



REVISIÓN CIENTÍFICA

REVISIÓN DE LAS EVIDENCIAS CIENTÍFICAS
SOBRE EL USO DE ERNAMÍN® y HIDROXI
CETOANÁLOGOS DE AMINOÁCIDOS EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL
CRÓNICA

BARCELONA, 16 DE NOVIEMBRE 2023

Redactado por:

Anna Muñoz, MD PhD
Director General
Alta Medical Services
Ronda Sant Pere 52 08010 Barcelona



Revisado y aprobado por:

Daniel Gallego Zurro
Presidente y paciente
Federación Nacional de Asociaciones
ALCER
Calle Constanza 35. Local 2
28002. Madrid



Dra. Guillermina Barril Cuadrado
Coordinadora del grupo de
nutrición
Sociedad Española de Nefrología
Pasaje de Peña nº2, 3º C,
39008 Santander



Dr. Pablo Molina Vila
Médico en el servicio de Nefrología
Hospital Universitari Doctor Peset
Av. Gaspar Aguilar núm 90
46017 València



Dr. Juan Carlos González Oliva
Médico en el servicio de Nefrología
Hospital de Mollet
Ronda dels Pinetons, 6, 08100 Mollet
del Vallès, Barcelona



Dra Huarte Loza
Jefe sección Nefrología
Hospital San Pedro
C/ Piqueras, 98
26004 Logroño (La Rioja)



Dra. Marta Arias
Médico en el servicio de Nefrología
Hospital Clínic y Barnaclínic
C. de Villarroel, 170
08036 Barcelona



Alba Durbà Lacruz
Dietista-Nutricionista clínica
Hospital Universitari Doctor Peset
Av. Gaspar Aguilar núm 90
46017 València



Bárbara Romano
Dietista-Nutricionista clínica
Hospital Clínic y Barnaclínic
C. de Villarroel, 170
08036 Barcelona



Angel Nogueira Pérez
Dietista-Nutricionista clínica
Calle de Diego de León, 62,
28006 Madrid



Coordinado por:

Francisco Jimenez Esteller
Responsable de Desarrollo y registros
Laboratorios ERN
Calle Perú, 228, 08020 Barcelona



Contenido

OBJETO	4
METODOLOGÍA.....	5
RESUMEN EJECUTIVO.....	6
GENERALIDADES DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	8
RECOMENDACIONES DIETÉTICAS PUBLICADAS EN GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL PACIENTE CON ERC	9
<i>National Kidney Foundation’s Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI, EUA)</i>	9
<i>KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease</i>	10
<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO, Internacional)</i>	10
<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE, RU)</i>	11
<i>Sociedad Española de Nefrología y Sistema Nacional de Salud (España)</i>	11
<i>European Renal Association (ERA-EDTA)</i>	11
<i>ESPEN guideline on clinical nutrition in hospitalized patients with acute or chronic kidney disease</i>	11
UTILIZACIÓN DE DIETAS RESTRICTIVAS EN PROTEÍNAS EN LA ERC. PRINCIPALES ESTUDIOS CLÍNICOS (VÉASE ANEXO 1).....	12
<i>Riesgos de la implantación de dietas restrictivas en proteínas</i>	12
<i>Bases bioquímicas de la suplementación con cetoanálogos de aminoácidos</i>	13
<i>Beneficios clínicos de las DBP y DMBP en la ERC</i>	14
<i>Beneficios de los hidroxí/cetoanálogos en la prediálisis, diálisis peritoneal y hemodiálisis</i>	15
Prediálisis.....	15
Hemodiálisis & Diálisis peritoneal.....	17
<i>Otros efectos beneficiosos</i>	17
Otros efectos beneficiosos.....	17
<i>Estudios en poblaciones especiales</i>	18
META-ANÁLISIS SOBRE LA UTILIZACIÓN DE CETOANÁLOGOS EN ERC	19
ASPECTOS ECONÓMICOS DERIVADOS DE LA UTILIZACIÓN DE CA EN ERC	22
ERNAMÍN®. Características.....	23
<i>Composición</i>	23
<i>Mecanismo de acción</i>	24
ERNAMÍN®. ESTUDIOS CLÍNICOS en curso	24
CONSIDERACIONES FINALES	26
Anexo 1. ESTUDIOS CLÍNICOS SOBRE LA UTILIZACIÓN DE DIETAS RESTRICTIVAS EN PROTEÍNAS EN LA ERC.....	28
Anexo 2. CETO/HIDROXI ANÁLOGOS: INVESTIGACIONES EN CURSO.....	34

ABREVIATURAS

AAE	Aminoácidos esenciales
ADUME	Alimento para usos médicos especiales
CA	Suplementación de cetooanálogos de aminoácidos (en general, incluye también hidroxianálogos y otros aminoácidos esenciales)
DBP	Dieta baja en proteínas (0.5-0.6 g/kg/día)
DMBP	Dieta muy baja en proteínas (0.2-0.4 g/kg/día)
DP	Diálisis Peritoneal
ERC	Enfermedad Renal Crónica
ERD	Enfermedad Renal Diabética
HCA	Ceto/hidroxianálogos
HD	Hemodiálisis
IS	Indoxil sulfato
TFG	Tasa de Filtración Glomerular
MACE	Eventos Adversos Cardiovasculares Mayores
PA	Presión Arterial
PCS	p-cresil sulfato
PEW	Protein-energy wasting (desgaste proteico energético)

OBJETO

Ernamín® es un ADUME, compuesto de aminoácidos esenciales, precursores de aminoácidos esenciales (ceto e hidroxianálogos) e histidina, para el manejo de la ERC.

Ernamín® ha sido desarrollado por Laboratorios ERN. S.A, un laboratorio farmacéutico de ámbito nacional, fundado en 1942, con sede social en Barcelona, con más de 35 principios activos distribuidos en más de cien referencias.

En el presente informe se aporta una revisión bibliográfica sobre las evidencias científicas existentes relativas a la utilización de cetooanálogos de aminoácidos y nutrientes en el tratamiento del paciente con ERC, por sus beneficios nefroprotectores en la progresión a supervivencia renal, mejorías del filtrado glomerular, mejoría en los niveles de electrolitos y mejorías de los marcadores de metabolismo óseo, preservación estado nutricional, dirigidos a retrasar la progresión a diálisis o como opción de tratamiento conservador en pacientes con ERC avanzada que no deseen continuar en diálisis. También se evalúa su efecto sobre supervivencia, comorbilidades y estado nutricional del paciente, así como su impacto económico. Se incluyen las recomendaciones de las guías de práctica clínica en ERC más relevantes, la práctica totalidad de los ensayos clínicos realizados (anexo 1) y en curso (anexo 2) y los meta-análisis que, en base a ellos, se han realizado. Se revisan las principales características de Ernamín®, detallándose su composición, mecanismo de acción y estudios clínicos en curso.

Con la presentación de este informe, Laboratorios ERN considera que existe suficiente evidencia teórica y práctica sobre el uso de ceto e hidroxio cetooanálogos de aminoácidos en el manejo

dietético de la ERC para retrasar la entrada de los pacientes en diálisis y mejorar su estado nutricional, por lo que ha propuesto que Ernamín® se introduzcan por primera vez en la nueva versión de la **Guía de prestación del Sistema Nacional de Salud** para conseguir una mejora de la calidad de vida del paciente con ERC y sus cuidadores, así como una reducción significativa en el gasto sanitario.

METODOLOGÍA

Con el fin de establecer la evidencia científica disponible sobre el uso del producto objeto de este informe se ha realizado una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed (*US National Library of Medicine, National Institutes of Health*) referente a administración de cetanoálogos e hidroxianálogos en enfermos renales crónicos y los beneficios derivados de su utilización en dietas bajas o muy bajas en proteínas. También se han consultado las guías clínicas de las principales asociaciones, entidades y grupos de trabajo relacionados con la salud renal. En concreto, se han evaluado las guías clínicas publicadas por la *Internacional Society of Nephrology* y la *National Kidney Foundation* (EUA) a través de iniciativas como la *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) y la *Kidney Diseases Outcomes Quality Initiative* (KDOQI), así como de la *American Society of Nephrology*, *The Renal Association* (Reino Unido), el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (RU), *EPSEN* (*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*), la *European Renal Association* (ERA-) y la *Sociedad Española de Nefrología* (S.E.N). Además, se han consultado otras fuentes como las *CARI Guidelines* (Australia y Nueva Zelanda)

RESUMEN EJECUTIVO

- La enfermedad renal crónica (ERC) avanzada en sus estadios finales es una alteración sistémica muy invalidante, que conlleva un gran impacto en la calidad de vida del paciente y con una elevada morbimortalidad.(1)
- El tratamiento sustitutivo renal (mediante diálisis o trasplante) tiene unos costos altísimos, por lo que sería de gran interés disponer de **intervenciones que pudieran retrasar** o incluso revertir **la necesidad de iniciar terapia sustitutiva renal**. Este tipo de intervenciones constituyen un objetivo de salud pública, que permitirían incrementar la eficiencia y efectividad del Sistema Nacional de Salud.
- Debido a la función única del sistema renal en el metabolismo de los nutrientes, los pacientes con ERC avanzada no pueden mantener una homeostasis adecuada de los nutrientes, y desarrollan trastornos metabólicos como sobrecarga de sodio y de volumen, hiperpotasemia, hiperfosfatemia, acidosis metabólica, alteración de la regulación hormonal, e inflamación, con elevado riesgo de desarrollar desnutrición. Por ello, las **intervenciones nutricionales** constituyen una **estrategia primordial en el tratamiento de pacientes con ERC**. (2)
- En este sentido, el uso de la dieta baja en proteínas para enlentecer la progresión de la ERC se ha investigado durante más de un siglo. Sin embargo, una dieta baja en proteínas a largo plazo sin ningún suplemento nutricional puede conducir a la desnutrición, limitando así su aplicación. (ERC avanzada con TFG baja y muy baja) (3)
- Una **restricción excesiva de proteínas** tiene como efecto secundario poder acentuar la desnutrición del paciente. A la cantidad de proteínas aportada por la DBP/DMBP deberá acompañarse de AAE o CA, puesto que aportan beneficios importantes en la reducción de la cantidad de urea eliminada por los riñones, neutralizando los residuos excesivos de nitrógeno a través de la transaminación y **limitando la producción de urea**, rompiendo así el círculo vicioso de la enfermedad, **preservando el estado nutricional** incluso en pacientes con ERC que reciben DBP/DMBP.(4)
- No fue hasta la década de 1970 que Walser et al. demostraron por primera vez que una DMBP + suplementada con CA podría enlentecer con seguridad la progresión de la ERC sin aumentar sus efectos adversos (ERC avanzada con TFG baja y muy baja) (3)
- Recientes estudios, ensayos clínicos aleatorizados y meta-análisis han evidenciado la efectividad de la **restricción proteica**, así como el uso de **suplementos con CA y AAEs**, entre otras intervenciones nutricionales, para ralentizar **la progresión de la ERC** y preservar el estado nutricional de estos pacientes.
- Los hidroxí/cetoácidos se recomiendan en pacientes con ERC avanzada, en la prediálisis, diálisis peritoneal, hemodiálisis, suplementando las DBP /DMBP, y se han asociado a la preservación de la función renal residual, así como en el **mantenimiento de un adecuado estado nutricional** en esta población.(5)
- Por ello, con un grado de evidencia 1A, las recomendaciones para el manejo nutricional de pacientes con ERC en la última actualización de 2020 de las guías KDOQI(6) recogen que, en adultos no diabéticos con ERC 3-5 metabólicamente estables, se debe restringir la ingesta de proteínas para reducir el riesgo de progresión a enfermedad renal en estadio final y muerte, y con un grado de evidencia 1C también para mejorar la calidad de vida de las personas con ERC. Esta restricción proteica se basaría o bien mediante una DBP, de 0,55-0,60 g/kg/día, o una DMBP, con 0,28-0,43 g/kg/día si se complementa con 7-15 g/día

de CAs y AAEs. En el caso de los pacientes diabéticos, las guías sugieren limitar en menor grado la ingesta de proteínas (0,6-0,8 g/kg/día).

limitar en menor

- **Ernamín®** es un ADUME, compuesto de **aminoácidos esenciales, precursores de aminoácidos esenciales (ceto e hidroxianálogos) e histidina**, para el manejo de la ERC, desarrollado por laboratorios ERN, que cumple con las recomendaciones en composición de ingredientes recomendados por la KDIGO (6)
- Datos preliminares del estudio ADHERENCE , un estudio que investiga la adherencia a una dieta muy baja en proteínas suplementada con ceto/hidroxi-análogos (Ernamín®) en pacientes con ERC no en diálisis, y cuyos resultados permiten concluir que de la adherencia a la DMBP suplementada con Ernamín® fue buena en la mayoría de los pacientes ERCA, con potenciales beneficios en la progresión renal y el estado nutricional de esta población. (7)
- Por todo ello, Laboratorios ERN ha solicitado que se cree un nuevo grupo terapéutico en la Guía de prestación del SNS que incluya a los HCA para posteriormente solicitar financiación de Ernamín®, para poderlo introducir en la nueva versión de la Guía de prestación del Sistema Nacional de Salud para conseguir una mejora de la calidad de vida del paciente con ERC y sus cuidadores, así como una reducción significativa en el gasto sanitario.

GENERALIDADES DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La ERC se define como un conjunto de enfermedades heterogéneas que afectan a la estructura y la función renal. En España, al igual que en otros países del mismo entorno, se estima que la prevalencia global de ERC moderada a grave es de entre el 6,8% al 15%. (8–10) Las anomalías estructurales o funcionales pueden detectarse a través de la presencia de marcadores de daño renal y/o de una tasa de filtración glomerular (TFG) menor de 60 ml/min/1,73 m² de superficie corporal.

Como marcadores de daño renal se consideran: albuminuria mayor o igual a 30 mg/24 h (o ≥ 30 mg/g según el cociente albúmina/creatinina), anomalías en el sedimento urinario (es decir, hematuria microscópica), en las concentraciones de electrolitos y otras anomalías debidas a trastornos tubulares (p. ej., acidosis tubular renal), afectaciones detectadas por histología (es decir, glomerulonefritis crónica) o por diagnosis por imagen (es decir, riñones poliquísticos) o antecedentes de trasplante de riñón. El curso de la ERC suele ser evolutivo.

