

Seminars in Dialysis

TRANSITION TO DIALYSIS: CONTROVERSIES IN ITS TIMING AND MODALITY

Do Ketoanalogues Still Have a Role in Delaying Dialysis Initiation in CKD Predialysis Patients?

Michel Aparicio,* Vincenzo Bellizzi,† Philippe Chauveau,‡ Adamasco Cupisti,§ Tevfik Ecdar,¶ Denis Fouque,** Liliana Garneata,†† Shanyan Lin,‡‡ William Mitch,§§ Vladimir Teplan,¶¶ Xueqing Yu,*** y Gabor Zakar†††

*Nephrology Department, Hopital Pellegrin et Universite Bordeaux II, Bordeaux, Francia, †Nephrology, Dialysis and Renal Transplantation Unit, University Hospital S. Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno, Italia, ‡Nephrology Department, Hopital Pellegrin and Aurad-Aquitaine, Bordeaux, Francia, §Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Pisa, Italia, ¶Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Istanbul School of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turquía, **Departement de Nephrologie, H opital E. Herriot, Lyon Cedex, Francia, ††First Nephrology Department, Dr. Carol Davila Teaching Hospital of Nephrology, Bucharest, Rumania, ‡‡Chinese Society of Nephrology, International Society of Nephrology, and Division of Nephrology, Fudan University, Huashan Hospital, Shanghai, China, §§Division of Nephrology, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, ¶¶Clinic of Nephrology, Institute for Clinical and Experimental Medicine and Institute for Postgraduate Education, Prague, República Checa, ***The First Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou, China, y †††Dialysis Center No. 9, Health Care Service PLC, Euro Care Hungary, Szekesfehervar, Hungría

RESUMEN

El inicio temprano o tardío de la diálisis sigue siendo un tema de debate. Las dietas bajas en proteínas se han utilizado durante muchas décadas para retrasar el inicio de la diálisis. Se pueden ofrecer dietas restringidas en proteínas (0.3-0.6 g de proteína/kg/día) suplementadas con aminoácidos esenciales y cetanoálogos (sVLPD), en asociación con tratamiento farmacológico, a pacientes motivados en estadio 4-5 con enfermedad renal crónica (ERC) que no tienen condiciones comórbidas severas; probablemente representan del 30 al 40% de la población afectada. Se observa una adherencia satisfactoria a dicha prescripción dietética en aproximadamente el 50% de los pacientes. Si bien los resultados de los estudios sobre los efectos de esta dieta en la tasa de progresión de la insuficiencia renal no son concluyentes, son muy significativos cuando el inicio de la diálisis es el resultado primario.

La corrección de los síntomas urémicos permite iniciar el tratamiento de diálisis a un nivel de función renal residual inferior al habitualmente recomendado. La mayoría de las complicaciones de origen cardiovascular y metabólico asociadas a la ERC, que perjudican tanto la esperanza de vida como la calidad de vida, están influidas positivamente por la dieta. Por último, con un seguimiento regular asumido conjuntamente por médicos y dietistas, el estado nutricional se conserva bien, como lo confirma una tasa de mortalidad muy baja y la ausencia de efectos perjudiciales sobre el resultado a largo plazo de los pacientes una vez iniciada la terapia de reemplazo renal. Debido a su viabilidad, eficacia y seguridad, la sVLPD merece un lugar en el manejo de pacientes seleccionados para retrasar con seguridad el tiempo necesario para la diálisis.

Para el nefrólogo responsable del paciente con enfermedad renal crónica (ERC), y para el propio paciente, uno de los principales objetivos terapéuticos es retrasar el tiempo necesario para la diálisis tanto corrigiendo los signos y síntomas urémicos como posiblemente atenuando la progresión de la insuficiencia renal. Al mismo tiempo, la encuesta médica también tendrá como objetivo mantener un estado nutricional satisfactorio y, al mismo tiempo, prevenir el desarrollo de complicaciones asociadas a la ERC, en particular de origen cardiovascular (CV) y metabólico, que obstaculizan tanto la esperanza de vida como la calidad de vida.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina se proponen como tratamiento de primera línea para lograr algunos de estos objetivos, en particular la progresión de la insuficiencia renal y las complicaciones CV. Además de la terapia con medicamentos, se recomienda una reducción en la ingesta de proteínas, y una planificación cuidadosa de una dieta baja en proteínas (LPD) puede, por sí misma, lograr todos los objetivos antes mencionados y, por lo tanto, puede ser un socio valioso para el inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona (tabla 1).

Dirigir la correspondencia a: Philippe Chauveau, M.D., Departamento de Nefrología, Hopital Pellegrin y AuradAquitaine, 2 alle'e des Demoiselles, 33170, Gradignan, Francia, correo electrónico: Ph.chauveau@gmail.com
Seminars in Dialysis—2013 DOI: 10.1111/sdi.12132
© 2013 Wiley Periodicals, Inc.

