Universidad Iberoamericana Puebla

Repositorio Institucional **http://repositorio.iberopuebla.mx**

Maestría en Nutrición Clínica Tesis

Meta-análisis: uso de alfacetoanálogos en el tratamiento nutricio para pacientes adultos con enfermedad renal crónica

Sánchez Viveros, Lorena

2016

http://hdl.handle.net/20.500.11777/1946

http://repositorio.iberopuebla.mx/licencia.pdf

UNIVERSIDAD IBEROAMERICANA
PUEBLA

Estudios con Reconocimiento de Validez Oficial por Decreto Presidencial del 3 de Abril de 1981

Meta-análisis: uso de alfacetoanálogos en el tratamiento nutricio para pacientes adultos con enfermedad renal crónica

DIRECTOR DEL TRABAJO
Mtra. Claudia Rodríguez Hernández

ELABORACIÓN DE TESIS DE GRADO
que para obtener el grado de

MAESTRÍA EN NUTRICIÓN CLÍNICA
Presenta

LORENA SÁNCHEZ VIVEROS

Puebla, Puebla. 2016

Índice

Resumen 3

CAPÍTULO I Planteamiento de la investigación 5

1.1 Planteamiento del problema 5

1.2 Objetivos 7

1.2.1 Objetivo general 7

1.2.2 Objetivos específicos 7

1.3 Justificación 7

CAPÍTULO II Alfa cetoanálogos en el tratamiento nutricio en enfermedad renal crónica 9

2.1 Enfermedad renal crónica 9

2.1.1 Definición 9

2.1.2 Epidemiología 10

2.1.3 Diagnóstico 11

2.1.4 Etapas 14

2.1.5 Tratamiento médico 16

2.1.6 Tratamiento nutricio 18

2.1.6.1 Dieta muy baja en proteína 21

2.1.6.1 Dieta baja en proteína 21

2.2 Alfa cetoanálogos 24

2.2.1 Definición 24

2.2.2 Composición 24

2.2.3 Usos y dosis 24

2.2.4 Suplementación de alfa cetoanálogos 25

2.2.4.1 En dieta muy baja en proteína 26

2.2.4.2 En dieta baja en proteína 27

CAPÍTULO III Marco metodológico 28

3.1 Tipo de estudio 28

3.2 Etapas del estudio 28

3.2.1 Selección de plataformas de búsqueda 28

3.2.2 Identificación de criterios para la selección de artículos 29

3.2.3 Análisis de artículos 29

CAPÍTULO IV Resultados y discusiones 30

4.1 Selección de plataformas de búsqueda 30

4.2 Identificación de criterios para la selección de artículos 30

4.3 Análisis de artículos 30

CAPÍTULO V Conclusiones 42

CAPÍTULO VI Recomendaciones 43

Glosario 44

Referencias 45

Resumen

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud mundial con una prevalencia del 10% y representa un factor independiente de morbilidad y riesgo cardiovascular. Se ha observado que existen numerosos estudios que evalúan el efecto de las dietas hipoproteicas sobre la función renal, así como el uso de alfa cetoanálogos en asociación con una dieta baja o muy baja en proteínas que permite una ingesta reducida de nitrógeno y evita las consecuencias perjudiciales de la ingesta inadecuada de proteínas en la dieta y en la desnutrición. Dicha evidencia es todavía escasa, no hay resultados suficientes que indiquen que este efecto produzca un retardo significativo en el ingreso a diálisis o en una mejoría en la sobrevida de los pacientes, tampoco se ha determinado cuál es la cantidad de proteínas y de alfa cetoanálogos que se debe incluir en el tratamiento nutricio para tener un resultado efectivo. El objetivo del presente meta-análisis fue analizar artículos sobre el uso de alfa cetoanálogos en el tratamiento nutricio para pacientes adultos con enfermedad renal crónica, así como la dosis de éstos y la cantidad de proteína a utilizar. Se realizó una búsqueda bibliográfica de 20 artículos experimentales, de revisión, prospectivos y aleatorizados de libre acceso del año 2001 al 2015 de diferentes buscadores, en los cuales se encontraron 24 estudios comparando dietas muy bajas en proteína y dietas bajas en proteína con y sin suplementación de alfa cetoanálogos. Para determinar el análisis de los estudios se realizó una tabla comparativa de la información más importante de cada uno de los estudios analizados: autor, país en dónde se realizó el estudio, año de publicación, grupo de estudio, duración de la intervención, características de las dieta probadas, porcentajes de macronutrimentos utilizados, dosis de alfa cetoanálogos y resultados de cada investigación. Este meta-análisis muestra que la comparación de dos dietas hipoproteicas con la suplementación de alfa cetoanálogos en el tratamiento nutricio en pacientes adultos con ERC tiene efectos positivos en los parámetros nutrimentales, antropométricos, clínicos y bioquímicos. Los efectos perjudiciales en este tipo de alimentación es que se puede desarrollar desnutrición y disminuir la TFG. Cabe resaltar que los resultados favorecen a los dos grupos de distintas dietas.

Después de analizar 24 artículos sobre el uso de alfa cetoanálogos en el tratamiento nutricio para pacientes adultos con enfermedad renal crónica, se concluye que la mayoría de las investigaciones sugieren una dieta baja en proteínas (0.6 gr/kg/d) o una dieta muy baja en proteínas (0.3 gr/kg/d) con el 66% de proteína vegetal suplementado con cetoanálogos (630 mg/5 kg/d) con requerimiento energético de 30-35 kcal/kg/d, el 65% de hidratos de carbono, 30% de lípidos y NaCl < 1 gr/d.

Asimismo, la evidencia demuestra que es importante utilizar las dietas antes descritas tomando en cuente el estadio del paciente, ya que en el estadio 3-4 solo se podrá utilizar dietas bajas en proteínas (0.6 gr/kg/d) y en el estadio de 4-5 en dietas muy bajas en proteína (0.3 gr/kg/d) para que el resultado sea benéfico.

Palabras clave: alfacetoanálogos, dietas bajas en proteínas, dietas muy bajas en proteínas

CAPÍTULO I Planteamiento de la investigación

1.1 Planteamiento del problema

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud mundial con una prevalencia del 10% y representa un factor independiente de morbilidad y riesgo cardiovascular (1).

La ERC ocupa la posición 15 dentro de las 20 principales causas de morbilidad hospitalaria, con una tasa anual de pacientes en diálisis de 154.6 por millón de habitantes y una tasa anual de trasplante renal de 21.2 por millón de habitantes (2).

De acuerdo al reporte de salud mundial de la organización mundial de la salud (OMS) y al proyecto de carga global de la enfermedad (CGE), las enfermedades renales y del tracto urinario contribuyen con aproximadamente 850,000 muertes cada año. Estas enfermedades son la duodécima causa de muerte y la decimoséptima causa de discapacidad en el mundo, y la décima causa de muerte en México contribuyendo con el 28% de todas las muertes. La diabetes, la hipertensión arterial sistémica (HAS) y la ERC contribuyen con el 60% de la mortalidad y aproximadamente con el 47% de los gastos en salud a nivel global. Se estima que para el 2020 estos tres padecimientos serán las principales causas de muerte y discapacidad, sobre todo en países en desarrollo (3).

El costo del tratamiento de la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) es extremadamente caro. En países como estados unidos de américa (EUA), el tratamiento de esta enfermedad en el año 2007, fue de 24 mil millones de dólares en el sistema Medicare, mientras que durante el año 2005, en el instituto mexicano del seguro social (IMSS), el 21% del gasto total del mayor programa (Seguro de Enfermedades y Maternidad) se invirtió en tan solo 0.7% de los derechohabientes, cifra que correspondió a la población con IRCT de esa institución (3).

La encuesta nacional de salud y nutrición 2006 (ENSANUT) en México informó un marcado incremento de las enfermedades crónicas, incluyendo diabetes mellitus 2 (DM2) e HAS, lo que aunado a una mayor expectativa de vida, permite prever un panorama desfavorable en relación a la ERC en un futuro no lejano. Para detener el alarmante crecimiento de la “epidemia” de la IRCT y disminuir los costos de su tratamiento, la tendencia actual en todo el mundo, y en particular en países en desarrollo con transición epidemiológica y con problemas económicos serios, es hacia la prevención de la ERC (3).

La mayoría de pacientes con función renal disminuida no son identificados de manera temprana debido a una evaluación incompleta, y por ende raramente son tratados en forma adecuada para impedir la progresión de la enfermedad renal a etapas más avanzadas (3).

Por otra parte, en cuanto al tratamiento nutricio de los pacientes con ERC, existen numerosos estudios incluidos meta-análisis que evalúan el efecto de las dietas hipoproteicas sobre la función renal, pero todavía hay controversia al respecto. Los estudios más recientes recomiendan una ingesta proteica similar a la de la población normal (0.8 g/kg peso/día), principalmente, porque la reducción de la ingesta proteica a 0.6 g/kg peso/día podría suponer una disminución de la ingesta global y comprometer el estado nutricional. Mientras que otros estudios sugieren que la disminución estricta (0.3 a 0.6 g/kg/día) de proteínas en la dieta podría asociarse con IRCT en sujetos con ERC no diabéticos comparados con sujetos con dietas usuales, además de que la adherencia a estos regímenes es difícil (2,3).

Con relación a lo anterior, existe evidencia que sugiere que la suplementación de una dieta hipoproteica con cetoácidos puede disminuir la reducción progresiva de la tasa de filtración glomerular (TFG) y mejora el estado nutricional que se observa en los pacientes con ERC. No obstante, dicha evidencia es todavía escasa, no hay resultados suficientes que indiquen que este efecto produzca un retardo

significativo en el ingreso a diálisis o en una mejoría en la sobrevida de los pacientes, tampoco se ha determinado cuál es la cantidad de proteínas y de alfa cetoanálogos que se debe incluir en el tratamiento nutricio para tener un resultado efectivo (4).

