

Uso de dieta muy baja en proteínas con keto análogos comparado con dieta baja en proteínas en pacientes con enfermedad renal crónica pre diálisis

Cristóbal Walbaum^{1,2}, Rodrigo Sepúlveda^{1,2,3*}

¹ Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

² Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

³ Departamento de Nefrología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

*Autor corresponsal rrsepulveda@uc.cl

Citación Walbaum C., Sepúlveda R. Uso de dieta muy baja en proteínas con keto análogos comparado con dieta baja en proteínas en pacientes con enfermedad renal crónica pre diálisis. *Medwave* 2022;22(05):e8697

Doi 10.5867/medwave.2022.05.8697

Fecha de envío 04/09/2019

Fecha de aceptación 17/08/2020

Fecha de publicación 24/06/2022

Origen Este artículo es producto del Epistemonikos Evidence Synthesis Project de la Fundación Epistemonikos, en colaboración con Medwave para su publicación

Tipo de revisión Con revisión por pares sin ciego por parte del equipo metodológico del Epistemonikos Evidence Synthesis Project

Declaración de conflictos de intereses Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Palabras clave Ketoanalogue, chronic kidney disease, low protein diet, Epistemonikos, GRADE.

Resumen

Introducción

Se ha planteado que el uso de dieta muy baja en proteínas suplementado con keto análogos en pacientes enfermos renales crónicos pre diálisis podría enlentecer el avance hacia una enfermedad terminal e inicio de diálisis sin riesgo de desnutrición. Sin embargo, su uso habitual aún no ha sido implementado dada la incertidumbre que existe frente a su efectividad y seguridad.

Métodos

Realizamos una búsqueda en Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante el cribado de múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas, analizamos los datos de los estudios primarios, realizamos un metanálisis y preparamos una tabla de resumen de los resultados utilizando el método GRADE.

Resultados y conclusiones

Identificamos ocho revisiones sistemáticas que en conjunto incluyeron 14 estudios primarios, de los cuales, 12 corresponden a ensayos aleatorizados. Concluimos que una dieta muy baja en proteínas suplementada con keto análogos disminuye la progresión a enfermedad renal crónica terminal, probablemente disminuye la caída o deterioro de la función renal, podría disminuir mortalidad por cualquier causa y resultar en poca o nula diferencia en riesgo de desnutrición, siendo la certeza de la evidencia baja en estos dos últimos puntos.

Problema

La enfermedad renal crónica se define como la presencia de daño renal o una filtración glomerular $<60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ durante tres meses o más con independencia de la causa [1]. La enfermedad renal crónica es un problema de salud pública mundial, ya que posee una alta prevalencia que va en aumento, implica altos costos en salud y presenta un mal pronóstico. Dentro de las complicaciones más importantes, están el desarrollo de falla renal aguda, enfermedad renal crónica terminal, enfermedad cardiovascular y mayor mortalidad.

Debido a las graves implicancias que presenta la enfermedad renal crónica se han buscado estrategias terapéuticas que permitan enlentecer la progresión de esta enfermedad y disminuir los síntomas. Como en la enfermedad renal crónica se acumulan productos relacionados a las proteínas (elementos nitrogenados, ácidos, fósforo, entre otros), y más aún, un exceso de proteínas a nivel renal que genera daño parenquimatoso; se ha propuesto la restricción proteica como una alternativa terapéutica [2].

Una dieta con 0.6 - 0.8 g/kg/día de proteínas en enfermedad renal crónica podría ser beneficiosa para evitar la progresión a enfermedad renal crónica terminal [3]. Se ha establecido que una mayor restricción de proteínas (0,3 g/kg al día) incrementa el beneficio mientras se respeta la cantidad de calorías que debe recibir un paciente [4]. Esto último se puede lograr mediante la administración de keto análogos, los cuales corresponden a nutrientes similares a los aminoácidos pero libres de la porción nitrogenada. Se ha propuesto que el uso de una dieta muy baja en proteínas con keto análogos podría disminuir la ingesta de nitrógeno, aportar calorías y evitar los efectos deletéreos del exceso de proteínas en la enfermedad renal crónica.