La ERC suele estadificarse en 5 niveles, según la TFG(11) :

				Albuminuria estadios, descripción y rango (mg/g)		
				A1	A2	A3
KDIGO 2017				Normal a ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada
				<30	30–300	>300
GFR categorías, descripción y rangos (ml/min/1,73 m ²)	G1	Normal o elevado	≥ 90			
	G2	Ligeramente disminuido	60–89			
	G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45–59			
	G3b	Moderada a gravemente disminuido	30–44			
	G4	Gravemente disminuido	15–29			
	G5	Fallo renal	<15			

■ Low risk*
 ■ Moderately increased risk
 ■ High risk
 ■ Very high risk

Los pacientes con ERC terminal (de nivel o estadio 5: TFG<15 ml/min/1,73 m²) presentan como manifestación clínica el denominado síndrome urémico, una serie de síntomas que reflejan una disfunción orgánica generalizada, como malestar general, debilidad, insomnio, incapacidad para concentrarse, náuseas y vómitos, entre otros. Esta es la etapa que precede a la necesidad de tratamiento renal sustitutivo, bien con diálisis o mediante trasplante de riñón, que se vuelve indispensable para mantener la vida. El tratamiento renal sustitutivo supone una pérdida importante en la calidad de vida del paciente, de su familia y cuidadores, importantes costes económicos directos e indirectos y es una terapia no exenta de riesgos. Es por ello que un aspecto importante del manejo del paciente con ERC se dirige a las intervenciones que permitan disminuir la progresión de la enfermedad.

La pérdida de la función renal es un proceso por el momento irreversible, pero puede retrasarse. Un buen control de comorbilidades como la diabetes y la hipertensión (especialmente a través de la utilización de antagonistas del receptor de la angiotensina, inhibidores de la enzima angiotensina-convertasa o inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2) retrasa la progresión de la enfermedad.

Algunos cambios en el estilo de vida son también necesarios para prevenir complicaciones que pueden acelerar la pérdida de la función renal. La Guía de práctica clínica sobre la detección y el manejo de la enfermedad renal crónica en el SNS (12) aconseja el ejercicio físico, mientras que un consumo moderado de alcohol o cese del tabaquismo también se recomienda. (13)

Finalmente, e independientemente de la causa de la enfermedad renal, el control dietético es un pilar fundamental en el tratamiento del paciente con ERC y merece un tratamiento especial en algunas guías de práctica clínica sobre esta enfermedad.(14,15) Dado que el riñón ejerce un papel fundamental en la excreción y metabolismo de nutrientes, los pacientes con ERC deben modificar su dieta para evitar la toxicidad que genera la acumulación de sus metabolitos, electrolitos y otros micronutrientes, al tiempo que se evita el exceso de filtrado del riñón.

RECOMENDACIONES DIETÉTICAS PUBLICADAS EN GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL PACIENTE CON ERC

Las guías clínicas publicadas para el manejo de la ERC aconsejan que se realicen modificaciones en la dieta con la finalidad de enlentecer la progresión renal, optimizar el estado nutricional y mejorar la calidad de vida del paciente. A continuación, se relacionan las principales recomendaciones.

National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI, EUA)

En 2020, esta fundación, juntamente con la Academy of Nutrition and Dietetics de EUA, publicó una extensa guía para el abordaje dietético del enfermo renal. (6) Proporciona información completa y actualizada sobre el tratamiento de los pacientes con ERC, especialmente por lo que se refiere a su metabolismo y adecuada nutrición. Considera tanto a los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal o avanzada como a pacientes con ERC que no están recibiendo diálisis y pacientes con un trasplante de riñón funcional.

Las principales recomendaciones relativas a la dieta en ERC se resumen a continuación:

1-. En adultos con ERC 1-5D (5D: requiere diálisis), se recomienda que se lleve a cabo la dietoterapia necesaria para optimizar, de forma individualizada, el estado nutricional del paciente y minimizar los riesgos impuestos por las comorbilidades y las alteraciones del metabolismo en la progresión de la enfermedad renal.

2-. El dietista-nutricionista a cargo deberá controlar y evaluar el apetito, la ingesta dietética, los cambios en el peso corporal, y cualquier otra variable relacionada con la nutrición para evaluar la efectividad del tratamiento dietético.

3-. En adultos con ERC 3-5 (diálisis) que son metabólicamente estables, se recomienda, bajo una estrecha supervisión clínica, la restricción de proteínas con o sin análogos de cetoácidos, para reducir el riesgo de enfermedad renal en etapa terminal/muerte y mejorar la calidad de vida. En este sentido, proponen dos tipos de dietas:

3.1- Dieta baja en proteínas (DBP) que proporciona de 0,55 a 0,60 g de proteína alimentaria/kg de peso corporal/día,

o

3.2- Dieta muy baja en proteínas (DMBP) que proporcione 0,28-0,43 g de proteína dietética/kg de peso corporal/día con análogos de cetoácidos/aminoácidos adicionales para satisfacer los requisitos de proteínas (0,55-0,60 g/kg de peso corporal/día)

Estas recomendaciones se sustentan en el hecho de que este tipo de dietas disminuirán la hiperfiltración renal, de forma adicional al efecto de los fármacos que reducen la angiotensina. Además, se reduce la generación de toxinas urémicas. Por lo que se refiere a la dieta con suplementación con cetoácidos y aminoácidos esenciales, permitiría también iniciar el tratamiento de diálisis a un nivel de función renal inferior al habitualmente recomendado.

La nutrición desempeña un papel importante en el tratamiento de las personas con **ERD**, junto con las intervenciones farmacológicas. El objetivo es mantener **un control glucémico óptimo** y, al mismo tiempo, una ingesta adecuada de proteínas y energía para lograr un estado nutricional óptimo. **La guía KDOQI para pacientes en diálisis sugiere una ingesta de proteínas en la dieta > 1,2 g/kg de peso corporal al día para controlar el catabolismo proteico y las pérdidas de proteínas en el líquido de diálisis.** (6)

Ko et al. realizaron una revisión exhaustiva de las directrices existentes y de la investigación original en pacientes con ERD e indicaron que se aconsejaba una ingesta de proteínas en la dieta de 0,8 g/kg de peso corporal al día para los pacientes con ERD que no recibían diálisis y una ingesta de proteínas en la dieta > 1,2 g/kg de peso corporal al día para los pacientes con nefropatía diabética que recibían diálisis. (16)

KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease

Se sugiere mantener una ingesta de proteínas de 0,8 g de proteína / kg (peso) / día para aquellos con ERC con diabetes no tratados con diálisis. Los pacientes con diabetes y ERC deben consumir una dieta individualizada alta en verduras, frutas, granos enteros, fibra, legumbres, proteínas de origen vegetal, grasas insaturadas y frutos secos; y reducir las carnes procesadas, carbohidratos refinados y bebidas endulzadas.

Los pacientes tratados con hemodiálisis, y **particularmente diálisis peritoneal, deben consumir entre 1,0 y 1,2 g de proteína/kg (peso)/día.** (1)

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO, Internacional).

La KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease(11) data de 2017 y aunque es la última guía publicada por este grupo de trabajo se

considera en la actualidad superada. Aun así, aconseja que los pacientes con ERC deben recibir asesoramiento e información dietética de expertos en el contexto de un programa educativo, adaptado a la gravedad de la ERC y **la necesidad de intervenir en la ingesta de sodio, fósforo, potasio, líquidos, micronutrientes o proteínas cuando esté indicado**. Pero en ese momento ya se reconoció que la implementación de este tipo de medidas es altamente variable entre países.

Por lo que se refiere a medidas concretas, se aconsejó que la ingesta de sal se redujera a menos de 2 g de sodio al día, y que se disminuyera el aporte de proteínas a 0.8 g/kg/día en aquellos pacientes con TFG menor de 30 ml/min/1.73 m², fueran diabéticos o no. Al mismo tiempo, también se recomendaba que la ingesta de proteína nunca fuera superior a 1.3 g/kg/día.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE, RU).

El NICE ha publicado dos guías relativas al tratamiento del paciente con ERC, una en 2014 y otra en 2018. En una de ellas (2018) se recomienda que debe ofrecerse atención dietética por un especialista en enfermedades renales tanto para pacientes que inician diálisis, los que accedan a trasplante o los que opten por tratamiento conservador. (17) En otra guía reciente, de 2021, (18) se indica que **debe ofrecerse asesoramiento dietético sobre la ingesta de sodio, fósforo, potasio y aporte calórico según la gravedad de la enfermedad y asegurar que se evita la malnutrición**.

Sociedad Española de Nefrología y Sistema Nacional de Salud (España).

La Guía de práctica clínica sobre la detección y el manejo de la enfermedad renal crónica del SNS, (12) de 2016, también recomienda, en general, reducir la ingesta de sal (de 1.6 a 2.4 g/día de sodio). Otra de las recomendaciones dietéticas que realizada **es la de fomentar las dietas de restricción de proteínas (0.8 g/kg/día)**, con el fin de **enlentecer la progresión de la enfermedad renal en pacientes con ERC (estadios 4 y 5) con o sin diabetes**.

European Renal Association (ERA-EDTA).

En la actualidad únicamente se ha publicado una guía, centrada en el tratamiento del paciente de edad avanzada, a través del grupo de trabajo European Renal Best Practice (ERBP). Sólo se indica que el desgaste proteico energético (PEW: protein-energy wasting) suele guardar relación con la edad y que los pacientes con ERC y edad avanzada deben someterse a un seguimiento dietético especialmente estricto.

ESPEN guideline on clinical nutrition in hospitalized patients with acute or chronic kidney disease

El objetivo de la presente guía es proporcionar recomendaciones basadas en la evidencia para la nutrición clínica en pacientes hospitalizados con lesión renal aguda o ERC. La guía no aborda la atención nutricional a pacientes ambulatorios con ERC metabólicamente estable (es decir, pacientes con dietas de contenido proteico controlado con o sin integración de aminoácidos/cetoanálogos), ni aspectos de nutrición en trasplante renal o ERC pediátrica. (19)

UTILIZACIÓN DE DIETAS RESTRICTIVAS EN PROTEÍNAS LA ERC. PRINCIPALES ESTUDIOS CLÍNICOS (VÉASE ANEXO 1)

Los aminoácidos procedentes de las proteínas de la dieta que no son utilizados por el organismo son metabolizados y forman urea, que es un compuesto hidrosoluble, neutro, y en principio, no tóxico. En condiciones normales, la urea producida por el organismo es excretada por vía renal. No obstante, en caso de ERC, el exceso de proteínas procedentes de la dieta conduce a la acumulación de toxinas urémicas. Además, la ingesta de proteínas conduce a una disminución aguda de la resistencia vascular renal, acompañada de un aumento del flujo sanguíneo renal y de la TFG, lo que puede contribuir al avance de la ERC. (2, 20)

Así pues, a mediados del siglo pasado se empezó a plantear la posible utilización de una dieta restrictiva en proteínas adaptada para enfermos con ERC con la finalidad de disminuir su progresión y disminuir la sintomatología asociada. De este modo, surgen dos tipos de estudios: por una parte, aquellos que abogan por la restricción de la ingesta de proteínas y por otra, los **que combinan este tipo de dieta con suplementos de cetoanálogos (CA)**. En realidad, estos suplementos contienen tantos cetoácidos de aminoácidos (por ej. de valina, leucina, isoleucina, fenilalanina), hidroxiaácidos (por ej. de metionina) y otros aminoácidos esenciales (lisina, treonina, histidina, triptófano). En este caso, se persiguen otros beneficios adicionales, como una mayor disminución de los valores plasmáticos de nitrógeno ureico. (2, 21)

Riesgos de la implantación de dietas restrictivas en proteínas

El mayor riesgo del mantenimiento de este tipo de dietas es el resultante de un insuficiente aporte de aminoácidos esenciales, algo que se puso de manifiesto desde los años 70. Si no se aportan las cantidades suficientes a través de la dieta, se puede producir un balance negativo de nitrógeno, lo que es especialmente problemático en pacientes con ERC, puesto que entonces, se degrada más proteína que la que se genera, lo que produciría mayores cantidades de urea, y, además, el ya mencionado síndrome PEW. Por lo tanto, el riesgo potencial de desnutrición en pacientes con una ingesta reducida de proteínas alimentarias dificulta su aplicación clínica. Cabe tener en cuenta que el PEW es habitual en la ERC y que requiere un enfoque terapéutico específico. (22) Es por ello por lo que, desde sus inicios, los estudios en los que se ha evaluado el efecto de dietas restrictivas en proteínas en ERC han considerado la suplementación con aminoácidos esenciales y/o cetoanálogos, especialmente (pero no únicamente) en las dietas con un contenido muy bajo en proteínas (<0.5 mg/kg/día). De este modo, y en teoría, **una dieta restrictiva en proteínas (dieta baja en proteínas: DBP o dieta muy baja en proteínas: DMBP) complementada con cetoanálogos, hidroxianálogos y otros aminoácidos esenciales no sólo podría disminuir la toxicidad de la urea y aliviar la carga renal, sino también prevenir la desnutrición y retrasar la progresión de la ERC.**

Se han realizado diferentes estudios para averiguar si existe algún efecto negativo por lo que se refiere al estado nutricional en pacientes tratados a largo término con dietas de contenido muy bajo en proteínas y suplementos de aminoácidos y cetoanálogos. Por ejemplo, Aparicio y colaboradores profundizó en este aspecto, evaluando parámetros antropométricos, perfiles analíticos y composición corporal en una población de pacientes con ERC avanzada, clínicamente estables y tratados con este tipo de dieta. (23,24)

Los parámetros nutricionales estudiados no cambiaron apreciablemente a lo largo de los estudios e incluso mejoraron y los autores concluyeron que la relación beneficio-riesgo de esta estrategia era favorable. En el anexo 1 se relacionan los ensayos clínicos relacionados con dietas bajas o muy bajas en proteínas en la ERC, con o sin suplementación por CA.

Bases bioquímicas de la suplementación con cetoanálogos de aminoácidos

Los aminoácidos que no son utilizados por el organismo son desaminados a través de reacciones de transaminación con la finalidad de aprovechar el esqueleto hidrocarbonado. Así, por ejemplo, el ácido aspártico cede el grupo amino al ácido oxoglútarico, para formar ácido oxalacético y ácido glutámico.

Posteriormente, el ácido glutámico será transformado a alfa-cetoglutarato y el grupo amino, transformado a urea. Lo más interesante es que las reacciones catalizadas por transaminasas son totalmente reversibles, y, por lo tanto, el aporte de cetoanálogos de aminoácidos (o hidroxianálogos, en el caso de la metionina) resulta en la formación del aminoácido correspondiente:

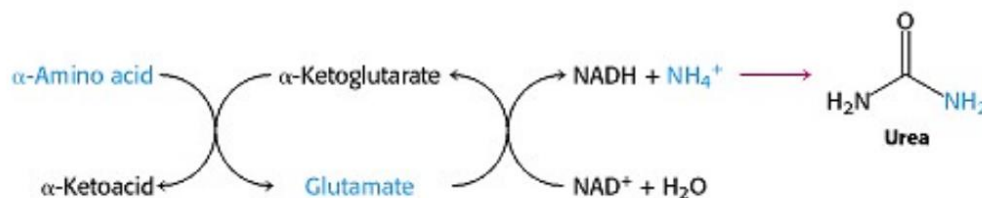


Figura 1. Tomado de Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. Biochemistry. 5th edition. New York: W H Freeman; 2002. Section 23.3, The First Step in Amino Acid Degradation Is the Removal of Nitrogen. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22475/>. Consultado a 5 de febrero de 2021.

