</i> 	Inclusión: - Estudios controlados sobre ERC que compararon 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 ósea.	6 meses a 3 años.
Jiang <i>et al.</i> [10] 2016	7 ECA, 1 ECA cruzado, 1 no aleatorizado, n=402	<ul style="list-style-type: none"> • Bellizzi <i>et al.</i> 2007 • Denis 1999 • Feiten 2005 • Gabriel 2007 • Hecking 1980 • Jacques 2001 • Qiu 2012 • Sunil 2004 • Vladimir 2008 	Inclusión: - Estudios con pacientes con ERC estadio 3 a 5 tratados con dieta baja o muy baja en proteínas suplementada con alfa-cetoanálogos con seguimiento de laboratorios adecuado y mínimo 3 meses de seguimiento.	Dieta muy baja en proteínas con suplementación de alfa-cetoanálogos.	Dieta baja en proteínas	Progresión de la ERC, malnutrición, metabolismo mineral óseo.	3 a 52 meses.

ECA: desarrollar; ERC: enfermedad renal crónica; TFG: tasa de fibrilación glomerular.

Fuente: elaboración propia.

Desenlaces de efectividad

Desenlaces primarios de efectividad

Muerte por cualquier causa

Desenlace primario de efectividad	Hahn <i>et al.</i> [12]*	Hahn <i>et al.</i> [12]**	Yan <i>et al.</i> [13]
Muerte por cualquier causa	RR: 1,26 (IC95 %: 0,62-2,54)	RR: 0,77 (IC95 %: 0,51-1,18)	OR: 1,17 (IC95 %: 0,67-2,06)
	A favor de dieta muy baja en proteínas		
	No diferencias significativas		
	A favor del comparador		

RR: riesgo relativo; **IC:** intervalo de confianza.

*No diabéticos (dieta muy baja en proteínas vs. dieta baja o normal en proteínas).

**No diabéticos (dieta baja vs. dieta normal en proteínas).

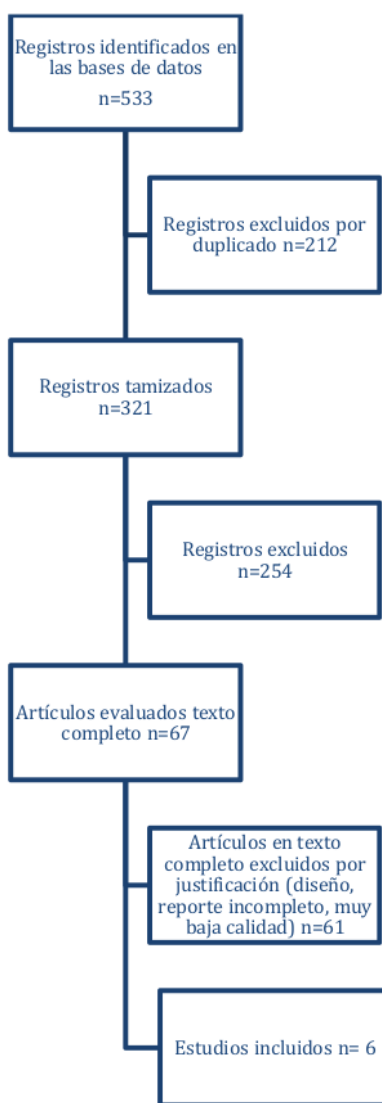


Figura 3. Flujograma de búsqueda y selección de estudios

Fuente: elaboración propia.

Calidad de vida

No se documentaron estudios sobre calidad de vida.

Desenlaces secundarios de efectividad

Ingreso a diálisis, trasplante renal o muerte por causa renal

Desenlaces secundarios de efectividad	Hahn <i>et al.</i> [12]*	Hahn <i>et al.</i> [12]**	Yan <i>et al.</i> [13]	Rhee <i>et al.</i> [9]
ERC estadio 5 en diálisis o con trasplante	RR: 0.64 (IC95 %: 0,4-0,85)	RR: 1.05 (IC95 %: 0,73-1,53)	OR :0,64 (IC95 %: 0,41-0,85)	RD: -0,13 (IC95 %: (-0,2)-(0,05))
Eventos de falla renal			OR: 0,59 (IC95 %: 0,41-0,85)	
	A favor de dieta muy baja en proteínas			
	No diferencias significativas			
	A favor del comparador			

RR: riesgo relativo; **IC:** intervalo de confianza; **RD:** reducción de riesgo.

