

¿Es factible y útil la dieta cetogénica en la poliquistosis renal autosómica dominante?

Cukoski S, Lindemann CH, Arjune S, Todorova P, Brecht T, Kühn A, et al. Feasibility and impact of ketogenic dietary interventions in polycystic kidney disease: KETO-ADPKD-a randomized controlled trial. *Cell Rep Med.* 2023;4:101283.

Análisis crítico: Cecilia Dall'Anese Siegenthaler, Esther Nájera Galarreta, Aránzazu Pardo Ruiz

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario San Pedro. Logroño

NefroPlus 2024;16(1):46-49

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- KETO-ADPKD fue un ensayo exploratorio prospectivo, aleatorizado, controlado, abierto y unicéntrico del Hospital Universitario de Colonia (Alemania). La duración del estudio fue de 5 meses, incluido un periodo de intervención dietética de 3 meses y un periodo de seguimiento posterior de 4 semanas.

■ Asignación

- Los pacientes fueron asignados en una proporción de 1:1:1 a los grupos de intervención, estratificados por edad (< 45 años, ≥ 45 años) y sexo. En cada estrato se utilizaron bloques permutados aleatorios de tamaño 3.

■ Enmascaramiento

- Ninguno (estudio abierto).

■ Ámbito

- Realizado en un solo centro (Hospital Universitario de Colonia, Alemania)

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD), enfermedad renal crónica en estadio G1-3 y presencia de, al menos, uno de los siguientes:
 - Clase 1C-E de Mayo.
 - Mutación *PKD1* truncada.
 - Aparición de hipertensión arterial o síntomas urológicos en menores de 35 años.
 - Familiares de primer o segundo grado que alcanzan insuficiencia renal antes de los 60 años.
 - Puntuación del algoritmo *Predicting Renal Outcome in Polycystic Kidney Disease* (PROPKD) > 6.

■ Criterios de exclusión

- Peso insuficiente u obesidad (índice de masa corporal [IMC] ≤ 18,5 kg/m² o ≥ 35 kg/m²).

- Exposición a una dieta cetogénica durante más de 2 semanas en los últimos 6 meses.
- Participación en un programa de pérdida de peso en los últimos 6 meses.
- Estilo de vida vegano.
- Tratamiento actual (o en los últimos 6 meses) con tolvaptán o un análogo de la somatostatina.
- Patologías que prohíben el uso de una dieta cetogénica (trastornos de la alimentación, abuso de alcohol, diabetes mellitus tipo 1 o diabetes mellitus tipo 2 dependiente de insulina).
- Contraindicaciones para la resonancia magnética.
- Embarazo o lactancia.
- Ausencia de medidas anticonceptivas seguras o falta de aparición de la menopausia.

■ Intervención

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los tres grupos de intervención: un grupo que recibió una dieta baja en carbohidratos y alta en grasas (grupo Keto), un grupo que siguió una dieta líquida de 3 días una vez al mes (grupo Ayuno) y un grupo de control que recibió asesoramiento dietético de rutina para pacientes con PQRAD (grupo Control).

■ Variables de resultado

El criterio de valoración principal de este ensayo, destinado a evaluar la factibilidad de las intervenciones dietéticas cetogénicas, se definió como una combinación de una prueba metabólica capaz de detectar la cetosis (ácido β-hidroxibutírico [BHB] en la sangre y acetona en el aliento) y los resultados de un cuestionario de viabilidad comunicado por los pacientes.

Se evaluaron otros resultados secundarios. Cabe destacar los siguientes:

- Efectos sobre el peso y la composición corporal.

- Diferencias en el peso renal (htTKV) y/o hepático (htTLV) total ajustado por altura.
- Impacto sobre la tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) basada en la creatinina sérica y la cistatina-C, valorando el potencial papel/implicación de la hiperfiltración glomerular (a través del cociente albúmina/creatinina) y la presión arterial (PA) en dichos resultados.

■ Tamaño muestral



No fue necesario establecer un tamaño muestral, ya que se asumió que el 75% cumplían los criterios de inclusión y eran capaces de seguir las intervenciones dietéticas.

■ Promoción o patrocinio

El ensayo se realizó con el apoyo de la PKD Foundation y la Universidad de Colonia (Alemania).

