



NEFROLOGÍA MEXICANA

Revista Oficial del Colegio de Nefrólogos de México AC. Fundado en 1967.

ISSN: 0187-7801

SEPTIEMBRE, 2024 VOL. 45 SUPL. 1

Nefrología

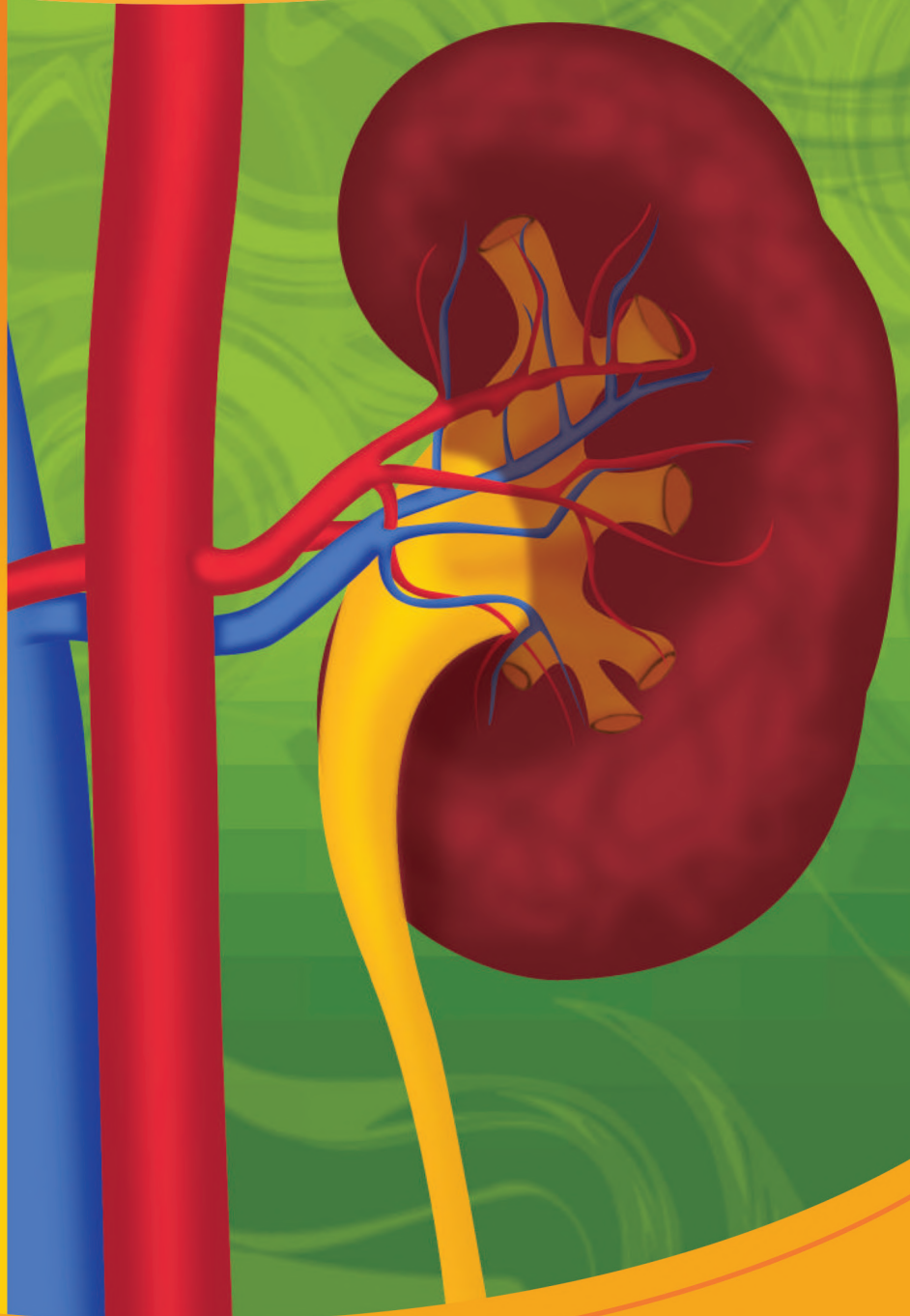
Hipertensión

Diálisis

Hemodiálisis

Trasplante

Nutrición



INDIZADA EN LA BASE DE DATOS:

- LILACS (OPS-OMS)
- ICMJE
- IMBIOMED
- LATINDEX (CENIDS)



Página WEB: www.cnm.org.mx
E.mail: nefrologia_mexicana@hotmail.com

Nefrología Mexicana

Vol. 45, suplemento 1, septiembre, 2024.

Vol. 45, Supplement 1, September, 2024.

Consenso mexicano del uso de alfacetoanálogos sobre diferentes desenlaces en el paciente con enfermedad renal crónica.

*Mexican Consensus on the Use of Alpha-Ketoanalogues for
Different Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease.*



COLEGIO DE NEFRÓLOGOS DE MÉXICO AC.

(antes Sociedad Mexicana de Nefrología)

Consejo Directivo 2022 - 2024.

Dr. Mateo Quilantan Rodríguez
Presidente

Dra. Silvia Palomo Piñón
Vicepresidente

Dr. Guillermo González Mendoza
Secretario general

Dr. Carlos Alejandro Ramírez Angmen
Secretario general suplente

Dr. Raúl Ortiz Conde
Secretario administrativo

Dra. Ma. Elsa Pineda Sánchez
Secretaria administrativa suplente

Dr. Jesús Manolo Ramos Gordillo
Tesorero

Dra. Gloria Azucena Rangel Ochoa
Subtesorera

Dr. Alfredo López López
Coordinador zona norte

Dr. Felipe Ericel Hernández Arellanes
Coordinador zona centro

Dr. Jesús Armando Aguilar Alonso
Coordinadora zona sur

CONSEJEROS

Dr. Tomás Pascual Jiménez
Dra. Ma. Del Socorro Vital Flores

Dra. María Ángeles Ramos Rangel
Dr. Ricardo Mendiola Fernández



COLEGIO DE NEFRÓLOGOS DE MÉXICO AC.

(antes Sociedad Mexicana de Nefrología)

Ex-Presidentes

Herman Villarreal Cantú †
1967 - 1969

David Santos Atherton
1969 - 1973

Emilio Exaire Murad
1973 - 1975

Manuel Torres Zamora †
1975 - 1977

Carlos Flores Flores †
1977 - 1979

Regino Ronces Vivero †
1979 - 1981

Rodolfo Zurita Carrillo
1981 - 1983

Alejandro Treviño Becerra
1983 - 1985

José Parra Carrillo
1985 - 1987

Manuel Díaz de León Ponce
1987 - 1989

Ma. Antonieta Schettino M.
1989 - 1991

Rodolfo Martínez P. Limón †
1991 - 1993

Guillermo García Monterd †
1993 - 1995

Elvia García López
1995 - 1997

Luis Álvarez Amador †
1997 - 1999

José Cardona Chávez
1999 - 2001

Ángel M. Morales Nava
2001 - 2003

Pedro Trinidad Ramos
2003 - 2005

Ma. del Carmen Popoca Martínez
2005 - 2006

Luz María Meza Molina
2006 - 2009

Guillermo González Mendoza
2009 - 2011

Alejandra Aguilar Kitsu †
2011 - 2013

Ricardo Mendiola Fernández
2013 - 2015

Socorro Vital Flores
2015 - 2017

María Ángeles Ramos Rangel
2017 - 2019

Javier Ortiz González †
2019 - 2020

Tomás Pascual Jiménez
2020 - 2022



Nefrología Mexicana

Vol. 45, suplemento 1, septiembre 2024.

Editor y Fundador emérito
Dr. Manuel Torres Zamora †

Editor en turno
Dr. Antonio Méndez Durán

CONSEJO EDITORIAL

Dr. Alejandro Treviño Becerra
Dr. José G. Cardona Chávez

Dr. Ricardo Mendiola Fernández
Dr. Martín Ángel Barceló Morales

COMITÉ EDITORIAL

Dra. Elvia García López
(Suecia)

Dra. Silvia Palomo Piñon
(México)

Dr. Julen Ocharan Corcuera
(España)

Dr. Manuel Díaz de León Ponce
(México)

Dra. Laura Cortés Sanabria
(México)

Dra. Adriana Flores Palacios
(México)

Dr. Jesús Lagunas Muñoz
(México)

Dr. Roberto Mario Salcedo Alejos
(México)

Dr. José Z. Parra Carrillo
(México)

Dr. J. Jesús Vanegas Ramírez
(México)

Dr. José Ramón Paniagua Sierra
(México)

Dra. Laura E. Basagoitia González
(México)

Nefrología Mexicana, revista oficial del Colegio de Nefrólogos de México antes Sociedad Mexicana de Nefrología, A. C. La revista se encuentra indexada en la base de datos IMBIOMED.COM y en el Sistema Regional de información en línea para revistas científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal, Latindex. Página web: latindex.unam.mx, correo electrónico: latindex@servidor.unam.mx Frecuencia: se publicará en número de Nefrología Mexicana cada tres meses. Contenido: el contenido de cada número será Editorial, Trabajos originales, Revisión, Casos clínicos, Resúmenes bibliográficos. Avisos y noticias. Todos los textos que deseen publicar en Nefrología Mexicana, deberán ser enviados: Chilpancingo 51-402, Col. Hipódromo Condesa, CP 06100, Ciudad de México, México. Teléfonos 5564-6369, 5574-5832. Correo electrónico: nefrologia_mexicana@hotmail.com, página web: cnm.org.mx.