* No diabéticos (dieta muy baja en proteínas vs. dieta baja o normal en proteínas).

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

Tres de los metaanálisis incluidos analizan el desenlace de ingreso a diálisis o trasplante en pacientes con ERC estado 4 y 5 no diabéticos: tal como lo muestra el estudio de Hahn *et al.* [12], la dieta muy baja en proteínas con suplencia de cetoanálogos comparada con la dieta normal reduce el riesgo de progresión de enfermedad renal en un 36 %, lo cual no es válido para dieta baja en proteínas comparada con dieta normal. Igualmente, el metaanálisis de Yan *et al.* [13] no muestra beneficio en ingreso a diálisis o trasplante. En este último estudio se incluyó un desenlace definido como evento de falla renal que corresponde a una reducción del 25 % de la TFGc, duplicación de los niveles 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. Asimismo, el estudio de Rhee *et al.* [9] muestra un desenlace a favor de la dieta muy baja en proteínas con suplencia de alfa-cetoanálogos.

La mayoría de los estudios le dan alto valor al desenlace renal, además 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 en comparación con dieta normal. Igualmente, dos metaanálisis muestran una reducción mayor de proteinuria en el grupo de intervención.

Función renal

Desenlace renal	Li et al. [14]	Chewcharat [11]	Yan et al. [13]	Jiang et al. [10]	Rhee et al. [9]
TFGe en mL/min/1,73 m ²	MD 2,74 (IC95 %: 0,73-4,75)	MD 3,14 (IC95 %: (-0,68)-(-5,61))	MD: 1,85 (IC95 %: (-0,77)-(2,93))	MD: -3,53 (IC95 %: (-5,24)-(-1,82))	MD: -2,03 (IC95 %: (-4,28)-(0,32))
Proteinuria		MD: 0,86 (IC95 %: (-1,71)-(-0,02))	MD: 0,44 (IC95 %: (-0,8)-(-0,08))	MD: -0,51 (IC95 %: (-1,20)-(-0,19))	
	A favor de alfa-cetoanálogos				
	No diferencias significativas				
	A favor del comparador				

DM: diferencia de medias; **IC:** intervalo de confianza.

La mayoría de los estudios le dan alto valor al desenlace renal, además 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 en comparación con dieta normal. Igualmente, dos metaanálisis muestran una reducción mayor de proteinuria en el grupo de intervención.

Metabolismo mineral óseo

Desenlace metabolismo mineral	Li et al. [14]	Chewcharat [11]	Yan et al. [13]	Jiang et al. [10]
Niveles de fosforo	MD: 0,26 (IC95 %: 0,05-0,47)	MD: -0,68 (IC95 %: (-1,02)-(-0,33))	MD: -0,37 (IC95 %: (-0,50)-(-0,24))	MD: -0,20 (IC95 %: (-0,29)-(-0,11))
Niveles calcio.	MD: 0,07, (IC95 %: (-0,022)-(-0,15))	MD; 0,50 (IC95 %: 0,21-0,80)		MD: 0,07 (IC95 %: (-0,06)-(-0,20))
Niveles PTHi.	MD: 0,10 (IC95 %: (-0,03)-(-0,24))	MD: -73,70 (IC95 %: (-132,7)-(-14,6))		MD: -2,43 (IC95 %: (-4,75)-(-0,11))
	A favor de alfa-cetoanálogos			
	No diferencias significativas			
	A favor del comparador			

DM: diferencia de medias; **IC:** intervalo de confianza.

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 a la normalidad esperada. De igual forma, hay una consistente reducción de los niveles de fósforo y dos revisiones sistemáticas muestran una reducción significativa en los niveles de PTHi.