Tomando en cuenta lo anterior se plantea la siguiente pregunta de investigación. ¿Cuál es el uso de alfa cetoanálogos en el tratamiento nutricio para pacientes adultos con enfermedad renal crónica?

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo general

Analizar artículos sobre el uso de alfa cetoanálogos en el tratamiento nutricio para pacientes adultos con enfermedad renal crónica

1.2.2 Objetivos específicos

1. Seleccionar plataformas de búsqueda de artículos
2. Identificar criterios para la selección de artículos
3. Interpretar la información de cada artículo seleccionado

1.3 Justificación

Los resultados de esta investigación aportaran información suficiente que servirá para determinar cómo debe ser el uso de alfa cetoanálogos en el tratamiento nutricio de pacientes con enfermedad renal crónica.

Además podrá obtenerse evidencia de utilidad para nutriólogos que ayude a diseñar una intervención nutricia adecuada y especializada para personas adultas con ERC, que cubra las necesidades proteicas con la suplementación de alfa cetoanálogos de acuerdo a la etapa de la enfermedad en la que se encuentre para evitar el inicio de una terapia sustitutiva y de esta forma, mejorar la calidad de vida de los pacientes.

CAPÍTULO ll Alfa cetoanálogos en el tratamiento nutricio en enfermedad renal crónica

2.1 Enfermedad renal crónica

Los riñones realizan la función importante de la excreción de productos de desecho nitrogenados y de regular el volumen y la composición de los fluidos corporales. Cuando la función renal está alterada, estas funciones se ven afectadas (7).

Es una enfermedad crónica de salud pública emergente a nivel mundial debido al rápido aumento de la incidencia de diabetes e hipertensión en todo el mundo. La ERC lleva a la morbilidad y mortalidad prematuras y dificulta la calidad de vida (8).

Las guías Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) clasifican la ERC en 5 estadios (mayor funcionalidad renal = 1, menor funcionalidad renal = 5), siendo los estadios 4-5 con FG entre 8-30 ml/min/m2 estadios marcados por la numerosa cantidad de fármacos consumidos y por las grandes restricciones dietéticas a las que se encuentran sometidos los pacientes (2).

La enfermedad renal crónica es considerada catastrófica y el conocimiento de la prevalencia de esta enfermedad permite contribuir a la detección precoz y a prevenir o retrasar su evolución (9).

2.1.1 Definición

La ERC se define como un proceso fisiopatológico de múltiples etiologías que da lugar a la pérdida progresiva e inexorable del número funcional de nefronas, con la posibilidad de conducir a una insuficiencia renal crónica (IRC). A su vez, la IRC es un estado clínico en el cual hay pérdida irreversible de la función renal, lo cual lleva al paciente a depender permanentemente de una terapia de reemplazo renal con el fin de evitar la condición conocida como uremia. Esta se define como un

síndrome clínico y de laboratorio que refleja la disfunción de todos los órganos debido a la IRC no tratada o parcialmente tratada (10).

En el año 2002, la National Kidney Foundation (NKF), en las guías K/DOQI, definió la ERC como daño renal o tasa de filtración glomerular (TFG) <60 ml/min/1,73m2 durante 3 meses o más (8, 9), independientemente de la presencia de marcadores de daño renal, o bien, como la presencia de daño renal, independiente de la TFG (3).

2.1.2 Epidemiología

La enfermedad renal crónica es la resultante de diversas enfermedades crónico-degenerativas, fenómeno que ocurre de manera similar en todo el mundo y que, si no se trata conduce lamentablemente a la muerte. Se considera una enfermedad catastrófica debido al número creciente de casos, por los altos costos de inversión, la detección tardía y altas tasas de morbilidad y mortalidad en programas de sustitución. En México, como en la mayor parte del mundo, se ha demostrado un incremento importante en la prevalencia e incidencia de la ERC. En la actualidad se considera una pandemia que afecta, aproximadamente, al 10% de la población adulta en diferentes partes del mundo (11).

Sin que existan cifras establecidas de incidencia neta de esta enfermedad, de acuerdo con las últimas estadísticas establecidas por el instituto mexicano del seguro social (IMSS), se estima una incidencia de pacientes con enfermedad renal crónica de 377 casos por millón de habitantes y prevalencia de 1,142. En la actualidad existen alrededor de 52,000 pacientes en terapias sustitutivas, de los que 80% se atienden en esta institución. Se registró un incremento de 92 pacientes por millón de habitantes (ppmh) en 1999 a 400 ppmh en el año 2008 (11).

La diabetes mellitus ocupa el primer lugar entre las causas de enfermedad renal crónica en México. De acuerdo con diversos estudios, en el año 2009 el daño

renal ocupó en el IMSS el tercer lugar en el gasto por padecimientos, con una inversión de 4,712 millones de pesos en tan sólo 4% de los derechohabientes, lo que representa un incremento de 27% con respecto al 2005. La Secretaría de Salud informó, en 2009, que sólo 22% de los pacientes que requieren terapia de reemplazo renal en realidad la reciben, lo que tiene un costo anual estimado de 7,550 millones y que quizá ascenderá a 33,000 millones de pesos si se atendiera al 100% de los pacientes que lo requieren. Para el año 2012, de acuerdo con lo establecido por el Foro de Alto Nivel sobre Estrategias y Prevención de la Diabetes en México, al incrementar en 60% el gasto en prevención de complicaciones podrían ahorrarse 100,000 millones de pesos en el año 2050 (11).

La prevención de las complicaciones de la diabetes es la clave para disminuir la repercusión económica que esta enfermedad representa para los mexicanos, que llega a absorber, incluso, 18% del presupuesto asignado al Sistema de Salud. El IMSS propone incrementar la inversión en control efectivo de la diabetes en por lo menos 60%, medida que, según las proyecciones para el año 2050, puede representar un ahorro para el país incluso de 100,000 millones de pesos. Debido a que según datos proporcionados por el instituto nacional de salud pública (INSP), el costo destinado a cada paciente para prevenir complicaciones de la diabetes asciende a alrededor de 10 mil pesos anuales para el IMSS, y casi nueve mil pesos para el ISSSTE y los hospitales de la secretaría de salud (SSA) (11).

2.1.3 Diagnóstico

Esta enfermedad no produce síntomas en los estadios iniciales por lo que su detección temprana es difícil (9).

La ERC se manifiesta en forma directa por alteraciones histológicas en la biopsia renal o en forma indirecta por marcadores de daño renal. Esto implica una incapacidad renal para realizar las funciones de depuración y excretoras de residuos nitrogenados tóxicos, la regulación de equilibrio hidroelectrolítico y la regulación acido básica (11).

Para identificar tempranamente la alteración de la función renal existen métodos —la inulina o diversos radioisótopos como el 125-iothalamato, el ácido etileno-diamino tetraacético de cromo (51Cr-EDTA) y el ácido dietileno triamino pentaacético (99TC-DTPA)— de aclaración de sustancias exógenas, que cuantifican con exactitud el filtrado glomerular. Dado el costo y complejidad de estas determinaciones, en la clínica generalmente se emplea la medición de la creatinina sérica (CrS) y la depuración de creatinina. No obstante, la sola concentración de la creatinina sérica no permite identificar en forma oportuna el daño renal, ya que el metabolito se eleva únicamente cuando hay un deterioro avanzado (1).

La estimación de la depuración de creatinina también tiene limitaciones: el paciente puede no llevar a cabo la recolección de la orina en los periodos establecidos (por lo general 12 o 24 horas), lo cual altera el resultado; por otro lado, la secreción tubular de creatinina aumenta según avanza la insuficiencia renal, causando sobrevaloración del filtrado glomerular. De tal forma, la sensibilidad de este estudio para identificar una tasa de filtración glomerular reducida es de 75 %.(1).

La TFG es estimada por la creatinina sérica utilizando ecuaciones como la modification of diet in renal disease (MDRD). Este método indirecto es la vía más fácil y accesible para estimar la TFG en adultos (9).

Una vez identificados los pacientes con alto riesgo para desarrollar ERC, es necesario que todos ellos sean evaluados de manera sistemática con maniobras adecuadas y fáciles de aplicar (3).

La utilización de isótopos radiactivos es un método más práctico que el de la inulina para calcular la filtración glomerular, pero permanece también como un método de investigación y de difícil aplicación para obtener valores paraclínicos diarios; por estos motivos, en la práctica clínica habitual el diagnóstico de enfermedad renal se basa en la realización de métodos complementarios rutinarios de laboratorio (9).

Estas maniobras incluyen: medición de la tensión arterial, medición de la CrS para estimar la TFG, medición de la excreción urinaria de albúmina-proteína, y examen del sedimento urinario (3).

Es indispensable la medición y control de la tensión arterial, puesto que la hipertensión es uno de los factores de riesgo más importantes para el inicio y la progresión del daño renal (3).

Las técnicas usuales para medir la CrS sobrestiman su valor real debido a la presencia de cromógenos diferentes de la creatinina. Puesto que la calibración de las pruebas para medir CrS no está estandarizada entre laboratorios, los resultados pueden variar entre ellos (y aún dentro de un mismo laboratorio). Además, existe una variación intra-individuo en la medición de la CrS que puede afectar el cálculo de la TFG (3).

No debe evaluarse la función renal con el empleo aislado de la CrS, ya que ésta no tiene suficiente sensibilidad para identificar pacientes con ERC en estadios tempranos (3).

La CrS puede permanecer en rangos normales aún cuando la función renal esté disminuida significativamente (3).

Para superar las limitaciones de la CrS se debe cuando menos estimar la TFG mediante fórmulas. Una de las fórmulas más usadas y recomendadas es la del estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), que aún con limitaciones, tiene un adecuado desempeño. En pacientes con ERC, la diferencia promedio entre la TFG medida versus la calculada con la fórmula varió entre -5.5 y 0.9 mL/min/1.73m2 (3).