Reserva de Derechos al Uso Exclusivo del Título publicación periódica: No. 04-1999-010616153400-102 ISSN: 0187-7801, ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Certificado de licitud de título No. 10951 y Certificado de Licitud de Contenido No. 7599 otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación.

Diseño, diagramación e impresión por Cognitio Journal. La reproducción parcial o total del contenido de esta revista debe hacerse con la autorización del editor. Suscripción: el precio de suscripción anual a la revista será de 600 pesos y el precio por número 150 pesos en México. En otros países la suscripción anual será de 64 U.S. dólares y un número 16 U.S dólares más gastos de envío. Instrucciones a los autores: se publica en extenso en el primer número de cada año y en resumen en los números restantes.

Año 45, vol. 45, suplemento 1, septiembre 2024, es una publicación trimestral editada por Colegio de Nefrólogos de México antes Sociedad Mexicana de Nefrología, A.C., Editor: Dr. Antonio Méndez Durán.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación ni tampoco la postura del Consejo editorial. Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización del Editor.



Consenso mexicano del uso de alfacetoanálogos sobre diferentes desenlaces en el paciente con enfermedad renal crónica.

Mexican Consensus on the Use of Alpha-Ketoanalogues for Different Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease.

Nadia Elizabeth Saavedra-Fuentes,¹ Enrique Carmona-Montesinos,² Gilberto Castañeda-Hernández,³ Israel Campos,⁴ Juan Carlos Castillo-Salinas,⁵ Javier Alberto Castillo-Tapia,⁶ Karla Guadalupe Del Castillo-Loreto,⁷ Juan Carlos Falcón-Martínez,⁸ Raquel Fuentes-García,⁹ Miguel Ángel García de León-Guerrero,¹⁰ Víctor García-García,¹¹ Erika Fabiola Gómez-García,¹² Rafael González-Toledo,¹³ María Angélica Jaime-Solis,¹ Kely Rely,¹⁴ Claudia Lerma-González,¹⁵ Luis Eduardo Morales-Buenrostro,¹⁶ Mateo Quilantan-Rodríguez,¹⁷ Adrián Rodríguez-Matías,¹⁸ Felipe Octavio Rojas-Rodríguez,¹⁹ Rafael Valdez-Ortiz,²⁰ Michael Eduard Wasung-De Lay,²¹ Berenice Ceron-Trujillo,²² Edgar Ramírez-Ramírez.²³

¹Nefróloga adscrita al servicio de Nefrología en Centro Médico Dalinde. Ciudad de México, México. ²Endocrinólogo adscrito en Hospital Trinidad. Ciudad de México, México. ³Investigador titular del departamento de Farmacología en Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional. Ciudad de México, México. ⁴Nefrólogo adscrito en Hospital General Dr. Miguel Silva. Morelia, Michoacán. México. ⁵Médico en consultorio privado. Ciudad de México, México. ⁶Nefrólogo adscrito en Hospital General Regional No 1 Vicente Guerrero, IMSS. Acapulco de Juárez, Guerrero. México. ⁷Nutrióloga en Consultorio Privado. Ciudad de México, México. ⁸Médico adscrito en MedSci Institute México. Ciudad de México, México. ⁹Nefróloga adscrita al servicio de Nefrología en Hospital General Regional No 2. Dr. Guillermo Fajardo Ortiz, IMSS. Ciudad de México, México. ¹⁰Nefrólogo adscrito en LAPI Unidad de Hemodiálisis. Estado de México, México. ¹¹Nefrólogo adscrito al servicio de Nefrología y Trasplantes en Unidad Médica de Alta Especialidad No 14, IMSS. Veracruz, Veracruz. México. ¹²Coordinadora de maestría en Facultad de Medicina y Psicología, Universidad Autónoma de Baja California. Tijuana, Baja California. México. ¹³Nefrólogo en Consultorio Privado. Metepec, Estado de México, México. ¹⁴Consultor en Cost Effectiveness Assessment for Health Technology. Ciudad de México, México. ¹⁵Investigadora en Ciencias Médicas en Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chavez. Ciudad de México, México. ¹⁶Nefrólogo adscrito en el Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Ciudad de México, México. ¹⁷Nefrólogo adscrito en Centro Médico Renal de Tamaulipas SA. Ciudad Madero, Tamaulipas. México. ¹⁸Nefrólogo en Hospital Ángeles Metropolitano. Ciudad de México, México. ¹⁹Nefrólogo en Hospital Mac La Viga. Ciudad de México, México. ²⁰Jefe del servicio de Nefrología en Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. Ciudad de México, México. ²¹Nefrólogo en Hospital Ángeles Lomas. Estado de México, México. ²²Chief Executive Officer en Aequitas Medica. Ciudad de México, México. ²³Senior Medical Writer en Aequitas Medica. Ciudad de México, México.

RESUMEN

Introducción. La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es una causa importante de morbilidad y mortalidad. Algunas estrategias terapéuticas han mostrado eficacia para ralentizar la progresión de la enfermedad.

Métodos. Se elaboró un documento de consenso utilizando el método RAND/UCLA. Se conformaron un panel de expertos y otro metodológico. Se realizó una revisión bibliográfica, un cuestionario y se llevó a cabo el consenso de manera presencial.

Resultados. El panel de expertos acordó que es apropiado el uso de alfacetoanálogos (ACA) con dieta baja en proteínas para mejorar los desenlaces renales y extrarrenales. El uso de ACA en tabletas y en polvo, la combinación de ACA con otros fármacos y la suplementación con citrato de calcio, probióticos, prebióticos y simbióticos es apropiada para limitar el daño y mejorar los desenlaces clínicos. Se considera que el uso de ACA es apropiado para reducir los costos.

Conclusiones. Los ACA son una estrategia apropiada para el manejo del paciente con ERC.

Palabras clave: alfacetoanálogos de aminoácidos; consenso; enfermedad renal crónica.

ABSTRACT

Introduction. Chronic Kidney Disease (CKD) is a significant cause of morbidity and mortality. Some therapeutic strategies have shown efficacy in slowing the progression of the disease.

Methods. A consensus document was developed using the RAND/UCLA method. An expert panel and a methodological panel were formed. A literature review, a questionnaire, and face-to-face consensus were conducted.

Results. The expert panel agreed that the use of alpha-ketoanalogues (AKA) with a low-protein diet is appropriate to improve renal and extrarenal outcomes. The use of AKA in tablets and powder, the combination of AKA with other drugs, and supplementation with calcium citrate, probiotics, prebiotics, and symbiotics are appropriate to limit damage and improve clinical outcomes. The use of AKA is considered appropriate for cost reduction.

Conclusions. AKAs are an appropriate strategy for managing patients with CKD.

Keywords: Alpha-ketoanalogues of amino acids; consensus; chronic kidney disease.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo.¹ La magnitud de este problema es tal que, en 2017, la carga global de ERC fue de 700 millones de personas y en 2021, la Sociedad Americana de Nefrología, en conjunto con la Asociación Renal Europea y la Sociedad Internacional de Nefrología declararon que el número de personas con ERC era más del doble de aquellas que viven con diabetes y 20 veces más que las personas con cáncer. El acceso a la terapia sustitutiva renal es limitado, según un estudio global sobre el acceso a tratamientos de enfermedad renal terminal, en 2010, más de 2.6 millones de personas recibían terapia sustitutiva renal en todo el mundo, y se prevé que esta cifra se duplique para el año 2030, superando los 5.4 millones. Se estima que entre 2.2 y 7 millones de personas murieron prematuramente en 2010 debido a la falta de acceso a este tipo de tratamiento.²

En México, la información sobre el acceso a la hemodiálisis es escasa. Sin embargo, un estudio del 2011, que cubrió el 27% de las unidades registradas en el país, reveló que la mayoría de los pacientes recibían menos de una sesión por semana (49%), y que el número de pacientes por nefrólogo superaba las recomendaciones.³ Los datos obtenidos del Estudio de Carga Global de Enfermedades (GBD, por sus siglas en inglés) indican que, aunque a nivel mundial la mortalidad por ERC se ha desplazado hacia edades más avanzadas, este fenómeno no se ha observado en México. Se cree que la falta de acceso a la terapia sustitutiva renal es una de las causas de esta situación.¹