Desenlaces de seguridad

Estado nutricional, malnutrición y marcadores nutricionales

Desenlace nutricional	Li <i>et al.</i> [14]	Chewcharat [11]	Yan <i>et al.</i> [13]	Hahn <i>et al.</i> [12]*	Jiang <i>et al.</i> [10]
Niveles de albumina (g/dL)	MD: 0,02 (IC95 %: (-0,04)-(0,08))	MD: 0,12 (IC95 %: 0,01-0,22)	MD: 0,23 (IC95 %: (-0,51)-(0,97))		MD: -0,95 (IC95 %: (-2,62)-(0,73))
Colesterol total mg/dL	MD: -24,13 (IC95 %: (-93,68)-(45,42))	MD: -17,66 (IC95 %: (-33,19)-(-2,14))			MD: -0,25 (IC95 %: (-0,75)-(0,25))
Síndrome de desgaste proteico-energético				RR: 1,31 (IC95 %: 0,42-4,13)	
IMC (kg/m ²)			MD: -0,61 (IC95 %: (-1,05)-(-0,17))		MD: 1,35 (IC95 %: (-4,44)-(1,73))
Peso al final (Kg)				X: 3,09 (IC95 %: 5,02-1,16)	RR: -2,23 (IC95 %: (-6,65)-(2,2))
	A favor de alfa-cetoanálogos				
	No diferencias significativas				
	A favor del comparador				

DM: diferencia de medias; **IC:** intervalo de confianza; **X=** media; **RR:** riesgo relativo.

*No diabéticos (dieta muy baja en proteínas vs normal en proteínas).

Tres de cuatro estudios no muestran cambios significativos en el valor de albumina en suero y uno no muestra diferencias en el diagnóstico de síndrome de DPE. Sin embargo, está descrita una reducción de peso o el subrogado de índice de masa corporal (IMC) en el grupo de intervención, lo que se asume como un desenlace negativo para la intervención.

Efectos adversos al medicamento

Puntualmente, no se evidenció un apartado que analizase este desenlace dentro de las RSL incluidas en el estudio, por lo cual los autores consideran que es un punto relevante de investigación y que por ahora la vigilancia de riesgo de complicaciones queda explícita en los puntos sobre desenlaces en estado nutricional y niveles de calcio.

Adherencia

Abandono de la terapia

En ninguna de las RSL fue posible establecer el desenlace de abandono de la terapia de manera independiente debido a la ausencia de reportes en los ensayos clínicos; sin embargo, se procedió a revisar los ensayos clínicos incluidos en búsqueda de la tasa de “drop out” y se

evidenció una tasa de abandono del 3 % [15] que la subestima, pues se denotan dificultades en asumir la intervención de dieta muy baja en proteínas ya que solo el 42 % de los pacientes solicitados aceptó seguir la dieta y solo el 14 % logró cumplirla [15,16]. Por tanto, se requiere de un estudio de la vida real para reconocer la adherencia a la terapia.

¿Cuál es la dieta recomendada para los pacientes con ERC que usan alfa-cetoanálogos?

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, a partir de lo cual se realizó un análisis mediante el cual se concluyó que los desenlaces fuertes renales son para los casos en que se usa dieta muy baja en proteínas: 0,3-0,4 gr/kg/día. La energía de la dieta aportada en la mayoría de los estudios fue de 30 kcal/kg/día de peso.

A continuación, se expone un ejemplo práctico de la dieta para un hombre de 70 kg peso, 1,70 m de estatura e IMC de 24kg/m², quien tenía restricción proteica de 0,45 gr/kg/día y 30 kcal/kg/d:

Calorías totales: 2.001 kcal/día; proteínas: 35 gr/día (7 % del valor calórico total (VCT)) con 43 % de alto valor biológico; grasas: 78 gr/día (35 % del VCT) con 6 de ácidos grasos saturados; Carbohidratos: 287 gr/día (57 %) con 9 % de carbohidratos simples; sodio: 550 mg/día; potasio: 2 267 mg/día, y fósforo: 613 mg/día

¿Qué grupo de pacientes con ERC avanzada se pueden ver más beneficiados con el uso de alfa-cetoanálogos acompañados 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 RSL analizadas: clásicamente estos criterios suelen ser demasiado rígidos y un poco utópicos, por lo que en la vida real se requieren estudios de cohortes para dar una respuesta válida a esta pregunta [15, 17–20].

