

RECOMENDACIÓN 3

BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES Guía de Práctica Clínica Tratamiento Conservador No Dialítico de la Enfermedad Renal Crónica - 2018

A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas con enfermedad renal crónica en etapa 5 en tratamiento conservador no dialítico ¿se deben usar cetanoálogos en comparación a no usar?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Personas con enfermedad renal crónica en etapa 5 sin diálisis.

Intervención: Cetanoálogos.

Comparación: No usar cetanoálogos.

Desenlace (outcome): Mortalidad, caída a diálisis (o en su defecto, filtración glomerular medida mediante clearance de creatinina) y eventos cardiovasculares (o en su defecto, niveles de colesterol o triglicéridos).

B. BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Chronic kidney disease”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.¹

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Al momento de definir la pregunta la evidencia ya se encontraba previamente clasificada según intervenciones comparadas. Los resultados se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

¹ Para revisar la metodología, las estrategias y los resultados de la búsqueda, favor revisar el informe “*Búsqueda sistemática de evidencia de los efectos deseables e indeseables*” en la sección de método de la Guía de Práctica Clínica respectiva.

C. SÍNTESIS DE EVIDENCIA

Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron 4 revisiones sistemáticas que incluyen 12 estudios primarios, de los cuales 10 corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”², en el siguiente enlace: [Cetoanálogos para enfermedad renal crónica sin diálisis](#)

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

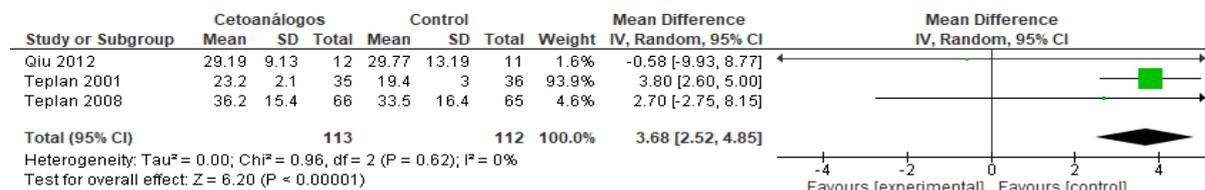
Revisión Sistemática	3 [1-3]
Estudios primarios	10 ensayos aleatorizados [4-13] y 2 estudios observacionales [14-15]

Estimador del efecto

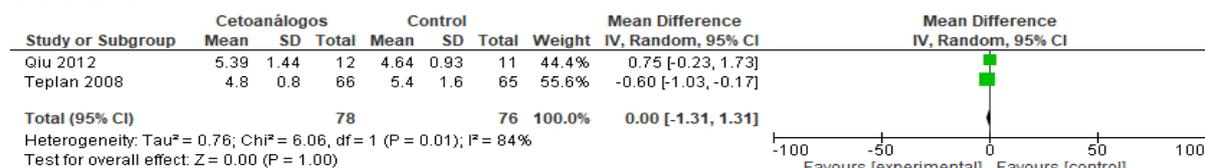
Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, en el que se encontró que ninguno de los estudios evaluó la comparación de cetoanálogos como monoterapia comparado con placebo. Sin embargo, sí existen estudios comparativos entre el uso de dieta baja en proteínas suplementado con cetoanálogos comparado con dieta baja en proteínas sin suplementación de cetoanálogos. Se decidió utilizar la evidencia proveniente de esta pregunta para construir la tabla de resumen de resultados que corresponde a cinco ensayos aleatorizados [4, 7, 11-13]. Considerando que ninguna revisión sistemática incluyó todos los ensayos relevantes, se decidió rehacer el metanálisis. Dos ensayos [4, 7] no reportaron desenlaces relevantes a la pregunta.