Otra de las fórmulas frecuentemente utilizadas es la de Cockroft-Gault. La sensibilidad de la fórmula MDRD es mayor (79% a 97%) que la de la fórmula de Cockroft-Gault (68% a 85%). La especificidad es similar con ambas fórmulas (alrededor de 90%) (3).

La fórmula de Cockcroft-Gault es más difícil de implementar en los laboratorios clínicos. Se necesita conocer el peso y la estatura para ajustar según el área de superficie corporal, que generalmente no se registra entre los datos solicitados por el laboratorio. Además, no se conoce con exactitud la calibración óptima de la creatinina sérica para esta fórmula.

La TFG puede ser estimada utilizando la MDRD: TFG = 186 × creatinina sérica−1.154 × edad−0.203 × 1.21 (si es de etnia negra) × 0.742 (si es mujer). Se observó que la fórmula MDRD aportó una estimación más exacta de la función renal que la fórmula de Cockcroft-Gault (9).

En algunos casos es recomendable evaluar la TFG mediante recolecciones de orina de 24 horas (3).

Para establecer el diagnóstico de TFG disminuida se debe contar con cuando menos 2 resultados en un periodo ≥3 meses. Una vez que se ha diagnosticado ERC en algún paciente, la frecuencia de determinación de TFG dependerá de la situación clínica específica (3).

2.1.4 Etapas

La Tasa de Filtración Glomerular (TFG) es el índice de evaluación de la función renal. Una disminución gradual de la TFG es un proceso natural del envejecimiento humano, pero algunas condiciones médicas pueden acelerar ese proceso (12).

La clasificación de la ERC se realiza considerando la presencia de daño renal o una TFG alterada, independientemente de la causa que dio origen a la enfermedad renal (3).

La enfermedad renal crónica se clasifica formalmente en cuatro etapas: la disminución de la reserva renal (TFG = 120-90 ml/min/ 1,73m2), insuficiencia renal (TFG = 90-40 ml/min/1,73m2), insuficiencia renal (TFG = 40-10 ml/min/ 1,73m2) e insuficiencia renal crónica terminal (TFG = por debajo de 10 ml/min/1,73m2) (9).

El estadio 1 se define como una TFG normal (> 90 mL/min/1.73m2) pero con la presencia de daño renal (albuminuria 30 mg/g u otra anormalidad renal) (3).

El estadio 2 se define como una TFG levemente disminuida (60-89mL/min/1.73m2) junto con la presencia de daño renal (3).

Los estadios 1 y 2 son los considerados como nefropatía temprana. Del estadio 3 al 5 no es necesario que estén presentes marcadores de daño renal, sino que sólo es necesario considerar el grado de disminución de la TFG (3).

El plan de acción para el estadio 1 se debe enfocar al diagnóstico y tratamiento de la morbilidad asociada, aplicar intervenciones para retardar la progresión de daño renal y reducción de factores de riesgo para ECV (3).

El plan de acción para el estadio 2 se enfoca en estimar la progresión de ERC mediante la medición de la TFG y marcadores de daño renal (especialmente proteinuria-albuminuria), para así poder aplicar intervenciones que retarden la progresión del daño renal y reduzcan los factores de riesgo (3).

El plan de acción para el estadio 3 se enfoca en la evaluación y tratamiento de complicaciones de la ERC, tales como anemia, malnutrición, enfermedad ósea, neuropatía o disminución de la calidad de vida (3).

En el estadio 4 se deberá enviar al nefrólogo para iniciar cuidados prediálisis, e iniciar la preparación para la terapia de reemplazo renal (3).

En el estadio 5 se deberá iniciar la terapia de reemplazo renal (3).

Por lo tanto, la presencia de función renal reducida y el desarrollo de la ERC requieren adaptaciones dietéticas específicas (13).

2.1.5 Tratamiento médico

El tratamiento integral de pacientes con enfermedad renal crónica en el primer nivel de atención es un problema complejo debido a que en la mayoría de las ocasiones se carece de sistematización en la detección y tratamiento del paciente con alto riesgo de daño renal, independientemente de que debemos tomar en cuenta que la población de mayor vulnerabilidad son pacientes diabéticos e hipertensos (10).

Entre los objetivos del primer nivel de atención estará el seguimiento estricto de cada uno de los pacientes, contar con un mínimo de pruebas para la valoración completa de la función renal, aplicar medidas de nefroprotección, (10) el concepto de nefroprotección debe ser entendido como una estrategia múltiple que incluye el manejo de medidas farmacológicas y no farmacológicas que tienen como objetivo interrumpir, retardar o revertir la progresión del daño renal en la ERC, (3) y cardioprotección de manera oportuna, disminuir la prescripción indiscriminada de antiinflamatorios no esteroides, aminoglucósidos u otros nefrotóxicos, y seguimiento por un equipo multidisciplinario de acuerdo con las necesidades de cada paciente (10).

Las medidas no farmacológicas son tan importantes como las farmacológicas para lograr las metas de nefroprotección y deben implementarse al mismo tiempo (3).

Se inicia con la modificación de los hábitos dietéticos, resaltando la importancia de mantener el control adecuado del aporte calórico, un limitación estricta proteica y restricción de sodio y potasio en la dieta. Estas medidas ayudarán, además, a llevar un adecuado control del peso y retardo de los trastornos lipídicos y electrolíticos (10).

Si se trata de pacientes diabéticos deberá tenerse un control estricto de la glucemia, manteniendo la hemoglobina glucosilada menor o igual a 7% (10).

El tratamiento de la anemia debe ser lo más temprano posible, con suplementos de hierro o inicio puntual de eritropoyetina en pacientes con hemoglobina menor de 9 mg/dL. También debe hacerse prevención de la hiperfiltración con inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de angiotensinas de los receptores de angiotensina (ARAII) a dosis bajas, esto independientemente de la presión arterial prevaleciente. De acuerdo con la American Heart Association uno de los objetivos más importantes es lograr el control estricto de la presión arterial con hipotensores de efecto positivo en la hiperfiltración (10). Aunque algunos estudios sugieren que la combinación de IECA y ARA puede potenciar el efecto nefroprotector, hay que tener cuidado con el desarrollo de eventos adversos como la hiperkalemia (3).

De acuerdo con diversos estudios, como la MDRD se recomienda la reducción de las cifras de presión arterial en pacientes con enfermedad renal y proteinuria a niveles ≤ 130/80 mmHg e, incluso, ≤ 125/75 mmHg con proteinuria mayor de 1 g/24 horas. Está demostrado que la indicación de fármacos IECA o de ARAII ofrece, quizá, una ventaja adicional a la del efecto antihipertensivo; mejoran el pronóstico de la enfermedad renal. Así, reducir la presión arterial ayuda a frenar la evolución de la enfermedad renal y a disminuir los eventos vasculares secundarios (10).

La meta de tratamiento en pacientes con ERC, con o sin diabetes mellitus, es lograr y mantener una tensión arterial <130/80 mmHg (3).

Frecuentemente se requieren dos o más drogas antihipertensivas para alcanzar la meta terapéutica (3).

En los sujetos con ERC se deben implementar las medidas necesarias para reducir el riesgo de algún evento cerebro vascular (ECV), independientemente de la causa de la enfermedad renal (3).

Los diuréticos son útiles en el manejo de la mayoría de pacientes con ERC, ya que reducen el volumen extracelular, disminuyen la tensión arterial, potencian el efecto de IECAs, ARAs y otros antihipertensivos, y reducen el riesgo de ECV. La elección del tipo de diurético depende del nivel de la TFG y la necesidad de reducción del volumen extracelular (3).

2.1.6 Tratamiento nutricio

En los pacientes con ERC es frecuente la malnutrición proteico-energética que suele ser un componente importante del desgaste energético proteico, que es caracterizada por una disminución de las reservas energéticas y proteica del cuerpo, pérdida de grasa visceral incluyendo los músculos y contracción de proteínas, es una condición poco apreciada para moderar etapas de la enfermedad renal crónica (ERC) y un fuerte predictor de resultados adversos de morbilidad y mortalidad (10).

Se estima que entre el 18% y el 75% de los pacientes en diálisis está malnutrido. Sin embargo, el deterioro nutricional suele iniciarse antes de que el paciente entre en fase de enfermedad renal terminal, y no es frecuente que aparezca con tasas de filtración glomerular de 28 a 35 ml/min/1,73 m^2 o incluso superiores (14).

La Enfermedad Renal Crónica Avanzada (ERCA) se asocia a una elevada prevalencia de malnutrición. La práctica habitual en estos pacientes va dirigida a reducir la ingesta proteica, recomendación que podría favorecer esta situación (2).

En pacientes con enfermedad renal estadio 3-4, se calcula que oscilaría entre el 18-20% de los casos, siendo su presencia un índice pronóstico de morbilidad y mortalidad. La principal causa de malnutrición en los estadios avanzados de la enfermedad es la inadecuada ingesta de nutrientes vinculada fundamentalmente a la anorexia propia de la toxicidad urémica y a las frecuentes restricciones dietéticas asociadas, así como a la incomprensión del modo óptimo de alimentación que debería seguir este tipo de pacientes. Otras causas frecuentes de desnutrición son el hipercatabolismo derivado de las comorbilidades asociadas, los desórdenes endocrinos y la acidosis metabólica (2).

Aunque la prevalencia de malnutrición es mayor en pacientes en hemodiálisis (entre el 18-75% según el método diagnostico utilizado) diversos autores fijan su origen en estadios anteriores de la enfermedad, observando que el estado nutricional empeora a medida que se reduce el FG por debajo de 55 ml/min/m2 (2).

La desnutrición se relaciona con un aumento de la prevalencia de las enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis, disminución de la función renal y una disminución de la calidad de vida (2).