Los criterios de selección de pacientes con mejor beneficio de la terapia son los siguientes:

- ERC con TFGc <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

Tabla 3. Ejemplo práctico de una dieta para un paciente con restricción proteica

Comida	Alimento	Opciones
desayuno	Bebida vegetal (arroz o almendras)	Puede saborizarla con café, té, aromática, clavos, canela, fruta o esencia de vainilla
	Dos 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 según los niveles de potasio sérico
	Dulces	1 porción
	Cetoanálogo	5 pastillas
Media mañana	fruta	1 porción, elegir según los niveles de potasio sérico
Almuerzo	Sopa	1 porción, prepararla con verduras + ½ porción 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)
	Verdura cruda o cocida	½ plato, si es cruda, adicionar aceite de oliva (1 cuchara sopera) o mayonesa lighth (1 cuchara sopera y la mayonesa máximo 3 veces a la semana) y 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 según los niveles de potasio sérico
	Bebida vegetal (arroz o almendras)	Puede saborizarla con café, té, aromática, clavos, canela, fruta o esencia de vainilla.
	Dulces	1 porción
	Cetoanálogo	5 pastillas
Media tarde	fruta	1 porción, elegir según los niveles de potasio sérico
	Bebida vegetal (arroz o almendras)	Puede saborizarla con café, té, aromática, clavos, canela, fruta o 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 (½ 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 lighth (1 cuchara sopera y la mayonesa máximo 3 veces a la semana) y 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 o esencia de vainilla.
	Dulces	1 porción
	Cetoanálogo	4 pastillas
Merienda	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 o esencia de vainilla.

Fuente: elaboración propia.

- 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 un seguimiento médico adecuado
- Buen potencial de adherencia a la suplementación con cetoanálogos.

¿Con qué frecuencia y cómo se monitorean los pacientes con tratamiento de alfa-cetoanálogos y dieta muy baja en proteínas?

La recomendación es evaluar semanalmente la adherencia a la dieta prescrita y a los suplementos por un mes y luego mensualmente. Una manera objetiva de confirmar el consumo

proteico diario es evaluar la excreción de urea en orina y aplicar la fórmula de Maroni, igualmente se sugiere realizar un registro diario de comidas por tres días para evaluar que el aporte energético sea adecuado [21]. Los parámetros de seguimiento de la ERC recomiendan hacer control mensual de función renal, calcio, fósforo, estado acido-base, hemograma, marcadores bioquímicos nutricionales, sodio y potasio. Las medidas antropométricas y la valoración global subjetiva se deben monitorear de manera mensual inicialmente y máximo cada tres meses en estado estable [15].

¿Cuándo está contraindicado usar alfa-cetoanálogos como parte del tratamiento de pacientes con ERC avanzada?

Finalmente, para dar respuesta a esta pregunta se tomaron datos de los estudios primarios donde se anotaron las contraindicaciones o exclusiones de pacientes y su explicación, adicionalmente el panel de expertos anotó sus recomendaciones finales [15, 17–20]. Los criterios de exclusión para pacientes en los ensayos clínicos y para acercamiento a la exclusión en la vida real son los siguientes:

- 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 >3 g (relativo); en un ensayo clínico se plantea proteinuria >5 g en 24 horas [17]
- Uropatía obstructiva inestable o no tratada
- Embarazo [17].

Discusión

La dieta hipercalórica muy baja en proteínas en pacientes con ERC avanzada ha sido una aproximación terapéutica conocida desde hace más de tres décadas; esta es producto 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 [18,21]. Sin embargo, estos estudios experimentales no han sido trasladados

de manera consistente al ámbito clínico, lo cual ha generado gran controversia debido a 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; algunas de estas publicaciones se incluyen en la presente investigación.