Mensajes clave

- La dieta muy baja en proteínas suplementada con keto análogos en enfermedad renal crónica pre diálisis disminuye la progresión a enfermedad renal crónica terminal.
- La dieta muy baja en proteínas suplementada con keto análogos podría disminuir la mortalidad por cualquier causa (certeza de la evidencia baja).
- La dieta muy baja en proteínas suplementada con keto análogos probablemente disminuye la caída o deterioro de la función renal.
- La dieta muy baja en proteínas suplementada con keto análogos podría resultar en poca o nula diferencia en desnutrición (certeza de la evidencia baja).

Métodos

Realizamos una búsqueda en Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas y analizamos los datos de los estudios primarios. Con esta información, generamos un resumen estructurado denominado FRISBEE (*Friendly Summaries of Body of Evidence using Epistemonikos*), siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios cuando sea posible, una tabla de resumen de resultados con el método GRADE y una sección de otras consideraciones para la toma de decisión.

Acerca del conjunto de la evidencia para este problema

<p>Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Encontramos ocho revisiones sistemáticas [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12] que incluyeron 14 estudios primarios en 29 referencias [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21], [22], [23], [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32], [33], [34], [35], [36], [37], [38], [39], [40], [41] de los cuales 12 corresponden a ensayos aleatorizados reportados en 26 referencias [14], [15], [17], [18], [19], [20], [21], [22], [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32], [33], [34], [35], [36], [37], [38], [39], [40], [41].</p> <p>Tres de los ensayos identificados [17], [20], [28] también reportaron los resultados de ensayos que no evaluaron el uso de keto análogos. Si bien éstos se ven reflejados en la matriz de evidencia, no fueron incluidos en este resumen.</p> <p>Esta tabla y el resumen en general se basan en los 12 ensayos aleatorizados [14], [15], [17], [19], [20], [28], [30], [31], [33], [35], [36], [37], dado que los estudios observacionales no aumentaban la certeza de la evidencia existente, ni entregaban información adicional relevante.</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*</p>	<p>Todos los ensayos fueron realizados en pacientes adultos mayores de 18 años con diagnóstico de enfermedad renal crónica en etapa pre diálisis.</p> <p>Once ensayos describen la etapa de enfermedad renal crónica [14], [15], [17], [19], [20], [28], [30], [31], [33], [35], [37]. Diez de ellos incluyeron pacientes con nivel de filtración glomerular estimada de 30 mL/min/1,73m² o menor [14], [15], [17], [19], [20], [28], [30], [31], [33], [37] y uno con nivel entre 20 y 50 ml/min/1.73m² [35]. Un ensayo no describe la etapa de enfermedad renal crónica de sus pacientes [36].</p>

	Diez ensayos excluyeron pacientes con comorbilidades como cáncer, enfermedades sistémicas, hipertensión mal controlada o diabetes insulino-requiere [14], [15], [19], [20], [28], [31], [33], [35], [36], [37].
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*	<p>Todos los ensayos evaluaron dieta muy baja en proteínas (0,3 gr/kg al día) suplementado con keto análogos con/sin aminoácidos esenciales.</p> <p>Todos los ensayos compararon contra dieta baja en proteínas (LPD) (0,6 gr/kg al día). Solo un ensayo agregó placebo junto a la dieta baja en proteínas [35] y solo un ensayo agregó suplemento con calcio en la dieta del grupo control [30].</p>
Qué tipo de desenlaces midieron	<p>Los ensayos reportaron múltiples desenlaces, los cuales fueron agrupados por las revisiones sistemáticas de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Mortalidad: muerte por cualquier causa, muerte por causa renal ● Progresión a enfermedad renal crónica terminal ● Caída de filtración glomerular estimada ● Pérdida de energía proteica ● Niveles sanguíneos de: nitrógeno ureico, albúmina, creatinina, calcio, fósforo, parathormona, colesterol, triglicéridos, hemoglobina ● Parámetros nutricionales como: índice de masa corporal, peso final, masa magra, circunferencia muscular de brazo ● Otros: proteinuria, presión arterial sistólica y diastólica. <p>El seguimiento promedio de los ensayos fue de 17 meses con un rango que fluctúa entre 2 y 50 meses</p>

* La información sobre los estudios primarios es extraída desde las revisiones sistemáticas identificadas, no directamente desde los estudios, a menos que se especifique lo contrario.