TABLA 1. Efectos beneficiosos de las dietas restringidas en proteínas suplementadas con cetó/aminoácidos

Retrasar el tiempo de diálisis	
Puede retardar la progresión de la disminución de la tasa de filtración glomerular	
Disminuye las toxinas urémicas	
Mejor control de la presión arterial	
Reduce	la proteinuria
Mejora la sensibilidad a la insulina	
Mejora el perfil lipídico, el estado oxidativo e inflamatorio.	
Mejora el metabolismo del fosfato de calcio	
Corrección de la acidosis metabólica.	
Previene la desnutrición	

De hecho, hace más de 140 años se demostró que la ingesta reducida de proteínas tenía efectos beneficiosos sobre el síndrome urémico, la mayoría de cuyos síntomas son causados por la acumulación de productos metabólicos de proteínas de la dieta y también de fosfatos y ácidos fijos. También se demostró más recientemente que los cambios en la ingesta de proteínas en la dieta podrían influir fuertemente en la tasa de pérdida de la función renal, al menos en algunos modelos animales (1). Además de la LPD convencional (que proporciona 0.6-0.8 g de proteína/kg/día), una dieta muy baja en proteínas suplementada (sVLPD) con aminoácidos esenciales (EAA) o sales de calcio de sus cetonaálogos libres de nitrógeno (KA), así como con vitaminas hidrosolubles, carbonato cálcico y hierro, se ha propuesto para el tratamiento de pacientes con ERC. Este suplemento permite una mayor reducción de la proteína de la dieta a 0.3 g de proteína/kg/día al tiempo que proporciona una cantidad adecuada de EAA y un balance de nitrógeno neutro debido a una reducción en la aparición de nitrógeno ureico. En los pacientes con ERC se mantiene la respuesta adaptativa a una dieta hipoproteica (2).

Manejo y monitoreo de pacientes en sVLPD

El sVLPD proporciona 0.3–0.5 g de proteína/kg de peso corporal/día con un alto porcentaje de fuentes vegetales (Tabla 2). El aporte energético (30-35 kcal/kg/día) lo proporcionan principalmente los carbohidratos (65%), los lípidos y las proteínas que representan el 30% y el 5% de la ingesta energética total, respectivamente. La suplementación con una mezcla de EAA y KA evita la necesidad de una gran cantidad de proteína de alto valor biológico y permite al paciente beneficiarse de una mayor variedad y mejor palatabilidad de alimentos entre los que elegir. En pacientes nefróticos, la ingesta de proteínas en la dieta se puede incrementar en 1.5 g de proteína de alto

TABLA 2. Componentes de dietas restringidas en proteínas suplementadas con cetó/aminoácidos

0.3/0.4 a 0.6 g de proteína/kg de peso corporal/día según el estadio de la enfermedad renal crónica (3-5)
Suplementación de cetó/aminoácidos (Ketosteril®; Fresenius Kabi, Alemania, Alfa-Kappa®; Fresenius Kabi Italia S.r.l.):
1 comprimido/5 kg de peso corporal/día (0.1 g/kg de peso corporal/día) Energía: 30–35 kcal/kg de peso corporal/día
Fosfato: 5-7 mg/kg de peso corporal/día Sodio: <2 g/día
Vitaminas y oligoelementos (por ejemplo, hierro)

valor biológico por cada gramo de proteína urinaria por encima de 3 g/día. La sVLPD se propone para pacientes con ERC en estadio 4-5, excluyendo a aquellos con enfermedades comórbidas graves predispuestas a un estado hipercatabólico potencial. También se deben excluir los pacientes que obviamente no pudieron adaptarse a la dieta y/o al seguimiento estrecho. En estas circunstancias, se puede proponer la sVLPD a aproximadamente el 30-40% de los pacientes con ERC en estadio 4-5 (3). Dicho tratamiento dietético necesita un seguimiento clínico frecuente asumido conjuntamente por un médico y un dietista. Un estrecho programa de seguimiento clínico permite un mejor control de la presión arterial y de la adecuación nutricional de la dieta y permite comprobar el cumplimiento de la prescripción dietética. Hace más de 20 años, Bergstrom et al. (4) destacaron la importancia de una encuesta prediálisis periódica sobre el resultado de los pacientes, que fue confirmada posteriormente por varios otros estudios (5). En pacientes sin complicaciones, sin factores catabólicos superpuestos, la ingesta de proteínas se puede estimar controlando la ingesta de nitrógeno, que equivale a la excreción urinaria de nitrógeno ureico más la excreción de nitrógeno no ureico; este último no varía con la ingesta de proteínas y promedia 0.031 g/kg de peso corporal/día (6). Los diarios de alimentos o el recuerdo de la dieta evalúan la ingesta de energía. La adherencia a la dieta, que es la piedra angular de la eficacia del tratamiento, se define como una ingesta real, no debe diferir en más del 20% de la ingesta prescrita. Incluso en pacientes cuidadosamente seleccionados y motivados, se observa un cumplimiento satisfactorio del 40% y el 60% (7). El estudio *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) ha confirmado que la tasa de cumplimiento fue similar en pacientes con sVLPD y con LPD convencional (8).