Uno de los potenciales efectos más importantes de este tipo de terapia es el retraso al 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 fue de hasta el 36 %. Al respecto, Pedrini *et al.* [22], en la década de los noventa, reportaron que la dieta baja en proteínas definida como una ingesta proteica entre 0,4 y 0,6 gr/kg/día puede reducir el riesgo relativo (RR) de falla renal avanzada o muerte en pacientes no diabéticos (RR: 0,67, IC: 0-0,77). Posteriormente Fouque *et al.* [23], Fouque *et al.* [24] y Fouque *et al.* [25] reportaron reducciones del riesgo de ingreso a diálisis que oscilan entre el 32 % y el 40 % cuando se comparan dietas muy bajas en proteínas con dietas con ingesta proteica estándar. Mircescu *et al.* [19] evidenciaron 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 TFG_e después de 48 semanas de seguimiento; asimismo, Garnearta *et al.* [15] compararon una dieta muy baja en proteínas suplementada con cetanoálogos versus una dieta baja en proteínas y en su desenlace primario compuesto (necesidad de diálisis o reducción >50 % de la TFG_e) reportaron diferencias significativas (13 % vs. 42 %, $p < 0,001$).

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

En cuanto a la TFG_e, solo la revisión de Cochrane [12] no la reporta como desenlace de eficacia, el resto de las revisiones [4, 5, 7, 9, 10, 15, 18, 21, 22] reportan mejorías significativas en esta nuevamente cuando se compraran dietas muy bajas en proteínas con la dieta estándar. Al 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 tienen adherencia a la terapia, hallazgo que puede estar relacionado con la menor necesidad de diálisis; sin embargo, en el estudio de Garnearta *et al.* [15] la diferencia no alcanza la significancia estadística.

En cuanto a marcadores del metabolismo mineral óseo, parece haber un mejor control de los niveles de fósforo cuando se restringe de manera importante la proteína en la dieta. En teoría, una dieta baja en proteínas también tiene un bajo contenido de fósforo y, además, cuando se suplementa con cetoanálogos, estos, que son sales cálcicas, podrían funcionar como quelantes del fósforo. Asimismo, estas dietas 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. Así, el fósforo permanece no disponible para el hombre y animales monogástricos debido a que estos no están provistos de suficiente actividad de fosfatasas endógenas, contribuyendo a la menor absorción intestinal. La disminución del nivel de fósforo es un efecto temprano que puede alcanzar una reducción del 12 % y que se observa sin necesidad de adicionar quelantes [26]; esta reducción puede ser mayor cuando se utilizan dietas vegetarianas [27]. En cuanto a los niveles de PTH, dos de las revisiones [8, 13] reportaron disminuciones significativas en los niveles de hormona paratiroidea; sin embargo, estas reducciones se han reportado en pacientes con enfermedad renal más avanzada y solo en pacientes con elevaciones no severas de la hormona paratiroidea [25–28].

Una de las barreras del uso de las dietas muy bajas en proteínas ha sido el riesgo de malnutrición al que se pueden exponer los pacientes con ERC cuando se les restringe de manera importante la ingesta proteica. Aunque la albumina no es el mejor marcador nutricional, se ha establecido que sus niveles se mantienen estables, sin cambios significativos e incluso en ocasiones pueden mejorar cuando se realiza restricción severa de proteínas. De hecho, Klahr *et al.* [28] no reportaron variaciones significativas en los niveles de albumina en el brazo de dieta muy baja en proteínas. Por otro lado, pocos estudios han establecido la presencia de síndrome de desgaste proteico calórico y solo una de las revisiones [29] no reporta efectos deletéreos del uso de las dietas muy bajas en proteínas. Sin embargo, el uso de la dieta hipoprotéica suplementada con cetoanálogos es recomendada por Kovesdy *et al.* [29] como parte del manejo del síndrome de desgaste proteico calórico en pacientes que toleren una restricción proteica moderada.

Aunque se reporta una disminución de peso y un efecto negativo sobre el IMC, Chauveu *et al.* [30], en un estudio de composición corporal con absorciometría dual de rayos X (DEXA de sus siglas en inglés), no reportaron cambios significativos en la masa grasa o el porcentaje de masa grasa en pacientes que recibieron dietas muy bajas en proteínas suplementadas; los autores también informaron que después de un descenso inicial de la masa magra en el primer trimestre, esta se estabilizó al sexto mes, luego de lo cual tuvo un aumento significativo hasta el segundo año de seguimiento. Más recientemente, Milovanova *et al.* [31] reportaron también

una disminución del IMC, sin presencia de signos de desgaste proteico calórico, al suministrar dietas bajas en proteínas.