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de una dieta muy baja en proteínas suplementada con keto análogos está basada en 12 ensayos aleatorizados que incluyeron 1064 pacientes.

Cinco ensayos midieron el desenlace mortalidad por cualquier causa (584 pacientes) [14], [20], [28], [31], [33]; ocho ensayos midieron el desenlace progresión a enfermedad renal crónica terminal (849 pacientes) [14], [15], [17], [20], [28], [31], [33], [37]; cuatro ensayos midieron el desenlace caída o deterioro de la función renal (535 pacientes) [15], [20], [28], [33] y siete ensayos midieron el desenlace desnutrición a través de los niveles de albúmina (477 pacientes) [15], [19], [20], [28], [31], [33], [35]. Ninguna revisión analizó el desenlace hospitalizaciones ni mortalidad por causa cardiovascular.

El resumen de los resultados es el siguiente:

- El uso de una dieta muy baja en proteínas suplementada con keto análogos comparado con dieta baja en proteínas en enfermedad renal crónica pre diálisis podría disminuir la mortalidad por cualquier causa (certeza de la evidencia baja).
- El uso de dieta muy baja en proteínas suplementada con keto análogos comparado con dieta baja en proteínas en enfermedad renal crónica pre diálisis disminuye la progresión a enfermedad renal crónica terminal.
- El uso de dieta muy baja en proteínas suplementada con keto análogos comparado con dieta baja en proteínas en enfermedad renal crónica pre diálisis probablemente disminuye la caída o deterioro de la función renal.
- El uso de dieta muy baja en proteínas suplementada con keto análogos comparado con dieta baja en proteínas en enfermedad renal crónica pre diálisis podría resultar en poca o nula diferencia en desnutrición (certeza de la evidencia baja).
- No se encontró evidencia que evaluara mortalidad por causa cardiovascular.

- No se encontró evidencia que evaluara hospitalizaciones.

Keto análogos con dieta muy baja en proteínas en pacientes pre-diálisis				
Pacientes	Adultos con enfermedad renal crónica pre-diálisis			
Intervención	Dieta muy baja en proteínas con keto análogos (VLPD+KA)			
Comparación	Dieta baja en proteína (LPD)			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	CON LPD	CON VLPD + KA		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Mortalidad por cualquier causa	192 por 1000	163 por 1000	RR 0,85 (0,43 a 1,70)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja
	Diferencia: 29 pacientes menos (Margen de error: 109 menos a 134 más)			
Progresión a enfermedad renal crónica terminal	647 por 1000	460 por 1000	RR 0,71 (0,54 a 0,93)	⊕⊕⊕⊕ Alta
	Diferencia: 187 pacientes menos (Margen de error: 45 a 298 menos)			
Caída o deterioro de la función renal**	La caída o deterioro de función renal anual fue en promedio 0,32 desviaciones estándar mayor en el grupo que recibió dieta muy baja en proteínas con keto análogos comparado con el grupo que recibió dieta baja en proteínas.		--	⊕⊕⊕○ ³ Moderada
	DME***: 0,32 (Margen de error: 0,15 a 0,49 mejor)			
Desnutrición**	4,0 g/dL	4,1 g/dL	--	⊕⊕○○ ^{2,3} Baja
	DM: 0,09 g/dL (Margen de error: 0,03 peor a 0,1 mejor)			
Mortalidad por causa cardiovascular	Desenlace no medido o reportado			--
Hospitalizaciones	Desenlace no medido o reportado			--