¿La sVLPD difiere el tiempo de la enfermedad renal en etapa terminal (ESRD)?

Efecto sobre la progresión de la insuficiencia renal
El efecto de dicho tratamiento dietético sobre la progresión de la insuficiencia renal es de interés tanto a nivel experimental como clínico. Se ha informado del efecto beneficioso de la sVLPD sobre la preservación de la función renal en varios modelos animales de ERC, pero no en todos, principalmente a través de la prevención del aumento adaptativo de la presión capilar glomerular, que ocurre en la ERC, lo que lleva a la esclerosis glomerular progresiva (9). También se ha propuesto en modelos experimentales una acción antiinflamatoria directa de la restricción de proteínas en la dieta (10). En varios ensayos clínicos se ha demostrado que la sVLPD tiene efectos favorables sobre dos de los principales factores de progresión de la insuficiencia renal: la hipertensión y la proteinuria. Sin embargo, a pesar de estos hallazgos experimentales y clínicos prometedores, los diferentes análisis de los resultados del estudio más grande y completo que evaluó los efectos de la restricción de proteínas en la progresión de la insuficiencia renal, el Estudio MDRD

en el mejor de los casos no fue concluyente (11,12). Estos resultados decepcionantes fueron confirmados indirectamente por Kasiske et al. quienes, analizando los resultados de 13 ensayos controlados aleatorizados (n: 1919 pacientes) observaron que, en comparación con ninguna restricción dietética, la ingesta baja en proteínas redujo la tasa de disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) en solo un 7%: 0.53 ml/min/año (13).

Efecto sobre el síndrome urémico

Estos resultados contrastan con los efectos informados de la sVLPD sobre el síndrome urémico, que claramente retrasan el tiempo hasta que se requiere la diálisis. La dramática reducción de la concentración de nitrógeno ureico en suero asociada con la mejoría de la mayoría de las manifestaciones del estado urémico permite a los pacientes con sVLPD comenzar el tratamiento de diálisis a un nivel de función residual inferior al recomendado habitualmente (3,14). Walser et al. han estimado que, en parte al retrasar la aparición de síntomas urémicos, la sVLPD prolongó el intervalo hasta la muerte renal en una mediana de 1 año después de que los pacientes alcanzaran un nivel de TFG de 10 ml/min en los no diabéticos y de 15 ml/min en los diabéticos (15). Varios metanálisis han demostrado los beneficios de LPD y/o sVLPD sobre el riesgo de insuficiencia renal y muerte. En un metanálisis que analiza 5 ensayos, incluido el estudio MDRD, Pedrini et al. informó para un seguimiento medio de 18 a 36 meses, una reducción significativa (RR = 0.67) de este riesgo (16). En dos metanálisis sucesivos, Fouque et al. también han demostrado que hubo una reducción del 39% en el número de muertes renales en pacientes con LPD o sVLPD (17).

El efecto indiscutible de la sVLPD sobre los síntomas urémicos explica las diferencias en las conclusiones reportadas entre los metanálisis según las medidas de resultado clave: discutible para la pérdida de función renal, altamente significativo cuando el inicio de diálisis o la muerte fue el resultado primario.

El inicio tardío de la diálisis en la ERC (como en los pacientes con trasplante fallido) podría considerarse con seguridad hasta que el paciente esté sintomático (18). El retraso en el tiempo hasta la diálisis es probablemente la consideración más importante para el paciente. La VLPD suplementada es una opción valiosa para lograr este objetivo en muchos pacientes y también presenta algunas ventajas adicionales considerando las complicaciones vasculares o metabólicas de la ERC.

Efectos de la sVLPD sobre las complicaciones de la ERC

Las enfermedades cardiovasculares y los trastornos metabólicos son las principales complicaciones de la ERC; están estrechamente entrelazados, en el sentido de que la mayoría de los trastornos metabólicos contribuyen más o menos directamente al desarrollo de complicaciones CV.

Complicaciones cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con ERC, y representan alrededor del 50% de las muertes de pacientes en diálisis.

El riesgo CV alto está presente desde las primeras etapas de la insuficiencia renal y aumenta con el deterioro de la función renal; Se estima que el riesgo de muerte relacionado con eventos CV es 15 veces mayor que el de progresión a ESRD. La sVLPD con su importante componente vegetariano limita la ingesta no solo de proteínas sino también de sal y fosfatos, características todas susceptibles de mejorar los factores de riesgo CV tradicionales y no tradicionales a través de diferentes vías (19,20).