Por lo tanto, estos análogos de aminoácidos son transaminados a nivel intracelular utilizando la energía procedente de la dieta para transformarlos a aminoácidos, captando nitrógeno endógeno. Además, puesto que carecen de nitrógeno en la molécula, proporcionan al paciente una carga de nitrógeno más baja asegurando su adecuada nutrición. Pero no todos los aminoácidos pueden sintetizarse así, de modo que algunos AAE deben aportarse a través de la dieta o aportarse como suplemento, ya que la falta de uno solo de los aminoácidos puede provocar un balance de nitrógeno negativo. Es por ello por lo que, normalmente, se administran como cetoanálogos (y se referencian así en la literatura) los propios cetoanálogos o hidroxianálogos y además algunos AAE que no pueden obtenerse endógenamente por transaminación. Para mayor conveniencia, en esta revisión se referirá a esta combinación de sustancias como CA (cetoanálogos de aminoácidos).

Los primeros estudios en los que se sustituyeron aminoácidos esenciales por sus CA equivalentes en animales de experimentación datan de la década de los 40 (25) y 50, (26) y los primeros estudios en humanos se realizaron en la década de los 60. (27) Richards y colaboradores sugirieron que una dieta sin proteínas pero que contuviera los cetoanálogos de los aminoácidos esenciales podría ser eficaz en la disminución de las concentraciones de urea en individuos urémicos. (28) Es decir, que el organismo puede transformar el CA a su aminoácido esencial equivalente a través de la reutilización de la urea. Así pues, podrían administrarse estos compuestos en aquellos individuos que, por cualquier razón, tuvieran excesivas concentraciones plasmáticas de urea y fuera necesaria la reutilización del nitrógeno plasmático. (29,30)

Como veremos a lo largo de este informe, **se han descrito distintos beneficios aportados por las DMBP + CA en ERC, que mejoran la función renal y el estado nutricional, retrasan la necesidad de diálisis a la vez que evitan el hiperparatiroidismo, resistencia a la insulina y acumulación de solutos de retención urémicos**, resumidos en la figura adjunta. (31)

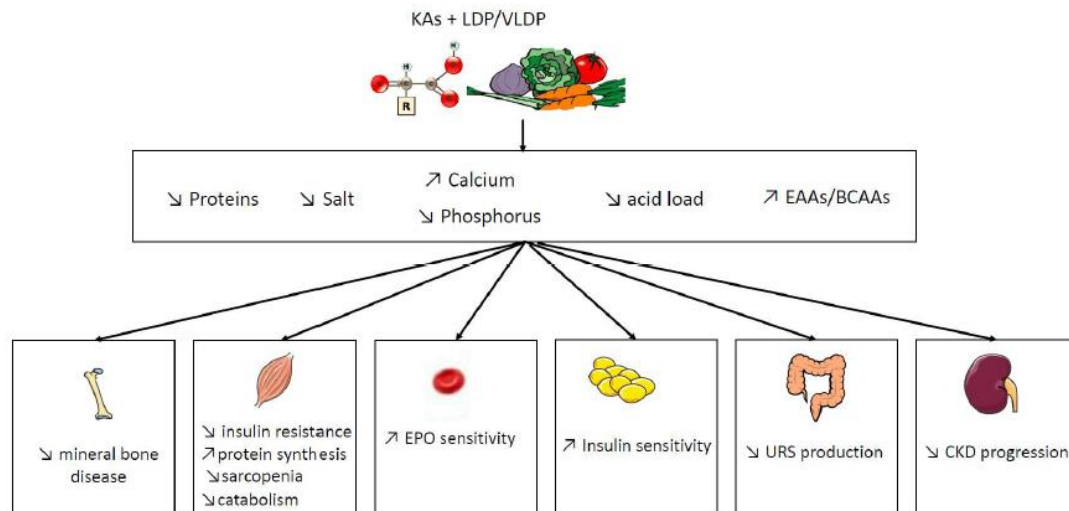


Figura 2. Mecanismos probados y controvertidos en las DMBP + CA en ERC. Abreviaturas: URS: aminoácidos de retención urémica, BCAA: cadena ramificada aminoácidos, LPD: dieta baja en proteínas, VLDP: dieta muy baja en proteínas, TFG: tasa de filtración glomerular, y KAs: análogos de cetoácidos. Consultado Junio 2023. Tomado de (31)

Beneficios clínicos de las DBP y DMBP en la ERC

En 1973, el equipo de Walser publicó los resultados del primer estudio en pacientes con síndrome urémico crónico grave a los que se administró una DMBP, pero normocalórica, y un suplemento de CA. Aunque el número de pacientes fue bajo y las dosis de CA diferentes entre los pacientes, algunos presentaron menores concentraciones de urea plasmática cuando se les administró la suplementación. (21) Posteriormente, en un estudio más ambicioso, (32) los mismos investigadores mostraron un **mejor equilibrio y ahorro del nitrógeno y una disminución de los niveles de urea en sangre durante el tratamiento con CA**. Otro estudio también halló que la suplementación con CA condujo a una **mejora de la toxicidad urémica y del estado nutricional**. (33) Otros investigadores manifestaron que el **aclareamiento de creatinina** parecía estabilizarse e incluso mejorar en aquellos pacientes tratados con DMBP y suplementos con CA. (34)

Una DMBP vegana + CA fue efectiva y segura al **retrasar el inicio de la diálisis** en pacientes de edad avanzada, urémicos y no diabéticos (35).

Posteriores estudios abordaron aspectos como la tolerabilidad a largo término. El grupo de Barsotti mantuvo en tratamiento hasta un máximo de 36 meses a 48 pacientes urémicos. Los 17 pacientes que finalizaron el estudio toleraron bien el tratamiento, y presentaron una disminución en sus valores de hormona paratiroidea y fosfatos en sangre. (36) A la vista de estos primeros resultados se empieza a postular que **la DMBP + CA no sólo proporcionaría un alivio sintomático en la uremia crónica, sino que podría posponer el momento en que el paciente debe iniciar la diálisis o incluso hacer que ésta fuera innecesaria**. (37)

Beneficios de los hidroxí/cetoanálogos en la prediálisis, diálisis peritoneal y hemodiálisis.

Prediálisis

El grupo de Mitch y Walsler observó un **enlentecimiento en la progresión de la ERC** tras tratar a los pacientes con dietas de tipo DMBP + CA, (38) y en otros estudios se presentan mejorías en otros parámetros, como en las **concentraciones plasmáticas de testosterona**, (39) **hormona paratiroidea** (40), **fosfatos**, (41,42) o **la albuminuria**. (43) También existen estudios en los que mejoró la **presión arterial** y el **riesgo cardiovascular**. (44,45)

Si bien la mayoría de los ensayos iniciales realizados sobre la utilización de CA en ERC no destacaban por haberse realizado en amplias muestras de pacientes, sí existen estudios posteriores notables en este sentido. Garneata y cols. compararon en un durante 18 meses los efectos de una DMBP vegetariana + CA (0,3 g/kg día) con una DBP (0,6 g/kg día) a 207 pacientes con **ERC avanzada (estadio 4)**, tomando como criterios de evaluación la necesidad de tratamiento renal sustitutivo o una disminución del 50% en la función renal inicial. (46) . El diseño del estudio fue el de ensayo clínico controlado, aleatorio y prospectivo. Los participantes eran no diabéticos, caucásicos y predominantemente varones, con una TFGe <30 ml/min/1,73 m². Los autores reportaron como un menor porcentaje de pacientes que siguieron una dieta vegetariana DMBP+CA alcanzó el criterio de valoración final primario de una reducción de más del 50% de la TFGe inicial (13% versus 42%) respecto a aquellos con DBP convencional. Además, **la diálisis se inició en un porcentaje menor (11% frente al 30%) en los tratados con DMBP vegetariana + CA**. La **eficacia de este tipo de dieta aparentemente fue mayor en pacientes con TFGe inicial <20 ml/min/1,73 m²**. Además, tenían menores concentraciones séricas de urea, ácido úrico y fosfatos, y en cambio mayores concentraciones séricas de calcio y bicarbonato.

En un estudio en el que se abordó la tasa de progresión de la **ERC se obtuvo una disminución más lenta de la función renal con la DMBP+CA en comparación con una DBP convencional**. (4)

En otro estudio con 182 pacientes con ERC en estadios 3B a 5 se compararon las tasas de reducción de la TFG anuales en dos grupos, uno control con DBP (0.6 mg/kg/día) y otro tratado con DBP+CA. (47) La tasa de reducción de la TFG fue menor en este último grupo, lo que permitió concluir que, en **condiciones de práctica clínica real, este tipo de dieta también permite reducir la progresión de la enfermedad**. Otro estudio revisó el efecto de una DBP (0.6-0.8 mg/kg/día) y un suplemento con CA en 1483 pacientes con ERC y anemia. También concluyeron que la suplementación con CA puede reducir sustancialmente **el riesgo de iniciar diálisis a largo plazo**. (48) En un estudio relacionado, se concluyó que una dieta baja en proteínas suplementada con cetoanálogos **disminuía la mortalidad por cualquier causa**. (49)

Otro estudio investigó el efecto de los suplementos con CA en la mortalidad por cualquier causa en la prediálisis, en pacientes con enfermedad diabética renal (no hemodializados), procedentes de un registró que incluyó 15.782 pacientes en Taiwan, y con un seguimiento de 5 años. El cociente de mortalidad de cualquier causa a 5 años en el grupo que utilizaban CA fue inferior a los pacientes sin suplemento (34.7% vs 42.7%) (50). (Figura 3). Tras el ajuste de las covariables, **el grupo suplementado con CA tuvo un menor riesgo de mortalidad, menor incidencia de enfermedad renal terminal y menor ocurrencia de MACE**.

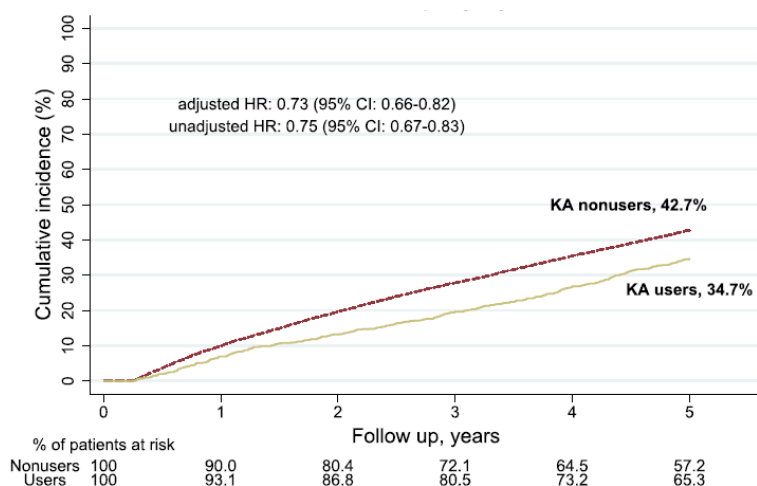


Figura 3.

Seguimiento a cinco años para la **mortalidad por todas las causas** entre pacientes con ER diabética estadio una 5-No diálisis utilizando el método de Kaplan Meier tras ajustar las covariables con la ponderación de superposición. Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; DKD-5-ND: enfermedad renal diabética estadio 5, pacientes que aún no habían recibido diálisis. Adaptado de (50)

(51) En otra publicación (52) se mostró que iniciar una DMBP, en el estadio 4 de la ERC, reducía el riesgo a corto plazo de inicio de diálisis, sin incremento de eventos CV, infecciones o mortalidad.

Un estudio analizó si las DMBP + CA/AE podían **mejorar la rigidez arterial y afectar la maduración de la fístula nativa arteriovenosa y duración de la prediálisis** en pacientes con ERC terminal (prediálisis). (53) Por ello, incluyeron 67 pacientes, que recibieron un tratamiento quirúrgico para la creación de una fístula nativa arteriovenosa (FAV). Los resultados mostraron que la DMBP + CA/AE parece mejorar el **resultado primario de la FAV nativa, disminuyendo la rigidez vascular inicial, preservando la calidad de la pared vascular en pacientes con ERC a través de un mejor control de los niveles de fosfato sérico y la disminución en la respuesta inflamatoria.**

En otro estudio reciente (54) se investigó el efecto de las DBP+CA en la función endotelial, en pacientes con ERC estadio 3b a 4, tratados previamente con DBP +CA, viéndose una reducción en dos toxinas urémicas y mejorías de la función endotelial, tras 6 meses de seguimiento.

Un estudio realizado en Nigeria (55) mostró que el uso de una DBP + CA mejoró los índices alimentación antropométricos y nutricionales en 60 pacientes con ERC estadio 3-5.

Un ensayo clínico (56) analizó el efecto de las DBP + CA en el desgaste muscular en 58 pacientes con ERC., y se compararon dos grupos, DBP + CA o DBP convencional, seguidos durante 12 meses. No se encontraron mejorías atribuibles a los suplementos de CA en la pérdida muscular.

Un estudio pragmático, realizado por Bellizzi (57) con ERC avanzada, 63% de los cuales estaban en diálisis, analizó 223 pacientes (DMBP + CA, n=107; DBP, n=116), seguidos durante una media de 74,2 meses, y comparó un posible beneficio de la DMBP vs la DBP. Los resultados mostraron que **las dietas DMBP eran seguras, pero no ofrecían beneficios adicionales de supervivencia en comparación a las dietas estándar DBP**, y no se asocian con un empeoramiento del estado nutricional. La baja adherencia a la DMBP observada en este estudio limitaría sin embargo la generalización de sus resultados.

Varios beneficios aportados por las DMBP + CA en pacientes con ERC en prediálisis se han documentado en la literatura médica. Destacaríamos el **enlentecimiento en la progresión de la ERC**, (38) mejoras en las **concentraciones plasmáticas de testosterona**, (39) **hormona paratiroidea** (40), **fosfatos**, (41,42) o la **albuminuria**. (43) mejora de la **presión arterial** y el **riesgo cardiovascular**. (44,45) , **mejoría en la rigidez arterial y afectar la maduración de la fístula nativa arteriovenosa y duración de la prediálisis**, (53) así como disminución de la mortalidad (49).