Margen de error: Intervalo de confianza del 95% (IC 95%).
RR: Riesgo relativo.
DM: Diferencia de medias.
DME: Diferencia de medias estandarizada.
GRADE: Grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

* Los riesgos de **CON LPD** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo de **CON VLPD+KA** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo o diferencia de medias (y su margen de error).
** La caída o deterioro de la función renal fue evaluada con diferentes métodos de filtración glomerular en ensayos que hicieron un seguimiento de 48 semanas o más.
*** La diferencia media estandarizada se utiliza cuando el desenlace ha sido medido en diferentes escalas, siendo difícil su interpretación clínica. Comúnmente se acepta que valores cercanos a 0,2 tendrían poca relevancia clínica, valores de 0,5 tendrían relevancia moderada (se reconoce clínicamente) y valores superiores a 0,8 tendrían relevancia alta.
**** El desenlace desnutrición fue medido a partir de niveles de albúmina, donde menores niveles indican mayor riesgo de desnutrición. Se eligió este parámetro al considerar que no se midió otro parámetro con mejor correlación al desenlace buscado.

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia, ya que los ensayos presentan conclusiones diferentes (i²=75%).
² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza conlleva a una decisión diferente.
³ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por tratarse de evidencia indirecta debido a que el desenlace caída o deterioro de la función renal fue evaluado a través de la filtración glomerular estimada fue medida como clearance de creatinina o a partir de la creatinina plasmática (parámetro que se altera según el estado nutricional). Por otro lado, el desenlace desnutrición fue medido de acuerdo a niveles de albúmina plasmática, parámetro indirecto de estado nutricional.

Siga el enlace para acceder a la versión interactiva de esta tabla ([Interactive Summary of Findings - iSoF](#))

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*

⊕⊕⊕⊕

Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.

⊕⊕⊕○

Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.

⊕⊕○○

Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.

⊕○○○

Muy baja: La investigación no entrega una estimación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

*Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

†Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

Estos resultados se aplican en pacientes adultos capaces de seguir una dieta estricta, con enfermedad renal crónica que aún no entran a diálisis y tienen una filtración glomerular estimada ≤ 30 mL/min/1,73m².

Pese a que esta intervención no ha sido evaluada en pacientes con enfermedad renal crónica y filtración glomerular estimada >30 mL/min/1,73m², es esperable que estos resultados sean aplicables a esta población. Estos resultados no aplican en pacientes con comorbilidades importantes como enfermedades sistémicas, cáncer, hipertensión mal controlada o diabetes insulino-requiere.

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

Los desenlaces incluidos en la tabla de resumen de resultados son, según los autores, aquellos clínicamente críticos para la toma de decisión. Esto en general coincide con lo reportado por las revisiones sistemáticas, exceptuando el número de hospitalizaciones y mortalidad por causa cardiovascular que no fueron reportados en ninguna revisión sistemática.

Debido a que el desenlace desnutrición no fue medido de manera directa, se decidió utilizar niveles de albúmina plasmática como estimador indirecto del estado nutricional, ya que existe una correlación entre niveles de albúmina y mortalidad en enfermedad renal crónica [42].

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

En cuanto a los beneficios del uso de dieta muy baja en proteínas suplementada con keto análogos, esta disminuye la progresión a enfermedad renal crónica terminal (certeza de la evidencia alta). Además, su uso podría disminuir la mortalidad por cualquier causa, pero la certeza de la evidencia ha sido evaluada como baja.

Por otro lado, el uso de dieta muy baja en proteínas suplementada con keto análogos comparado con dieta baja en proteínas en enfermedad renal crónica pre diálisis podría resultar en poca o nula diferencia en desnutrición y probablemente disminuye en la caída o deterioro de la función renal.

Considerando los efectos observados, el balance riesgo/beneficio probablemente se encuentra a favor del uso la dieta muy baja en proteínas suplementada con keto análogos por sobre el uso de dieta baja en proteínas.