Conclusiones

Según los hallazgos, hacen falta más estudios con diseños metodológicos adecuados para poder evaluar la presencia o no de desgaste proteico calórico con las dietas muy bajas en proteínas. No obstante, se pudo establecer que una 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. Además, estas dietas no parecen afectar de manera negativa los niveles de albumina, pero se requieren estudios con mejores marcadores nutricionales que evalúen el estado nutricional de los pacientes con ERC. Asimismo, se 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 comparados 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 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 debido al sesgo de reducción del valor de creatinina en suero con la dieta baja en proteínas. Adicionalmente, en los desenlaces se debe incluir la evaluación de calidad de vida, efectos adversos y adherencia.

Consideraciones éticas

Los autores declaran que los procedimientos seguidos se realizaron conforme a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con lo establecido por la Asociación Médica Mundial en la Declaración de Helsinki; que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes, y que han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo.

Conflicto de intereses

RR, GA y CAGG pertenecen a la junta directiva 2018-2020 de la Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión arterial. CAGG ha recibido honorarios por conferencias reali-

zadas para Medtronics y Baxter SA. JAG ha recibido honorarios por conferencias realizadas para Fresenius Kabi, Abbott laboratorios, Laboratorios Abbvie, Fresenius kabi Latin American Export.

Financiación

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

Contribución de los autores

Roberto Ramírez Marmolejo: coordinó la guía, la revisión y al grupo de expertos; Adolfo Pertuz Pinzón, Javier Galeano, y Álvaro Mercado hicieron parte del grupo de expertos; Camilo González fue el asesor epidemiológico y metodológico senior, y Juan Manuel Collazos fue el asesor epidemiológico junior.

Referencias

- [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. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(5):713-35. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.01.416>. ↑Ver página 3, 4
- [2] Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int.* 2014;85(1):49-61. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.444>. ↑Ver página 3, 4
- [3] Moist LM, Al-Jaishi AA. Preparation of the Dialysis Access in Stages 4 and 5 CKD. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2016;23(4):270-5. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2016.04.001>. ↑Ver página 4, 5, 6
- [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. *Clin Nutr.* 2017;36(4):939-57. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.06.022>. ↑Ver página 4, 5, 6, 20
- [5] Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional Management of Chronic Kidney Disease. *New Engl J Med.* 2017;377(18):1765-76. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1700312>. ↑Ver página 5, 6, 20

- [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. *Clin Nephrol.* 1977;8(2):341-4. ↑Ver página 6
- [7] Walser M, Coulter AW, Dighe S, Crantz FR. The effect of keto-analogues of essential amino acids in severe chronic uremia. *J Clin Invest.* 1973;52(3):678-90. <https://doi.org/10.1172/JCI107229>. ↑Ver página 6, 20
- [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.* 2017;358:j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>. ↑Ver página 9, 21
- [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. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12264>. ↑Ver página 9, 11, 13, 14, 20
- [10] 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. *Int Urol Nephrol.* 2015;48(3):409-18. <https://doi.org/10.1007/s11255-015-1170-2>. ↑Ver página 9, 11, 14, 15, 20
- [11] Chewcharat A, Takkavatakarn K, Wongrattanakorn 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.* 2020;30(3):189-99. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2019.07.005>. ↑Ver página 9, 10, 14, 15
- [12] Hahn D, Hodson EM, Fouque D. Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10(10):CD001892. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001892.pub4>. ↑Ver página 9, 10, 12, 13, 15, 20
- [13] 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206134>. ↑Ver página 9, 11, 12, 13, 14, 15, 21
- [14] Li A, Lee HY, Lin YC. The Effect of Ketoanalogues on Chronic Kidney Disease Deterioration: A Meta-Analysis. *Nutrients.* 2019;11(5):957. <https://doi.org/10.3390/nu11050957>. ↑Ver página 9, 10, 14, 15