Hemodiálisis & Diálisis peritoneal

Los cetos-/ aminoácidos también han mostrado su utilidad en pacientes sometidos a **diálisis de mantenimiento**, especialmente como suplementos nutricionales orales **para tratar la desnutrición**. (57)

Un estudio ha demostrado que los suplementos con CA pueden ayudar a mantener un adecuado estado nutricional en pacientes en HD tratados con una DBP (0.8 g/kg día) durante 8 semanas (58). Los datos existentes indican que los **CA pueden reducir el riesgo de malnutrición, disminución de toxinas urémicas, mejoría de la acidosis metabólica y metabolismo mineral, disminución del estrés oxidativo y/o catabolismo muscular**, a pesar de que faltan mayores evidencias.

Un estudio prospectivo, randomizado, controlado, realizado por Brunori (35) comparó la mortalidad entre 2 grupos de pacientes de edad avanzada, un grupo tratado con DMBP (dieta) + CA y el otro grupo recibiendo diálisis de mantenimiento (grupo diálisis), para investigar la no inferioridad (equivalencia) de la dieta en comparación a la diálisis (HD, DP), entrenados por dietistas para ingerir una dieta con 35 kcal/kg/día y 1.2 g proteína/kg/día. Los pacientes del grupo DMBP + CA entraron en diálisis en caso de desnutrición, sobrecarga de líquidos intratable, hiperpotasemia o aparición de síntomas urémicos. El seguimiento fue de 48 meses. Los resultados muestran que la DMBP + CA fue eficaz y segura al retrasar el tratamiento de diálisis en 10, 7 meses en pacientes de edad avanzada sin diabetes, y se produjeron menor número de admisiones en el hospital y días de hospitalización.

Una publicación describió que una DBP + CA (0.6-0.8 g/kg peso corporal día) era **segura en pacientes que entraban en diálisis peritoneal, sin causar ni malnutrición ni inflamación significativa, asociándose a una mejor preservación de la función renal residual**. (5)

Las DBP + CA en pacientes con ERC en diálisis ha demostrado su utilidad para **tratar la malnutrición** (58), una mejoría en la disminución de toxinas urémicas, **mejoría de la acidosis metabólica** y metabolismo mineral, disminución del estrés oxidativo y/o catabolismo muscular (58), así como se ha demostrado su seguridad y **mejoría preservación función renal residual**. (5)

Otros efectos beneficiosos

Un aspecto que algunas revisiones destacan es que las dietas DMBP son generalmente pobres en alimentos de origen animal, y ricas en productos de origen vegetal, que tienen un perfil más saludable. (59) Las dietas fundamentalmente vegetarianas podrían tener efectos beneficiosos en los pacientes con ERC: una mayor ingesta de fibra puede tener efectos beneficiosos en el

microbiota del enfermo, y además las grasas vegetales, en particular el aceite de oliva, tienen efectos antiaterogénicos. Por otra parte, como el fósforo vegetal tiene una biodisponibilidad menor que el fósforo animal, las dietas a base de plantas podrían permitir un mejor control de la hiperfosfatemia. En un estudio prospectivo se evaluó la utilidad de DMBP+CA en 50 pacientes con ERC en fase avanzada durante 3 meses. (60) Se observaron beneficios sobre parámetros relativos al balance fosfocálcico, que se atribuyeron a la menor biodisponibilidad del fósforo procedente de alimentos de origen vegetal.

Otro estudio posterior pudo observar mejoras a corto plazo en los niveles de calcio y fósforo, reducción de la urea plasmática y mantenimiento adecuado del estado nutricional comparado con pacientes que siguieron una dieta DBP convencional (61)

Un estudio (Medika2 Study) ha analizado el efecto de los CA +DBP/DMBP en la modulación de la microbiota intestinal. (62) A pesar del número reducido de pacientes, **la dieta mediterránea (DM) suplementada con CA fué más eficiente que la DM en la modulación de la microbiota intestinal** (disminuyendo niveles de *Clostridiaceae*, *Methanobacteriaceae*, *Prevotellaceae*, y *Lactobacillaceae*, incrementando *Bacteroidaceae* y *Lachnospiraceae*) así como una disminución de toxinas urémicas unidas a proteínas como el indoxil-sulfato y el p-cresol-sulfato, así como una mejoría en la permeabilidad intestinal. Los **niveles de las toxinas urémicas y el D- lactato tendieron a ser inferiores en el régimen DM + CA, comparados con la DM sola** (figura 5), aunque menores que las DMBP. Los datos sugieren que **la dieta mediterránea suplementada con CA puede ser beneficiosa y una alternativa a pacientes con ERC que no toleren una dieta tan restrictiva en proteínas como es la DMBP.**

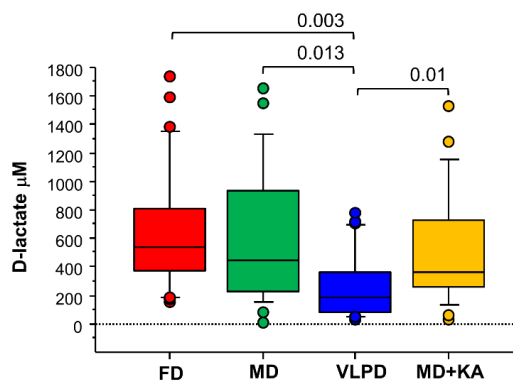


Figura 4. Niveles de D-lactato séricos (marcador de permeabilidad intestinal) en pacientes con ERC en función de las distintas dietas; FD: dieta libre, MD, dieta mediterránea, VLPD: DMBP, MD+ KA: dieta mediterránea + CA. (62)

Estudios en poblaciones especiales

Un único estudio ha abordado la utilización de CA en niños con trastornos renales. En condiciones normales, la aplicación de una dieta restringida en proteínas con el fin de detener la progresión de la enfermedad renal puede impactar en el crecimiento de estos pacientes. Mir y colaboradores administraron estos compuestos juntamente con una DBP a un grupo de niños

y jóvenes de 7 a 21 años de edad con insuficiencia renal. (63) Los autores concluyeron que el estado nutricional de los pacientes mejoró con la administración de una dieta con CA y, además, aumentó la tasa de crecimiento y se retrasó la progresión a insuficiencia renal terminal.

Por lo que se refiere a la utilización de la DMBP+CA en ancianos mayores de 70 años, también se considera que es segura y eficaz como tratamiento nutricional adyuvante para posponer la diálisis, (35) e incluso existen informes de caso en los que fue posible abandonar la diálisis (por decisión del paciente) al adoptar una DBP+CA (0.6 g/kg/día). (64)

META-ANÁLISIS SOBRE LA UTILIZACIÓN DE CETOANÁLOGOS EN ERC

Los posibles efectos beneficiosos de la restricción de proteínas con o sin suplementación de cetanoálogos y aminoácidos esenciales sobre la progresión de la ERC ha sido motivo de un importante debate. A continuación, se relacionan los meta-análisis y revisiones sistemáticas más notables de los últimos años.

Jiang y colaboradores realizaron en 2015 una revisión de los estudios realizados sobre la administración de cetanoálogos en la ERC. (65) Incluyeron un total de 9 ensayos clínicos: 4 con DMBP+CA y 5 con DBP+CA. Los autores concluyeron que una **dieta restringida en proteínas complementada con CA podría retrasar la progresión de la ERC, disminuir la hiperfosfatemia, prevenir el hiperparatiroidismo y mejorar el control de la presión arterial sin causar desnutrición**. Además, consideran que este régimen debe recomendarse para los pacientes con ERC en estadio 3-5. Los mismos autores publicaron en 2018 otro meta-análisis con los ensayos disponibles con pacientes en ERC en su fase terminal tratados con DBP+CA. (66) Concluyeron que este tipo de dieta suplementada puede mejorar el estado nutricional y prevenir el hiperparatiroidismo en estos pacientes. De todos modos, los datos se obtuvieron principalmente de ensayos a corto plazo no multicéntricos y con un número escaso de pacientes, y, por lo tanto, los autores opinaron que deberían realizarse más estudios.

En 2018 se publicó otro meta-análisis de ensayos en los que se evaluara el efecto de DBP o DMBP en el tratamiento conservador de pacientes con ERC. (67) Incluyó 16 ensayos controlados con 30 o más participantes. La restricción de la ingesta de proteínas (<0,8 g/kg/día) consiguió mejorar los valores de **bicarbonato sérico, menores valores de fósforo y nitrógeno en sangre y menores tasas de progresión y muerte por cualquier causa**. La seguridad y el cumplimiento de una dieta baja en proteínas no fue inferior a una dieta normal, y no hubo diferencias en la tasa de desnutrición o pérdida de energía proteica.

Los autores concluyen que una dieta baja en proteínas parece mejorar el tratamiento del paciente con ERC que todavía no necesite diálisis y puede considerarse como una opción para los pacientes con ERC que desean evitar o aplazar el inicio de la diálisis y ralentizar la progresión de la ERC, mientras que **el riesgo de pérdida de energía proteica y caquexia sigue siendo mínimo**. Además, la DMBP+CA se asoció a una **mayor preservación de la función renal** y una reducción en la tasa de progresión de la enfermedad renal a la etapa terminal respecto a DBP.

En otro meta-análisis, (68) basado en similares ensayos, pero sin diferenciar entre estudios DBP y DMBP+CA se llega a conclusiones parecidas: la restricción de proteínas en la dieta puede

retrasar la progresión de la ERC, incluida la reducción del riesgo de parámetros indicativos de insuficiencia renal, como la **disminución de la tasa de TFGe** y los niveles de proteinuria en comparación con una ingesta de proteínas más alta o sin restricciones. Los autores destacan que, a pesar de estos beneficios, **se debe considerar de manera individual a cada paciente y realizar un seguimiento cuidadoso por parte del médico junto con un dietista calificado para evaluar la ingesta de proteínas y energía, así como del estado nutricional.**

La Biblioteca Cochrane también ha revisado el efecto de dietas restrictivas en proteínas en numerosas ocasiones. La primera revisión sistemática se realizó en 2000 y se publicaron actualizaciones en 2006, 2009 y 2018. En 2020 se ha publicado la última versión. (15) En ella se revisaron 17 estudios diferentes, que oscilaban entre 12 y 50 meses de seguimiento a pacientes con ERC y diferentes tipos de dietas de restricción de proteínas, con o sin CA.

Diez de los estudios compararon DBPs con una dieta normal en pacientes con ERC. Por lo que se refiere a supervivencia hubo cierta ventaja para las DBPs. No obstante, la DBP tuvo escaso o ningún efecto si se observaba el número de pacientes que progresaban al último estadio de ERC (enfermedad renal terminal). Tampoco se hallaron evidencias de que una DBP tuviera un efecto apreciable sobre la TFG. Ocho estudios compararon la DMBP con la DBP y dos estudios compararon la DMBP con una dieta estándar en proteínas. **La DMBP en comparación con DBP tuvo cierto efecto sobre la supervivencia**, y redujo el número de pacientes que alcanzaban la fase terminal.

Por lo que se refiere al riesgo de desnutrición, este no fue un factor que se evaluara en la mayor parte de los estudios, pero en los que sí se hizo, no parece que la cantidad de proteína en la dieta influyera de manera relevante. La mayoría de los estudios informaron que **la adherencia a la dieta fue satisfactoria**. La calidad de vida no se evaluó formalmente en ningún estudio. Los autores destacaron que deberían realizarse estudios adicionales que permitieran evaluar con más exactitud los posibles efectos adversos y el impacto en la calidad de vida de la restricción de proteínas en la dieta.

Un meta-análisis evaluó específicamente el papel de la suplementación con CA en la progresión de la ERC. (69) Los datos de once ensayos controlados aleatorios y dos no controlados, que comprendían un total de 951 pacientes, se agruparon y analizaron. Diez de los ensayos eran con DMBP+CA y tres con DBP+CA. Se concluyó que una dieta restringida en proteínas suplementada con CA retrasa significativamente la progresión de la ERC, particularmente en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) >18 ml/min/1,73 m²: (Figura 5)

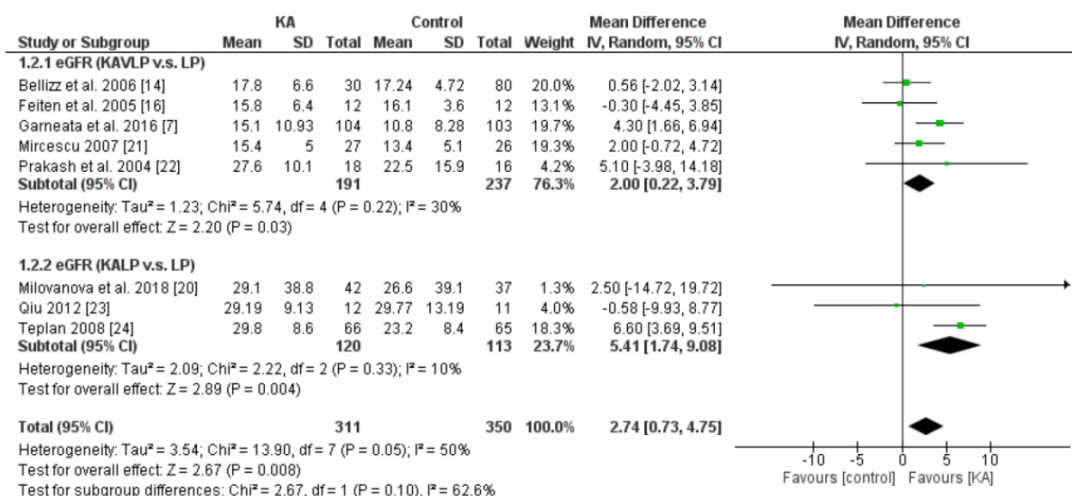


Figura 5. Diagrama de bosque de los efectos de CA sobre la TFGe en pacientes con ERC según tipo de dieta (KAVLP: DMBP+CA; KALP: DBP+CA; LP :DBP. Tomado de Li et al., 2019.

No obstante, **no se encontró ningún cambio significativo en la TFGe al comparar DMBP+CA y DBP+CA.** Ninguna de las dos dietas suplementadas provocó desnutrición. Pero la **suplementación con CA disminuyó significativamente los niveles de fósforo, aumentaron los niveles de calcio y disminuyeron los de hormona paratiroidea (PTH)** en pacientes con TFGe <18 ml/min/1,73 m².