Debido a las comorbilidades asociadas a la ERC, las personas que la padecen presentan una alta carga de fármacos, lo cual dificulta la adherencia al tratamiento y se asocia a una mayor mortalidad.^{4,5} Recientemente, se han formulado recomendaciones para mejorar la adherencia y reducir la carga de medicamentos.²

Ralentizar la progresión desde los grados tempranos reduce el riesgo de falla renal, retrasa el inicio de diálisis y disminuye el riesgo de complicaciones cardiovasculares. En contextos con recursos limitados, como los países de ingresos medios y bajos, se considera importante destinar más atención a prevenir grados avanzados de la enfermedad.² En países como Italia y Vietnam, las estrategias nutricionales han demostrado ser económicamente viables al retrasar el inicio de la terapia sustitutiva, al mismo tiempo que mejoran la supervivencia y la calidad de vida.^{6,7}

Los alfacetoanálogos de aminoácidos (ACA) asociados con dietas bajas en proteínas generan menores cantidades de urea y otras toxinas urémicas, lo cual está dado por una transaminación hepática en la que se transfiere

un grupo amino a un cetoácido para formar un nuevo aminoácido. A través de esta conversión, los ACA pueden emplearse en lugar de sus respectivos aminoácidos sin generar productos de nitrógeno, al mismo tiempo que se reutiliza el nitrógeno disponible que ya se encuentra en exceso en los enfermos renales crónicos.^{8,9} Diversos ensayos clínicos han demostrado que los ACA con dietas bajas en proteínas disminuyen las concentraciones séricas de urea y otras toxinas urémicas en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) avanzada, logrando una disminución de estas sustancias hasta en 70%, en más de la mitad de los pacientes (36%) en la primera semana.^{8,10,11}

En México no existen datos publicados sobre el alcance de las estrategias nutricionales para ralentizar la progresión de la ERC. En este contexto de escasa evidencia directa, pero con ejemplos extrapolables al contexto mexicano, se llevó a cabo un consenso para evaluar el “uso apropiado” de ACA con dieta baja en proteínas, así como otras intervenciones médico nutricionales dirigidas a mejorar los desenlaces clínicos, la adherencia al tratamiento y la viabilidad fármaco-económica.

MÉTODOS

MÉTODO DE “USO APROPIADO” DE RAND/UCLA

Este documento fue elaborado utilizando el método de “uso apropiado” de la Corporación de Investigación y Desarrollo (RAND, por sus siglas en inglés) y de la Universidad de Los Ángeles California (UCLA, por sus siglas en inglés). El método RAND/UCLA tiene como objetivo evaluar el “uso apropiado” de abordajes diagnósticos y terapéuticos con evidencia científica limitada, a través de la participación de un panel de expertos. De acuerdo con el método se considera que un abordaje es “apropiado” cuando el “beneficio para la salud supera los riesgos por un margen suficiente para considerar que vale la pena realizarlo, independientemente del costo”; por el contrario, se considera un abordaje “inapropiado” cuando “los daños esperados superan ampliamente a los beneficios esperados”. Es decir, en el método RAND/UCLA, los miembros del panel evalúan el radio del riesgo/beneficio de un abordaje, sin considerar sus costos.¹²

RECLUTAMIENTO DEL PANEL DE EXPERTOS

Se seleccionó a un grupo multidisciplinario integrado por 18 colaboradores con al menos 5 años de experiencia en áreas vinculadas al cuidado de pacientes con ERC. Incluye 12 nefrólogos, 1 farmacólogo, 1 nutriólogo, 1 investigador en ciencias médicas, 1 ginecólogo, 1 endocrinólogo y 1 farmacoeconomista.

FORMACIÓN DE UN PANEL METODOLÓGICO

Con el objetivo de asegurar la imparcialidad en el diseño metodológico y evaluación, se estableció un panel metodológico independiente. Este panel se encargó de revisar y sintetizar la evidencia, integrar definiciones e indicaciones, formular preguntas, capturar y evaluar respuestas, así como de la redacción del artículo. Siguiendo las directrices internacionales de redacción médica, el panel metodológico desarrolló la metodología y el presente documento sin influencia del patrocinador.

REVISIÓN Y SÍNTESIS DE LA LITERATURA

Se realizó una revisión bibliográfica sobre el uso de ACA con dieta baja en proteínas, citrato de calcio, inulina y la adherencia terapéutica en pacientes con ERC en la base de datos Pubmed con una selección de artículos en inglés publicados hasta 2024. Los términos MeSH de búsqueda fueron: “*Renal Insufficiency, Chronic*” o “*Chronic Kidney Disease*” y “*Dietary Supplements*” o “*Amino Acids*” o “*Keto Acids*” o “*Calcium Citrate / pharmacology*” o “*Inulin / therapeutic use*” y “*Renal Dialysis*” o “*Medication Adherence*” o “*Dysbiosis*” o “*Uremic Toxins*”.

Se seleccionaron 3 guías de práctica clínica, 3 metaanálisis, 5 revisiones sistemáticas, 3 ensayos clínicos aleatorizados, 2 ensayos clínicos controlados, 1 estudio de cohorte, 2 estudios experimentales, 2 estudios observacionales, 3 estudios retrospectivos, 2 estudios transversales, 1 de análisis costo-beneficio, 17 de revisión y 1 posicionamiento.

ELABORACIÓN DE CUESTIONARIO

El panel metodológico elaboró un cuestionario basado en el modelo Paciente/Problema/Población–Intervención–Comparación/Control/Comparador–Resultado (PICO, por sus siglas en inglés), el cual se dividió en 280 escenarios clínicos.

DIFUSIÓN DE INFORMACIÓN

El panel metodológico envió por correo electrónico a los miembros del panel de expertos un resumen de la literatura, así como los artículos completos, las preguntas y las definiciones pertinentes. Se facilitó la oportunidad de retroalimentación dándole al panel la opción de sugerir nuevas preguntas o hacer enmiendas a las existentes, así como de comentar sobre las definiciones y artículos científicos proporcionados. Posteriormente de manera presencial se llevó a cabo la discusión de las preguntas elaboradas.

EVALUACIÓN DE “USO APROPIADO”

El panel evaluó la idoneidad de un abordaje según la estratificación del paciente (pacientes sin ERC, pacientes con ERC en grados 1 y 2, pacientes con ERC en grado 3a, pacientes con ERC en grados 3b y 4, y pacientes con ERC en grado 5) utilizando una escala del 1 al 9, donde “1” se consideraba “altamente inapropiado” y “9” se consideraba “altamente apropiado”. Los valores intermedios representaron diferentes grados de evaluación, desde “poco apropiado” (para “2” y “3”), pasando por “incierto” (de “4” a “6”), hasta “apropiado” (para “7” y “8”). Se realizaron dos rondas de participación.

CONTROL DE CALIDAD

Para garantizar la calidad de los datos, se capturó manualmente la información conforme se recibieron los formularios, luego se almacenaron copias físicas para revisiones adicionales. Además, los datos fueron verificados en dos ocasiones por dos personas distintas con el fin de garantizar la fiabilidad entre los revisores. Dos panelistas fueron eliminados por participación incompleta (23% y 57% del cuestionario sin responder) y, por lo tanto, no fueron considerados para el análisis.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos sobre la distribución de las respuestas del panel en la primera ronda, la mediana de las respuestas del panel en la primera ronda, las preguntas en las que se alcanzó un acuerdo y la respuesta previa de cada panelista se presentaron gráficamente en los formularios de preguntas de la segunda ronda. Cada panelista recibió un formulario en papel personalizado y sus respuestas fueron vaciadas de manera manual a una hoja de cálculo (Redmond, Washington: Microsoft, 2010). La valoración de acuerdo se realizó con base en el IPRAS (rango interpercentil ajustado para simetría, por sus siglas en inglés) y el índice de desacuerdo (DI, por sus siglas en inglés) tomando como corte un valor < 1 para el acuerdo. En los casos donde se llegó al acuerdo, se calculó la mediana y se determinó si el posicionamiento del panel con base en la siguiente escala: 1-3: “Poco apropiado”, 4-6: “Incierto”, 7-9: “apropiado”. Los cálculos se realizaron con un script de Python (Python Language Reference, versión 3.12. Wilmington, Delaware: Python Software Foundation, 2023) en seguimiento de las indicaciones de RAND Corporation (Santa Mónica, California: RAND, 2001) para el cálculo del IPRAS e ID. El script de Python puede ser consultado en GitHub (<https://github.com/DrEdgarRamirez/AequitasMedica>).



Figura 1. Representación gráfica de la metodología del consenso.

REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LA METODOLOGÍA DEL CONSENSO.

1) Se realizó un consenso sobre estrategias nutricionales y de adherencia terapéutica con la participación de 18 expertos. 2) Se realizó la revisión bibliográfica y se seleccionó la información. 3) La información se distribuyó por correo electrónico. 4) Se elaboró un cuestionario basado en el modelo PICO, el cual se dividió en 280 escenarios clínicos. 5) Se lleva cabo primera ronda de evaluación de uso apropiado, los expertos respondieron al cuestionario. 6) Se presenta la evidencia relevante y se discuten las respuestas. 7) Las respuestas son evaluadas por el panel metodológico y 8) se muestra gráficamente las calificaciones individuales y grupales al panel de expertos durante la segunda ronda. 9) Los datos fueron analizados y se mostraron los resultados preliminares a los asistentes, se elaboran las conclusiones. (**Figura 1**).