Como resultado de la insuficiencia renal es frecuente encontrar hiperfosfatemia, hiperpotasemia y niveles elevados de magnesio en sangre por lo que unas prácticas dietéticas adecuadas ayudaran a controlar estos procesos así como sus patologías asociadas (2).

Para evitar un deterioro en el estado nutricional en estos enfermos, es deseable una intervención nutricional temprana y eficaz con un seguimiento clínico que se mantenga a lo largo de las distintas fases de la enfermedad renal (10, 14).

Durante los últimos años, se ha observado un creciente interés en el tratamiento dietético de pacientes en las etapas de pre-diálisis de ERC (15).

La dieta de la ERC se centra en limitar el consumo de sustancias que podrían acumularse hasta niveles tóxicos como el potasio, el fósforo o sodio y, aunque sigue siendo un tema de debate para algunos, la restricción de proteínas en la dieta para retrasar el daño renal (13).

El diseño e implementación de una dieta baja en proteínas sirve para tener un manejo exitoso en pacientes con falla renal crónica porque mejora síntomas urémicos y las anormalidades metabólicas asociadas con la insuficiencia renal además de que la pérdida de la función renal residual es lenta (16).

La nutrición es especialmente importante en tres grupos de pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) (1).

En primer lugar está el paciente en diálisis de mantenimiento con un proceso hipercatabólico añadido. En este caso, el objetivo de la nutrición será cubrir los requerimientos aumentados de nutrientes, prevenir la pérdida de masa magra, estimular la cicatrización y mejorar la inmunocompetencia. Por ello, el soporte nutricional tendrá la misma importancia que en cualquier estado hipercatabólico y se ajustará la diálisis necesaria para aclarar los metabolitos y el exceso de volumen aportado con el soporte nutricional (1).

Otro grupo son los pacientes con insuficiencia renal crónica pero sin un hipercatabolismo asociado y que, al menos de momento, no se van a incluir en un programa de diálisis, debido a la edad o a que la insuficiencia renal es de grado moderado todavía. En estos pacientes el objetivo será mantener el estado nutricional, disminuir la toxicidad urémica y retardar la progresión de la insuficiencia renal (1).

En el tercer grupo de pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) se incluyen a los tratados con diálisis peritoneal (DP) o con hemodiálisis (HD) pero sin enfermedad catabólica. En estos pacientes es frecuente la malnutrición asociada a la inflamación, que aumenta el riesgo de morbimortalidad, independientemente de la enfermedad de base. Los objetivos serán mejorar la síntesis de proteínas viscerales, estimular la inmuno competencia y mejorar la calidad de vida (1).

2.1.6.1 Dieta muy baja en proteína

Las dietas muy bajas en proteína no parecen tener ventajas frente a las bajas en proteína en cuanto a la disminución de la progresión de la enfermedad renal. Son, además, dietas de difícil cumplimiento y precisan un seguimiento intensivo para evitar la malnutrición (14).

Exceptuando el MDRD, los estudios incluyen un número escaso de sujetos, y el tiempo de intervención es corto. La tendencia beneficiosa no significativa del grupo muy baja observada en el estudio B del MDRD parece deberse al menor contenido proteínico de la dieta en sí y no a los suplementos per se (14).

Los otros EPA analizados tampoco encuentran beneficios significativos. El trabajo de Malvy et al encuentra beneficiosa la dieta muy hipoproteínica en cuanto a un mejor control de los parámetros fosfocálcicos, pero esto no se confirma en otros estudios. Por tanto, las dietas con muy bajo contenido proteínico suplementadas con alfa cetoanálogos no pueden recomendarse, ya que no aportan beneficios adicionales a las dietas hipoproteínicas en términos de enlentecimiento de la función renal (grado de recomendación A) (14).

2.1.6.1 Dieta baja en proteína

A pesar de varios ensayos realizados durante la última década, el papel de las dietas bajas en proteínas han sido recomendadas en el manejo de la ERC para

reducir la acumulación de productos de desecho aún sigue siendo polémica con discrepancias entre los resultados de análisis que se tratan y los de análisis por protocolo (6). Sin embargo, ahora se lleva a cabo generalmente que el efecto de una dieta baja en proteínas en la progresión de la ERC se hace evidente sólo cuando la ingesta de proteína es <0.8 g de proteínas/kg/día (6).

Los regímenes más leves pueden tener un efecto como "estabilizadores metabólicos", un nuevo concepto que pone de relieve las ventajas clínicas y económicas de incluso relativamente de pequeños "beneficios" en una fase de pre-diálisis (6).

Varios meta-análisis han demostrado que retarda la progresión de la insuficiencia renal crónica y con ello la indicación de diálisis (4).

Sin embargo, el mecanismo de acción de las dietas hipoproteicas no está totalmente aclarado (12) ya que las dietas muy bajas en proteínas (0.3 g/kg/día) no parecen tener ventajas frente a las dietas bajas en proteína (0.6 g/kg/día) en cuanto a la disminución de la progresión de la enfermedad renal. Son, además, dietas de difícil cumplimiento y precisan un seguimiento intensivo para evitar la malnutrición (15).

El nivel de ingesta de proteínas óptimo sigue siendo materia de debate. Se puede considerar una ingesta standard 0.8 o más g/kg/día, restricción moderada 0.6 g/kg/día, y restricción severa 0.3 g/kg/día. La mayoría de los estudios donde se han aplicado suplementos de aminoácidos o cetoácidos lo han hecho sobre pacientes bajo régimen de restricción severa, porque se asume a partir de estudios nutricionales que una dieta con menos de 0.6 g/kg/día deja de ser segura para el paciente (4).

En estudios con animales se encontró que la adición de cetoácidos en una dieta con dieta baja en proteínas previene una pérdida de peso y normaliza completamente los niveles de albúmina sérica y mantiene el estado nutricional (5).

La restricción moderada (0.8 g/kg de peso) de proteínas puede ser útil en pacientes proteinúricos en estadios 1-3 de ERC para ayudar a reducir la proteinuria, y aunque la evidencia no es completamente clara en humanos, probablemente ayude a reducir la progresión de la enfermedad renal (3)

La restricción moderada de proteínas en los estadios 1-3 de la ERC, aunque es controversial, puede recomendarse a los pacientes para posiblemente disminuir la progresión de la enfermedad renal. No obstante, la decisión debe tomarse en bases individuales, y se debe tener especial cuidado en el monitoreo del estado nutricional cuando se haga una mayor restricción (especialmente en estadios 4-5). El consejo nutricional es sugerido en estas etapas (3).

La restricción proteica en la insuficiencia renal moderada disminuye la progresión de la insuficiencia renal. Para evitar un deterioro del estado nutricional debería asociarse un consejo dietético y un seguimiento clínico. El difícil cumplimiento de la dieta, y el que ciertas patologías como la poliquistosis renal no respondan, ha hecho que la restricción proteica pierda popularidad. En la nefropatía diabética sería recomendable probar la restricción proteica durante 6 meses, prolongándola solo en los que presenten una buena respuesta (10).

El mecanismo de acción de las dietas hipoproteicas no está totalmente aclarado. Frente al concepto clásico de que disminuyen la hiperfiltración glomerular, se ha visto que disminuyen la producción de los mediadores de la inflamación que dañan el riñón, como renina, citoquinas y lípidos bioactivos (10).

2.2 Alfa cetoanálogos

2.2.1 Definición

Los alfa cetoanálogos son cetoanálogos libres de nitrógeno, proporcionan una cantidad suficiente de aminoácidos esenciales y reducen la formación de urea endógena, iones tóxicos y productos metabólicos (5).

2.2.2 Composición

Los alfa cetoanálogos (Ketosteril) es un preparado que contiene los aminoácidos esenciales: L-lisina, L-treonina, L-triptófano, L-histidina y L-tirosina, y los alfa-ceto o alfa-hidroxiácidos con el esqueleto de carbono de los aminoácidos esenciales: ceto-leucina, ceto-isoleucina, ceto-fenilalanina, ceto-valina, así como hidroxi-metionina, todos como sales de calcio. Estos ceto o hidroxi-ácidos son transaminados enzimáticamente a los correspondientes L-aminoácidos (4).

2.2.3 Usos y dosis

Su objetivo es compensar el déficit de aminoácidos esenciales producido por las dietas bajas en proteínas, recomendadas a los pacientes en prediálisis (4).

Se sostiene que, conjuntamente con una dieta baja en proteínas e hipercalórica, el Ketosteril produciría un conjunto de efectos metabólicos (tabla 1) que inducirían a su vez una mejoría en los síntomas y signos urémicos, y un retardo en el deterioro de la función glomerular, permitiendo diferir la diálisis en algunos casos (4).

La dosis de la suplementación de alfa cetoanálogos en el estadio 1, 2 y 3 no requiere una dosis especial, en el estadio 4 y 5 es de una tableta/5 kg/día dependiendo del contenido de proteína en la dieta (6).

2.2.4 Suplementación de alfa cetoanálogos

La suplementación de cetoácidos en las dietas con restricción de proteínas debe ser considerado para pacientes con ERC compatibles de acuerdo con el siguiente esquema:

1. Esquema terapéutico propuesto para la ingesta de proteínas en no diabéticos y pacientes diabéticos con ERC
2. Esquema terapéutico propuesto para la ingesta de proteínas en el síndrome nefrótico

Con TFG normales: una dieta que incluye 0.8 g de proteína/kg de peso corporal/día 1 gramo por gramo de proteinuria ó 0.6 g de proteína/kg de peso corporal/día ácidos 1 ceto/aminoácidos 1 gramo por gramo de proteinuria puede ser aconsejado (6).

Si la TFG disminuye y la cantidad de proteinuria permanece en el rango nefrótico, las ingestas recomendadas podrían ser advertidas y un gramo por gramo de proteinuria se podría añadir a la ingesta de proteínas calculado (6).