Consideraciones de recursos

Ninguna de las revisiones sistemáticas identificadas realizó un análisis de las diferencias en los costos entre las intervenciones. Sin embargo, la dieta muy baja en proteína con ketoanálogos representa un costo adicional para el paciente ya que incluye un medicamento nuevo, evaluaciones nutricionales adicionales y evaluaciones con especialistas.

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

Los pacientes que logran costear esta intervención están, en general, muy conformes con ella ya que es relativamente simple y les da una oportunidad de retrasar el inicio de la terapia de reemplazo renal y lo que ello implica.

La experiencia para los tratantes ha sido positiva en general, logrando tratar a sus pacientes con keto análogos con buena adherencia de su parte. El principal problema que comentan es el precio de la terapia que debe ser asumida por el paciente.

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

Las conclusiones de esta síntesis de evidencia concuerdan con las de las principales revisiones sistemáticas publicadas, en donde se explicita un claro beneficio de la intervención en pacientes pre-diálisis [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12].

Este resumen va en la misma dirección que las principales guías de manejo de enfermedad renal crónica, donde existe beneficio de la restricción proteica en cuanto a progresión a enfermedad renal crónica terminal [43], [44], [45].

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

El desenlace mortalidad por cualquier causa y desnutrición podrían cambiar frente a nueva evidencia, dada la baja certeza de la evidencia existente.

El desenlace caída o deterioro en filtración glomerular podría no cambiar frente a nueva evidencia, dado que presenta certeza de evidencia moderada.

Es poco probable que las conclusiones de progresión a enfermedad renal crónica terminal cambien debido al alto nivel de certeza existente.

Se identificó una revisión sistemática en curso [46] en PROSPERO y tres ensayos aleatorizados en curso International Clinical Trials Registry Platform de la Organización Mundial de la Salud [47], [48], [49] cuyos resultados aún no han sido publicados, los cuales podrían aportar nuevas luces en relación a los desenlaces.

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.

		Klahr S 1994	Mircescu G 2007	Malvy D 1999	Garneata L 2016	Prakash S 2004
		X	X	X	X	X
Hahn D 2020	X					
Li A 2019						
Yan B 2018	X					
Rhee CM 2018	X					

Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta. Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios. Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones. El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

Siga el enlace para acceder a la versión interactiva: [Keto Análogos y Dieta Muy Baja en Proteínas en Enfermedad Renal Crónica Pre Diálisis](#)

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de "nueva evidencia". Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en la página web de *Medwave* o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más precoz.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta.

Este artículo es parte del proyecto síntesis de evidencia de Epistemonikos. Se elabora con una metodología preestablecida, siguiendo rigurosos estándares metodológicos y proceso de revisión por pares interno. Cada uno de estos artículos corresponde a un resumen, denominado FRISBEE (*Friendly Summary of Body of Evidence using Epistemonikos*), cuyo principal objetivo es sintetizar el conjunto de evidencia de una pregunta específica, en un formato amigable a los profesionales clínicos. Sus principales recursos se basan en la matriz de evidencia de Epistemonikos y análisis de resultados usando metodología GRADE. Mayores detalles de los métodos para elaborar este FRISBEE están descritos aquí:

<http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos.

www.epistemonikos.org

Referencias

1. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [Internet]. Kdigo.org. 2013. Available from: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
2. Mitch WE. Dietary protein restriction in chronic renal failure: nutritional efficacy, compliance, and progression of renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol*. 1991 Oct;2(4):823-31.
3. Ko GJ, Obi Y, Tortorici AR, Kalantar-Zadeh K. Dietary protein intake and chronic kidney disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017 Jan;20(1):77-85.
4. Di Micco L, Di Lullo L, Bellasi A, Di Iorio BR. Very Low Protein Diet for Patients with Chronic Kidney Disease: Recent Insights. *J Clin Med*. 2019;8(5):718.
5. Hahn D, Hodson EM, Fouque D. Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020