RESULTADOS

RESUMEN DE ACUERDOS DEL PANEL DE EXPERTOS.

El (**cuadro 1**) presenta los escenarios clínicos en los cuales el panel de expertos alcanzó un acuerdo en el consenso. Se excluyen los resultados que no fueron evaluados como “apropiado” y aquellos en los que no

hubo acuerdo. Se consideró $DI < 1$ como criterio de corte para considerarlo como acuerdo.

Se consideraron 280 escenarios clínicos, de los cuales, se llegó a un acuerdo del panel en 154 (55%). A continuación, se presentan los acuerdos en los que el panel llegó al acuerdo de “Apropiado” y los grados de ERC en los que se consideró esta calificación. Estos acuerdos se agruparon de acuerdo con la relación entre los escenarios clínicos considerados. Para más información, consultar el material suplementario.

ALFACETOANÁLOGOS CON DIETA BAJA EN PROTEÍNAS PARA MEJORAR LOS DESENLACES CLÍNICOS RENALES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

Se considera apropiado el uso de ACA con dieta baja en proteínas para:

- Ralentizar la progresión de la ERC (ERC grados 3b-5)
- Reducir la mortalidad por causas renales (ERC grados 3b-5)
- Retrasar el inicio de diálisis (ERC grados 3a-5)
- Limitar el daño por toxinas urémicas (ERC grados 3a-5)
- Disminuir la generación de toxinas urémicas (ERC grados 3a-5)

ALFACETOANÁLOGOS CON DIETA BAJA EN PROTEÍNAS PARA MEJORAR LOS DESENLACES CLÍNICOS EXTRARRENALES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

Se considera apropiado el uso de ACA con dieta baja en proteínas para:

- Disminuir el riesgo de EMO-ERC (ERC grados 3b,4)
- Proporcionar un tratamiento complementario para la EMO-ERC (ERC grados 3b-5)
- Disminuir el riesgo de DPE (ERC grados 3a-5)
- Reducir el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (ERC grados 3b-5)
- Reducir la mortalidad por todas las causas (ERC grados 3b-5)
- Mejorar la calidad de vida (ERC grados 3b-5)

SELECCIÓN DE PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS PARA LA PRESCRIPCIÓN CON ALFACETOANÁLOGOS

Se considera apropiado seleccionar las siguientes presentaciones farmacéuticas de ACA para el manejo de pacientes con ERC:

- Presentación en tabletas (ERC grados 3b-5)
- Presentación en polvo adicionada con citrato de calcio e inulina (ERC grados 3a-5)

Cuadro 1. Resumen de acuerdos del panel de expertos

Alfacetoanálogos con dieta baja en proteínas para mejorar los desenlaces clínicos renales en pacientes con enfermedad renal crónica.	
El panel de expertos considera apropiado adicionar con alfacetoanálogos (ACA) con dieta baja en proteínas para:	
• Ralentizar la progresión de la ERC	Grados 3b – 5
• Reducir la mortalidad por causas renales	Grados 3b – 5
• Retrasar el inicio de diálisis	Grados 3b – 5
• Limitar el daño por toxinas urémicas	Grados 3b – 5
• Disminuir la generación de toxinas urémicas	Grados 3b – 5
Alfacetoanálogos con dieta baja en proteínas para mejorar los desenlaces clínicos extrarrenales en pacientes con enfermedad renal crónica.	
El panel de expertos considera apropiado adicionar con ACA con dieta baja en proteínas para:	
• Disminuir el riesgo de EMO-ERC	Grados 3b – 4
• Proporcionar un tratamiento complementario para la EMO-ERC	Grados 3b – 5
• Disminuir el riesgo de DPE	Grados 3a – 5
• Reducir el riesgo de eventos cardiovasculares mayores	Grados 3b – 5
• Reducir la mortalidad por todas las causas	Grados 3b – 5
• Mejorar la calidad de vida	Grados 3b – 5
Selección de presentaciones farmacéuticas para la prescripción con alfacetoanálogos.	
El panel de expertos considera apropiado seleccionar las siguientes presentaciones farmacéuticas de ACA para el manejo de pacientes con ERC:	
• Presentación en tabletas	Grados 3b – 5
• Presentación en polvo adicionada con citrato de calcio e inulina	Grados 3a – 5
Alfacetoanálogos con dieta baja en proteínas con otros fármacos para ralentizar la progresión, manejar complicaciones y comorbilidades en pacientes con enfermedad renal crónica.	
El panel de expertos considera apropiado combinar el tratamiento de ACA con dieta baja en proteínas con las siguientes familias de fármacos:	
• SGLT2i	Grados 3a – 5
• GLP-1	Grados 3a – 5
• ARM	Grados 3a – 5
• ARA-II	Grados 3b – 5
• ARNi	Grados 3a – 5
• Ieca	Grados 3a – 5
• β -bloqueador	Grados 3a – 5
• Estatinas	Grados 3b – 5
• Antiagregantes plaquetarios	Grados 3a – 5
Suplementación con probióticos, prebióticos y simbióticos en el manejo de pacientes con enfermedad renal crónica.	
El panel de expertos considera apropiado adicionar con inulina a los pacientes con ERC para:	
• Limitar el daño por toxinas urémicas	Grados 3a – 5
• Disminuir las toxinas urémicas	Grados 3a – 5
• Ralentizar la progresión de la ERC	Grados 3b – 5
• Reducir el riesgo de eventos cardiovasculares mayores	Grados 3b – 5
• Mejorar la sensibilidad a la insulina	Grados 3a – 5
• Disminuir el riesgo de dislipidemia	Grados 3b – 5
• Mejorar el control de la dislipidemia	Grados 3a – 5

El panel de expertos considera apropiado adicionar con probióticos a los pacientes con ERC para:

- | | |
|---|--------------|
| • Limitar el daño por toxinas urémicas | Grado 3a y 5 |
| • Disminuir la producción de toxinas urémicas | Grado 3a – 5 |

El panel de expertos considera apropiado adicionar con simbióticos a los pacientes con enfermedad renal crónica para:

- | | |
|---|---------------|
| • Limitar el daño por toxinas urémicas | Grados 3a – 5 |
| • Disminuir la producción de toxinas urémicas | Grados 3a – 5 |

Abordaje de polifarmacia y estrategias para mejorar la adherencia en pacientes con enfermedad renal crónica.

El panel de expertos considera apropiado reducir la polifarmacia en el manejo de pacientes con ERC para:

- | | |
|---|------------------------|
| • Retrasar el deterioro de la función renal | Grados 1 – 5 y sin ERC |
| • Mejorar la adherencia | Grados 3a – 5 |

El panel de expertos considera apropiado implementar las siguientes estrategias para mejorar la adherencia al tratamiento en los pacientes con ERC

- | | |
|---|------------------------|
| • Reducir el número de tomas al día | Grados 1 – 5 y sin ERC |
| • Utilizar una presentación en polvo dispersable en lugar de tabletas en pacientes con trastornos de la deglución | Grados 3a – 5 |

Costo-efectividad de los alfacetoanálogos con dieta baja en proteínas en pacientes con enfermedad renal crónica

El panel de expertos considera apropiado el uso de ACA con dieta baja en proteínas, ya sea con o sin la adición de citrato de calcio e inulina, en el manejo de pacientes con ERC para:

- | | |
|---|---------------|
| • Disminuir los costos asociados al inicio de la terapia de sustitución renal | Grados 3a – 5 |
| • Disminuir los costos asociados a las complicaciones propias de la ERC | Grados 3a – 5 |

ACA = alfacetoanálogos; ARA-II = antagonistas de los receptores de angiotensina tipo II; ARM = antagonistas de los receptores de mineralocorticoides; ARNi = inhibidor de los receptores de angiotensina tipo II y neprilisina, por sus siglas en inglés; DI = índice de desacierto; DPE = desgaste proteico-energético; EMO-ERC = enfermedad mineral ósea asociada a enfermedad renal crónica; ERC = enfermedad renal crónica; GLP-1 = péptido similar a glucagón tipo 1, por sus siglas en inglés; iECA = inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; SGLT2i = inhibidor del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2.