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Un total de 66 pacientes fueron aleatorizados en el estudio y asignados a uno de los tres grupos de intervención. Un primer grupo siguió una dieta cetogénica (KD, por sus siglas en inglés), baja en carbohidratos y azúcar, pero alta en grasas, durante 3 meses. El segundo grupo hizo 3 días de ayuno con agua (WF, por sus siglas en inglés) cada mes durante el periodo de estudio, lo que también conduce al metabolismo cetogénico. El tercer grupo de control siguió las recomendaciones dietéticas generales para pacientes con PQRAD, es decir, una ingesta baja de sal (< 5-7 g/día) y una ingesta suficiente de agua (> 3 l/día). Concretamente, 23 pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo KD, 22 al grupo WF y 21 al grupo control.

Se planificaron 6 visitas (V1-V6) durante el transcurso de este estudio de 5 meses, incluido un periodo de intervención dietética de 3 meses. En la V1, se obtuvo el consentimiento informado y los pacientes fueron asignados a su grupo de estudio. La V2 sirvió como línea de base (BL) para nuestros análisis. La V5 marcó el final del tratamiento (EOT) para los grupos de intervención. La V6 se programó para evaluar un periodo de seguimiento (FU) de 4 semanas después de regresar a una dieta rica en carbohidratos.

Un participante asignado al grupo WF no cumplió con los criterios de inclusión después de la revisión de la resonancia magnética inicial (BL) y fue excluido antes de la visita BL, y dos participantes asignados al grupo de control se retiraron del estudio por razones personales antes de comenzar la intervención.

De los 63 pacientes que iniciaron la fase de intervención, todos los pacientes del grupo KD y el grupo de control completaron todo el estudio. Dos pacientes del grupo WF se perdieron durante el seguimiento: un paciente abandonó debido a problemas de viabilidad relacionados con el WF en sí y el otro adujo razones personales que impedían una mayor participación (incluido el viaje al centro). Estos pacientes se incluyeron en los análisis de viabilidad y seguridad, pero no se incluyeron en todos los demás análisis debido a la falta de disponibilidad de datos para la comparación de BL y final del tratamiento (EOT).

Análisis basal de los grupos

Entre los 63 participantes incluidos en el ensayo KETO-ADPKD, 32 pacientes (50,79%) eran varones y la media de edad en la cohorte de estudio era de $41,41 \pm 9,55$ años. El volumen medio de riñón total ajustado por altura (htTKV) en BL fue de $958,04 \pm 651,57$ ml/m y la TFGe mediante la ecuación CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) fue de $84,01 \pm 24,00$ ml/min/1,73 m². Un total de 26 pacientes (41,27%) refirieron complicaciones urológicas antes de los 35 años y 53 pacientes (84,13%) habían sido diagnosticados de hipertensión arterial antes de los 35 años. En BL, el IMC medio fue de $25,65 \pm 3,86$ kg/m². No hubo diferencias significativas en las características basales entre los tres grupos.

Resultados en la variable principal

Para valorar la *eficacia metabólica* (determinada por la evidencia objetiva de cetosis), en cada visita programada al centro se evaluaron los niveles en sangre de BHB y los niveles de acetona en el aliento. Además, en el periodo de tiempo transcurrido entre las diferentes visitas, los pacientes realizaron mediciones domiciliarias de cetosis en el aliento (dos análisis diarios durante 3 días consecutivos a su elección). En el grupo KD, se midieron niveles de BHB $\geq 0,6$ mmol/l en 10 de 23 (43%) participantes en todas las visitas del estudio y en 18 de 23 (78%) en dos de tres visitas. De forma similar, en el grupo WF, la evidencia de cetosis se mostró en las mediciones del 85% de los participantes durante las tres fases de la intervención. Además, cuando se examinaron los tres momentos de la medición de BHB durante la intervención, el 78% del grupo KD exhibió valores más altos que antes de su inicio mientras que sólo un paciente en el grupo de control alcanzó este objetivo. Las mediciones domiciliarias de acetona en el aliento también revelaron un claro aumento en comparación con el grupo de control.

La *viabilidad informada por el paciente* se evaluó mediante un cuestionario de 23 preguntas. Los pacientes podían calificar cada pregunta en una escala de -4 (intervención nada factible) a +4 (intervención muy factible). Las puntuaciones medias fueron $1,59 \pm 0,95$ en el grupo KD y $0,86 \pm 1,70$ en el grupo WF. La viabilidad se definió como una puntuación promedio ≥ 0 en todas las visitas.

durante el periodo de intervención. En total, 22 pacientes (95%) en el grupo KD y 18 pacientes (85%) en el grupo WF alcanzaron el umbral de viabilidad predefinido.