Hay resultados de un ensayo clínico que sugiere la restricción de proteínas suplementada con cetoanálogos retrasa la aparición de la etapa final de la falla renal sin deteriorar el estado de nutrición de pacientes no diabéticos o con nefropatía diabética (5).

Los cetoácidos pueden sustituirse por los respectivos aminoácidos esenciales para mantener el estado nutricio porque sus componentes mantiene un balance de nitrógeno (5).

Es por ello que las dietas con restricción de proteína suplementada con cetoácidos deben ser consideradas como uno de los principales enfoques en el programa del manejo de la ERC (6).

En la tabla 1., se muestra los efectos benéficos al utilizar una dieta hipoproteica con suplementación de alfa cetoanálogos si se lleva un tratamiento nutricio y farmacológico adecuado.

Tabla 1. Efectos benéficos de una dieta baja en proteínas con la suplementación de cetoácidos

Disminuye toxinas urémicas
Reduce proteinuria
Previene desnutrición
Mejora el metabolismo del calcio-fosfato/ hiperparatiroidismo
Mejora la sensibilidad a la insulina
Mejora el perfil lipídico
Mejora el control de presión arterial
Puede retardar la progresión de la ERC
Mejora la calidad de vida

2.2.4.1 En dieta muy baja en proteína

Algunos estudios han demostrado que la restricción diaria de proteínas a 0.6 g/kg/día con la adición de cetoanálogos sirven como un suplemento nutricional para proporcionar aminoácidos de alto valor biológico, permitiendo que la dieta tenga menor cantidad de proteína, disminuir o posponer los niveles de urea, e impide la acumulación de productos tóxicos (15), ya que se transforman en un aminoácido esencial (17).

Sin embargo, los resultados de varios estudios multicéntricos con un mayor número de participantes, entre ellos el MDRD (Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal), no proporcionan una razón sólida para una conclusión clara (8).

Las diferencias en los resultados pueden explicarse por la complejidad de las dietas bajas en proteína, garantizando la cantidad suficiente de proteínas de alto valor biológico y la ingesta calórica (al menos 35 kcal/kg/d). Con el déficit de energía, hay un deterioro de la absorción de cetoanálogos en el tracto gastrointestinal y la transformación de éstos (15).

2.2.4.2 En dieta baja en proteína

Actualmente se recomiendan dietas hipoproteicas moderadas, de 0,8 g/kg/día, que se suplementan, si existe proteinuria, con 1 g de proteínas de alto valor biológico por cada gramo de proteínas perdidas en la orina. Solo en pacientes con IRT que no son candidatos a diálisis estará indicado el restringir las proteínas a 0.6 g de proteínas/kg/día, con el fin de ralentizar la progresión y mitigar la sintomatología urémica. En estos casos también se pueden utilizar dietas de 0.3 g de proteínas /kg/día, suplementadas con aminoácidos esenciales o con cetoanálogos esenciales (cetoácidos con esqueleto hidrocarbonado similar al de los aminoácidos esenciales, pero sin el grupo amino, que podrían “aminarse”, y disminuir la uremia) (10).

También existe evidencia que sustenta la eficacia de dietas bajas en proteína suplementadas con cetoácidos en comparación únicamente con una dieta baja en proteínas, para el alivio de los síntomas urémicos y en la protección de la función de los riñones (5).

CAPÍTULO III Marco metodológico

3.1 Tipo de estudio

El presente estudio es un meta-análisis. El meta-análisis es una metodología para la revisión sistemática y cuantitativa de la investigación, ampliamente consolidada y aplicada en las ciencias de la salud. Ofrece las técnicas necesarias para acumular rigurosa y eficientemente los resultados cuantitativos de los estudios empíricos sobre un mismo problema de salud, permitiendo a los profesionales de la salud la adopción de decisiones bien informadas en sus respectivas áreas de trabajo (18).

3.2 Etapas del estudio

3.2.1 Selección de plataformas de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática del año 2001 al 2015 en los siguientes buscadores, los cuales se ordenaron de acuerdo al mayor número de artículos encontrados:

1. PubMed.gov
2. PDF Search Engine.org
3. Google Académico
4. Elsevier
5. OpenDOAR
6. DOAJ
7. Scielo
8. ScopeMed

3.2.2 Identificación de criterios para la selección de artículos

Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos con palabras clave en inglés y en español:

Enfermedad renal crónica y alfa cetoanálogos	Chronic kidney failure and keto analogues /analogues / analogs

Los criterios para elegir los artículos seleccionados fueron:

- Libre acceso
- Por descriptores
- Grupo de estudio: adultos
- Etapa de la ERC: 3, 4 y 5
- Pacientes del estudio en prediálisis
- Tipo de intervención: comparación de dietas con o sin suplementación de alfa cetoanálogos
- Fecha de publicación: 2001-2015

3.2.3 Análisis de artículos

Se seleccionaron artículos de libre acceso con las siguientes características:

- Experimentales
- De revisión
- Prospectivos
- Aleatorizados

El análisis de los artículos se realizó comparando la información sobre las dietas muy bajas en proteína con las dietas bajas en proteína, suplementadas o no con alfa cetoanálogos, destacando la dosis de proteínas y de alfa cetoanálogos que se utilizaron en cada caso.

CAPÍTULO IV Resultados y discusiones

4.1 Selección de plataformas de búsqueda

Los buscadores que se seleccionaron fue por la disciplina en medicina, la fecha de publicación es de 2001 a 2015. Estas plataformas se eligieron porque son de investigación, ya que el tipo de estudio que se realiza en cada artículo da información para llegar al objetivo que es realizar un meta-análisis sobre el uso de alfa cetoanálogos en el tratamiento nutricio para pacientes adultos con ERC.

4.2 Identificación de criterios para la selección de artículos

Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos con palabras clave en inglés y en español del año de 2001 a 2015

Se utilizaron estos años porque la información debe ser reciente para saber qué se está investigando y qué no acerca del tema, y así poder hacer un análisis y conocer qué es lo que se recomienda.

4.3 Análisis de artículos

En la siguiente tabla se presenta la información más importante de cada uno de los 20 artículos seleccionados y los 24 estudios analizados: autor, país en dónde se realizó el estudio, año de publicación, grupo de estudio, duración de la intervención, características de las dieta probadas, criterios de macronutrimentos, dosis de alfa cetoanálogos y resultados de cada investigación.

Tabla 2. Estudios seleccionados para el análisis

No	Autor	País	Año	Grupo de estudio	Duración del estudio	Característica de la dieta	Criterios de macronutrimentos	Dosis de alfa cetoanálogos	Resultados
1	Juan Huand	China	2013	Ratas macho: Goto-Kakizaki (diabéticas) Wistar (no diabéticas) Edad: > 20 semanas de edad		1. Dieta con proteína normal 2. Dieta baja en proteína 3. Dieta baja en proteína, suplementada con alfa cetoanálogos 4. Grupo control	1. 22% proteína 2. 6% proteína 3. 5% proteína (0.6 g/kg/día proteínas)	3. 1% alfa cetoanálogos	**Dieta 3 (ratas GK):** **Mejoró:** Niveles de creatinina sérica, nitrógeno de urea en sangre y proteínas urinarias de 24. Esta dieta puede atenuar la pérdida de músculo en pacientes con nefropatía diabética.
2	Giorga B. Piccoli	Italia	2004	9 Pacientes con DM1 y ERC: 4 hombres 5 mujeres Edad prom: 38 años	(8 meses)	Dieta vegetariana, baja en proteínas, suplementada con alfa cetoanálogos	0.6 g/kg/día proteínas	630-1260 mg/10 kg alfa cetoanálogos	**Mejoró:** control de glucosa. **Estable:** estado nutricio, niveles de albúmina. **Disminuyó:** proteinuria en 5 casos, en 3 de los rangos nefróticos, la tasa de progresión, aclaramiento de creatinina. **No presentó:** hipercalcemia.
3	Vladimir Teplan	Rep. Checa	2004	Hombres y mujeres.		Dieta baja en proteína suplementada con alfa cetoanálogos Ketosteril	0.6 gr/kg/d proteína 1.3 gr/kg/d lípidos 4.9 gr/kg/d hidratos de carbono 33 kcal/kg	100 mg/kg/d alfa cetoanálogos	**Estable:** peso, niveles de albúmina sérica y otros índices de nutrición. **Detuvo:** la progresión de la falla renal.

4	S Krishnan	India	2004	Grupo 1: 18 pacientes: 11 hombres y 7 mujeres. 11 pacientes con DM2. Edad: 38 a 57 años. Grupo 2: 26 pacientes: 15 hombres y 11 mujeres. 17 de ellos con DM2. Misma edad	(1 año 4 meses)	Grupo 1: Dieta conservadora Grupo 2: Dieta conservadora y suplementación con alfa cetoanálogos	Dieta conservadora = 0.3 g/kg proteínas de AVB Adecuadas calorías	Grupo 2: 3780-7560 mg/día alfa cetoanálogos	**Grupo 2:** **Detuvo:** la progresión de la falla renal. **Controló:** los síntomas urémicos y la toxicidad. **Mejoró:** el estado clínico, los niveles de albúmina sérica y la sobrecarga de fluidos.
5	Giorgina B. Piccoli	Italia	2013	2500 pacientes con ERC Estadio 4 y 5 Estadio 3 con rápido avance o con proteinuria Sin diálisis	(4 años)	1. No dieta 2. Dieta baja en proteína 3. Dieta vegetariana baja en proteínas suplementada con alfa cetoanálogos Ketosteril con 1 a 3 comidas a libre elección por semana y un esquema basado en lo permitido y lo prohibido	2. 0.6 g/kg/d proteína 3. 0.6 g/kg/d proteína	3. 630 mg/10 kg alfa cetoanálogos Ketosteril	**Dieta 3:** factible, seguro y adaptable. **Detiene:** progresión de la ERC, a pesar de que estos resultados deben ser confirmados por estudios que utilizan grupos de control y explorar su aplicación en diferentes clínicas.
6	Prakash	Asia	2013	40 pacientes con falla renal Hombres y mujeres Estadio 3-4 Aleatorio	2004 (9 meses)	1. Dieta baja en proteínas con placebo 2. Dieta muy baja en proteínas con Ketosteril plus	1. 0.6 g/kg/d proteína 2. 0.3 g/kg/d proteína	2. 630 mg/5 kg/d alfa cetoanálogos	**Dieta 2:** nutricionalmente segura. **Estable:** TFG. **Mejoró:** ganancia en el peso de masa magra corporal.
7	Mircescu	Asia		53 pacientes hombres y mujeres Función renal estable Estadio 4 y 5	2007 (1 año)	1. Dieta baja en proteínas con placebo 2. Dieta muy baja en proteínas con Ketosteril plus	1. 0.6 g/kg/d proteína 2. 0.3 g/kg/d proteína	2. 630 mg/5 kg/d alfa cetoanálogos	**Dieta 1:** **Presentó:** mayor inicio de la terapia de sustitución renal, efectos perjudiciales en el estado nutricional clínicamente, antropométricamente y