COMBINACIÓN DE ALFACETOANÁLOGOS CON DIETA BAJA EN PROTEÍNAS CON OTROS FÁRMACOS PARA RALENTIZAR LA PROGRESIÓN, MANEJAR COMPLICACIONES Y COMORBILIDADES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

Se considera apropiado combinar el tratamiento de ACA con dieta baja en proteínas con las siguientes familias de fármacos:

- iSGLT-2 (ERC grados 3a-5)
- arGLP-1 (ERC grados 3a-5)
- ARM (ERC grados 3a-5)
- ARA-II (ERC grados 3b-5)
- ARNi (ERC grados 3a-5)
- iECA (ERC grados 3a-5)

BENEFICIOS CLÍNICOS DE LA ADICIÓN CON CITRATO DE CALCIO EN EL MANEJO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

Se considera apropiado adicionar con citrato de calcio a los pacientes con ERC para:

- Reducir el riesgo de acidosis metabólica (ERC grados 3a-5)

- Complementar el tratamiento de la acidosis metabólica (ERC grados 3a-5)
- Complementar el aporte de calcio (ERC grados 3a-5)
- Reducir el riesgo de hiperparatiroidismo secundario (ERC grados 3b-5)
- Reducir el riesgo de EMO-ERC (ERC grados 3a-5)
- Complementar el tratamiento de la hiperfosfatemia (ERC grados 3a-5)

BENEFICIOS CLÍNICOS DE LA SUPLEMENTACIÓN CON PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS Y SIMBIÓTICOS EN EL MANEJO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

Se considera apropiado adicionar con prebióticos, especialmente con inulina, a los pacientes con ERC para:

- Limitar el daño por toxinas urémicas (ERC grados 3a-5)
- Disminuir las toxinas urémicas (ERC grados 3a-5)
- Ralentizar la progresión de la ERC (ERC grados 3b-5)
- Reducir el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (ERC grados 3b-5)
- Mejorar la sensibilidad a la insulina (ERC grados 3a-5)
- Disminuir el riesgo de dislipidemia (ERC grados 3b, 4)
- Mayor control de dislipidemia (ERC grado 3a)

Se considera apropiado adicionar con probióticos y simbióticos a los pacientes con ERC para:

- Limitar el daño por toxinas urémicas (ERC grado 3a-5)
- Disminuir la producción de toxinas urémicas (ERC grados 3a-5)

ABORDAJE DE POLIFARMACIA Y ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA ADHERENCIA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

ABORDAJE DE POLIFARMACIA

Se considera apropiado limitar el número de fármacos en el manejo de pacientes con ERC para:

- Retrasar el deterioro de la función renal (Sin ERC, ERC grados 1-5)
- Mejorar la adherencia (ERC grados 3a-5)

ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA ADHERENCIA

Se considera apropiado implementar las siguientes estrategias para mejorar la adherencia al tratamiento en los pacientes con ERC:

- Reducir el número de tomas al día (en todos los pacientes)
- Utilizar una presentación en polvo dispersable en lugar de tabletas en pacientes con trastornos de la deglución (ERC grados 3a-5)

COSTO-EFECTIVIDAD DE LOS ALFACETOANÁLOGOS CON DIETA BAJA EN PROTEÍNAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Se considera apropiado el uso de ACA con dieta baja en proteínas, ya sea con o sin la adición de citrato de calcio e inulina, en el manejo de pacientes con ERC para:

- Disminuir los costos asociados al inicio de la terapia de sustitución renal (ERC grados 3a-5)
- Disminuir los costos asociados a las complicaciones propias de la ERC (ERC grados 3a-5)

DISCUSIÓN

Los ACA con dieta baja en proteínas son una estrategia efectiva para ralentizar la progresión de la ERC y retrasar el inicio de la terapia sustitutiva renal. Dada la naturaleza crónica e incurable de la ERC, los objetivos del manejo de los pacientes son ralentizar la progresión de la enfermedad y disminuir la mortalidad y morbilidad asociadas.¹³

La reducción de la tasa de filtración glomerular (TFG) es un parámetro comúnmente utilizado para evaluar la progresión de la enfermedad renal. Por lo tanto, los en-

foques dirigidos a lograr menores tasas de disminución de la TFG se consideran eficaces para ralentizar esta progresión. En dos metaanálisis, uno que incluyó 12 ensayos clínicos con 951 pacientes y otro que abarcó 9 ensayos clínicos con 410 pacientes, se encontró que los ACA con dieta baja en proteínas redujeron la disminución de la TFG en pacientes con ERC, con una reducción media del 42%. Por consiguiente, los autores concluyeron que es recomendable la adopción de ACA con dieta baja en proteínas para retrasar la progresión de la ERC.^{13,14}

El inicio de terapia sustitutiva renal marca el grado máximo de enfermedad renal. Estos pacientes presentan un mayor índice de complicaciones, una mayor mortalidad y afectación en la calidad de vida.¹⁵ Las estrategias enfocadas en retrasar el inicio de la terapia sustitutiva renal reducen estas complicaciones, así como los costos asociados con la atención médica.⁷ En 3 estudios observacionales se encontró que los ACA con dieta baja en proteínas retrasaron el inicio de la terapia sustitutiva renal, con una disminución de hasta 46% en el requerimiento de diálisis en los pacientes que recibieron el tratamiento en comparación con aquellos que no lo recibieron en un periodo de 1.5 años.¹⁶⁻¹⁸ El retraso en el inicio de terapia sustitutiva renal también se asoció a una disminución de la mortalidad de los pacientes.¹⁸

Las toxinas urémicas presentan un repertorio de efectos deletéreos para la función renal. Entre los mecanismos que favorecen la nefrotoxicidad y la progresión de la enfermedad se encuentran, la producción de especies reactivas de oxígeno, inducción de fibrosis, inducción de inflamación, transición epitelial-mesenquimal, activación del sistema renina-angiotensina, acumulación intracelular de toxinas, estrés oxidativo, fibrosis tubulointerstitial, aumento de la proliferación, migración e invasión celular, disminución del número de capilares peritubulares, reducción de los telómeros, entre otros.^{19,20} A su vez, estos mecanismos conducen a fragilidad, osteoporosis, osteodistrofia, déficit cognitivo, fibrosis renal y desacondicionamiento cardiopulmonar; colectivamente, estos fenómenos se asocian a una mayor mortalidad por ERC.^{19,20}

Los ACA con dieta baja en proteínas reducen la producción de toxinas urémicas, ya que una parte importante de éstas se genera gracias a la descomposición bacteriana de los aminoácidos.¹⁹ Esta reducción del aporte del nitrógeno genera una menor cantidad de subproductos de su metabolismo, lo que protege a los pacientes con ERC de la toxicidad urémica.⁸ En un ensayo clínico se encontró que una dieta baja en proteínas logró disminuir las concentraciones séricas de toxinas urémicas hasta en > 70%.¹¹ En otro ensayo clínico se encontró una reducción similar de toxinas urémicas en los pacientes con ACA, con una disminución del 36% en la primera semana de tratamiento.¹¹

Las guías del grupo de trabajo “Enfermedad Renal: Mejorando los desenlaces globales” (KDIGO, por sus siglas en inglés) para la evaluación y el manejo de la ERC recomiendan los ACA con dietas bajas en proteínas (0.6 g/kg) o muy bajas en proteínas (0.3 - 0.4 g/kg) para retrasar el inicio de terapia sustitutiva renal, así como disminuir la generación de toxinas urémicas y las complicaciones asociadas.² El manejo con ACA con dietas bajas en proteínas debe ser estrictamente supervisado por un experto.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, el panel de expertos concluye que es apropiado el uso de ACA con dieta baja en proteínas para mejorar los desenlaces clínicos renales en pacientes con ERC en grados 3 a 5.

LAS COMPLICACIONES DE LA ERC NO SÓLO SE REDUCEN A LA AFECTACIÓN RENAL, SINO QUE TIENE EFECTOS SISTÉMICOS QUE CONTRIBUYEN A LA CARGA DE LA ENFERMEDAD Y A LA MORTALIDAD.

En la EMO-ERC las alteraciones del metabolismo óseo se reflejan en las concentraciones séricas de calcio, fósforo y paratohormona (PTH).² Los ACA con dieta baja en proteína son eficaces para mejorar el metabolismo óseo en los pacientes con ERC.^{8,13,21} En dos metaanálisis y una revisión literaria se encontró que este abordaje normaliza los niveles de fósforo sérico, aumenta el calcio sérico y disminuye la PTH.^{8,13,21} La suplementación con ACA disminuye hasta en un 33% los niveles de FGF23 en la primera semana de tratamiento y mejora el patrón histológico del hueso después de 12 meses de tratamiento. Se ha hipotetizado que estos cambios pueden estar relacionados con el hecho que los ACA se sintetizan como una sal de calcio, lo cual puede llevar a un efecto alcalino directo y a la fijación de fósforo.^{9,22,23}

Los pacientes con ERC tienen una mayor afectación cardiovascular.¹⁴ Los ACA con dieta baja en proteínas reducen la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardíaca) en pacientes con ERC.¹⁸ En un estudio de cohorte, se encontró que los pacientes tratados con ACA tuvieron una disminución del riesgo de eventos cardiovasculares mayores y hospitalizaciones del 49%.¹⁶ En otro estudio de cohorte, se encontró que el uso de ACA disminuyó el riesgo de enfermedad coronaria en un 29%, accidente cerebrovascular en un 32% y eventos cardiovasculares mayores combinados en un 24%.¹⁸