- Oct 29;10:CD001892. doi: 10.1002/14651858.CD001892.pub5. PMID: 33118160.
6. Zarazaga A, García-De-Lorenzo L, García-Luna PP, García-Peris P, López-Martínez J, Lorenzo V, Quecedo L, Del Llano J. Nutritional support in chronic renal failure: systematic review. *Clin Nutr.* 2001 Aug;20(4):291-9. Review. PubMed PMID: 11478825.
 7. 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 Apr;9(2):235-245. doi: 10.1002/jcsm.12264. Epub 2017 Nov 2. PubMed PMID: 29094800; PubMed Central PMCID: PMC5879959.
 8. Li A, Lee HY, Lin YC. The Effect of Ketoanalogues on Chronic Kidney Disease Deterioration: A Meta-Analysis. *Nutrients.* 2019 Apr 26;11(5). pii: E957. doi: 10.3390/nu11050957. PubMed PMID: 31035482; PubMed Central PMCID: PMC6566830.
 9. 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.* 2016 Mar;48(3):409-18. doi: 10.1007/s11255-015-1170-2. Epub 2015 Nov 30. Review. PubMed PMID: 26620578.
 10. Fouque D, Wang P, Laville M, Boissel JP. Low protein diets delay end-stage renal disease in non-diabetic adults with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2000 Dec;15(12):1986-92. PubMed PMID: 11096144.
 11. Fouque D, Laville M, Boissel JP, Chifflet R, Labeeuw M, Zech PY. Controlled low protein diets in chronic renal insufficiency: meta-analysis. *BMJ.* 1992 Jan 25;304(6821):216-20. PubMed PMID: 1531426; PubMed Central PMCID: PMC1881445.
 12. 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 Nov 7;13(11):e0206134. doi: 10.1371/journal.pone.0206134. eCollection 2018. PubMed PMID: 30403710; PubMed Central PMCID: PMC6221301.
 13. Bellizzi V, Di Iorio BR, De Nicola L, Minutolo R, Zamboli P, Trucillo P, Catapano F, Cristofano C, Scalfi L, Conte G; ERIKA Study-group. Very low protein diet supplemented with ketoanalogues improves blood pressure control in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2007 Feb;71(3):245-51. Epub 2006 Oct 11. PubMed PMID: 17035939.
 14. Chauveau P, Lebkiri B, Ployard F, Ciancioni C, Man NK, Jungers P. [Effect of keto analogs of essential amino acids on the progress of advanced chronic renal insufficiency: controlled prospective study]. *Nephrologie.* 1986;7(4):137-42. French. PubMed PMID: 3796783.
 15. Di Iorio BR, Minutolo R, De Nicola L, Bellizzi V, Catapano F, Iodice C, Rubino R, Conte G. Supplemented very low protein diet ameliorates responsiveness to erythropoietin in chronic renal failure. *Kidney Int.* 2003 Nov;64(5):1822-8. PubMed PMID: 14531817.
 16. Di Iorio BR, Bellizzi V, Minutolo R, De Nicola L, Iodice C, Conte G. Supplemented very low-protein diet in advanced CRF: is it money saving? *Kidney Int.* 2004 Feb;65(2):742. PubMed PMID: 14717953.
 17. European Study Group for the Conservative Management of Chronic Renal Failure. Dietary compliance in the trial of the European Study Group. A preliminary analysis. *European Study Group for the Conservative Management of Chronic Renal Failure. Contributions to Nephrology* 1990; 81:61-70. MEDLINE: 2093513
 18. European Study Group for the Conservative Management of Chronic Renal Failure. Dietary compliance in the trial of the European Study Group. An interim analysis. *European Study Group for the Conservative Management of Chronic Renal Failure. Contributions to Nephrology* 1992;98:133-41. MEDLINE: 1493725
 19. Feiten SF, Draibe SA, Watanabe R, Duenhas MR, Baxmann AC, Nerbas FB, Cuppari L. Short-term effects of a very-low-protein diet supplemented with ketoacids in nondialyzed chronic kidney disease patients. *Eur J Clin Nutr.* 2005 Jan;59(1):129-36. PubMed PMID: 15354199.