El *criterio de valoración principal* fue un análisis de viabilidad que combinaba tanto la viabilidad informada por el paciente (cuestionario) y la eficacia metabólica (ácido β -hidroxibutírico [BHB] en sangre y acetona en el aliento). En este estudio, el criterio de valoración principal combinado se alcanzó en el 78% de los pacientes.

Resultados en las variables secundarias

Efectos en el peso y composición corporal

El peso corporal total descendió desde la fase basal hasta la de intervención en los grupos KD y WF, mientras que mostró un ligero incremento en el grupo control (control: +0,27%; KD: -7,2%; WF: -0,77%). Este hallazgo fue estadísticamente significativo para el grupo KD ($p = 0,007$), pero no en el grupo WF ($p = 0,574$) en relación con el grupo control.

Esta disminución de peso se produjo principalmente por reducción de la masa grasa, la cual fue de -20,5% mientras que mostró un ligero incremento en el grupo control (+2,64%) y en el grupo WF (+1,15%). Este hallazgo fue estadísticamente significativo en el grupo KD comparado con el grupo control ($p < 0,001$) y no hubo diferencia entre el grupo WF y el control ($p = 0,303$). La pérdida de peso y masa grasa fue considerada, además, un marcador de adherencia a la intervención dietética.

Efectos en el volumen renal total (VRT)/m

Tanto el grupo WF como el grupo control mostraron un aumento en el VRT/m medio entre la fase basal y la de intervención, sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos. En el grupo KD se observó una disminución del 0,55% en el VRT/m normalizado desde la fase basal, pero sin alcanzar significación estadística respecto al grupo control.

Efectos en el VHT/m

Hubo un ligero aumento del VHT en los grupos control y WF, y una ligera disminución en el grupo KD, pero no se alcanzó significación estadística.

Impacto sobre la TFGe, excreción urinaria de albúmina y PA

La dieta cetogénica no sólo ralentizó la disminución de la TFGe, sino que mejoró la función renal con el tiempo, un hallazgo inesperado y clínicamente relevante.

Se analizó la TFGe basada en la creatinina desde el inicio hasta el final del tratamiento. Se observaron disminuciones del $1,74 \pm 11,7\%$ para el grupo de control, del $0,20 \pm 6,82\%$ para el grupo con dieta baja en carbohidratos, pero un aumento del $5,51 \pm 11,4\%$ para el grupo con dieta cetogénica. En comparación con el grupo de control, el cambio en la TFGe basada en creatinina fue estadísticamente significativo en el grupo KD ($p = 0,027$), pero no en el grupo WF.

Para tener en cuenta el impacto de las dietas y posibles cambios en la masa muscular en las mediciones de creatinina, también se cuantificó la citatina C (CysC). La TFGe basada en CysC confirmó una diferencia significativa en el desarrollo de la TFGe entre los grupos KD y control.

Para examinar posibles signos de hiperfiltración como base para el aumento de la TFGe en el grupo KD, se analizó la proporción albúmina-creatinina. No hubo diferencia significativa en la proporción albúmina-creatinina entre el grupo de control y los grupos KD/WF (KD: $p = 0,196$; WF: $p = 0,704$).

Si se considera el impacto de la presión arterial en los cambios agudos en la TFGe, también se compararon los cambios en la presión arterial media a lo largo del tiempo. Sin embargo, no hubo diferencia significativa en el desarrollo de la presión arterial desde BL hasta EOT entre los grupos. Después de volver a una dieta rica en carbohidratos, se observó una pérdida parcial de la diferencia en la TFGe entre los grupos KD y control. Estos cambios no alcanzaron significancia estadística ($p = 0,311$).

Efectos en metabolismo lipídico

En comparación con los grupos de control y la dieta baja en grasas (WF), el grupo de dieta cetogénica experimentó cambios significativos en varios marcadores lipídicos, como un aumento significativamente mayor en los niveles de colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL), colesterol no de lipoproteínas de alta densidad (no HDL), colesterol remanente, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y apolipoproteína B (ApoB). Sin embargo, algunos parámetros, como el tamaño de VLDL, triglicéridos y ácidos grasos omega 3, no mostraron cambios significativos.