La suplementación con ACA se asocia a una menor mortalidad por todas las causas.^{7,17,18} En un estudio de cohorte se encontró una asociación de la suplementación con ACA con una reducción de la mortalidad por todas las causas de un 27%.¹⁸ En otro estudio de cohorte, la reducción del compuesto de la mortalidad por todas las causas y el inicio de terapia de sustitución renal fue de

51% en los pacientes con suplementación con ACA.¹⁷ Por último, en un estudio de farmacoeconomía, se encontró que la suplementación con ACA aumentó la supervivencia en 1.2 años.⁷

Por sí misma, la terapia sustitutiva renal es causa de una pérdida de calidad de vida en los pacientes con ERC.⁷ En dos estudios, un estudio farmacoeconómico y un ensayo clínico, se encontró que la suplementación con ACA mejora la calidad de vida de los pacientes con ERC.^{7,24}

A pesar de que las dietas bajas en proteínas generan preocupación por el riesgo de deficiencias derivadas de la restricción; no se ha evidenciado que una dieta baja en proteínas bien supervisada y adicionada con ACA se asocie con desnutrición.²

Teniendo en cuenta estos antecedentes, el panel de expertos concluye que es apropiado el uso de ACA con dieta baja en proteínas para mejorar los desenlaces clínicos extrarrenales en pacientes con ERC 3 a 5.

SELECCIÓN DE PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS PARA LA PRESCRIPCIÓN CON ALFACETOANÁLOGOS

El catabolismo de las proteínas dietéticas genera urea y toxinas derivadas de la urea. En los pacientes con ERC, la progresión lleva a una acumulación de estos subproductos y afectaciones sistémicas. Además, la ingesta alta de proteínas conlleva un aumento de la presión intraglomerular y la hiperfiltración glomerular, lo que conduce a una mayor afectación renal. Los ACA son precursores de los aminoácidos que carecen del grupo amino, por lo tanto, no aportan nitrógeno. Al ser utilizados para la síntesis de proteínas, no se generan subproductos nitrogenados.²

Existen dos presentaciones de ACA en el mercado mexicano para adicionar una dieta baja en proteínas. Una es en forma de tabletas y la otra es en forma de polvo dispersable adicionado con citrato de calcio e inulina. Ambas formulaciones presentan una solubilidad similar de sus componentes y se consideran biocompatibles (datos no publicados). Sin embargo, no se han realizado ensayos clínicos comparativos entre estas presentaciones farmacológicas. Basados en lo anterior, el panel de expertos concluyó que es apropiado elegir tanto la presentación en tabletas, como la presentación de ACA en polvo adicionada con citrato de calcio e inulina para el manejo de pacientes con ERC 3 a 5.

COMBINACIÓN DE ALFACETOANÁLOGOS CON DIETA BAJA EN PROTEÍNAS CON OTROS FÁRMACOS PARA RALENTIZAR LA PROGRESIÓN, MANEJAR COMPLICACIONES Y COMORBILIDADES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

Los pacientes con ERC presentan un alto índice de morbilidades, por lo que parte de su manejo se enfoca en

tratar los factores conocidos asociados con la progresión.¹³ Los inhibidores del sistema renina-angiotensina como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA) o los antagonistas de los receptores de angiotensina tipo II (ARA-II) se recomiendan en los pacientes con ERC para retrasar la progresión de la enfermedad.^{2,25} Los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (iSGLT-2) se recomiendan para reducir el riesgo de falla renal y eventos cardiovasculares mayores en pacientes con ERC.² Los antagonistas de mineralocorticoides no esteroideos (ARM) se recomiendan para reducir el riesgo cardiovascular en pacientes con ERC y diabetes tipo 2.²

Los antagonistas de los receptores del péptido similar a glucagon tipo 1 (arGLP-1) se recomiendan en pacientes con ERC y diabetes tipo 2 que no logran metas con metformina o iSGLT2.² Las estatinas se recomiendan para disminuir los niveles de colesterol LDL para los pacientes con ERC mayores de 50 años.²² Los antiagregantes plaquetarios se recomiendan para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares en pacientes con ERC.² En los pacientes con ERC e insuficiencia cardíaca, se recomienda el uso de inhibidores de los receptores de angiotensina tipo II y neprilisina (ARNi) y β -bloqueadores.²⁵

Los ACA con dieta baja en proteínas proporcionan el sustrato necesario para la síntesis de proteínas, al mismo tiempo que evitan la producción de urea y otros productos nitrogenados, lo cual contribuye a limitar la progresión de la ERC.^{2,13} El citrato de calcio, además de disminuir el riesgo de acidosis metabólica, mejora los niveles de fósforo sérico y disminuye el riesgo de hiperparatiroidismo secundario.²⁶⁻³⁰ La inulina es útil para reducir los niveles de urea y otras toxinas urémicas. La inulina, junto con otros prebióticos, es segura y tiene un bajo índice de efectos secundarios.³³ Tanto los ACA como el citrato de calcio y la inulina no se han asociado con efectos secundarios graves.^{8,28,32} Es posible que los ACA con dietas bajas en proteínas presenten un efecto sinérgico al combinarse con iECA, ARA-II y iSGLT-2.² Esto se intuye por sus mecanismos de acción complementarios, además, no existe evidencia de que los ACA con dietas bajas en proteínas tengan efectos deletéreos sobre la eficacia de estos fármacos.^{2,34} Gracias a los efectos benéficos de las dietas bajas en proteína sobre la carga ácida, se cree que amplifican los efectos nefroprotectores de estos fármacos.^{2,34} A pesar de esto, no existen estudios clínicos que demuestren esta asociación.^{2,34} Se desconoce el efecto de las combinaciones de las estatinas, arGLP-1, ARM, ARNi, β -bloqueadores, estatinas y antiagregantes con esta terapia.

Basándose en lo anterior, el panel de expertos concluye que es apropiado combinar el tratamiento de ACA y una dieta baja en proteínas con otros fármacos para ralentizar la progresión, manejar complicaciones y comorbilidades en pacientes con ERC 3 a 5.

LA EMO-ERC Y LA ACIDOSIS METABÓLICA SON COMPLICACIONES FRECUENTES DE LA ERC

La acidosis metabólica es una condición frecuente en pacientes con enfermedad renal crónica, y puede resultar en la reducción de la masa muscular, desmineralización ósea y el avance de la enfermedad renal.^{35,36} La acidosis, junto con otros factores ambientales, citocinas y factores de crecimiento, promueve la transición epitelial-mesenquimal (TEM), lo que conduce a la fibrosis tubulointersticial y, por ende, a la progresión de la ERC.³⁶ La suplementación con citrato de calcio podría constituir una estrategia efectiva para bloquear la TEM, ya que un estudio demostró que el citrato de calcio mejora el funcionamiento celular y disminuye la TEM inducida por la acidosis.³⁶

El citrato de calcio contribuye al equilibrio del pH al aportar un catión no metabolizable (calcio) y un anión metabolizable (citrato). Además, se ha observado que esta suplementación aumenta los niveles de bicarbonato sérico en pacientes con ERC.²⁶ En 3 ensayos clínicos, el citrato de calcio mejoró los niveles de fósforo sérico y controló el hiperparatiroidismo secundario en pacientes con ERC, mejorando la salud ósea en pacientes con masa ósea baja.²⁷⁻³⁰ En comparación con el carbonato de calcio, el citrato tiene una mejor biodisponibilidad gracias a su mayor absorción intestinal, por lo que aumenta la concentración de calcio sérico en 55% y disminuye la PTH 4 veces más.^{27,29,30} Basados en lo anterior, el panel de expertos concluye que es apropiado adicionar con citrato de calcio para reducir el impacto de la EMO-ERC y la acidosis metabólica en pacientes con ERC 3 a 5.

BENEFICIOS CLÍNICOS DE LA SUPLEMENTACIÓN CON PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS Y SIMBIÓTICOS EN EL MANEJO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

Las toxinas urémicas se asocian a la progresión de la ERC y a las complicaciones cardiovasculares.³⁷ Los prebióticos, principalmente la inulina, son eficaces para disminuir las concentraciones séricas de toxinas urémicas.^{31-33,38,39} La suplementación con inulina presenta beneficios metabólicos adicionales en pacientes con ERC: reduce los niveles séricos de insulina y glucosa, mejorando el índice HOMA-IR.³² Además, reduce el colesterol total y los triglicéridos, mientras aumenta el colesterol HDL.³² Los probióticos y simbióticos han demostrado reducir los niveles circulantes de toxinas urémicas.^{37,38,40} Debido a que existe una gran variedad de formulaciones de prebióticos, probióticos y simbióticos, la cantidad de ensayos clínicos y metaanálisis de la efectividad de estos en el contexto de ERC es limitada. A pesar de esto, la suplementación con prebióticos, especialmente

la inulina, probióticos y simbióticos se recomienda en pacientes con ERC debido a su bajo índice de efectos secundarios y alta tasa de adherencia.³³

Basándose en lo anterior, el panel de expertos concluye que es apropiado adicionar con prebióticos, principalmente con inulina, para reducir el impacto de las toxinas urémicas, disminuir riesgo de eventos cardiovasculares mayores y mejorar los parámetros metabólicos en pacientes con ERC en grados 3 a 5. También considera apropiado adicionar con probióticos y simbióticos para reducir la producción y el impacto de las toxinas urémicas en pacientes con ERC 3 a 5.