Un metaanálisis reciente analizó la efectividad de las DBP + CA comparadas con DBP en diferentes parámetros clínicos y de laboratorio, incluyendo 1.459 pacientes con ERC, no dializados, procedentes de 17 ensayos clínicos(70)De interés fue el hallazgo de que la dieta restringida de proteínas suplementada **con CA ralentizó la disminución del filtrado glomerular y redujo proteinuria, incrementó la albúmina sérica, redujo los niveles de colesterol, reducción de fosfato sérico y PTH, aumentando el calcio sérico.** No se produjeron alteraciones ni en el estado nutricional ni en la anemia. Se realizó un análisis de subgrupos, para comparar la DMBP + CA con la DBP + CA, y los resultados mostraron que la DMBP + CA podría ofrecer beneficios en comparación a las DBP + CA en una mejoría del filtrado, disminución de la presión arterial, reducción de la PTH sérica, sin incrementar el calcio sérico, manteniendo el estado nutricional y la anemia. Como conclusión, los autores sugieren que, en la práctica clínica asistencial, una DMBP o DPB + CA, a largo plazo, debería considerarse en pacientes con ERC para retrasar la progresión de la ERC y reducir morbilidad y mortalidad cardiovasculares.(70)

Una revisión sistemática ha analizado el efecto de los suplementos de CA en pacientes con enfermedad renal diabética, no dializados. Se incluyeron 11 estudios, y los autores concluyeron, que, a pesar de que se necesitan mayores evidencias, las DMBP o DPB + CA, en esta población, se consideran eficientes y con un adecuado grado de seguridad. (71)

Por lo tanto, parece existir un consenso general en que debe reducirse la cantidad de proteína presente en la dieta en el enfermo con ERC, debido a los efectos ya mencionados antes. (31,72) Igualmente, cabe destacar que muchos de los estudios utilizaron también suplementos CA que aportarían beneficios adicionales y evitarían problemas nutricionales en los pacientes con ERC.

En la actualidad, hay un gran número de estudios en curso, listados en el anexo 2, que están investigando los posibles beneficios de los suplementos con CA en combinación a DMBP & DBP en pacientes con enfermedad renal. (pacientes en pre diálisis & diálisis, analizando masa muscular, adherencia, preservación función renal; nefropatía diabética, perfiles de pacientes, etc).

ASPECTOS ECONÓMICOS DERIVADOS DE LA UTILIZACIÓN DE CA EN ERC

Como se ha comentado, uno de los aspectos beneficiosos del tratamiento con DMBP+CA es que permite retrasar la necesidad de diálisis, con las ventajas que ello supone en calidad de vida del paciente y sus cuidadores, así como un ahorro de recursos por parte de los sistemas de salud. En este sentido, debe tenerse en cuenta tanto los costes directos de la diálisis como los indirectos, como el transporte sanitario y otros costes sociales (absentismo laboral, atención ambulatoria).

En sí misma, la ERC es una de las patologías crónicas de mayor prevalencia en nuestro entorno. Algunos estudios la cifran en un 15.1% en España. (9) Además, se asocia a un elevado coste social y económico. Por ejemplo, en España supone un 3% del gasto sanitario total. (73) Y en concreto, el coste medio por paciente en tratamiento sustitutivo renal, estadio 5D, es seis veces mayor que el tratamiento de pacientes con infección por el VIH y 24 veces mayor que el tratamiento de pacientes con EPOC y asma. En 2010 se estimó que, en España, el coste medio anual por paciente tratado con hemodiálisis era de 46.659,83 € y de 32.432,07 € en diálisis peritoneal. (74) Otro estudio de 2015 indicó que podría cifrarse en unos 37.000 € el ahorro por paciente que supondría el retraso durante 12 meses de la implantación de diálisis. (75)

Existe algún otro estudio en el que se ha realizado un análisis económico de la implantación de DMBP+CA en pacientes con ERC. Obviamente, el coste variará según la cobertura sanitaria vigente en cada país. Por ejemplo, en un estudio realizado en la Federación Rusa en 2014, se cifró el ahorro en unos 12.850 € por paciente durante un período de 5 años. (76) En un estudio de costes de las diferentes estrategias aplicables a pacientes con ERC en Eslovaquia en 2002 se cifró en unas 7.800 coronas eslovacas el coste anual medio de un paciente en tratamiento con CA, mientras que el coste de la hemodiálisis ascendía a 700.000-1.000.000 coronas por paciente y año. (77) En un estudio farmacoeconómico realizado en Taiwan, iniciar tratamiento con CA en pacientes en DBP con ERC se consideró coste-efectivo a partir de TFGe 15-29 mL/min/1.73m². (78) En un estudio posterior por parte de los mismos autores, también se consiguieron beneficios en el QALY (Quality-Adjusted Life-Years). (79)

Un estudio que analizó el coste de iniciar terapia de sustitución renal comparó los costes de la terapia de sustitución renal vs los de una DMBP + CA en una selección de pacientes, en Rumanía, modelados a 100 pacientes en ERC estadios 4-5 CKD. Los resultados mostraron un ahorro de 163.800€ en el grupo DMBP + CA. (4) De todos modos, no se han realizado otros estudios que profundicen en este aspecto en nuestro entorno.

ERNAMÍN®. Características.

Composición

Ernamín® es un Alimento De Uso Médico Especial (ADUME) diseñado por Laboratorios ERN que contiene aminoácidos esenciales, precursores de aminoácidos esenciales (ceto e hidroxianálogos) e histidina, especialmente indicado para personas con insuficiencia renal.

Actualmente existen tres sabores del producto: naranja, chocolate y limón. Cada sobre de Ernamín® consta de 25g. Se recomienda disolver 1 sobre en 250 ml de agua, administrándose tres veces al día, preferiblemente, en las tres comidas principales.

INGREDIENTES de Ernamín®

Código	Componentes	g/sobre	g/ día
5598	L-Triptófano	0,075	0,225
5424	L-Histidina	0,1225	0,3675
5596	L-Treonina	0,1525	0,4575
5474	L-Lisina monoacetato	0,205	0,615
5321	α-ceto-fenilalanina, sal cálcica	0,46	1,38
5323	α-hidroxi-metionina, sal cálcica	0,4825	1,4475
5328	α-ceto-isoleucina, sal cálcica	0,705	2,115
5320	α-ceto-leucina, sal cálcica	0,8825	2,6475
5322	α-ceto-valina, sal cálcica	0,915	2,745
5389	Fructosa	11	33
20116	Maltodextrina	7	21
5484	Manitol	1,248	3,744
5769	Esencia de naranja (RS 31208/B)	1	3
20248	Ácido cítrico anhidro	0,5	1,5
5839	Lecitina de soja	0,2	0,6
5991	Sacarina sódica	0,05	0,15
5730	Colorante E-110	0,002	0,006
-	Total	25	75
-	Total aminoácidos (g)	4	12

La composición de Ernamín® cumple con las recomendaciones de CA y AAE que deben contener los hidroxicetoanálogos en la ERC de las guías KDIGO 2020. (6)

A raíz de los resultados del estudio Adherence, (7) se está trabajando en una nueva formulación. En dicha formulación se han querido mejorar tres aspectos clave:

- Reducción de las tomas diarias: se ha concentrado el contenido de CA por sobre, reduciendo la posología de 3 a 2 sobres diarios. De esta manera, facilitando la

adherencia y reduciendo la ingesta hídrica diaria, que está restringida este tipo de pacientes.

- Sabor: se ha mejorado la organolepsia del producto enmascarando el mal sabor de los CA y añadiendo un sabor agradable a vainilla y plátano.
- Re-suspensión: se ha mejorado la re-suspensión del producto, evitando la formación de grumos de difícil deglución.
- Eliminación de ciertos componentes, simplificando la formulación.

Mecanismo de acción

Los cetoácidos o análogos hidroxiaácidos son estructuralmente idénticos a sus correspondientes aminoácidos esenciales, excepto que el grupo amino (NH_2) es reemplazado por un grupo ceto o por un grupo hidroxilo. Los cetoácidos y el análogo hidroxiaácido se transaminan a nivel intracelular utilizando energía proveniente de la dieta para convertirse en los aminoácidos respectivos, aunque una proporción de los análogos más bien se degrada en lugar de transaminarse. Debido a que los cetoácidos y los hidroxiaácidos carecen de grupo amino que contenga nitrógeno en el carbono alfa, estos compuestos proporcionan al paciente una carga de nitrógeno más baja, generando menos productos de desecho que se acumulen en la insuficiencia renal. (80)

ERNAMÍN®. ESTUDIOS CLÍNICOS en curso

En el pasado mayo del 2021 se inició en varios hospitales españoles un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado y controlado (estudio ADHERENCE) en pacientes con ERC (estadios 4 y 5), que analiza la adherencia a una dieta muy baja en proteínas suplementada durante 6 meses con ceto/hidroxianálogos (Ernamín®) en pacientes con ERC no en diálisis.

Como **objetivo primario** se analizará la **adherencia**, analizada mediante la escala de 8 ítems de Morisky, a la DMBP + Ernamín[®], así como la **ingesta proteica** calculada mediante la determinación de urea en orina de 24h (fórmula de Maroni) al inicio del estudio (mes 0) y en mes 1, 3, 4, 6 y 9.

Como **objetivos secundarios**, se analizan distintos parámetros como el Filtrado Glomerular, proteinuria, niveles de urea, creatinina, fósforo y bicarbonato séricos, para ver el control sobre el avance de la ER, igualmente al inicio del estudio (mes 0) y en mes 1, 3, 4, 6 y 9. También se medirán distintos parámetros para analizar la composición corporal.

El período de observación es de 3 meses, extensible a 9 meses. Los pacientes del grupo control a partir del mes 3 pasarán a DMBP suplementada con CAs (Ernamín[®]), completando otros 6 meses de seguimiento. (Figura adjunta)

ADHERENCIA A UNA DIETA MUY BAJA EN PROTEÍNAS SUPLEMENTADA CON CETO/HIDROXI-ANÁLOGOS (Ernamin®) EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA O EN DIÁLISIS

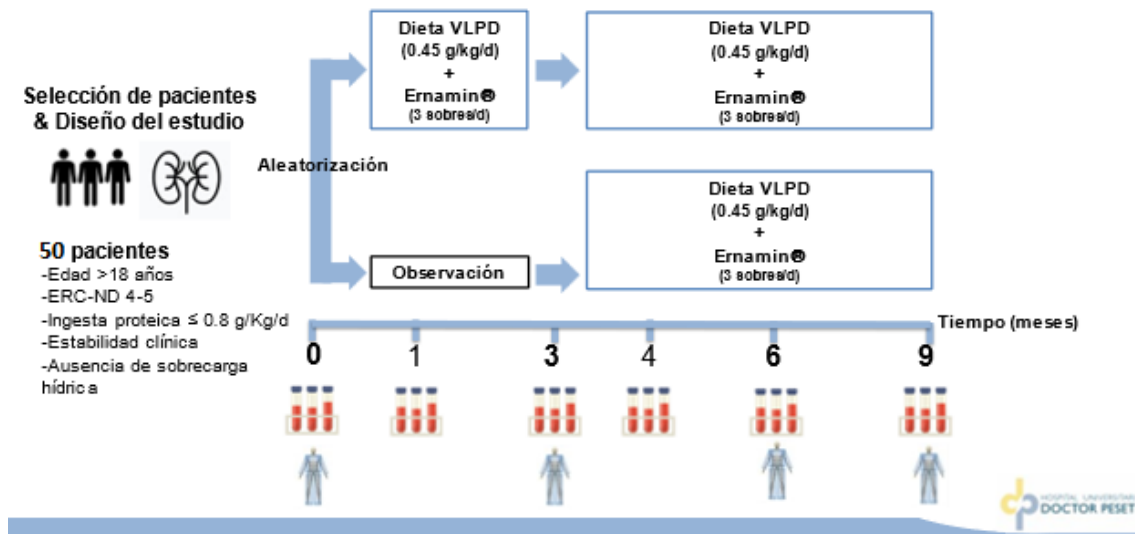
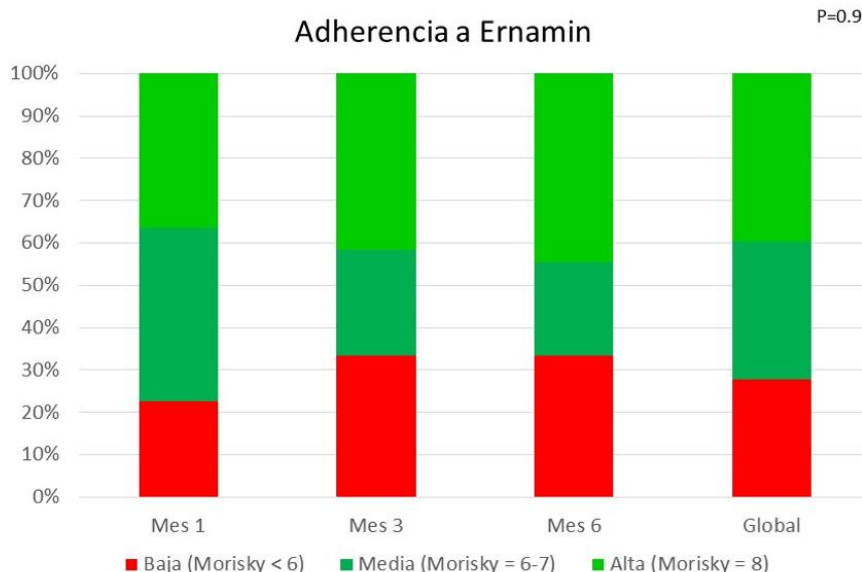


Figura: Diseño estudio Adherence

Un análisis interim, presentado el pasado diciembre 2022 en el *XVII Simposio de Nutrición en Enfermedad Renal Crónica: abordaje multidisciplinar*, muestra los datos preliminares de 24 pacientes (89% hombres; edad media de 66 ± 16 ; FGe 14 ± 3), 12 en cada grupo.

Tras una evolución de 3 meses, observamos en el grupo DMBP una buena aceptación a la dieta y al suplemento, con adherencia media o alta en el 77% de los pacientes desde el primer mes y que se mantuvo sin cambios a lo largo de la evolución (Figura). El uso de DMBP se asoció a menores niveles de urea (80 ± 22 mg/dl vs 112 ± 48 ; $p=0.05$); con estabilidad de los niveles de albúmina y escala de malnutrición-inflamación MIS. El FGe permaneció sin cambios en ambos grupos.



Las conclusiones preliminares de este estudio señalan que la adherencia a la DMBP suplementada con Ernamin® fue buena en la mayoría de los pacientes ERCA, con potenciales beneficios en la progresión renal y el estado nutricional de esta población.