Control de la presión arterial

En un estudio prospectivo no aleatorizado de 110 pacientes con ERC en estadio 4-5, Bellizzi et al. han observado que la sVLPD indujo una disminución significativa en los niveles de presión arterial asociada con una reducción concurrente del tratamiento antihipertensivo (21). Se han propuesto varios mecanismos para explicar este resultado: aumento de la concentración plasmática de los aminoácidos de cadena ramificada que tienen un efecto vasodilatador, cambio de una dieta habitual a base de carne a una dieta vegetariana, lo que resulta en una reducción significativa de la presión arterial en sujetos con función renal normal (22), o más simplemente, la restricción de sal asociada con la sVLPD podría haber jugado un papel principal en la reducción de los niveles de presión arterial (23).

Reducción de la proteinuria

Además de su conocido papel como marcador de ERC y como factor de riesgo de progresión de ERC, la proteinuria está vinculada por una relación dosis-respuesta con el riesgo CV tanto en la población general (24) como en pacientes con nefropatía (25), que la proteinuria debe considerarse como uno de los principales objetivos de los tratamientos protectores tanto renales como CV. De hecho, en numerosos estudios se observó una relación positiva en pacientes con IECA o bloqueantes de los receptores de angiotensina II entre la reducción de la proteinuria y la reducción del riesgo CV, independientemente de los efectos sobre la presión arterial. Los efectos reductores de la proteinuria de la sVLPD son similares a los notificados con los fármacos: después de un descenso inicial desde la primera semana, la mayor mejoría de la proteinuria se alcanza en 3 meses con una reducción media que oscila entre el 20% y el 47%. (26,27). Es probable que los efectos de la sVLPD sobre el resultado CV también sean similares a los observados con los fármacos. Sin embargo, como los antagonistas del sistema renina-angiotensina y sVLPD ejercen su efecto reductor de la proteinuria a través de un mecanismo diferente: vasodilatación posglomerular para el primero y vasoconstricción preglomerular para el segundo, su asociación da como resultado beneficios aditivos y está justificada para reducir la proteinuria al mínimo posible nivel (28,29).

Complicaciones metabólicas

La sVLPD reduce los signos y síntomas urémicos, ya sea por un efecto directo sobre algunos trastornos metabólicos (como la acidosis metabólica o los trastornos del metabolismo del fosfato de calcio) o por la producción reducida de subproductos del metabolismo de las proteínas que se comportan como inhibidores metabólicos.

Mejora de la resistencia a la insulina

Además de su papel en la patogenia de la pérdida de energía proteica, la resistencia a la insulina también es un predictor independiente de mortalidad CV, que está presente desde las primeras etapas de la insuficiencia renal crónica. Se observa un efecto beneficioso sobre la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina demostrado por los estudios de clamp después de 3 meses con sVLPD (30). La menor producción y acumulación de productos metabólicos de proteínas de la dieta, que se comportan como inhibidores de la insulina, podría ser responsable de la reducción del hiperinsulinismo y sus consecuencias CV.

Mejora del perfil lipídico, estado oxidativo e inflamatorio

La dramática reducción en la ingesta de proteínas de origen animal en sVLPD se asocia con una reducción concomitante en la ingesta de ácidos grasos saturados y una mejora del perfil de lípidos séricos: reducción de los triglicéridos séricos y aumento de la relación Apo A1/Apo B (31). En respuesta a la mejora de la proteinuria, existe una reducción correlacionada del colesterol total y de las lipoproteínas de baja densidad también favorecida por un alto porcentaje de proteína de origen vegetal (32). El sVLPD también mejora el estado oxidativo porque esta dieta contiene una amplia gama de alimentos ricos en antioxidantes: vitaminas antioxidantes y carotenoides, capaces de reducir el estrés oxidativo. En comparación con los pacientes con LPD convencional, los pacientes con sVLPD mostraron una mejora de su perfil lipídico y un estrés oxidativo reducido con una respuesta de fase aguda reducida (33). La suplementación con cetoácidos en pacientes con ERC a la que se les administra eritropoyetina potencia el efecto beneficioso sobre el metabolismo de proteínas, aminoácidos y lípidos (34).

Corrección de los trastornos del metabolismo del fosfato de calcio

La hiperfosfatemia es un factor de riesgo independiente de mortalidad en pacientes con ERC en relación con calcificaciones vasculares y daño cardíaco. La hiperfosfatemia es el resultado de un balance de fósforo positivo a pesar del hiperparatiroidismo secundario compensatorio y el aumento del factor de crecimiento de fibroblastos.