Efectos secundarios

Se analizaron los eventos de laboratorio relevantes para la seguridad, así como todos los eventos probablemente relacionados con las intervenciones dietéticas y aquellos que llevaron a la hospitalización del paciente durante el periodo de intervención. Las diferen-

cias en el número de eventos relevantes para la seguridad sólo alcanzaron la significación estadística para los síntomas típicamente asociados con el inicio de una dieta cetogénica, comúnmente conocida como «gripe cetogénica». Estos síntomas pueden incluir dolor de cabeza, fatiga y náuseas, pero generalmente son transitorios y se resuelven por sí solos. Aunque de forma no significativa, el grupo KD se asoció con más casos de aumento de los niveles de ácido úrico y colesterol.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores establecen que se trata de un estudio prometedor, pero que requiere estudios a largo plazo. A pesar de los resultados alentadores, el estudio no respalda la recomendación general de la dieta cetogénica para la PQRAD.

Los resultados abren la puerta a ensayos más amplios y prolongados, y sugieren posibles vías terapéuticas adicionales, como el uso de cuerpos cetónicos exógenos y medicamentos existentes que inducen cetosis.

■ COMENTARIOS DE LAS REVISORAS

La PQRAD presenta una carga significativa y las opciones terapéuticas actuales son limitadas, pues sólo ralentizan modestamente la progresión de la enfermedad. El efecto beneficioso inesperadamente grande de las intervenciones dietéticas cetogénicas en modelos animales ha atraído mucha atención. Hay un interés creciente en el impacto de las intervenciones dietéticas, específicamente las dietas cetogénicas, en la enfermedad poliquística renal.

Las primeras intervenciones en seres humanos muestra resultados alentadores, pero de baja potencia. Aún faltan datos de ensayos aleatorios sobre intervenciones a más largo plazo que amplíen el conocimiento sobre la viabilidad y proporcionen información real sobre la seguridad y la eficacia. Esta es la base sobre la cual surge el estudio KETO-ADPKD.

Uno de los resultados más importantes fue que el 95% de los pacientes del grupo cetogénico y el 85% del grupo de ayuno de agua consideraron que la dieta era factible. Además, los investigadores pudieron utilizar biomarcadores (cuerpos cetónicos) medidos en muestras de sangre que demostraron que los participantes habían seguido la dieta prescrita. A diferencia de muchos otros estudios dietéticos, el diseño de este estudio corresponde al de un ensayo farmacológico común (aleatorizado y controlado), por lo que cumple las normas más estrictas. Como criterios de valoración secundarios, quizás el resultado más prometedor fue el aumento observado en la TFGe en el grupo de dieta cetogénica. Se necesitarán investigaciones futuras para establecer si el aumento de la TFGe en la KD indica un efecto beneficioso sobre la gravedad de la enfermedad o puede ser perjudicial a largo plazo porque refleja una hiperfiltración glomerular.

Aunque los resultados de KETO-ADPKD son prometedores, aún no son suficientes para hacer una recomendación general sobre una dieta cetogénica para la PQRAD. Por ejemplo, el estudio no incluyó a ningún paciente con obesidad y eso puede variar los resultados.

■ CONCLUSIONES DE LAS REVISORAS

El estudio KETO-ADPKD proporciona datos prometedores sobre el efecto de una dieta cetogénica en la PQRAD. Se necesitarán estudios de eficacia a más largo plazo para obtener una imagen completa de la eficacia y la seguridad. En consecuencia, esto no resulta en una recomendación general para una dieta cetogénica como estrategia terapéutica para la PQRAD. Sin embargo, los resultados ya proporcionan una base para mejorar el asesoramiento de los pacientes y son claramente suficientes para motivar el diseño de ensayos más grandes.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología Clínica

Tema: Nefrología metabólica o nutricional

Tipo de artículo: Ensayo exploratorio prospectivo

Palabras clave: Enfermedad renal poliquística. Dieta cetogénica. Viabilidad. Impacto. KD. KETO-ADPKD. Cuerpos cetónicos

NIVEL DE EVIDENCIA: 2

GRADO DE RECOMENDACIÓN: B

Conflicto de intereses

Las autoras declaran que no tienen conflicto de intereses.