				No diabéticos					bioquímicamente. **Dieta 2:** **No cambios:** TFG. **Mejoró:** control metabólico y signos urémicos. El tamaño de la muestra no fue suficiente para acertar si el tratamiento cambiaría el rango de la progresión de la IR.
8	Estudio MDRD	España	2005	255 pacientes con enfermedad renal grave Estadio 4 y 5		1. Dieta baja en proteína 2. Dieta muy baja en proteína suplementada con alfa cetoanálogos	1. 0.58 gr/kg/d proteína 2. 0.28 gr/kg/d proteína	2. Alfa cetoanálogos	**Dieta 1** **Presentó:** cambio TFG que no fue significativo
9	Cupisti			14 pacientes	(6 meses)	1. Dieta hipoproteínica 2. Dieta muy hipoproteínica suplementada con alfa cetoanálogos	1. 0.6 g/kg/d proteínas 2. 0.3 g/kg/d proteínas con	2. Alfa cetoanálogos	**Presentó:** se comparan parámetros nutricionales, pero **no se encuentran diferencias significativas** en los parámetros nutricionales ni antropométricos entre las dos dietas.
10	Klahr.	Chile	2002	255 pacientes aleatoriamente Estadio 4 y 5	(2 años 2 meses)	1. Dieta baja en proteínas 2. Dieta muy baja en proteínas con suplementos de alfa cetoanálogos Ketosteril	1. 0.58 gr/kg/d proteínas 2. 0.28 gr/kg/d proteínas con	2. Alfa cetoanálogos	**No se observaron diferencias en la progresión** de la insuficiencia renal terminal ni en la mortalidad en ambas dietas.
11	Malvy			50 pacientes aleatoriamente Estadio 4		1. Restricción severa de proteínas con suplementos de alfa cetoanálogos Ketosteril 2. Dieta con restricción moderada	1. 0.30 gr/kg/d proteínas 2. 0.65 gr/kg/d proteínas	1. Alfa cetoanálogos	**No se encontró diferencias** estadísticamente en la disminución de la TFG entre ambos grupos. **Dieta 1** **Mejoría:** parámetros del metabolismo fosfocálcico.

12	Teplan	Alemania	2001	38 pacientes: 20 hombres 18 mujeres Estadio 3 y 4 Edad: 32-68 años	(1 año)	Grupo 1. Dieta baja en proteínas suplementada con alfa cetoanálogos Kestosteril y eritropoyetina humana recombinante 2 veces por semana. Grupo 2. Dieta baja en proteínas con eritropoyetina humana recombinante 2 veces por semana sin suplementación de alfa cetoanálogos	0.6 g/kg/d proteínas 40 U/kg eritropoyetina humana recombinante	Grupo 1: 100 mg/kg/d alfa cetoanálogos	**Grupo 1** **Presentó:** potencializó efectos benéficos en el metabolismo de las proteínas, aminoácidos y de los lípidos, a largo plazo está asociado con un retraso en la progresión de la IR y en la reducción en proteinuria. Efectivo tratamiento en el manejo conservador en la IRC.
13	Yury S. Milova-nov	Moscú	2013	46 pacientes con ERC: 35 con LES y 15 con varias formas de vasculitis sistémica Estadio 3 y 4 3 grupos aleatorios	(2 años 4 meses – 4 años)	Grupo 1: Dieta baja en proteínas suplementado con alfa cetoanálogos Grupo 2: Dieta baja en proteínas, pero con un incremento en el contenido de la proteína vegetal. Grupo 3: Dieta libre basada en las preferencias de los pacientes.	1. 0.6 gr/kg/d proteínas: 0.3 gr proteína vegetal 0.3 gr proteína animal 2. 0.6 gr/kg/d proteínas: 0.4 gr proteína vegetal (proteína de soya SUPRO-XT 219D) 0.3 gr proteína animal.	1. Alfa cetoanálogos	**Grupo 1** **Mejoró:** estado nutricio de los pacientes con ERC, y puede ser capaz de reducir la velocidad de la TFG.
14	Philippe Chauvea u.	Francia	2009	2009		1. Dieta baja en proteína 2. Dieta muy baja en proteína suplementada alfa cetoanálogos			**Dieta 2:** **Presentó:** ventajas en cuanto a la progresión de la falla renal, mejor control metabólico y endocrino.

									Disminuyó: la proteinuria.
15	Vincenzo Bellizzii	Italia	2007	110 pacientes con ERC Estadio 4 y 5	2006 (6 meses)	1. Dieta muy baja en proteína suplementada con alfa cetoanálogos 2. Dieta baja en proteínas	1. 0.35 gr/kg/d proteínas (proteínas vegetales 66%) 2. 0.60 gr/kg/d proteínas (proteínas vegetales: 48%)	1. Alfa cetoanálogos	**Dieta 1:** **Presentó:** efecto antihipertensivo debido a reducción de sal, tipo de proteínas, y suplementación de cetoanálogos, independiente de la ingesta de proteína real. La ERC avanza moderadamente.
16	Vincenzo Bellizzi	Italia	2007	3 pacientes ERC Estadio 4 y 5 Edad: > 18 años PA > 130/80 mmHg con ausencia de medicamentos hipertensivos	2004 (1 año)	1. Dieta baja en proteínas 2. Dieta muy baja en proteínas con suplementación de alfa cetoanálogos.	1. 0.60 g/kg/d proteínas (proteína vegetal :48%) NaCl: < 1 gr/d 2. 0.30 g/kg/d proteínas (proteína vegetal: 66%) NaCl: < 1 gr/d	2. 630 mg/5kg alfa cetoanálogos	**Dieta 2:** Se utilizo buena ingesta de calorías **Mantener:** el balance neutral de nitrógeno incluso en las ingestas de proteínas inferiores. **Aumentar:** la eficacia en la utilización de nitrógeno y un buen estado nutricional.
17	JCC Deer.	Brasil	2002	Perra labrador Edad: 2 años Peso: 20 kg. Alimentada con pienso comercial Portador de Leishmaniasis con tratamiento con	2002 (4 meses 20 días)	Dieta baja en proteína Hidratos de carbono como base energética Administración de un compuesto de aminoácidos esenciales y alfa cetoanálogos	2 gr/kg/d proteína	630 mg/5 kg alfa cetoanálogos	**Mejoría:** general, retorno del apetito, aumento de peso. **Permaneció:** valores dentro de los tolerables en urea y creatinina.

				alopurinol sin mejoría clínica, mostrando signos de IR, con azotemia y uremia.					
18	Michel Aparicio	E.U.A.	2013	Pacientes con ERC avanzada Estadio 3-5 No diálisis	2013	Dieta muy baja proteína Suplementada con aminoácidos esenciales o cetoanálogos, calcio, hierro y multivitaminas	0.3-0.4 gr/kg proteínas (PAVB) 35 kcal energía Calcio Hierro Multivitaminas	Alfa cetoanálogos	**No cambios:** albúmina sérica e IMC **Disminución:** proteinuria, ralentización de la progresión de la ERC
19	Joanna Wardak	Rusia	2007	60 pacientes: ERC en prediálisis 33 hombres Edad: 32-83 años Estadio 3-4 27 mujeres Edad: 43-83 años Estadio 4-5 Diferentes etiologías		Dieta baja en proteína Suplementada con alfa cetoanálogos	0.6-0.8 gr/kg/d PAVB 50% 30-35 kcal/kg/d energía	Alfa cetoanálogos	El consumo de proteína y de energía diaria no fue balanceada y no fue ajustada a los estadio de la ERC. **Puede desarrollar:** factor para desarrollar desnutrición por la disminución del consumo de proteínas durante la progresión de la tasa puede tener en el grupo analizado
20	Vincenzo Bellizzi.	Italia	2015	Pacientes con ERC Estadio 5	(1 año)	Grupo 1: Dieta muy baja en proteína, suplementada con aminoácidos y alfa cetoanálogos Grupo 2: Solo cuidados nefrológicos Grupo 3: Dieta vegetariana, muy baja en proteínas y alta	0.3-0.4 gr/kg/d	1. Alfa cetoanálogos	**Grupo 1:** No incrementa la mortalidad