23 (FGF 23). Un estudio reciente ha demostrado que la sVLPD redujo tanto la hiperfosfatemia como los niveles séricos de FGF 23 (35). Este es un punto importante ya que las concentraciones de FGF 23, que son varias veces más altas de lo normal en pacientes con ERC, se asocian de forma independiente con eventos CV y muertes por todas las causas. Otro estudio del mismo grupo acaba de demostrar que el fosfato era un fuerte modificador del efecto antiproteinúrico de la sVLPD, estando correlacionada negativamente la caída de la proteinuria en respuesta a la sVLPD con el nivel de fósforo sérico, lo que puede explicar en parte la asociación de niveles elevados de fosfato sérico con progresión más rápida de la ERC (36).

El efecto general de la sVLPD sobre las anomalías del fosfato de calcio es un buen ejemplo de las acciones complementarias de los diferentes componentes de la sVLPD. Dicha dieta proporciona una carga de fósforo muy baja, que no excede los 7-9 mg/kg/día porque el fósforo de la dieta es paralelo a la ingesta de proteínas de la dieta y previene un equilibrio positivo de fósforo con sus consecuencias vasculares y óseas. El aumento de las proporciones vegetales de la dieta también juega un papel porque la biodisponibilidad del fósforo varía ampliamente según las fuentes: mientras que la absorción intestinal de fósforo de una fuente de carne alcanza el 80%, la absorción intestinal de fósforo de proteínas de origen vegetal, principalmente en una forma compleja de ácido fítico, no supera el 30-40% por falta de fitasa en humanos, lo que facilita el control del fósforo sérico y del FGF 23 (37,38). Por último, los cetoanálogos, que se administran en forma de sales de calcio, aportando cada comprimido 50 mg de calcio, tienen un efecto hipofosfatémico debido a la formación de fosfato cálcico insoluble en el intestino (39).

Corrección de la acidosis metabólica

La acidosis metabólica, bastante frecuente en los pacientes con ERC, acelera el catabolismo proteico, disminuye la síntesis de albúmina, favorece la pérdida de masa libre de grasa y, posiblemente, la progresión de la ERC; por el contrario, la corrección de la acidosis se asocia con una mejor supervivencia y mejores resultados renales (40). Recientemente se ha demostrado que la suplementación con álcali oral y una dieta rica en frutas y verduras eran igualmente eficaces para controlar la acidosis metabólica y algunas de sus consecuencias renales (41). Mientras que la acidosis empeora con la dieta de proteína animal, lo que implica una alta producción de ácidos fijos, los alimentos vegetarianos, que contienen mayores cantidades de aniones orgánicos metabolizables y menores cantidades de aminoácidos que contienen azufre, tienden a producir una carga alcalina y limitar la acidosis. En un estudio transversal observacional reciente con casi 3000 pacientes con diversas etapas de la ERC, se observó que el porcentaje de proteína vegetal de la ingesta total de proteínas se correlacionó con los niveles de bicarbonato sérico independientemente de las etapas de la ERC o la ingesta total de proteínas (38). El efecto beneficioso de la sVLPD sobre la acidosis metabólica de los pacientes con ERC se explica por la reducción del consumo de carne y el mayor porcentaje de ingesta de proteínas de origen vegetal en la dieta (3,42).

¿Es sVLPD seguro?

Los pacientes con enfermedad renal crónica pueden presentar una disminución espontánea de la ingesta de proteínas y energía, que tiende a empeorar con la progresión de la insuficiencia renal, lo que resulta en desnutrición proteicoenergética al inicio de la terapia de reemplazo renal (TRR) en 40 a 50% de ellos. En estas circunstancias, la seguridad nutricional de las dietas restringidas en proteínas, más especialmente de la sVLPD, y sus efectos a largo plazo sobre las reservas de proteínas corporales se han cuestionado con frecuencia.