CONSIDERACIONES FINALES

En la tabla adjunta, destacamos los efectos beneficiosos de las dietas restringidas en proteínas suplementadas con hidroxí/cetoanálogos (81)

Tabla 1. Efectos beneficiosos

Enlentecer el tiempo hasta la diálisis
Puede retrasar la progresión de la caída de la Tasa de Filtración Glomerular
Disminuye las toxinas urémicas
Mejor control de la presión arterial y enfermedad CV
Reduce la proteinuria
Mejora la sensibilidad a la insulina
Mejora el perfil lipídico, el estado oxidativo e inflamatorio
Mejora el metabolismo calcio-fósforo
Corrección de la acidosis metabólica
Previene la desnutrición
Mejoría del síndrome urémico

Para que la aplicación de dietas restrictivas en proteínas con suplementos de CA pueda ser factible, se requiere un buen asesoramiento nutricional con el fin de asegurar que los participantes comprenden cómo mantener una dieta restrictiva en proteínas pero que tenga una ingesta adecuada de calorías (30 a 35 kcal/kg de peso corporal ideal/día). Normalmente, el cumplimiento de una dieta reducida en proteínas debe evaluarse mediante registros dietéticos y mediante la medición del nitrógeno ureico urinario. (82) La falta de cumplimiento terapéutico

puede ser un importante factor que dificulte alcanzar los beneficios clínicos esperados, (83) por lo que quizá, aparte de realizar un seguimiento adecuado, deban ofrecerse diferentes opciones dietéticas al paciente y, de este modo, que se implique en el tratamiento dietético a seguir. (84) Además, debe tenerse en cuenta que en determinados entornos puede ser más o menos difícil aplicar dietas bajas en proteínas. Por ejemplo, algunos autores han manifestado que la población en India tiene, en general, una dieta más baja en proteínas y es más proclive al vegetarianismo, mientras que la población en EUA puede ser más reacia a adoptar este tipo de medidas dietéticas. (85)

Otro factor que puede dificultar la aplicación de dietas con contenido muy bajo en proteínas es la percepción que posee el terapeuta de causar un déficit en el aporte de proteínas al paciente, tal y como reconocen los autores que han liderado algunos de los estudios más importantes en esta área. Walsler textualmente comentó en 1998: *“En la actualidad, rara vez se emplea una dieta muy baja en proteínas (0,3 g/kg de peso corporal ideal) complementada con aminoácidos esenciales y cetoonálogos en la insuficiencia renal crónica por temor a inducir una deficiencia de proteínas, especialmente en pacientes que también padecen síndrome nefrótico”*. (86)

Ya se ha comentado que la DMBP+CA ha demostrado ser eficaz para mejorar los trastornos cardiovasculares y metabólicos de la ERC avanzada y retrasar el inicio de la diálisis sin efectos perjudiciales sobre el estado nutricional, con un gran impacto en la calidad de vida del paciente y los gastos en salud. De este modo, la dieta DMBP+CA podría ser uno de los pilares del tratamiento integral de la ERC. Ahora bien, se requiere una cuidadosa selección de los pacientes y un buen asesoramiento y seguimiento dietético para asegurar tanto el buen cumplimiento como el correcto estado nutricional del paciente, y asegurar la adecuada formación del personal sanitario que en los diferentes entornos se encarga de la implementación de medidas dietéticas en el enfermo renal.

Las últimas evidencias sobre el uso de DMBP+CA en ERC indican que se puede ofrecer esta opción de tratamiento, en asociación con tratamiento farmacológico, a pacientes motivados con ERC en estadio 3 a 5 que no tengan comorbilidades graves. Probablemente, estos pacientes representan casi el 80% de la población afectada. Se calcula que alrededor del 50% de esos pacientes pueden adherirse satisfactoriamente a esta medida. (81)

Por último, destacaríamos el elevado número de ensayos en curso (estudios clínicos randomizados, observacionales) que se están realizando para aportar mayores evidencias clínicas sobre el rol de las CA + DMBP& DBP, en pacientes con ERC, ERD, diálisis (anexo 2).

Anexo 1. ESTUDIOS CLÍNICOS SOBRE LA UTILIZACIÓN



DE DIETAS RESTRICTIVAS EN PROTEÍNAS EN LA ERC.

Autor (Año)	Pacientes	Duración	Intervención dietoterápica	Criterios demacronutrientes	Dosis de alfa-ceto análogos	Resultados
Kopple et al., (1997) (87)	1785	2,2 años	Grupo 1: Dieta normal	1.3 g proteína/kg/día	0.28 g/kg/día	Menor progresión a ERC terminal con mejor control metabólico y endocrino en el grupo DMBP+CA
			Grupo 2: DBP	0,6 g proteína/kg/día		
			Grupo 3: DMBP	0,3 g proteína/kg/día		
			Grupo 4: DMBP+CA	0,3 g proteína/kg/día		
Chauveau et al., (1999) (23)	25 con ERC avanzada	1 año	DMBP+CA	0.3 g proteína/kg/día	0.17 g/kg/día	Menor progresión a ERC terminal con mejor control metabólico y endocrino
Aparicio et al., (2000) (88)	239 con ERC avanzada	30 meses	DMBP+CA	0.3 g proteína/kg/día	0.17 g/kg/día	Reducción de la mortalidad. Menor progresión a ERC terminal con mejor control metabólico y endocrino
Bernhard et al., (2001) (89)	12	3 meses	Grupo 1: DBP	0,6 g proteína/kg/día	0.35 g/kg/día	Ralentización de la progresión de la ERC en el grupo DBP+CA
			Grupo 2: DBP+CA	0,6 g proteína/kg/día		
Teplan V et al (2001) (90)	38	1 año	DBP+CA (Ketosteril)	0.6 g proteína/kg/día	0.17 g/kg/día	Mejora del perfil metabólico y disminución del riesgo de progresión a ERC terminal
Piccoli et al (2004) (91)	9 pacientes con DM1 y ERC	8 meses	DBP (vegetariana)+CA	0.6 g proteínas/kg/día	630-1260 mg/10 kg	Mejora el control de glucosa, estabilizándose el estado nutricional y niveles de albúmina. Disminución de la proteinuria en 5 casos, en 3 de ellos fuera del rango nefrótico.
Teplan V (2004) (92)	24	1 año	DBP+CA	0.6 g proteína/kg/día 33 kcal/kg	0.17 g/kg/día	Estabilización del peso, niveles de albúmina sérica y otros índices nutricionales. Ralentización de la progresión de ERC
Krishnan et al (2004) (93)	Grupo 1: 18 pacientes, 11 con DM2.	16 meses	Grupo 1: Dieta conservadora	Dieta conservadora: 0.3 g proteínas/kg/día	3780-7560 mg/día	Grupo 2: Ralentización de la progresión ERC.

Autor (Año)	Pacientes	Duración	Intervención dietoterápica	Criterios demacronutrientes	Dosis de alfa-ceto análogos	Resultados
	Grupo 2: 26 pacientes, 17 con DM2.		Grupo 2: Dieta conservadora + CA			Control de síntomas urémicos y toxicidad. Mejoría del estado clínico, niveles de albúmina sérica y sobrecarga de fluidos.
Feiten et al., (2005) (61)	24 con ERC avanzada Prediálisis (Estadio 4 and 5) (Cl _{Cr} <25 ml/min)	4 meses	DBP	0.6 g proteína/kg/día		Menor progresión a ERC terminal con mejor control metabólico y endocrino
			DMBP + CA	0.3 g proteína/kg/día	0.17 g/kg/día	
Bellizzi et al (2007) (44)	110 con ERC estadio 4 y 5	6 meses	Grupo 1: DMBP+CA	Grupo 1: 0.35 g proteína/kg/día	0.17 g/kg/día	En el grupo suplementado con alfa-cetoanálogos se observó un efectoantihipertensivo independiente de la ingesta de proteína real. La ERC avanza moderadamente.
			Grupo 2. DBP	Grupo 2: 0.6 g proteína/kg/día		
			Grupo 3: Dieta libre			
Wardak et al., (2007) (94)	60	6 meses	DBP+CA	0,6 g proteína/kg/día	0.17 g/kg/día	Ralentización de la progresión de la ERC
Brunori et al (2007) (35)	112 (Estadio 5: GFR 5–7 mL/min)	1 año	Intervención: LPD (0.3 g/kg/día, 35 kcal/día + CA, vitaminas, minerale). Control: Diálisis	0,3 g proteína/Kg/día		Una DMBP fue efectiva y segura al posponer el tratamiento de diálisis en pacientes ancianos sin diabetes.
Chauveau et al (2009) (95)	60	1 año	DBP DBP+CA	0.6 g proteína/kg/día	0.17 g/kg/día	El grupo DBP + CA presentó una menor progresión a ERC terminal con mejor control metabólico y endocrino.
Jiang et al (2009) (5)	34, pacientes incidentes	12 meses	DBP+CA	0.6–0.8 g/kg IBW/day	0.12 g/kg IBW/day, Ketosteril	Una dieta que contenga 0,6-0,8 g de proteína/kg IBW/día combinada con cetoácidos se asocia con una mejor preservación

Autor (Año)	Pacientes	Duración	Intervención dietoterápica	Criterios demacronutrientes	Dosis de alfa-ceto análogos	Resultados
	en diálisis peritoneal			DBP	0.6–0.8 g/kg IBW/day	de la FRR en pacientes con EP relativamente nueva sin malnutrición significativa o inflamación.
Piccoli et al (2013) (96)	2500, estadios 4-5 y 3 de evolución rápida	4 años	DBP+CA	0.6 g proteína/kg/día	0.17 g/kg/día	Disminución de la mortalidad y el riesgo de progresión a ERC terminal
Milovanov et al (2013) (97)	46	4 años	Grupo 1: DBP+CA Grupo 2: DBP con alto contenido proteína vegetal. Grupo 3: Dieta libre	Grupo 1: 0.6 g proteína/kg/día Grupo 2: 0.6 g proteínas/kg/día	0.35 g/kg/día	El tratamiento con DBP + CA mejoró el estado nutricional de los pacientes con ERC, y puede ser capaz de reducir la velocidad de la TFG.
Aparicio et al, (2013) (81)	235, con ERC avanzada		Grupo 1: DMBP+CA Grupo 2: DBP	0.3-0.5 g proteína/kg/día 0.6-0.8 g proteína/kg/día	0.17 g/kg/día	Nutricionalmente seguro en las dietas con restricción de proteínas, no se asocia con deterioro de la composición corporal, contribuye a conservar la función renal, disminuye la hipertensión y proteinuria, y evita el inicio de diálisis
Khan et al., (2014) (98)	160, con ERC estadios 3 y 4	12 meses	Grupo 1: DBP + placebo Grupo 2: DMBP+CA	0,6 g proteína/kg/día 0,3 g proteína/kg/día	600 mg TID	DMBP+CA produce una mejoría más marcada en las características clínicas y parámetros bioquímicos. Mejoría en los perfiles de lípidos, reducción de la glucemia, urea en sangre, creatinina sérica, y de proteínas en orina de 24 hrs
Bellizzi et al., (2015) (99)	9.610, con ERC	3 meses	Grupo 1: DMBP+CA Grupo 2: Cuidados nefrológicos	0,6 g proteína/kg/día	0.17 g/kg/día	Disminución de la mortalidad en el grupo DMBP+CA y ralentización de la progresión de la ERC

Autor (Año)	Pacientes	Duración	Intervención dietoterápica	Criterios demacronutrientes	Dosis de alfa-ceto análogos	Resultados
	avanzada (prediálisis)		Grupo 3: DMBP alta en energía	0,3 g proteína/kg/día		
David et al (2016) (53)	67	3 años	Grupo control: DBP, no CA	0.6–0.8 g/kg/ day		DMBP + CA/AEs parece mejorar el resultado primario de la FAV nativa, disminuyendo la rigidez vascular inicial, posiblemente preservando la calidad de la pared vascular en pacientes con ERC.
			Grupo de estudio: DBP+CA	0.4-0.6 g/kg/day	Ketosteril, 1 tablet/5 kg/day	
Garneata et al., (2016) (46)	207	15 meses	DBP	0,6 g proteína/kg/día		En el grupo de DMBP+CA se observa una ralentización de la progresión de la ERC.
			DMBP+CA	0,3 g proteína/kg/día	0.17 g/kg/día	
Wu et al (2017) (48)	1.483	3 meses	DBP + CA	0,6 g proteína/kg/día	6 comprimidos KETOSTERIL (0.35 g/kg/día)	La administración de CA reduce el riesgo de iniciar diálisis a largo plazo o de desarrollar ERC grave. Suplementar con CA ralentiza la progresión de la ERC.
Alam et al., 2019 (100)	62	3 meses	Control: CA	-	Ketolog, 3x600mg/day	La suplementación con aceite de N. sativa junto con CAes más eficaz y segura para retrasar la progresión de la enfermedad en pacientes con ND.
			Grupo experimental: CA + aceite N. sativa	-		
Zhu et al., 2019 (101)	120	3 meses	Irbesartan	DBP	Crodi, 3x4 tablets 0.63 g/day	El tratamiento con irbesartán combinado con CA no sólo puede reducir los niveles séricos de TNF- α y aumentar los niveles de IV-C y 25-(OH)D3, sino también reducir la microinflamación renal y la lesión de la membrana basal glomerular, retrasar el daño renal y la progresión de la DN.
			Irbesartan + CA	DBP	None	
Wang et al., 2020 (102)	330	Hasta 108	ERD + CA	DBP (0,6g/kg/day)	Ketosteril max. 6 tab/day	

Autor (Año)	Pacientes	Duración	Intervención dietoterápica	Criterios demacronutrientes	Dosis de alfa-ceto análogos	Resultados
			ERD, no CA		None	La suplementación con KA podría aumentar el riesgo de diálisis a largo plazo en pacientes con ERC avanzada que reciben una DBP, pero no aumentó la mortalidad.
			ERC, no CA	DBP (0,6g/kg/day)	None	
			ERC + CA		Max. 6 tab/day	
Chen et al., 2021 (103)	15.782	60 meses	ERD + CA	-		El uso de suplementos de CA pareció ser beneficioso para los pacientes con DKD-5-ND; se justifica un análisis más profundo del uso de CA para estos pacientes.
			ERD, no CA	-	None	
Mihalache et al., 2021 (104)	92	12 meses	DBP + CA	DBP (0,6g/kg/día)	Ketosteril (1Tab/10kg/day)	La intervención multifactorial personalizada permitió una reducción estable de la PAM hasta los niveles recomendados por KDIGO
			DBP	DBP (0,6g/kg/día)	None	(≤97 mmHg), relacionada con la disminución de la ingesta de sal y proteínas.
Rocchetti et al., 2021 (105)	43, ERC en estadio 3b a 4	27 meses DL, 3 meses; DM, DMBP+CA, DM+CA, 6 meses	Grupo A: DMBP+CA/DM/DM+CA	DM:0,8g/kg/día DMBP+CA: 0,3g/kg/día DM+CA: 0,8g/kg/día	1 cpr/5 kg/día	La reducción de la azotemia producida por el DMBP+CA fue más eficaz que la DM+CA en la modulación de la microbiota intestinal.
			Grupo B: DM/DMBP+CA/DM+CA			
Bellizi et al., 2022 (71)	223	36 meses	DBP (control activo)	-	-	En pacientes con ERC bajo atención nefrológica estable, el cumplimiento de la restricción proteica es bajo. La prescripción de DMBP es segura, pero no aporta ventajas adicionales para el riñón ni para la supervivencia del paciente.
			DMBP	-	-	

Autor (Año)	Pacientes	Duración	Intervención dietoterápica	Criterios demacronutrientes	Dosis de alfa-ceto análogos	Resultados
Chang, et al., 2023 (106)	22	6 meses	Grupo control: DBP	0.6–0.8 g/day	-	La DBP suplementada con CAs preserva significativamente la función renal y proporciona beneficios adicionales sobre la función endotelial y las toxinas urémicas ligadas a proteínas en pacientes con ERC.
			Grupo de estudio: DBP+CA	0.6–0.8 g/day	Ketosteril 6 tab/día	
Aghwana, et al., 2023 (55)	60, ERC estadios-5, no diálisis	4 meses	Grupo control: DBP	0.6 g/kg/day		El uso de una DBP + CA mejoró los índices antropométricos y nutricionales en pacientes con ERC en estadio 3-5.
			Grupo de estudio: DBP+CA	0.6 g/kg/day		

DBP: Dieta baja en proteínas; DMBP: Dieta muy baja en proteínas; DBP+CA: Dieta baja en proteínas suplementada con alfa-cetoanálogos de aminoácidos; DMBP+CA: Dieta muy baja en proteínas suplementada con alfa-cetoanálogos de aminoácidos; TID: Tres veces al día; Cl_C: Aclaramiento de creatinina; ERC: Enfermedad renal crónica. ND: nefropatía diabética; IV-C: colageno tipo 4; 25-(OH)D3: 25-hydroxyvitamin D3; PAM: presión arterial media; FAV: Fístula arteriovenosa

Anexo 2. CETO/HIDROXI ANÁLOGOS: INVESTIGACIONES EN CURSO.