						en energía.			
21	Prakash	India	2015	34 pacientes 2 grupos	(9 meses)	Grupo 1: Dieta baja en proteínas Grupo 2: Dieta muy baja en proteínas con alfa cetoanálogos	1. 0.6 gr/kg/d proteínas y placebo. 2. 0.3 gr/kg/d proteínas	2. Alfa cetoanálogos	**Grupo 2:** **Disminuyó:** TFG **No cambios:** IMC en ambos grupos
22	Irfán A. Khan	India	2014	160 pacientes con ERC Aleatorio Estadio 3 y 4 Edad: 20-60 años Ambos sexos	Jun 2012-Sep 2013 (1 año 3 meses)	1. Dieta baja en proteína y placebo 2. Dieta muy baja en proteína con suplementación de alfa cetoanálogos	1. 0.6 gr/kg/d proteínas 2. 0.3 gr/kg/d proteínas	2. 600 mg 3 veces al día cetoanálogos	**Mejoría:** en las características clínicas y parámetros bioquímicos de ambos grupos. **Dieta 2:** mejoría más marcada **Mejoría:** en los perfiles de lípidos, reducción de la glucemia, urea en sangre, creatinina sérica, y de proteínas en orina de 24 hrs
23	Jacques Bernhard	Francia	2001	12 pacientes con IRC 10 hombres 2 mujeres Edad: entre 44.3 ± 4.6	2001 (3 meses)	Dieta baja en proteínas suplementado o no con alfa cetoanálogos	0.6 gr/kg/d proteínas (al menos la mitad de PAVB) con o sin alfa cetoanálogos 31 kcal/kg/d energía	Con o sin alfa cetoanálogos	**Disminuyó:** el flujo corporal en un 8%, la oxidación de leucina en un 18%. **No presentó:** ningún cambio clínico. No hay diferencia que puede atribuirse a los propios cetoanálogos, el bajo consumo de energía suficiente y una dieta baja en proteínas es nutricionalmente y metabólicamente seguro

								durante la IRC.
24	Michel Aparicio	Francia	2013	Pacientes con ERC Estadio 4 y 5	1. Dieta muy baja en proteína suplementada con alfa cetoanálogos 2. Dieta baja en proteínas	1. 0.3-0.5 gr/kg/d proteínas 30-35 kcal/kg/d energía 65% Hidratos de Carbono 30% Lípidos 2. 0.6-0.8 gr/kg/d proteínas 30-35 kcal/kg/d energía 65% Hidratos de Carbono 30% Lípidos	1. Alfa cetoanálogos	**Dieta 1:** **Reduce:** signos urémicos Nutricionalmente seguro en las dietas con restricción de proteínas, no está asociada con el deterioro de la composición corporal, contribuye a la perserveración de la función renal: hipertensión y proteinuria, evitar el inicio de diálisis

Como se puede observar en la tabla 2., se muestran los 24 estudios analizados, en donde se comparan diferentes dietas hipoproteicas con o sin suplementación de alfa cetoanálogos. En 14 estudios se analizan las dietas muy bajas en proteína con la cantidad de 0.28 a 0.5 g/kg/d, en la mayoría de estos estudios es frecuente la cantidad de 0.3 g/kg/d de proteína, suplementada con alfa cetoanálogos con una dosis de 630 mg/5kg/d o 3780 a 7560 mg/d aproximadamente en estadio 4 y 5, comparada, en algunos casos, con una dieta sin suplementacion. En los otros 10 estudios se analizan las dietas bajas en proteínas con una cantidad de proteína de 0.4 a 0.8 g/kg/d, en donde la mayoría de los casos es frecuente la cantidad de 0.6 g/kg/d de proteína, suplementada con alfa cetoanálogos con dosis de 630-1260 mg/10kg/d en estadio 3 y 4, y de igual forma, comparada en algunos casos, con una dieta sin suplementación.

La población frecuente en los grupos de estudio de ambas dietas fue compuesto por hombres y mujeres con edad de 18 a 83 años, un estudio fue de un perro labrador y otro de ratas goto-kakizaki y ratas wistar.

En la mayoría de los estudios presentaron resultados positivos encontrados en ambas dietas, principalmente en las dietas muy bajas en proteína (0.3 g/kg/d) suplementadas con alfa cetoanálogos (3780 a 7560 mg/d) en estadio 4 y 5. En ambas dietas se vio una mejoría de los niveles de creatinina sérica, urea, glucosa, albúmina sérica, el estado nutricio, ganancia en el peso principalmente en masa magra corporal, control metabólico y endócrino. De igual forma estos parámetros permanecieron estables durante el periodo de estudio. Disminuyó significativamente en casi todos los casos la proteinuria. Se controló los signos urémicos, así como la toxicidad y la progresión de la falla renal. Los únicos estudios que tienen un inconveniente es en el de Juan Huand et al (5) en donde las ratas pueden desarrollar pérdida de músculo si presentan nefropatía diabética y en el de Joanna Wardak et al (12) en el cual se puede presentar desnutrición incluso con 0.6-0.8 gr/kg/d aunque el 50% sean PAVB.

En cuanto a la TFG, Malvy menciona que no presenta una disminución, lo cual es un punto a favor, en cambio los estudios de Yury S. Milovano y Prakash si presentan una disminución de la TFG, mientras que en otro estudio de Prakash y de Mircescu no presentan ningún cambio.

Los estudios en donde no se presentó ningún cambio significativo fue en el de Klahr et al (4), el estudio MDRD (14), Jacques Bernhard y el de Cupist, por lo tanto no se arrojó ningún resultado.

En el presente meta-análisis la mayoría de los estudios analizados indican que los autores Vladimir Teplan, Giorgina B. Piccoli, Michel Aparicio, Vincenzo Bellizzi, realizan la mayoría de los estudios analizados, siendo Vincenzo Bellizzi el autor con más publicaciones con dietas muy bajas (0.3-0.4 gr/kg/d) en proteína con el 66% de proteínas vegetales suplementadas con 630 mg/5kg/d de alfa cetoanálogos. Bellizzi realiza un estudio incluso con suplementación de alfa cetoanálogos con aminoácidos esenciales, sin embargo el estudio no presenta diferencias significativas en los parámetros nutricionales ni antropométricos, solo menciona que no incrementa la mortalidad del paciente.

Vladimir Teplan encuentra que una dieta baja en proteína (0.6 g/kg/d) suplementada con alfa cetoanálogos (100 mg/kg/d) y 33 kcal/kg/d es ideal para mantener el peso, niveles de albúmina sérica y otros índices de nutrición y la progresión de la falla renal pero si a la dieta se le aumenta eritropoyetina humana recombinante (40 U/kg) 2 veces por semana el paciente tendrá efectos benéficos en el metabolismo de proteínas, aminoácidos y lípidos y a largo plazo está asociado con un retraso en la progresión de la IR .

Giorgina B. Piccoli realizo estudios con dietas vegetarianas, bajas en proteína (0.6 g/kg/d) suplementada con alfa cetoanálogos Ketosteril (630 mg/10 kg) con 1 a 3 comidas a libre elección por semana y un esquema basado en lo permitido y lo prohibido pero solo controla la progresión de la ERC, siendo esta dieta no recomendable. En otro estudio muestra la misma dieta pero sin las comidas a libre

elección y solo mejora la glucosa, controla el estado nutricio y los niveles de albúmina y disminuye la proteinuria.

Michel Aparicio indica una dietamuy baja en proteína (0.3-0.5 gr/kg/d) suplementada con alfa cetoanálogos, sin especificar dosis, calorías de 30-35 kcal/kg/d, 65% Hidratos de Carbono, 30% Lípidos para permanecer estable la función renal y no presentar deterioro de composición corporal ya que es nutricionalmente segura. Si a esta dieta se le agrega suplementación también de calcio, hierro y multivitaminas además de mantener 35 kcal/kg/d no va a cambiar la albúmina sérica y disminuye proteinuria y la progresión de la falla renal.

Este meta-análisis muestra que la comparación de dos dietas hipoproteicas con la suplementación de alfa cetoanálogos en el tratamiento nutricio en pacientes adultos con ERC tiene efectos positivos en los parámetros nutrimentales, antropométricos, clínicos y bioquímicos. Los efectos perjudiciales en este tipo de alimentación es que se puede desarrollar desnutrición y disminuir la TFG. Cabe resaltar que los resultados favorecen a los dos grupos de distintas dietas.

La metodología que utilizan algunos de los autores de los estudios analizados es la comparación de dos dietas hipoproteicas con o sin la suplementación de alfa cetoanálogos para conocer el efecto de cada tratamiento, en otros autores solo realizan el estudio con una dieta muy baja en proteínas o baja en proteínas con suplementación y analizan los resultados obtenidos. En el caso de este meta-análisis se realizó una síntesis con la información más importante de cada estudio para después hacer una comparación y un análisis de las dietas hipoproteicas utilizadas, tanto muy bajas en proteína como baja en proteína con la suplementación de alfa cetoanálogos, tomando en cuenta los resultados positivos o negativos de casa estudio. Por lo tanto este meta-análisis se puede considerar completo, ya que muestra el uso y los efectos benéficos de las dietas hipoproteicas con suplementación de alfa cetoanálogos de publicaciones recientes.

CAPÍTULO V Conclusiones

Después de analizar 24 artículos sobre el uso de alfa cetoanálogos en el tratamiento nutricio para pacientes adultos con enfermedad renal crónica, se concluye que la mayoría de las investigaciones sugieren una dieta baja en proteínas (0.6 gr/kg/d) o una dieta muy baja en proteínas (0.3 gr/kg/d) con el 66% de proteína vegetal suplementado con cetoanálogos (630 mg/5 kg/d) con requerimiento energético de 30-35 kcal/kg/d, el 65% de hidratos de carbono, 30% de lípidos y NaCl < 1 gr/d.

Asimismo, la evidencia demuestra que es importante utilizar las dietas antes descritas tomando en cuente el estadio del paciente, ya que en el estadio 3-4 solo se podrá utilizar dietas bajas en proteínas (0.6 gr/kg/d) y en el estadio de 4-5 en dietas muy bajas en proteína (0.3 gr/kg/d) para que el resultado sea benéfico.

CAPÍTULO VI Recomendaciones

1. Ampliar la búsqueda en otras bases y portales
2. Revisar no sólo en artículos científicos, sino en guías, notas técnicas, boletines de hospitales, reportes de conferencias o de cursos que se han hecho en al actualidad.