De hecho, se ha demostrado ampliamente que el estado nutricional estaba bien conservado en pacientes con sVLPD, como lo demuestra una encuesta regular de la ingesta de energía y proteínas y los efectos anabólicos o anticatabólicos de los cetanoálogos (especialmente de leucina e isoleucina). En el estudio MDRD B, solo dos de 255 pacientes alcanzaron un "punto de parada" para la desnutrición; los valores medios de los diferentes marcadores del estado nutricional se mantuvieron dentro del rango normal durante el seguimiento de 2,2 años (8). Otras series confirman estos resultados: en una encuesta de composición corporal de 2 años con DEXA, Chauveau et al. informó que después de una disminución inicial, la masa corporal magra se estabilizó a los 6 meses y luego aumentó significativamente de 6 a 24 meses; no se observaron cambios significativos para la masa grasa total (43). Una revisión reciente que analizó 14 estudios, que incluyeron a 666 pacientes en sVLPD, confirmó que, en todos los estudios, excepto en dos, esta dieta no se asoció con un deterioro en la composición corporal (44). Quince años antes, Walser ya había concluido que "en lugar de causar desnutrición, la sVLPD la previene" (15). La seguridad general de la sVLPD se confirma mediante una tasa de mortalidad del 2.4% anual en el estudio MDRD B. La tasa de mortalidad por año en riesgo fue exactamente la misma en otras dos series (3,45). Por último, en un estudio más reciente, no se produjo ninguna muerte durante un seguimiento de 48 semanas (46). También han surgido preocupaciones sobre el resultado de los pacientes una vez que ha comenzado el TRR debido a un nivel muy bajo de función renal residual. También se temía que, una vez en diálisis, estos pacientes no pudieran cambiar sus hábitos alimentarios previos a la diálisis. De hecho, no se observó correlación entre la tasa de muerte y la duración de la sVLPD previa a la diálisis (47). Se puede concluir (sin perjuicio de la realización de una encuesta periódica) que la sVLPD prediálisis no tiene ningún efecto perjudicial sobre la evolución a corto y largo plazo de los pacientes una vez iniciado el TRR sea cual sea el tratamiento: diálisis o trasplante renal (47).

Consideraciones en poblaciones seleccionadas

También se ha observado la seguridad de la sVLPD durante el embarazo, que sigue siendo un desafío peligroso en la ERC. Un estudio reciente informó el resultado de 12 embarazos en 11 mujeres con ERC en estadio 3-4 que recibieron una dieta suplementada que proporcionaba 0.6 a 0.7 g de proteína/kg/día. El estado nutricional se mantuvo durante el embarazo y después del parto a pesar de que un tercio de las mujeres amamantaron a sus bebés. En cuanto a los bebés, todos menos uno tenían un crecimiento intrauterino normal y estaban bien al mes 1 - 7.5 años desde el parto (48).

En pacientes ancianos, que representan el grupo más importante que requiere TRR, un estudio prospectivo multicéntrico concluyó que la sVLPD es efectiva y segura al posponer la diálisis en pacientes mayores de 70 años (49). A

El análisis secundario de este estudio, que comparó los beneficios y costos médicos y no médicos de iniciar la sVLPD frente a la diálisis, concluyó que la sVLPD pospuso significativamente el inicio de la diálisis de mantenimiento sin consecuencias clínicas negativas, pero con ventajas económicas sustanciales (50), que serán muy apreciadas no solo por los médicos y sus pacientes, sino también por los economistas de los sistemas sanitarios sobrecargados.

Conclusión

Se puede dar una respuesta positiva a la pregunta inicial sobre el lugar de la sVLPD en el tratamiento de los pacientes con ERC; la dieta es factible, segura y eficaz. Con la reserva de que la monitorización regular de los pacientes es obligatoria, la sVLPD representa un enfoque seguro para posponer el tratamiento de diálisis en pacientes seleccionados por motivos médicos, psicológicos y ambientales que a priori deben adherirse a dicha dieta y representan aproximadamente el 30-40% de la población afectada. La viabilidad de la prescripción se confirma mediante una adherencia satisfactoria a largo plazo a la dieta, que se observa en aproximadamente el 50% de los pacientes. La sVLPD difiere eficazmente el inicio de la diálisis, posiblemente al disminuir la velocidad de progresión de la insuficiencia renal y, definitivamente, al reducir los signos y síntomas urémicos.

Conflicto de intereses

Los autores participaron en la declaración de consenso de la reunión del consejo asesor de Fresenius Kabi International.

Fuente de financiamiento

Ninguno.

Referencias

1. Mitch WE: Dietary therapy in uremia: the impact on nutrition and progressive renal failure. *Kidney Int Suppl* 75S 38-S 43, 2000
2. Bernhard J, Beaufrère B, Laville M, Fouque D: Adaptive response to a low-protein diet in predialysis chronic renal failure patients. *J Am Soc Nephrol* 12(6):1249-1254, 2001
3. Aparicio M, Chauveau P, de Préçigout V, 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. *J Am Soc Nephrol* 11:708-716, 2000
4. Bergström J, Alvestrand A, Bucht H, Gutierrez A: Progression of chronic renal failure in man is retarded with more frequent clinical follow-ups and better blood pressure control. *Clin Nephrol* 25:1-6, 1986
5. Khan SS, Xue JL, Kazmi WH, Gilbertson DT, Obrador GT, Pereira BJG, Collins AJ: Does predialysis nephrology care influence patient survival after initiation of dialysis? *Kidney Int* 67:1038-1046, 2005
6. Maroni BJ, Steinman TI, Mitch WE: A method for estimating nitrogen intake of patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 27:58-65, 1985
7. 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* 8:412-418, 1993