 20. Garneata L, Mircescu G. Effect of low-protein diet supplemented with keto acids on progression of chronic kidney disease. *Journal of Renal Nutrition* 2013;23(3): 210-3. MEDLINE: 23611549
 21. Garneata L, Stancu A, Dragomir D, Mircescu G. Effect of very low protein diet supplemented with ketoanalogues of the essential amino acids on the progression of chronic kidney disease [abstract]. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2014;29(Suppl 3):iii39. EMBASE: 71491557]
 22. 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* 2016;27(7):2164-76. MEDLINE: 26823552
 23. Gin H, Aparicio M, Potaux L, Merville P, Combe C, de Precigout V, Bouchet JL, Aubertin J. Low-protein, low-phosphorus diet and tissue insulin sensitivity in insulin-dependent diabetic patients with chronic renal failure. *Nephron.* 1991;57(4):411-5. PubMed PMID: 2046822.
 24. Jungers P, Chauveau P, Ployard F, Lebkiri B, Ciancioni C, Man NK. Comparison of ketoacids and low protein diet on advanced chronic renal failure progression. *Kidney International - Supplement* 1987;22:S67-71. MEDLINE: 3323621
 25. Klahr S. Role of dietary protein and blood pressure in the progression of renal disease. *Kidney Int.* 1996 Jun;49(6):1783-6. Review. PubMed PMID: 8743497.
 26. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G. 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 Mar 31;330(13):877-84. PubMed PMID: 8114857.
 27. Klahr S, Breyer JA, Beck GJ, Dennis VW, Hartman JA, Roth D, Steinman TI, Wang SR, Yamamoto ME. Dietary protein restriction, blood pressure control, and the progression of polycystic kidney disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *J Am Soc Nephrol.* 1995 Jun;5(12):2037-47. Erratum in: *J Am Soc Nephrol* 1995 Oct;6(4):1318. PubMed PMID: 7579052.
 28. Levey AS, Adler S, Caggiula AW, England BK, Greene T, Hunsicker LG, Kusek JW, Rogers NL, Teschan PE. Effects of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis.* 1996 May;27(5):652-63. PubMed PMID: 8629624.
 29. Levey AS, Greene T, Beck GJ, Caggiula AW, Kusek JW, Hunsicker LG, Klahr S. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol.* 1999 Nov;10(11):2426-39. Review. PubMed PMID: 10541304.
 30. Lindenau K, Abendroth K, Kokot F, Vetter K, Rehse C, Fröhling PT. Therapeutic effect of keto acids on renal osteodystrophy. A prospective controlled study. *Nephron.* 1990;55(2):133-5. PubMed PMID: 2132299.
 31. 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 Oct;18(5):481-6. PubMed PMID: 10511331.
 32. Menon V, Kopple JD, Wang X, Beck GJ, Collins AJ, Kusek JW, Greene T, Levey AS, Sarnak MJ. Effect of a very low-protein diet on outcomes: long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study. *Am J Kidney Dis.* 2009 Feb;53(2):208-17. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.08.009. Epub 2008 Oct 31. PubMed PMID: 18950911.
 33. Mircescu G, Gârneață L, Stancu SH, Căpușă C. Effects of a supplemented hypoproteic diet in chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2007 May;17(3):179-88. PubMed PMID: 17462550.
 34. Nivet H, Maingourd C, Malvy D, Pengloan J, Bagros PH. Effects of severe protein-restriction with ketoanalogues in advanced renal failure [abstract]. *Journal of the American Society of Nephrology* 1992;3(3):286.