Identificador ClinicalTrials.gov	Título	N	Tipo de estudio	Grupo
NCT02649205	Characterisation of Patient Profile and Contemporary Treatment of Pre-dialytic Chronic Kidney Disease (CKD) in Patients Receiving a Restricted Protein Diet Supplemented With Ketosteril® - a Drug Utilisation Study (DUS)	164	Observacional	ERC (prediálisis)
NCT02568020	Mechanisms of Low Protein Diet Supplemented With α -ketoacids on Autophagy and Improving Muscle Wasting in Chronic Kidney Disease: the Role of Autophagy in Muscle Wasting	60	Intervencional, aleatorizado, asignación paralela, doble ciego	- DBP - DBP + CA
NCT02345759	Psychological Aspects Related to Compliance of Patients on Restricted-protein Regimens in Chronic Kidney Disease	120	Observacional, Caso-Control, prospectivo	- Dieta vegetariana DMBP + CA
NCT05030168	The Effects of Low Protein Diet Supplemented With Ketoanalogues on Preservation of Residual Kidney Function Among Patients Undergoing Incremental Dialysis	50	Intervencional, aleatorizado, asignación paralela, abierto	- Placebo: hemodiálisis + dieta proteica regular - Hemodiálisis incremental: DBP + CA los días sin diálisis y dieta proteica regular los días de diálisis.
NCT00363987	A Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group, Diabetic Diet-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Compound α -Keto Acid Tablet in Combination With LPD in Delaying the Progress of Type 2 Diabetic Nephropathy	179	Intervencional, aleatorizado, asignación paralela, abierto	- Ketosteril - Dieta diabética
NCT02746133	Characterisation of Patient Profile and Contemporary Treatment of Pre-dialytic Chronic Kidney Disease (CKD) in Patients Receiving a Restricted Protein Diet Supplemented With Ketosteril® - a Drug Utilisation Study (DUS)	85	Observacional, prospectivo	ERC (prediálisis)
NCT03415074	Ketoanalogue-supplemented Low Protein Diet and Deferring Dialysis in Patients With Severe Proteinuria and Advanced Diabetic Kidney Disease	120	Intervencional, aleatorizado, asignación paralela, abierto	- DBP + CA - Control: Dieta de restricción proteica leve
NCT02831062	Nutritional Therapy to Prevent Progression of Acute Kidney Injury to Chronic Kidney Disease	50	Intervencional, aleatorizado, asignación paralela, abierto	-Control: Dieta regular -DBP + CA
NCT03077048	Short-term Metabolic Effects of Ketosteril® Supplemented Low Protein Diet in Pre-dialysis CKD Patients - A Randomized, Controlled, Open-labelled Clinical Trial	23	Intervencional, aleatorizado, asignación paralela, abierto	-Control DBP - DBP + CA

NCT03959228	Impact of Low Protein Diet Supplemented With Ketoanalogues on Uremic Toxins Production and Glucose Metabolism in Chronic Kidney Disease	50	Fase 3, en reclutamiento	-Control: Dieta regular -DBP + CA
NCT05716880	FORMA - a Multicenter Randomized-controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Ketoanalogues of Essential Amino Acids in Prophylaxis of Protein-energy Wasting in Nephrotic Syndrome	150	Intervencional, aleatorizado, asignación paralela, abierto	-CA + dieta media de proteínas 12 meses - Control: dieta media de proteínas 12 meses
NCT01300273	Phase 4 Study of Mechanisms of Low Protein Diet Supplemented With Ketoanalogs on Reducing Proteinuria and Maintaining Nutritional Status in Type 2 Diabetic Nephropathy	60	Intervencional, aleatorizado, asignación paralela, abierto	-CA
NCT02031224	Effect of Very Low Protein Diet Supplemented With Ketoanalogues of the Essential Amino Acids on the Progression of Chronic Kidney Disease	250	Intervencional, aleatorizado, asignación paralela, abierto	-Dieta vegetariana DMBP + CA - Control: DBP

Referencias bibliográficas

1. Kidney International. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Official Journal of the International Society of Nephrology*. 2022;102(5S):S1–127.
2. Molina P, Gavela E, Vizcaíno B, Huarte E, Carrero JJ. Optimizing Diet to Slow CKD Progression. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jun 25;8.
3. Yen CL, Fan PC, Lee CC, Kuo G, Tu KH, Chen JJ, et al. Advanced Chronic Kidney Disease with Low and Very Low GFR: Can a Low-Protein Diet Supplemented with Ketoanalogues Delay Dialysis? *Nutrients*. 2020 Oct 31;12(11):3358.
4. Garneata L, Mircescu G. Effect of Low-Protein Diet Supplemented With Keto Acids on Progression of Chronic Kidney Disease. *Journal of Renal Nutrition*. 2013 May;23(3):210–3.
5. Jiang N, Qian J, Sun W, Lin A, Cao L, Wang Q, et al. Better preservation of residual renal function in peritoneal dialysis patients treated with a low-protein diet supplemented with keto acids: a prospective, randomized trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009 Aug 1;24(8):2551–8.
6. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *American Journal of Kidney Diseases*. 2020 Sep;76(3):S1–107.
7. Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo (SENPE). XVII SIMPOSIUM DE NUTRICIÓN EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA: ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR [Internet]. 2022 [cited 2023 Sep 4]. Available from: <https://senpe.com/documentacion/xvii-simposium-de-nutricion-en-enfermedad-renal-cronica-abordaje-multidisciplinar/>
8. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F, EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrología*. 2010;30(1):78–86.
9. Gorostidi M, Sánchez-Martínez M, Ruilope LM, Graciani A, de la Cruz JJ, Santamaría R, et al. Prevalencia de enfermedad renal crónica en España: impacto de la acumulación de factores de riesgo cardiovascular. *Nefrología*. 2018 Nov;38(6):606–15.
10. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: Systematic review. *BMC Public Health*. 2008 Dec 11;8(1):117.
11. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011). 2017 Jul;7(1):1–59.
12. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Detección y el Manejo de la Enfermedad Renal Crónica. Guías de Práctica Clínica en el SNS. 2016 [cited 2023 Jun 22]. Guía de Práctica Clínica sobre la Detección y el Manejo de la Enfermedad Renal Crónica. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Available from: <https://portal.guiasalud.es/gpc/enfermedad-renal-cronica/>

13. Kelly JT, Su G, Zhang L, Qin X, Marshall S, González-Ortiz A, et al. Modifiable Lifestyle Factors for Primary Prevention of CKD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2021 Jan;32(1):239–53.
14. Mah JY, Choy SW, Roberts MA, Desai AM, Corken M, Gwini SM, et al. Oral protein-based supplements versus placebo or no treatment for people with chronic kidney disease requiring dialysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020 May 11;
15. Hahn D, Hodson EM, Fouque D. Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020 Oct 29;2020(11).
16. Ko G, Kalantar-Zadeh K, Goldstein-Fuchs J, Rhee C. Dietary Approaches in the Management of Diabetic Patients with Kidney Disease. *Nutrients*. 2017 Jul 31;9(8):824.
17. Renal replacement therapy and conservative management NICE guideline. [Internet]. 2018 [cited 2023 Jun 22]. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng107
18. Chronic kidney disease: assessment and management [Internet]. 2021 [cited 2023 Jun 22]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng203>
19. Fiaccadori E, Sabatino A, Barazzoni R, Carrero JJ, Cupisti A, De Waele E, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in hospitalized patients with acute or chronic kidney disease. *Clinical Nutrition*. 2021 Apr;40(4):1644–68.
20. Helal I, Fick-Brosnahan GM, Reed-Gitomer B, Schrier RW. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Nephrol*. 2012 May 21;8(5):293–300.
21. Walser M, Coulter AW, Dighe S, Crantz FR. The Effect of Keto-analogues of Essential Amino Acids in Severe Chronic Uremia. *Journal of Clinical Investigation*. 1973 Mar 1;52(3):678–90.
22. Carrero JJ, Thomas F, Nagy K, Arogundade F, Avesani CM, Chan M, et al. Global Prevalence of Protein-Energy Wasting in Kidney Disease: A Meta-analysis of Contemporary Observational Studies From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Journal of Renal Nutrition*. 2018 Nov;28(6):380–92.
23. Chauveau P, Barthe N, Rigalleau V, Ozenne S, Castaing F, Delclaux C, et al. Outcome of nutritional status and body composition of uremic patients on a very low protein diet. *American Journal of Kidney Diseases*. 1999 Sep;34(3):500–7.
24. Chauveau P, Vendrely B, Haggan W El, Barthe N, Rigalleau V, Combe C, et al. Body composition of patients on a very low-protein diet: a two-year survey with DEXA. *Journal of Renal Nutrition*. 2003 Oct;13(4):282–7.
25. Cahill W, Rudolph C. The replaceability of dl-methionine in the diet of the rat with its a-keto analogue. *J Biol Chem*. 1942;145:201–5.
26. Wood JL, Cooley SL. Substitution of a-Keto Acids for Five Amino Acids Essential for Growth of the Rat. *Exp Biol Med*. 1954 Mar 1;85(3):409–11.
27. Giordano C. Use of exogenous and endogenous urea for protein synthesis in normal and uremic subjects. *J Lab Clin Med*. 1963 Aug;62:231–46.

28. Richards P, Metcalfe-Gibson A, Ward EE, Wrong O, Houghton BJ. Utilisation of ammonia nitrogen for protein synthesis in man, and the effect of protein restriction and uraemia. *The Lancet*. 1967 Oct;290(7521):845–9.
29. Batshaw M, Brusilow S, Walser M. Treatment of Carbamyl Phosphate Synthetase Deficiency with Keto Analogues of Essential Amino Acids. *New England Journal of Medicine*. 1975 May 22;292(21):1085–90.
30. Batshaw ML, Brusilow S, Walser M. Long-term management of a case of carbamyl phosphate synthetase deficiency using ketanalogues and hydroxyanalogues of essential amino acids. *Pediatrics*. 1976 Aug;58(2):227–35.
31. Koppe L, Cassani de Oliveira M, Fouque D. Ketoacid Analogues Supplementation in Chronic Kidney Disease and Future Perspectives. *Nutrients*. 2019 Sep 3;11(9):2071.
32. Walser M. Ketoacids in the treatment of uremia. *Clin Nephrol*. 1975;3(5):180–6.
33. Kampf D, Fischer HC, Kessel M. Efficacy of an unselected protein diet (25 g) with minor oral supply of essential amino acids and keto analogues compared with a selective protein diet (40 g) in chronic renal failure. *Am J Clin Nutr*. 1980 Jul;33(7):1673–7.
34. Barsotti G, Guiducci A, Ciardella F, Giovannetti S. Effects on Renal Function of a Low-Nitrogen Diet Supplemented with Essential Amino Acids and Ketoanalogues and of Hemodialysis and Free Protein Supply in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephron*. 1981;27(3):113–7.
35. Brunori G, Viola BF, Parrinello G, De Biase V, Como G, Franco V, et al. Efficacy and Safety of a Very-Low-Protein Diet When Postponing Dialysis in the Elderly: A Prospective Randomized Multicenter Controlled Study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2007 May;49(5):569–80.
36. Barsotti G, Morelli E, Guiducci A, Giannoni A, Ciardella F, Niosi F, et al. Three years experience with a very low nitrogen diet supplemented with essential amino acids and keto-analogues in the treatment of chronic uraemia. *Proc Eur Dial Transplant Assoc*. 1983;19:773–8.
37. Bergström J. Discovery and rediscovery of low protein diet. *Clin Nephrol*. 1984 Jan;21(1):29–35.
38. Mitch WE, Walser M, Steinman TI, Hill S, Zeger S, Tungsanga K. The Effect of a Keto Acid–Amino Acid Supplement to a Restricted Diet on the Progression of Chronic Renal Failure. *New England Journal of Medicine*. 1984 Sep 6;311(10):623–9.
39. Barsotti G, Ciardella F, Morelli E, Fioretti P, Melis G, Paoletti A, et al. Restoration of Blood Levels of Testosterone in Male Uremics Following a Low Protein Diet Supplemented with Essential Amino Acids and Ketoanalogues¹. In p. 63–9.
40. Barsotti G, Cupisti A, Morelli E, Meola M, Cozza V, Barsotti M, et al. Secondary Hyperparathyroidism in Severe Chronic Renal Failure Is Corrected by Very-Low Dietary Phosphate Intake and Calcium Carbonate Supplementation. *Nephron*. 1998;79(2):137–41.