Metanálisis

Función renal



Colesterol



² **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

Triglicéridos

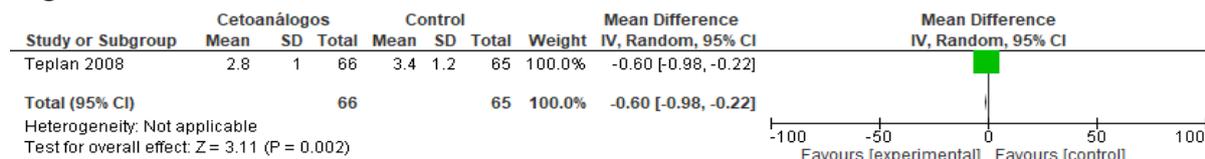


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

CETOANÁLOGOS PARA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN ETAPA 5 SIN DIÁLISIS						
Pacientes	Personas con enfermedad renal crónica en etapa 5 sin diálisis					
Intervención	Dieta baja en proteínas con cetoanálogos					
Comparación	Dieta baja en proteínas sin cetoanálogos					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%) -- Estudios/pacientes	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN cetoanálogos	CON cetoanálogos	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	No se reportó información sobre este desenlace.				--	--
Caída a diálisis	No se reportó información sobre este desenlace.				--	--
Función renal Filtración glomerular estimada mediante clearance de creatinina)	-- 3 ensayos/225 pacientes [11-13]	27,5 ml/min	31,2 ml/min	DM: 3,68 ml/min mejor (2,52 a 4,85 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	El uso de cetoanálogos probablemente enlentecer la caída de la filtración glomerular (clearance de creatinina). Además, este efecto podría no ser relevante para los pacientes.
Eventos cardiovasculares	No se reportó información sobre este desenlace.				--	--
Colesterol y triglicéridos	Colesterol (mg/dL)					
	-- 2 ensayos/154 pacientes [11,13]	193 mg/dL	193 mg/dL	DM: 0 (50,6 menos a 50,6 más)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	El uso de cetoanálogos podría no tener impacto en colesterol en personas con enfermedad renal crónica en etapa 5 sin diálisis, pero la certeza de la evidencia es baja. Además, este efecto podría no ser relevante para los pacientes.
	Triglicéridos (mmol/L)					
-- 1 ensayo/131 pacientes [13]	301 mg/dL	248 mg/dL	DM: 53 (19,5 a 86,8 menos)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	El uso de cetoanálogos podría no tener impacto en triglicéridos en personas con enfermedad renal crónica en etapa 5 sin diálisis, pero la certeza de la evidencia es baja. Además, este efecto podría no ser relevante para los pacientes.	

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.
RR: Riesgo relativo.
DM: Diferencia de medias.
GRADE: Grados de evidencia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.

* El **riesgo SIN cetoanálogos** está basado en el riesgo del grupo control en los estudios, y en el caso de los desenlaces continuos, a partir de promedio del grupo control. El **riesgo CON cetoanálogos** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que no estaba clara la secuencia de aleatorización ni ocultamiento de ésta en dos ensayos

² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que a cada extremo del intervalo de confianza conlleva una decisión diferente.

Fecha de elaboración de la tabla: Agosto, 2018

Referencias

1. Jiang Z, Zhang X, Yang L, Li Z, Qin W. Effect of restricted protein diet supplemented with keto analogues in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *International urology and nephrology*. 2016;48(3):409-418.
2. Liu Z, Su G, Guo X, Wu Y, Liu X, Zou C, Zhang L, Yang Q, Xu Y, Ma W. Dietary interventions for mineral and bone disorder in people with chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;9(9):CD010350.
3. Rhee CM, Ahmadi SF, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2018;9(2):235-245.
4. Bernhard J, Beaufrère B, Laville M, Fouque D. Adaptive response to a low-protein diet in predialysis chronic renal failure patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2001;12(6):1249-54.
5. Di Iorio BR, Minutolo R, De Nicola L, Bellizzi V, Catapano F, Iodice C, Rubino R, Conte G. Supplemented very low protein diet ameliorates responsiveness to erythropoietin in chronic renal failure. *Kidney international*. 2003;64(5):1822-8.
6. Feiten SF, Draibe SA, Watanabe R, Duenhas MR, Baxmann AC, Nerbass FB, Cuppari L. Short-term effects of a very-low-protein diet supplemented with ketoacids in nondialyzed chronic kidney disease patients. *European journal of clinical nutrition*. 2005;59(1):129-36.
7. Lindenau K, Abendroth K, Kokot F, Vetter K, Rehse C, Fröhling PT. Therapeutic effect of keto acids on renal osteodystrophy. A prospective controlled study. *Nephron*. 1990;55(2):133-5.
8. Malvy D, Maingourd C, Pengloan J, Bagros P, Nivet H. Effects of severe protein restriction with ketoanalogues in advanced renal failure. *Journal of the American College of Nutrition*. 1999;18(5):481-6.
9. Mircescu G, Gârneață L, Stancu SH, Căpușă C. Effects of a supplemented hypoproteic diet in chronic kidney disease. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2007;17(3):179-88.
10. Prakash S, Pande DP, Sharma S, Sharma D, Bal CS, Kulkarni H. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy of ketodiet in predialytic chronic renal failure. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2004;14(2):89-96.
11. Qiu HY, Liu F, Zhao LJ, Huang SM, Zuo C, Zhong H, Chen F. [Comparison of the effects of alpha-keto/ amino acid supplemented low protein diet and diabetes diet in patients with diabetic nephropathy]. *Sichuan da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Sichuan University. Medical science edition*. 2012;43(3):425-8.
12. Teplan V, Schück O, Racek J, Mareckova O, Stolova M, Hanzal V, Malý 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. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2008;120(15-16):478-85.
13. Teplan V, Schück O, Knotek A, Hajný J, Horácková M, Skibová J, Malý J. Effects of low-protein diet supplemented with ketoacids and erythropoietin in chronic renal failure: a long-term metabolic study. *Annals of transplantation*. 2001;6(1):47-53.
 14. Bellizzi V, Di Iorio BR, De Nicola L, Minutolo R, Zamboli P, Trucillo P, Catapano F, Cristofano C, Scalfi L, Conte G, ERIKA Study-group. Very low protein diet supplemented with ketoanalogs improves blood pressure control in chronic kidney disease. *Kidney international*. 2007;71(3):245-51.
 15. Hecking E, Andrzejewski L, Prellwitz W, Opferkuch W, Müller D. Double-blind cross-over study with oral alpha-ketoacids in patients with chronic renal failure. *The American journal of clinical nutrition*. 1980;33(7):1678-81.