ABORDAJE DE POLIFARMACIA Y ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA ADHERENCIA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

Los pacientes con ERC requieren un alto número de fármacos. La mediana de pastillas al día para los pacientes en grados avanzados es de 19, y el cuartil más alto supera las 25. Por consecuencia, existe una baja adherencia a los tratamientos, ya que sólo el 3% consume todos sus fármacos.⁴ Entre las causas más comunes de esta baja adherencia se encuentran: preocupaciones acerca del número de medicamentos, temor a las interacciones medicamentosas, el tamaño y la frecuencia de las pastillas, los costos y dudas sobre la eficacia del tratamiento.⁴ Adicionalmente, la polifarmacia se asocia a una mayor morbilidad y mortalidad en pacientes con ERC.⁴ En pacientes que toman de 5 a 9 medicamentos, el hazard ratio (HR) de falla renal es de 2.28, mientras que en los pacientes que consumen 10 o más fármacos el HR para falla renal es de 2.83, para eventos cardiovasculares de 2.93 y para mortalidad por todas las causas de 2.54.⁴

Con el objetivo de mejorar la adherencia y reducir los eventos adversos, algunos grupos internacionales han publicado recomendaciones para optimizar la adherencia y reducir la carga de los medicamentos en los pacientes con enfermedades crónicas, entre las que se incluyen: la deprescripción (retirar medicamentos potencialmente perjudiciales o innecesarios), revisiones de medicamentos (evaluar la necesidad de medicamentos en función de los efectos adversos de otros fármacos) y seleccionar presentaciones más convenientes (menos dosis, combinaciones fijas).^{2,5}

Basándose en lo anterior, el panel de expertos concluye que es apropiado reducir la polifarmacia para retrasar el deterioro de la función renal en todos los grados de la ERC, e incluso en pacientes sin ERC, así como para mejorar la adherencia al tratamiento en pacientes con ERC en grados 3 a 5. Adicionalmente, se considera apropiado implementar estrategias para mejorar la adherencia al tratamiento, como reducir el número de tomas diarias de

medicamentos en todos los grados de la ERC, inclusive en pacientes sin ERC. También considera apropiado utilizar presentaciones en polvo dispersable en lugar de tabletas en pacientes con trastornos de la deglución y ERC 3 a 5.

COSTO-EFECTIVIDAD DE LOS ALFACETOANÁLOGOS CON DIETA BAJA EN PROTEÍNAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La ERC es una patología que genera altos gastos asociados con la salud. El uso de ACA con dieta baja en proteínas disminuye los costos de atención de la enfermedad. En dos estudios farmacoeconómicos recientes se encontró que los ACA con dieta baja en proteínas retrasaron el inicio de diálisis en 10 meses y aumentó la calidad de vida en 0.83 años de vida ajustados por calidad (QALY, por sus siglas en inglés). El ahorro en gastos asociados a la diálisis y las complicaciones fue mayor al costo de los ACA, el monitoreo de la dieta, la atención médica y otros suplementos.^{6,7} Por consiguiente, se considera que esta estrategia tiene beneficios significativos en términos de costos, sobrevida y calidad de vida.^{6,7}

Teniendo en cuenta estos antecedentes, el panel de expertos concluye que es apropiado el uso de ACA con dieta baja en proteínas, ya sea con o sin la adición de citrato de calcio e inulina, para disminuir los costos a la atención de los pacientes con ERC 3 a 5.

FORTALEZAS Y LIMITACIONES

Este estudio tiene como fortaleza la integración de expertos de distintas áreas relacionadas con el cuidado de los pacientes con ERC, convirtiéndolo en un verdadero enfoque multidisciplinario. Tradicionalmente, la metodología RAND/UCLA contempla las discusiones de los miembros del panel bajo la dirección de un moderador. Sin embargo, en este consenso, además de permitir a los panelistas integrarse en mesas de trabajo, se les brindó la oportunidad de realizar exposiciones sobre temas relevantes, lo cual permitió mayor profundización y proporcionó una perspectiva más amplia de cada disciplina involucrada. En la práctica clínica cotidiana, los profesionales de la salud a menudo se encuentran frente a escenarios para los cuales la literatura médica no proporciona una representación exhaustiva. Esto se debe a la falta de ensayos clínicos que aborden las condiciones específicas de cada paciente. A pesar de ello, los clínicos deben tomar decisiones sobre el tratamiento y evaluar los riesgos y beneficios de las opciones terapéuticas disponibles.

Para abordar esta realidad, la metodología RAND/UCLA ha sido diseñada específicamente para considerar escenarios con baja evidencia, proporcionando un marco

que integra tanto la evidencia disponible como la experiencia de expertos. Esto permite extraer conclusiones de manera sistemática a partir de situaciones similares. En el contexto de este consenso, un ejemplo claro de esta fortaleza metodológica se observa en la recomendación de utilizar ACA con dieta baja en proteínas, combinadas con otros fármacos para ralentizar la progresión de la ERC y manejar sus complicaciones y comorbilidades. Frente a la falta de ensayos clínicos controlados que respalden el uso conjunto de estos enfoques terapéuticos, el panel de expertos ha concluido que los beneficios derivados de su implementación superan los riesgos. Este margen de seguridad hace que la adopción de estos tratamientos sea justificable en la práctica clínica.

Este estudio no está exento de limitaciones, la escasa evidencia epidemiológica y el acceso limitado a la terapia sustitutiva renal en México impiden obtener una perspectiva completa de la situación de los pacientes con ERC. Como resultado, la evaluación está sujeta a los sesgos individuales en cuanto al impacto poblacional de la enfermedad y los beneficios de los enfoques médico-nutricionales. Por lo tanto, es necesario realizar estudios epidemiológicos más completos que aborden el acceso al tratamiento en México.

Una debilidad inesperada radica en que el consenso se llevó a cabo una semana antes de la publicación de las guías más recientes de evaluación y tratamiento de pacientes con ERC por parte de KDIGO. Esto provocó que algunos posicionamientos fueran ligeramente diferentes a los del grupo de KDIGO. Por ejemplo, la recomendación del uso de estatinas desde el grado 1, mientras que el panel consideró apropiado iniciarlas a partir del grado 3. A pesar de este inconveniente, el panel no presentó discrepancias significativas con las recomendaciones más recientes de KDIGO. Este resultado era esperado, dado que las guías de práctica clínica representan un consenso basado en la evidencia disponible.

CONCLUSIONES

En pacientes con ERC en grados 3 a 5, los ACA con dieta baja en proteínas son apropiados para mejorar los desenlaces clínicos tanto renales como extrarrenales. Combinar el tratamiento de ACA y una dieta baja en proteínas con otros medicamentos para ralentizar la progresión de la enfermedad, así como para manejar complicaciones y comorbilidades, es una opción apropiada. Los ACA en presentaciones en tabletas o en polvo adicionado con citrato de calcio e inulina, son apropiados para reducir el impacto de la enfermedad mineral ósea y la acidosis metabólica. Prebióticos, probióticos y simbióticos son apropiados para mitigar toxinas urémicas y mejorar pará-

metros metabólicos. Es apropiado reducir la polifarmacia para retrasar el deterioro de la función renal y reducir el número de tomas diarias para mejorar la adherencia. El uso de ACA con dieta baja en proteínas es una medida apropiada para reducir los costos relacionados con la atención de los pacientes con ERC.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Gilberto Castañeda Hernández ha impartido conferencias, dado consultorías y participado en estudios clínicos para las siguientes compañías: Abbvie, Amgen, Columbia, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz, Sanofi-Aventis, Takeda y UCB. Claudia Lerma González ha participado como investigador independiente financiado por Laboratorios Columbia. Berenice Cerón Trujillo y Edgar Ramírez Ramírez poseen acciones en la empresa Aequitas Medica. El resto de los colaboradores no declaran conflictos de interés.

FINANCIAMIENTO

Laboratorios Columbia Comercial, en apoyo a la educación médica patrocinó de manera no restringida el desarrollo del consenso y no tuvo injerencia en las discusiones, opiniones, metodología ni en la redacción final del manuscrito.