41. Lindenau K, Kokot F, Fröhling PT. Suppression of Parathyroid Hormone by Therapy with a Mixture of Keto Analogues/Amino Acids in Hemodialysis Patients. *Nephron*. 1986;43(2):84–6.
42. Schaefer K, von Herrath D, Asmus G, Umlauf E. The beneficial effect of ketoacids on serum phosphate and parathyroid hormone in patients with chronic uremia. *Clin Nephrol*. 1988 Aug;30(2):93–6.
43. Aparicio M, Bouchet JL, Gin H, Potaux L, Morel D, de Precigout V, et al. Effect of a Low-Protein Diet on Urinary Albumin Excretion in Uremic Patients. *Nephron*. 1988;50(4):288–91.
44. 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 Feb;71(3):245–51.
45. Bergesio F, Monzani G, Guasparini A, Ciuti R, Gallucci M, Cristofano C, et al. Cardiovascular risk factors in severe chronic renal failure: the role of dietary treatment. *Clin Nephrol*. 2005 Aug 1;64(08):103–12.
46. 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 Jul;27(7):2164–76.
47. Zemchenkov A, Konakova IN. Efficacy of the Essential Amino Acids and Keto-Analogues on the CKD progression rate in real practice in Russia - city nephrology registry data for outpatient clinic. *BMC Nephrol*. 2016 Dec 7;17(1):62.
48. Wu CH, Yang YW, Hung SC, Kuo KL, Wu KD, Wu VC, et al. Ketoanalogues supplementation decreases dialysis and mortality risk in patients with anemic advanced chronic kidney disease. *PLoS One*. 2017 May 5;12(5):e0176847.
49. Yen CL, Tu KH, Lin MS, Chang SW, Fan PC, Hsiao CC, et al. Does a Supplemental Low-Protein Diet Decrease Mortality and Adverse Events After Commencing Dialysis? A Nationwide Cohort Study. *Nutrients*. 2018 Aug 8;10(8):1035.
50. Chen HY, Sun CY, Lee CC, Wu IW, Chen YC, Lin YH, et al. Ketoanalogue supplements reduce mortality in patients with pre-dialysis advanced diabetic kidney disease: A nationwide population-based study. *Clinical Nutrition*. 2021 Jun;40(6):4149–60.
51. Wang YC, Juan SH, Chou CL, Hsieh TC, Wu JL, Fang TC. Long-Term Effects of Ketoanalogues on Mortality and Renal Outcomes in Advanced Chronic Kidney Disease Patients Receiving a Low-Protein Diet. *Nutrients*. 2020 Sep 4;12(9):2708.
52. Yen CL, Fan PC, Chen JJ, Kuo G, Hsiao CC, Chen CY, et al. Ketoanalogues Supplemental Low Protein Diet Safely Decreases Short-Term Risk of Dialysis among CKD Stage 4 Patients. *Nutrients*. 2022 Sep 28;14(19):4020.
53. David C, Peride I, Niculae A, Constantin AM, Checherita IA. Very low protein diets supplemented with keto-analogues in ESRD predialysis patients and its effect on vascular stiffness and AVF Maturation. *BMC Nephrol*. 2016 Dec 20;17(1):131.

54. Chang G, Shih HM, Pan CF, Wu CJ, Lin CJ. Effect of Low Protein Diet Supplemented with Ketoanalogues on Endothelial Function and Protein-Bound Uremic Toxins in Patients with Chronic Kidney Disease. *Biomedicines*. 2023 Apr 28;11(5):1312.
55. Aghwana R, Aiwuyo HO, Ovwasa H, Okoye O, Kweki AG, Unuigbo E. Optimizing Nutrition in Renal Patients: Effects of a Low-Protein Diet Supplemented With Ketoacids. *Cureus*. 2023 Apr 27;
56. Zhang Y, Gu L, Wang L, Rong S, Yuan W. Low protein diet supplemented with ketoacids on muscle wasting in chronic kidney disease: A clinical trial. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Aug 30;9.
57. Chen J. Nutrition, Phosphorus, and Keto-Analogues in Hemodialysis Patients: A Chinese Perspective. *Journal of Renal Nutrition*. 2013 May;23(3):214–7.
58. Li H, Long Q, Shao C, Fan H, Yuan L, Huang B, et al. Effect of Short-Term Low-Protein Diet Supplemented with Keto Acids on Hyperphosphatemia in Maintenance Hemodialysis Patients. *Blood Purif*. 2011;31(1–3):33–40.
59. Carrero JJ, González-Ortiz A, Avesani CM, Bakker SJL, Bellizzi V, Chauveau P, et al. Plant-based diets to manage the risks and complications of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Sep 11;16(9):525–42.
60. 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.
61. Feiten SF, Draibe SA, Watanabe R, Duenhas MR, Baxmann AC, Nerbass FB, et al. Short-term effects of a very-low-protein diet supplemented with ketoacids in nondialyzed chronic kidney disease patients. *Eur J Clin Nutr*. 2005 Jan 1;59(1):129–36.
62. Rocchetti MT, Di Iorio BR, Vacca M, Cosola C, Marzocco S, di Bari I, et al. Ketoanalogues' Effects on Intestinal Microbiota Modulation and Uremic Toxins Serum Levels in Chronic Kidney Disease (Medika2 Study). *J Clin Med*. 2021 Feb 18;10(4):840.
63. Mir S, Özkayin N, Akgun A. The role of keto acids in the supportive treatment of children with chronic renal failure. *Pediatric Nephrology*. 2005 Jul 26;20(7):950–5.
64. Kao TW, Liao CT, Shiao CC, Kuo YH, Hung KY, Wu KD. Low Protein Diet Supplemented With Ketoanalogues Makes Hemodialysis Withdrawal Possible. *American Journal of Kidney Diseases*. 2008 Jan;51(1):160–1.
65. 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 30;48(3):409–18.
66. Jiang Z, Tang Y, Yang L, Mi X, Qin W. Effect of restricted protein diet supplemented with keto analogues in end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2018 Apr 3;50(4):687–94.
67. 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):235–45.

68. 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.
69. Li A, Lee HY, Lin YC. The Effect of Ketoanalogues on Chronic Kidney Disease Deterioration: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2019 Apr 26;11(5):957.
70. Chewcharat A, Takkavatakarn K, Wongrattanagorn S, Panrong K, Kittiskulnam P, Eiam-Ong S, et al. The Effects of Restricted Protein Diet Supplemented With Ketoanalogue on Renal Function, Blood Pressure, Nutritional Status, and Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder in Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Renal Nutrition*. 2020 May;30(3):189–99.
71. Bellizzi V, Garofalo C, Ferrara C, Calella P. Ketoanalogue Supplementation in Patients with Non-Dialysis Diabetic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2022 Jan 19;14(3):441.
72. Cupisti A, Gallieni M, Avesani CM, D’Alessandro C, Carrero JJ, Piccoli GB. Medical Nutritional Therapy for Patients with Chronic Kidney Disease not on Dialysis: The Low Protein Diet as a Medication. *J Clin Med*. 2020 Nov 12;9(11):3644.
73. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. . Documento Marco sobre Enfermedad Renal Crónica (ERC) dentro de la Estrategia de Abordaje a la Cronicidad en el SNS. 2015.
74. Lorenzo V, Perestelo L, Barroso M, Torres A, Nazco J. Evaluación económica de la hemodiálisis. Análisis de los componentes del coste basado en datos individuales [Economic evaluation of haemodialysis. Analysis of cost components based on patient-specific data]. *Nefrología*. 2010;30(4):403–12.
75. Lorenzo-Sellares V. Response to the comment on “Cost analysis and sociocultural profile of kidney patients. Impact of the treatment method”. *Nefrología*. 2015;35(1):116.
76. Serpik VG, Kulikov A. Budget Impact Evaluation Of Treatment With A Low Protein Diet And Ketoanalogues Of Essential Aminoacids For Predialysis Patients In Russian Federation. *Value in Health*. 2014 Nov;17(7):A467.
77. Gazdikova K, Springer V, Korecka P, Gazdik F. Pharmacoeconomic analysis of conservatively treated patients with nephropathies in western Slovakia regions. *Bratisl Lek Listy*. 2002;103(3):131–4.
78. You J, Ming W, Lin W, Tarn YH. Early Versus Late Ketoanalogs Supplementation In Patients With Chronic Kidney Disease In Taiwan – A Cost-Effectiveness Analysis. *Value in Health*. 2014 Nov;17(7):A470.
79. You JHS, Ming WK, Lin WA, Tarn YH. Early supplemented low-protein diet restriction for chronic kidney disease patients in Taiwan – A cost-effectiveness analysis. *Clin Nephrol*. 2015 Oct 1;84 (2015)(10):189–96.
80. Murillo-Godínez G. <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/cetoacidos-hidroxiacidos-complemento-dietetico-insuficiencia-renal-cronica/>. 2013.

81. Aparicio M, Bellizzi V, Chauveau P, Cupisti A, Ecdet T, Fouque D, et al. Ketoanalogues Still Have a Role in Delaying Dialysis Initiation in CKD Predialysis Patients? *Semin Dial*. 2013 Nov;26(6):714–9.
82. Masud T, Manatunga A, Cotsonis G, Mitch WE. The precision of estimating protein intake of patients with chronic renal failure. *Kidney Int*. 2002 Nov;62(5):1750–6.
83. Combe C, Deforges-Lasseur C, Caix J, Pommereau A, Marot D, Aparicio M. Compliance and effects of nutritional treatment on progression and metabolic disorders of chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1993;8(5):412–8.
84. Piccoli GB, Nazha M, Capizzi I, Vigotti FN, Scognamiglio S, Consiglio V, et al. Diet as a system: an observational study investigating a multi-choice system of moderately restricted low-protein diets. *BMC Nephrol*. 2016 Dec 7;17(1):197.
85. Kalantar-Zadeh K, Moore LW, Tortorici AR, Chou JA, St-Jules DE, Aoun A, et al. North American experience with Low protein diet for Non-dialysis-dependent chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2016 Dec 19;17(1):90.
86. Walser M. Effects of a Supplemented Very Low Protein Diet in Predialysis Patients on the Serum Albumin Level, Proteinuria, and Subsequent Survival on Dialysis. *Miner Electrolyte Metab*. 1998;24(1):64–71.
87. Kopple JD, Levey AS, Greene T, Chumlea WC, Gassman JJ, Hollinger DL, et al. Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int*. 1997 Sep;52(3):778–91.
88. APARICIO M, CHAUVEAU P, PRÉCIGOUT V DE, BOUCHET JL, LASSEUR C, COMBE C. Nutrition and Outcome on Renal Replacement Therapy of Patients with Chronic Renal Failure Treated by a Supplemented Very Low Protein Diet. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2000 Apr;11(4):708–16.
89. BERNHARD J, BEAUFRÈRE B, LAVILLE M, FOUQUE D. Adaptive Response to a Low-Protein Diet in Predialysis Chronic Renal Failure Patients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2001 Jun;12(6):1249–54.
90. Teplan V, Schück O, Votruba M, Poledne R, Kazdová L, Skibová J, et al. Metabolic effects of keto acid--amino acid supplementation in patients with chronic renal insufficiency receiving a low-protein diet and recombinant human erythropoietin--a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr*. 2001 Sep 17;113(17–18):661–9.
91. Piccoli GB, Motta D, Martina G, Consiglio V, Gai M, Mezza E, et al. Low-Protein Vegetarian Diet with Alpha-Ketoanalogues Prior to Pre-emptive Pancreas-Kidney Transplantation. *The Review of Diabetic Studies*. 2004;1(2):95–95.
92. Teplan V. Supplements of keto acids in patients with chronic renal failure. *Official Journal of the Turkish Society of Nephrology*. 2004;13(1):3–7.
93. Krishnan S, Soma Sekhar M, Andrews R, Mahesh M. Effect of keto analogue supplement in pre dialysis patients. *Indian J Nephrol*. 2004;14:99–156.
94. Wardak J, Głabska D, Narojek L, Rojek-Trebicka J. Analysis of the intake of protein and energy by predialysis patients with chronic renal failure receiving essential amino acid ketoanalogues. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2007;58(1):153–8.

95. Chauveau P. Nutritional Intervention in Chronic Kidney Disease. *Journal of Renal Nutrition*. 2009 Sep;19(5):S1–2.
96. Piccoli GB, Ferraresi M, Deagostini MC, Vigotti FN, Consiglio V, Scognamiglio S, et al. Vegetarian low-protein diets supplemented with keto analogues: a niche for the few or an option for many? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2013 Sep 1;28(9):2295–305.
97. Milovanov Y, Milovanova L, Mikhailov A, Aleksandrova I. Influence of Diet Balanced with Essential Amino Acids / Keto Acid Analogs and High-Nutrient Blend on the Progression of Renal Failure in Patients in the Pre-Dialysis Stage of Chronic Kidney Disease Caused by Systemic Autoimmune Diseases. *IJBM*. 2013;3(3):184–7.
98. Khan I, Nasiruddin M, Haque S, Khan R. Clinical evaluation of efficacy and safety of α -keto analogs of essential amino acids supplementation in patients of chronic kidney disease. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2014;3(3):484.
99. Bellizzi V, Chiodini P, Cupisti A, Viola BF, Pezzotta M, De Nicola L, et al. Very low-protein diet plus ketoacids in chronic kidney disease and risk of death during end-stage renal disease: a historical cohort controlled study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015 Jan 1;30(1):71–7.
100. MOHD ASHRAF ALAM, MOHAMMAD NASIRUDDIN, SHAHZAD F HAQUE, RAHAT A KHAN. NIGELLA SATIVA OIL AS AN ADD-ON IN THE CONSERVATIVE MANAGEMENT OF DIABETIC NEPHROPATHY: A NOVEL SYNERGISTIC APPROACH. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2019 Sep 4;230–6.
101. Zhu H, Zhang L, Wu M, Yang M, Yang R, Li T, et al. Study on effects of irbesartan combined with compound α -ketoacid tablets on the levels of tumour necrosis factor-1 (TNF-A), type IV collagen and 25-hydroxyvitamin D3 in patients with diabetic nephropathy. *Acta Med Mediterr*. 2019;355:2469–72.
102. Wang YC, Juan SH, Chou CL, Hsieh TC, Wu JL, Fang TC. Long-Term Effects of Ketoanalogues on Mortality and Renal Outcomes in Advanced Chronic Kidney Disease Patients Receiving a Low-Protein Diet. *Nutrients*. 2020 Sep 4;12(9):2708.
103. Chen HY, Sun CY, Lee CC, Wu IW, Chen YC, Lin YH, et al. Ketoanalogue supplements reduce mortality in patients with pre-dialysis advanced diabetic kidney disease: A nationwide population-based study. *Clinical Nutrition*. 2021 Jun;40(6):4149–60.
104. Mihalache A, Garneata L, Mocanu CA, Simionescu TP, Mircescu G. Low-salt low-protein diet and blood pressure control in patients with advanced diabetic kidney disease and heavy proteinuria. *Int Urol Nephrol*. 2021 Jun 2;53(6):1197–207.
105. Rocchetti MT, Di Iorio BR, Vacca M, Cosola C, Marzocco S, di Bari I, et al. Ketoanalogs' Effects on Intestinal Microbiota Modulation and Uremic Toxins Serum Levels in Chronic Kidney Disease (Medika2 Study). *J Clin Med*. 2021 Feb 18;10(4):840.
106. Chang G, Shih HM, Pan CF, Wu CJ, Lin CJ. Effect of Low Protein Diet Supplemented with Ketoanalogs on Endothelial Function and Protein-Bound Uremic Toxins in Patients with Chronic Kidney Disease. *Biomedicines*. 2023 Apr 28;11(5):1312.