8. Kopple JD, Levey AS, Greene T, Chumlea WC, Gassman JJ, Hollinger DL, Maroni BJ, Merrill D, Scherck L, Schulman G, Wang S, Zimmer GS: Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the Modification of diet in renal disease study. *Kidney Int* 52:778–791, 1997
2. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM: Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 241: F 85–F 93, 1981
9. Gao X, Huang L, Grosjean F, Esposito V, Wu J, Fu L, Hu H, Tan J, He C, Gray S, Jain MK, Zheng F, Mei C: Low-protein diet supplemented with ketoacids reduces the severity of renal disease in 5/6 nephrectomized rats: a role for KLF15. *Kidney Int* 79:987–996, 2011
10. Levey AS, Greene T, Beck GJ, Caggiula AW, Kusek JW, Hunsicker LG, Klahr S: Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all the results of the MDRD Study shown? *J Am Soc Nephrol* 10:2426–2439, 1999
11. Levey AS, Greene T, Samak MJ, Wang X, Beck GJ, Kusek JW, Collins AJ, Kopple JD: Effect of dietary protein restriction on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study. *Am J Kidney Dis* 48:879–888, 2006
12. Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, Louis TA: A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* 31:954–961, 1998
13. Walser M: Does prolonged protein restriction preceding dialysis lead to protein malnutrition at the onset of dialysis? *Kidney Int* 44:1139–1144, 1993
14. Walser M, Mitch WE, Maroni BJ, Kopple JD: Should protein intake be restricted in predialysis patients. *Kidney Int* 55:771–777, 1999
15. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH: The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 124:627–632, 1996
16. Fouque D, Wang P, Laville M, Boissel JP: Low protein diets delay end-stage renal disease in non diabetic adults with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 15(12):1986–1992, 2000
17. Molnar MZ, Ojo AO, Bunnapradist S, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K: Timing of dialysis initiation in transplant-naïve and failed transplant patients. *Nat Rev Nephrol* 8:284–292, 2012
18. Cupisti A, Aparicio M, Barsotti G: Potential benefits of renal diets on cardiovascular risk factor in chronic kidney disease patients. *Ren Fail* 29:529–534, 2007
19. Teplan V, Schufčick O, Racek J, Mareckova O, Stoliwova M, Hanzai V, Maly J: Reduction of plasma asymmetric dimethylarginine in obese patients with chronic kidney disease after three years of a low-protein diet supplemented with keto-amino acids: a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschrift* 120:478–485, 2008
20. Bellizzi V, Di Iorio BR, De Nicola L, Minutolo R, Zamboli P, Trucillo P, Catapeno F, Cristofano C, Scalfi L, Conte G, ERIKA StudyGroup: Very low protein diet supplemented with ketoanalogues improves blood pressure control in chronic kidney disease. *Kidney Int* 71:245–251, 2007
21. Appleby PN, Davey GK, Key TJ: Hypertension and blood pressure among meat-eaters, fish-eaters, vegetarians, and vegans in EPICOxford. *Public Health Nutr* 5:645–654, 2002
22. Weir MR: Is it the low-protein diet or simply the salt restriction? *Kidney Int* 71:188–190, 2007
17. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, Gans RO, Janssen WM, Grobbee DE, de Jong PE: Prevention of renal and vascular end stage disease (PREVEND) study group urinary albumin excretion predicts cardiovascular and non cardiovascular mortality in general population. *Circulation* 106:1777–1782, 2002
23. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM: Albuminuria a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 110:921–927, 2004
24. Walser M, Hill S, Tomalis EA: Treatment of nephrotic adults with a supplemented, very low-protein-diet. *Am J Kidney Dis* 28:354–364, 1996
25. Fouque D, Aparicio M: Eleven reasons to control the protein intake of patients with chronic kidney disease. *Nature Clin Pract Nephrol* 3:383–392, 2007
26. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE: Additive anti-proteinuric effect of ACE inhibition and a low-protein diet in human renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 10:497–504, 1995
27. Chauveau P, Combe C, Rigalleau V, Vendrely B, Aparicio M: Restricted protein diet is associated with decrease in proteinuria: consequences on the progression of renal failure. *J Ren Nutr* 17:250–257, 2007