Glosario

- Diálisis: Procedimiento realizado para corregir el desequilibrio electrolítico de la sangre o eliminar toxinas, fármacos u otros productos de desecho excretado por el riñón (30).
- Hemodiálisis: Procedimiento dirigido a eliminar las impurezas o productos de desecho de la sangre que se utiliza en el tratamiento de la insuficiencia renal y de diversas intoxicaciones (30).
- Proteinuiria: Presencia de cantidadesexcesivas de proteína, generalmente albúmina, en la orina (30).
- Inhibidor de la enzima de coversión de la angiotensina (IECA): Proteína producida por las células endoteliales que convierte la angiotensina I, un decapéptido inactivo, en angiotensina II, un octapéptido activo y potente vasoconstrictor, por la eliminación de un dipéptido del extremo terminal de la primera (30).

Referencias

1. LEYVA, Rafael [et al]. Función renal en diabéticos tipo 2, determinada por fòrmula de Cockcroft-Gault y depuración de creatinina. Revista Médica del IMSS. [en línea] Vol. 42, Nº 1, Enero-Febrero 2004. Disponible en <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2004/im041b.pdf> [2015, 12 de mayo]
2. PÉREZ, Almudena [et al]. Evaluación de un programa de intervención nutricional en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (ERCA). Nutrición Hospitalaria. [en línea] Vol. 28 Nº 6, 2013. Disponible en <http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v28n6/60originalotros11.pdf> [2015, 12 de mayo]
3. CORTÉS, Laura [et al]. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica Temprana. Guía de Práctica Clínica. [en línea] México; Secretaría de Salud, 2009. Disponible en <www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html> [2015, 12 de julio]
4. ARAUJO, Miguel [et al]. Efectividad del ketosteril para retardar el inicio de la diálisis en pacientes con insuficiencia renal crónica. Nota Técnica. Ministerio de Salud de Chile. [en línea] Marzo 2002. Disponible en <http://web.minsal.cl/portal/url/item/a1eb6bba3de2ec26e04001011f017993.pdf> [2015, 20 de marzo]
5. HUANG, Juan [et al]. Effect of a low-protein diet supplemented with ketoacids on skeletal muscle atrophy and autophagy in rats with type 2 diabetic nephropathy. The Review of Diabetic Studies. [en línea] Vol. 8, Nº 11, Noviembre 2013. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3841136/> [2015, 19 de marzo].
6. APARICIO, Michel [et al]. Keto acid therapy in predialysis chronic kidney disease patients: final consensus. Journal of Renal Nutrition. [en línea] Vol. 22. Nº 2, Marzo 2012. Disponible en

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1051227611001658> [2015, 15 de marzo]

7. SHAH, Bharat V [et al]. The changing role of dietary protein restriction in management of chronic kidney disease (CKD). Journal of the Association of Physicians of India. [en línea] Vol. 63, 2015. Disponible en <http://www.japi.org/january_2015/006_ra_the_changing_role.pdf> [2015, 9 DE abril]
8. KHAN, Irfan A [et al]. Clinical evaluation of efficacy and safety of α-keto analogs of essential amino acids supplementation in patients of chronic kidney disease. International Journal of Basic & Clinical Pharmacology. [en línea] Vol. 3, Nº 3, Mayo-Junio 2014. Disponible en <http://www.scopemed.org/fulltextpdf.php?mno=156558 > [2015, 15 de abril]
9. GUZMÁN, K. A. [et al]. Prevalencia y factores asociados a enfermedad renal crónica. Revista Médica del Hospital General de México. [en línea] Vol. 77, Nº 3, Junio 2014. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.hgmx.2014.06.001> [2015, 15 de agosto]
10. SERVÁN, P [et al]. Nutrición e insuficiencia renal crónica. Nutrición Hospitalaria. [en línea] vol. 5, núm. 1, mayo, 2012, pp. 41-52. Disponible en <http://www.redalyc.org/pdf/3092/309226797005.pdf> [2015, 19 de marzo]
11. ÁVILA, María Nelly [et al]. Enfermedad renal crónica: prevención y detección temprana en primer nivel de atención. Medicina Interna de México [en línea] Vol. 29, Nº 148, 2013. Disponible en <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2013/mim132e.pdf> [2015, 20 de agosto]
12. WARDAK, Joanna [et al]. Analysis of the intake of protein and energy by predialysis patients with chronic renal failure receiving essential amino acid ketoanalogues. Roczn. Pzh. [en línea] Vol. 58, Nº 1, 2007. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17711104> [2015, 25 de marzo]
13. CARRERO, Juan Jesús [et al]. Nutritional therapy, phosphate control and renal protection. Nephron Clinical Practice. [en línea] Vol. 7, Nº 3, 2014.

Disponible en <https://air.unimi.it/retrieve/handle/2434/229301/300182/Nephron%202014.pdf> [2015, 9 de abril]

14. OLLERO, D [et al]. Soporte nutricional en la insuficiencia renal crónica. Endocrinología y Nutrición. 2012;5(1):41-52 [en línea] Disponible en <http://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologa-nutricin-12-articulo-soporte-nutricional-insuficiencia-renal-cronica-13088204?referer=buscador> [2015, 19 de marzo]
15. MILOVANOV, Yury S [et al]. 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. International Journal of Biomedicine. [en línea] Vol. 3, Nº 3, 2013. Disponible en <http://ijbm.org/articles/Article3_3_CR7.pdf> [2015, 25 de marzo]
16. TEPLAN, Vladimír [et al]. Supplements of keto acids in patients with chronic renal failure. Official Journal of the Turkish Society of Nephrology. [en línea] Vol. 13, Nº 1, 2004. Disponible en <http://www.arastirmax.com/system/files/1066/pdf_tndt_630.pdf> [2015, 23 de febrero]
17. DEER, JCC [et al]. Uso de cetoanálogos en la terapia de la insuficiencia renal canina. Revista Brasileña de Medicina y Zootecnia. [en línea] Vol. 54, nº 5, Octubre 2002. Disponible en <http://www.scielo.br/scielo.php pid=S0102-09352002000500015&script=sci_arttext> [2015, 23 de marzo]
18. MARÍN, F [et al]. El metaanálisis en el ámbito de las ciencias de la salud: una metodología imprescindible para la eficiente acumulación del conocimiento. Fisioterapia. [en línea] Vol. 31 Nº 3, 2009. Disponible en <http://www.um.es/metaanalysis/pdf/5016.pdf> [2015, 20 de mayo]
19. B. PICCOLI, Giorgina [et al]. Low-protein vegetarian diet with alpha-chetoanalogues prior to pre-emptive pancreas-kidney transplantation. The Review of Diabetic Studies. [en línea] Vol. 1, Nº 2, Abril 2004. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17491671/> [2015, 21 de febrero]

20. KRISHNAN, S [et al]. Effect of keto analogue supplement in pre dialysis patients. Indian Journal of Nephrology. [en línea] Vol. 14, 2004. Disponible en <http://medind.nic.in/iav/t04/i3/iavt04i3p128.pdf> [2015, 28 febrero]
21. B. PICCOLI Giorgina [et al]. Vegetarian low-protein diets supplemented with keto analogues: a niche for the few or an option for many? Nephrology Dialysis Transplantation. [en línea] Vol. 28, 2013. Disponible en <http://medind.nic.in/iav/t04/i3/iavt04i3p128.pdf> [2015, 25 de febrero]
22. O. PANCHO, Grace Anne [et al]. A meta-analysis on keto analogues and low protein diet in the retardation of progression of kidney failure in chronic kidney disease. Philippine Journal of Internal Medicine. [en línea] Vol. 51, Nº 3, Julio-Septiembre 2013. Disponible en <http://www.net-head.net/~pcporg/images/stories/pjim_51_no3/A_Meta-Analysis_on_Keto_Analogues_and_Low_Protein_Diet_in_the_Retardation_of_Progression_of_Kidney_Failure_in_Chronic_Kidney_Disease.pdf> [2015, 3 de marzo]
23. TEPLAN, V [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 Klim Wochenschr. [en línea] Vol. 17, Nº 113, Septiembre 2001. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11603100> [2015, 21 de marzo]
24. CHAUVEAU, Philippe [et al]. Nutritional intervention in chronic kidney disease. Journal of Renal Nutrition. [en línea] Vol. 19, Nº 5, Septiembre 2009. Disponible en <http://www.jrnjournal.org/article/S1051-2276(09)00166-6/pdf> [2015, 28 de marzo]
25. BELLIZZI, V [et al]. Very low protein diet supplemented with ketoanalogs improves blood pressure control in chronic kidney disease. Kidney International. [en línea] Vol. 71, 2007. Disponible en <http://www.nature.com/ki/journal/v71/n3/pdf/5001955a.pdf> [2015, 13 de febrero]

26. KOVESDY, Csaba P [et al]. Management of protein-energy wasting in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: reconciling low protein intake with nutritional therapy. The American Journal of Clinical Nutrition. [en línea] Vol. 97, Nº 11, 2013 Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23636234> [2015, 29 de marzo]
27. BELLIZZI, Vincenzo [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. [en línea] Vol. 30, 2015. Disponible en <http://ndt.oxfordjournals.org/content/30/1/71.full.pdf+html> [2015, 5 de abril]
28. BERNHARD, Jacques [et al]. Adaptive response to a low-protein diet in predialysis chronic renal failure patients. Journal of the American Society of Nephrology. [en línea] Vol. 12, 2001. Disponible en <http://jasn.asnjournals.org/content/12/6/1249.long> [2015, 15 de abril]
29. APARICIO, Michel [et al]. Do ketoanalogues still have a role in delaying dialysis initiation in CKD predialysis patients? Seminars in Dialysis. [en línea] Vol. 26, Nº 6, Noviembre-Diciembre 2013. Disponible en <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/sdi.12132/pdf> [2015, 18 de abril]
30. ANDERSON, Lois E. Mosby´s medical, nursing and allied health dictionary. España.