35. Prakash S, Pande DP, Sharma S, Sharma D, Bal CS, Kulkarni H. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy of ketodiet in predialytic chronic renal failure. *J Ren Nutr.* 2004 Apr;14(2):89-96. PubMed PMID: 15060873.
36. Teplan V, Schuck O, Bubenicek P, Mengerova O, Tesarova Z, Hajny J, et al. The effect of long-term administration of a low-protein diet on the metabolic status and progression of chronic renal failure: a multicentre study [abstract]. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1998;13: 820. CENTRAL: CN-00301551].
37. Teschan PE, Beck GJ, Dwyer JT, Greene T, Klahr S, Levy AS, Mitch WE, Snetelaar LG, Steinman TI, Walser M. Effect of a ketoacid-aminoacid-supplemented very low protein diet on the progression of advanced renal disease: a reanalysis of the MDRD feasibility study. *Clin Nephrol.* 1998 Nov;50(5):273-83. PubMed PMID: 9840314.
38. Rebholz CM, Zheng Z, Grams ME, Appel LJ, Sarnak MJ, Inker LA, Levey AS, Coresh J. Serum metabolites associated with dietary protein intake: results from the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2019 Mar 1;109(3):517-525. doi: 10.1093/ajcn/nqy202. PMID: 30753252; PMCID: PMC6408209.
39. Grams ME, Tighiouart H, Coresh J, Sarnak MJ. Vascular disease-associated mortality during CKD progression: the MDRD study [abstract no: TH-PO332]. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2011;22(Abtract Suppl):189A.
40. Garneata, L., Stancu, A., Dragomir, D., Stefan, G., Mircescu, G.. Vegetarian very low protein diet supplemented with ketoanalogues in stage 5 ckd patients. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2018;33((Garneata L.; Stefan G.; Mircescu G.) Department of Nephrology and Internal Medicine, 'Carol Davila' University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania):i472.
41. Garneata, L., Mocanu, E.-A., Stancu, A., Dragomir, D., Stefan, G., Mircescu, G.. Vegetarian very low protein diet supplemented with ketoanalogues-effects on mineral bone metabolism disorders in advanced chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2018;33((Garneata L.; Stefan G.; Mircescu G.) Department of Nephrology and Internal Medicine, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania):i167-i168.
42. Keane WF, Zhang Z, Lyle PA, Cooper ME, de Zeeuw D, Grunfeld JP, Lash JP, McGill JB, Mitch WE, Remuzzi G, Shahinfar S, Snapinn SM, Toto R, Brenner BM; RENAAL Study Investigators. Risk scores for predicting outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006 Jul;1(4):761-7. Epub 2006 May 17. PubMed PMID: 17699284.
43. Chronic Kidney Disease; CKD: Major Recommendations (2010) [Internet]. *Andeal.org.* 2010 [cited 5 July 2019]. Available from: <https://www.andeal.org/vault/pq95.pdf>
44. NKF KDOQI Guidelines [Internet]. *Kidneyfoundation.cachefly.net.* 2000 [cited 5 July 2019]. Available from: http://kidneyfoundation.cachefly.net/professionals/KDOQI/guidelines_nutrition/doqi_nut.html
45. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [Internet]. *Kdigo.org.* 2012 [cited 5 July 2019]. Available from: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
46. Xin Zhang, Bin Fu, Meijuan Yang, Tongyan Zhang. Effect of protein-restricted diet supplemented with keto acids or essential amino acids on progression of non-dialysis chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *PROSPERO* 2018 CRD42018020421 Available from: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018020421
47. Paniagua J. Ketoanalogues and Stage 4 CKD - Full Text View - *ClinicalTrials.gov* [Internet]. *Clinicaltrials.gov.* [cited 5 July 2019]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03818568>
48. Mircescu G. Supplemented Very Low Protein Diet and the Progression of Chronic Kidney Disease - Full Text View - *ClinicalTrials.gov* [Internet]. *Clinicaltrials.gov.* [cited 5 July 2019]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02031224>
49. Li X. Effects of Low Protein Diet Supplemented Keto-/Amino Acid in Preventing the Progression of Chronic Kidney Disease (CKD)- ELPD Study - Full Text View - *ClinicalTrials.gov* [Internet]. *Clinicaltrials.gov.* [cited 5 July 2019]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01418508>

Correspondencia a

Centro Evidencia UC
Pontificia Universidad Católica de Chile
Diagonal Paraguay 476
Santiago
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.