30. Rigalleau V, Blanchetier V, Combe C, Guillot C, Deleris G, Aubertin J, Aparicio M, Gin H: A low-protein diet improves insulin sensitivity of endogenous glucose production in predialytic uremic patients. *Am J Clin Nutr* 65:1512–1516, 1997
31. Bernard S, Fouque D, Laville M, Zech P: Effects of low-protein diet supplemented with ketoacids on plasma lipids in adult chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 22:143–146, 1996
32. Key TJ, Appleby PN, Rosell MS: Health effects of vegetarian and vegan diets. *Proc Nutr Soc* 65:35–41, 2006
33. Bergesio F, Monzani G, Guasparini A, Ciulti R, Galucci M, Cristofano C, Castrignano E, Cupisti A, Barsotti G, Maruccci R, Abbate R, Bandini S, Gallo M, Tosi PL, Salvadori M: Cardiovascular risk factors in severe chronic renal failure: the role of dietary treatment. *Clin Nephrol* 64:103–112, 2005
34. Teplan V, Schufčick O, Knotek A, Hajny J, Horackova M, Kvapil M, Czech Multicenter Study: Enhanced metabolic effect of erythropoietin and keto amino acids in CRP patients on low-protein diet: Czech multicenter study. *Am J Kidney Dis* 41(Suppl 1):S26–S30, 2003
35. Di Iorio B, Di Micco L, Torraca S, Sirico ML, Russo L, Pota A, Mirengi F, Russo D: Acute effects of very-low-protein diet on FGF 23 levels: a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol* 7:581–587, 2012
36. Di Iorio BR, Bellizzi V, Bellasi A, Torraca S, D'Arrigo G, Tripepi G, Zoccali C: Phosphate attenuates the anti-proteinuric effect of very-low protein diet in CKD patients. *Nephrol Dial Transplant* 28:632–640, 2013
37. Moe SM, Zidehsara MP, Chambers MA, Jackman LA, Radcliffe JS, Trevino LL, Donahue SE, Asplin JR: Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 6:257–264, 2011
38. Scialla JJ, Appel LJ, Wolf M, Yang W, Zhang X, Sozio SM, Miller ER III, Bazzano LA, Cuevas M, Glenn MJ, Lurtigova E, Kallem RR, Porter AC, Townsend RR, Weir MR, Anderson CA: Chronic Renal Insufficiency Cohort –CRIC Study Group: plant protein intake is associated with fibroblast growth factor 23 and serum bicarbonate levels in patients with chronic kidney failure: the chronic renal insufficiency cohort study. *J Ren Nutr* 22:379–388, 2012
39. Schaeffer K, Von Herrath O, Asmus G, Umlang R: The beneficial effect of ketoacid on serum phosphate and parathyroid hormone in patients with chronic uremia. *Clin Nephrol* 30:93–96, 1988
40. de Brito-Ashurst I, Veragunam M, Raftery MJ, Yaqoob MM: Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 20:2075–2084, 2009
41. Goraya N, Simoni J, Jo C, Wesson DE: Dietary acid reduction with fruits and vegetables or bicarbonate attenuates kidney injury in patients with a moderately reduced glomerular filtration rate due to hypertensive nephropathy. *Kidney Int* 81:86–93, 2012
42. Mitch WE, Remuzzi G: Diets for patients with chronic kidney disease, still worth prescribing. *J Am Soc Nephrol* 15:234–237, 2004
43. Chauveau P, Vendrely B, El Haggan W, Barthe N, Rigalleau V, Combe C, Aparicio M: Body composition of patients on a very lowprotein diet: a two-year survey with DEXA. *J Ren Nutr* 13:282–287, 2003
44. Eyre S, Attman PO: Protein restriction and body composition in renal disease. *J Ren Nutr* 18:167–186, 2008
45. Walser M, Hill S: Can renal replacement therapy be deferred by a supplemented very low protein diet? *J Am Soc Nephrol* 10:110–116, 1999
46. Mircescu G, Garneata L, Stancu SH, Capusa C: Effects of a supplemented hypoproteic diet in chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 17:179–188, 2007
47. Chauveau P, Couzi L, Vendrely B, de Precigout V, Combe C, Fouque D, Aparicio M: Long-term outcome on renal replacement therapy in patients who previously received a keto acid-supplemented very-lowprotein diet. *Am J Clin Nutr* 90:969–974, 2009
48. Piccoli GB, Attini R, Vaserio E, Gaglioti P, Piccoli E, Consiglio V, Deagostini C, Oberto M, Todros T: Vegetarian supplemented lowprotein diets: a safe option for pregnant CKD patients: report of 12 pregnancies. *Nephrol Dial Transplant* 26:196–205, 2011
49. Brunori G, Viola BF, Parrinello G, De Biase V, Como G, Franco V, Garibotto G, Zubani R, Cancarini GC: Efficacy and safety of a verylow-protein diet when postponing dialysis in the elderly: a prospective randomized multicenter controlled study. *Am J Kidney Dis* 49(5):569–580, 2007
50. Scalone L, Borghetti F, Brunori G, Viola BF, Brancati B, Sottini L, Mantovani LG, Cancarini G: Cost-benefit analysis of supplemented very low-protein diet versus dialysis in elderly CKD 5 patients. *Nephrol Dial Transplant* 25:907–913, 2010