REFERENCIAS

1. Kovesdy CP. Epidemiology of Chronic Kidney Disease: An Update 2022. *Kidney Int Suppl.* 2022 Apr 1; 12(1): 7-11.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024 Apr; 105(4S): s117-314.
3. Tirado-Gómez L, Durán-Arenas J, Rojas-Russell M, Vendo-Estrada A, Pacheco-Domínguez R, López-Cervantes M. Las unidades de hemodiálisis en México: Una evaluación de sus características, procesos y resultados. *Salud Publica Mex.* 2011; 53(4): S491-8.
4. Burnier M, Pruijm M, Wuerzner G, Santschi V. Drug adherence in chronic kidney diseases and dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2015; 90: 39-44.
5. Wang X, Yang C, Jiang J, Hu Y, Hao Y, Dong JY. Polypharmacy, chronic kidney disease, and mortality among older adults: A prospective study of National Health and nutrition examination survey, 1999-2018. *Front Public Health.* 2023; 11.
6. Cecchi S, Di Stante S, Belcastro S, Bertuzzi V, Cardillo A, Diotallevi L, *et al.* Supplemented Very Low Protein Diet (sVLPD) in Patients with Advanced Chronic Renal Failure Clinical and Economic Benefits. *Nutrients.* 2023 Aug 13; 15(16): 3568.
7. Huynh TNP, Nguyen TM, Povero M, Pradelli L. Economic Analysis of a Ketoanalogue-supplemented Very Low-protein Diet in Patients With Chronic Kidney Disease in Vietnam. *Clin Ther.* 2023 Jul 1; 45(7): 649-54.

8. Shah AP, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Is There a Role for Ketoacid Supplements in the Management of CKD? *American Journal of Kidney Diseases*. 2015 May 1; 65(5): 659-73.
9. Koppe L, De Oliveira MC, Fouque D. Ketoacid analogues supplementation in chronic kidney disease and future perspectives. *Nutrients*. 2019 Sep 3; 11(9): 2071.
10. Rocchetti MT, Di Iorio BR, Vacca M, Cosola C, Marzocco S, Bari I Di, *et al*. Ketoanalogs' effects on intestinal microbiota modulation and uremic toxins serum levels in chronic kidney disease (Medika2 study). *J Clin Med*. 2021 Feb 1; 10(4): 1-18.
11. Marzocco S, Dal Piaz F, Di Micco L, Torraca S, Sirico ML, Tartaglia D, *et al*. Very low protein diet reduces indoxyl sulfate levels in chronic kidney disease. *Blood Purif*. 2013; 35(1-3): 196-201.
12. Fitch Kathryn. The Rand/UCLA appropriateness method user's manual. Rand; 2001.
13. Li A, Lee HY, Lin YC. The effect of ketoanalogues on chronic kidney disease deterioration: A meta-analysis. *Nutrients*. 2019 Apr 26; 11(5): 957.
14. Jiang Z, Zhang X, Yang L, Li Z, Qin W. Effect of restricted protein diet supplemented with keto analogues in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2016 Mar 1; 48(3): 409-18.
15. Elendu C, Elendu RC, Enyong JM, Ibhiedu JO, Ishola I V., Egbunu EO, *et al*. Comprehensive review of current management guidelines of chronic kidney disease. *Medicine (United States)*. 2023 Jun 9; 102(23): E33984.
16. Yen CL, Fan PC, Lee CC, Kuo G, Tu KH, Chen JJ, *et al*. Advanced chronic kidney disease with low and very low GFR: Can a low-protein diet supplemented with ketoanalogues delay dialysis? *Nutrients*. 2020 Nov 1; 12(11): 1-12.
17. Wu CH, Yang YW, Hung SC, Kuo KL, Wu KD, Wu VC, *et al*. Ketoanalogues supplementation decreases dialysis and mortality risk in patients with anemic advanced chronic kidney disease. *PLoS One*. 2017 May 5; 12(5): e0176847.
18. Chen HY, Sun CY, Lee CC, Wu IW, Chen YC, Lin YH, *et al*. Ketoanalogue supplements reduce mortality in patients with pre-dialysis advanced diabetic kidney disease: A nationwide population-based study. *Clinical Nutrition*. 2021 Jun 1; 40(6): 4149-60.
19. Lim YJ, Sidor NA, Tonial NC, Che A, Urquhart BL. Uremic Toxins in the Progression of Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Mechanisms and Therapeutic Targets. *Toxins (Basel)*. 2021 Feb 13; 13(2): 142.
20. Chao C Ter, Lin SH. Uremic toxins and frailty in patients with chronic kidney disease: A molecular insight. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 10; 22(12): 6270.
21. Jiang Z, Tang Y, Yang L, Mi X, Qin W. Effect of restricted protein diet supplemented with keto analogues in end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2016 Mar; 48(3): 409-18.
22. di Iorio B, di Micco L, Torraca S, Sirico ML, Russo L, Pota A, *et al*. Acute effects of very-low-protein diet on FGF23 levels: A randomized study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012; 7(4): 581-7.
23. Lindemann K, Abendroth K, Kokot F, Vetter K, Rehse C, Fröhling PT. Therapeutic Effect of Keto Acids on Renal Osteodystrophy. *Nephron*. 1990; 55(2): 133-5.
24. Rodriguez AM. Ketoanalogue Review: New Update on an Old Therapy. *Journal of Renal Nutrition*. 2021 Nov 1; 31(6): e1-7.
25. Ndume CE, Neeland JJ, Tuttle KR, Chow SL, Mathew RO, Khan SS, *et al*. A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2023 Nov 14; 148(20): 1636-1664.
26. Quiñones H, Hamdi T, Sakhaee K, Pasch A, Moe OW, Pak CYC. Control of metabolic predisposition to cardiovascular complications of chronic kidney disease by effervescent calcium magnesium citrate: a feasibility study. *J Nephrol*. 2019 Feb 4; 32(1): 93-100.
27. Cushner HM, Copley JB, Lindberg JS, Foulks CJ. Calcium citrate, a nonaluminum-containing phosphate-binding agent for treatment of CRF. *Kidney Int*. 1988; 33(1): 95-9.
28. Saupe J, Belmega G, Krause R, Bennhold I. Management of Hyperphosphatemia with Calcium Citrate in Hemodialysis Patients. *Nephron*. 1989; 52(1): 93-4.
29. Sahaad H, Pietilaad K, Muslonenad J, Pasternacka-D A, Morskyb P, Reinikainen ESP. Acute Effects of Calcium Carbonate and Citrate on Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Renal Failure. *Am J Nephrol*. 1991; 11(6): 465-9.
30. Palermo A, Naciu AM, Tabacco G, Manfrini S, Trimboli P, Vescini F, *et al*. Calcium citrate: from biochemistry and physiology to clinical applications. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019 Sep; 20(3): 353-364.
31. Chang L, Tian R, Guo Z, He L, Li Y, Xu Y, *et al*. Low-protein diet supplemented with inulin lowers protein-bound toxin levels in patients with stage 3b-5 chronic kidney disease: a randomized controlled study. *Nutr Hosp*. 2023 Jul 1; 40(4): 819-28.
32. Lai S, Mazzaferro S, Muscaritoli M, Mastroluca D, Testorio M, Perrotta A, *et al*. Prebiotic therapy with inulin associated with low protein diet in chronic kidney disease patients: Evaluation of nutritional, cardiovascular and psychocognitive parameters. *Toxins (Basel)*. 2020 Jun 1; 12(6): 1-12.
33. McFarlane C, Ramos CI, Johnson DW, Campbell KL. Prebiotic, Probiotic, and Synbiotic Supplementation in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Renal Nutrition*. 2019 May 1; 29(3): 209-20.
34. Cupisti A, Giannese D, Moriconi D, D'Alessandro C, Torreggiani M, Piccoli GB. Nephroprotection by SGLT2i in CKD Patients: May It Be Modulated by Low-Protein Plant-Based Diets? *Front Med (Lausanne)*. 2020 Dec 3; 7: 622593.
35. Gadola L, Noboa O, Márquez MN, Rodríguez MJ, Nin N, Boggia J, *et al*. Calcium citrate ameliorates the progression of chronic renal injury. *Kidney Int*. 2004 Apr; 65(4): 1224-30.
36. Cabalgante MJR, Gadola L, Luzardo L, Márquez M, Boggia J, Boim MA. Calcium citrate improves the epithelial-to-mesenchymal transition induced by acidosis in proximal tubular cells. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2012; 34(4): 343-8.
37. Noce A, Marchetti M, Marrone G, Di Renzo L, Di Lauro M, Di Daniele F, *et al*. Link between gut microbiota dysbiosis and chronic kidney disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022; 26: 2057-74.
38. Nguyen TTU, Kim HW, Kim W. Effects of probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Uremic Toxins, Inflammation, and Oxidative Stress in Hemodialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med*. 2021 Sep 28; 10(19): 4456.
39. Yu Z, Zhao J, Qin Y, Wang Y, Zhang Y, Sun S. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics Improve Uremic, Inflammation, and Gastrointestinal Symptoms in End-Stage Renal Disease With Dialysis: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Nutr*. 2022 Apr 4; 9: 850425.
40. Jia L, Jia Q, Yang J, Jia R, Zhang H. Efficacy of probiotics supplementation On Chronic Kidney Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res*. 2018; 43(5): 1623-1635.