- [15] Garneata L, Stancu A, Dragomir D, Stefan G, Mircescu G. Ketoanalogue- Supplemented Vegetarian Very Low-Protein Diet and CKD Progression. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(7):2164-76. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015040369>. ↑Ver página 16, 19, 20
- [16] Goraya N, Wesson DE. Dietary Protein as Kidney Protection: Quality or Quantity? *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(7):1877-9. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015111286>. ↑Ver página 16
- [17] 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. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(2):636-44. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm576>. ↑Ver página 16, 19
- [18] 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. *J Nutr, Health Aging*. 2016;20(4):420-7. <https://doi.org/10.1007/s12603-015-0612-y>. ↑Ver página 16, 19, 20
- [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. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2006.12.012>. ↑Ver página 16, 19, 20
- [20] Bellizzi V, Di Iorio BR, De Nicola L, Minutolo R, Zamboli P, Trucillo P, *et al*. Very low protein diet supplemented with ketoanalogs improves blood pressure control in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2007;71(3):245-51. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001955>. ↑Ver página 16, 19
- [21] Maroni BJ, Steinman TI, Mitch WE. A method for estimating nitrogen intake of patients with chronic renal failure. *Kidney Int*. 1985;27(1):58-65. <https://doi.org/10.1038/ki.1985.10>. ↑Ver página 19, 20
- [22] Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. 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):627-32. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-124-7-199604010-00002>. ↑Ver página 20
- [23] 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;(2):CD001892. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001892>. ↑Ver página 20
- [24] Fouque D, Laville M, Boissel JP. Low protein diets for chronic kidney disease in non-diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD001892. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001892.pub2>. ↑Ver página 20

- [25] Fouque D, Laville M. Low protein diets for chronic kidney disease in non-diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD001892. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001892.pub3>. ↑Ver página 20, 21
- [26] Moe Sh, Zidehsarai MP, Chambers MA, Jackman LA, Radcliffe JS, Trevino LL, *et al.* Vegetarian Compared with Meat Dietary Protein Source and Phosphorus Homeostasis in Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(2):257-64. <https://doi.org/10.2215/CJN.05040610>. ↑Ver página 21
- [27] Malvy D, Maingourd C, Pengloan J, Bagros P, Nivet H. Effects of Severe Protein Restriction with Ketoanalogues in Advanced Renal Failure. *J Am Coll Nutr* 1999;18(5):481-6. <https://doi.org/10.1080/07315724.1999.10718887>. ↑Ver página 21
- [28] Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, *et al.* The Effects of Dietary Protein Restriction and Blood Pressure Control on the Progression of Chronic Renal Disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1994;330(13):877-84. <https://doi.org/10.1056/NEJM199403313301301>. ↑Ver página 21
- [29] Kovesdy C, Kopel J, Kalantar-Zadeh K. Management of protein-energy wasting in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: reconciling low protein intake with nutritional therapy. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(6):1163-77. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.036418>. ↑Ver página 21
- [30] Chauveu P, Venderly B, Haggan W, Barthe N, Rigalleau V, Combe C, *et al.* Body Composition of Patients on a Very Low-Protein Diet: A Two-Year Survey With DEXA. *J Ren Nutr.* 2003;13(4):282-7. [https://doi.org/10.1016/s1051-2276\(03\)00117-1](https://doi.org/10.1016/s1051-2276(03)00117-1). ↑Ver página 21
- [31] Milovanova L, Fomin V, Moiseev S, Taranova M, Milovanov Y, Lysenko Kozlovskaya L, *et al.* 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. *Clin Exp Nephrol.* 2018;22(6):1351-9. <https://doi.org/10.1007/s10157-018-1591-1>. ↑Ver página 21

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-cetoanálogos asociados a una dieta baja o muy baja en proteínas en pacientes con ERC avanzada?
2. ¿Cuál es la dieta recomendada para los pacientes con ERC que usan alfa- cetoanálogos?
3. ¿Qué grupo de pacientes con ERC avanzada se pueden ver más beneficiados con el uso de alfa-cetoanálogos acompañados de una dieta de proteínas restringidas?
4. ¿Con que frecuencia y cómo se monitorean los pacientes con tratamiento de alfa-cetoanálogos y dieta muy baja en proteínas?
5. ¿Cuándo está contraindicado usar alfa-cetoanálogos como parte del tratamiento de pacientes con ERC avanzada?