

# Dietas hiperproteicas en adultos sanos y riesgo de enfermedad renal crónica: ¿son nefrotóxicas?

## Resumen ejecutivo

La pregunta “¿son nefrotóxicas las dietas hiperproteicas en personas sanas?” no tiene una respuesta binaria porque la evidencia distingue con claridad entre **adaptación fisiológica renal** (hiperfiltración transitoria y aumento del tamaño renal) y **daño renal clínicamente relevante** (albuminuria persistente, caída sostenida de eGFR, incidencia de ERC/ERCT). En conjunto, la literatura de mayor jerarquía muestra lo siguiente:

En ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y metaanálisis de ECA en adultos sin ERC, las dietas hiperproteicas producen con frecuencia  **aumentos modestos del filtrado glomerular** (GFR/eGFR) compatibles con un fenómeno de “reserva renal” o adaptación; sin embargo, **no se observa un empeoramiento consistente del cambio de GFR** cuando se analizan diferencias *pre-post* entre dietas, al menos en los periodos estudiados (desde días hasta 24 meses). En el metaanálisis de Devries et al. (definición operativa:  $\geq 1,5$  g/kg/d o  $\geq 20\%$  de energía o  $\geq 100$  g/d), la comparación por cambio en GFR no difirió entre dietas hiperproteicas y comparadores de proteína normal/baja (SMD 0,11; IC95% -0,05 a 0,27), aunque el GFR “post” tendía a ser algo mayor en la condición hiperproteica. <sup>1</sup> En un metaanálisis previo (Schwingshackl & Hoffmann) se estimó un incremento medio de GFR de  $\sim 7,2$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> con dietas hiperproteicas frente a comparadores, junto con aumentos de urea sérica y calciuria—marcadores metabólicos esperables—sin demostrar por sí mismos lesión renal. <sup>2</sup>

A nivel de mecanismos, existe plausibilidad fisiopatológica para que una hiperfiltración mantenida pueda contribuir a lesión glomerular en algunos contextos; revisiones de fisiología renal remarcan que la **hiperfiltración “absoluta” puede aparecer en personas sanas tras una comida rica en proteínas**, y que incrementos persistentes del filtrado por nefrona asociados a hipertensión glomerular pueden culminar en proteinuria/glomerulosclerosis con el tiempo. <sup>3</sup> No obstante, vincular esa plausibilidad con **riesgo clínico en adultos sanos** exige datos longitudinales que hoy son limitados.

En cohortes grandes sin ERC basal, los resultados son **heterogéneos**. Un estudio prospectivo coreano (KoGES; n=9226, seguimiento mediano 11,5 años) encontró que el cuartil más alto de proteína ( $\approx 1,7 \pm 0,6$  g/kg/d) se asoció con mayor probabilidad de “declive rápido” de eGFR ( $\geq 3$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>/año) en modelos ajustados; además, en personas con “hiperfiltración renal” (RHF; eGFR  $> 94,4$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> según su definición), la asociación fue mucho más marcada (OR  $\approx 3,35$  para Q4 vs Q1). <sup>4</sup> En contraste, PREVEND (n=8461; ingesta proteica estimada por urea urinaria 24h; percentil alto hasta 3,27 g/kg; seguimiento  $\sim 6,4$  años) no observó asociación entre ingesta proteica basal y la tasa de declive de eGFR. <sup>5</sup> Otra cohorte europea (Gubbio; 12 años) halló correlación transversal positiva (más proteína  $\leftrightarrow$  eGFR mayor) pero longitudinal negativa (más proteína  $\leftrightarrow$  mayor descenso de eGFR) y reportó mayor riesgo de incidencia de eGFR  $< 60$  (RR  $\approx 1,78$  por incremento unitario en su métrica de ingesta). <sup>6</sup>

Respecto a desenlaces “duros” (enfermedad renal terminal), el Singapore Chinese Health Study (n $\approx 63.257$ ; 951 casos de ERCT en 15,5 años) aportó una señal relevante sobre **fuentes proteicas**: la ingesta de **carne roja** se asoció de forma dosis-respuesta con mayor riesgo de ERCT (HR  $\approx 1,40$  cuartil más alto vs más bajo), mientras que pollo/pescado/huevos/lácteos no se asociaron; para proteína total,

los cuartiles altos combinados vs el más bajo mostraron  $HR \approx 1,24$  (tendencia global no significativa).

7

La síntesis de revisiones recientes de alto nivel para guías (umbrella review de la Sociedad Alemana de Nutrición) concluye que **no hay evidencia “convinciente” de efectos perjudiciales** de ingestas por encima de 0,8 g/kg/d sobre el desarrollo de enfermedad renal, pero subraya que la mayoría de estudios son de corta duración y que **no puede evaluarse** el riesgo a décadas.

8

Estimación de riesgo: con los datos disponibles, en adultos sin ERC la probabilidad absoluta de desarrollar patología renal atribuible a “dieta hiperproteica” parece **baja a moderada y muy dependiente de subgrupos**. Por ejemplo, en KoGES el desenlace de “declive rápido” ocurrió en torno a ~15–18% por cuartil a ~11,5 años (definición  $\geq 3$  mL/min/año), y el cuartil alto (~1,7 g/kg/d) mostró OR ajustadas en torno a 1,3 vs cuartil bajo, con OR >3 cuando coexistía hiperfiltración. En ERCT, la diferencia absoluta observada entre cuartiles de carne roja fue pequeña en términos poblacionales ( $\approx 1,22\%$  vs  $\approx 1,73\%$  en 15,5 años), aunque clínicamente no trivial dada la gravedad del desenlace.

7

Conclusión práctica: en adultos sanos, **dietas hiperproteicas moderadas** (p. ej., ~1,2–1,6 g/kg/d o 20–30% de energía) **no muestran nefrotoxicidad demostrada a corto-medio plazo**, pero existe **incertidumbre** sobre efectos a muy largo plazo y señales de riesgo en contextos de hiperfiltración, obesidad/metabolismo alterado y, especialmente, cuando la proteína proviene predominantemente de carne roja/procesada.

10

## Definición operativa de “dieta hiperproteica” en estudios y guías

La literatura no usa una única definición; por ello, una definición operativa útil debe incorporar tanto **g/kg/día** como **% de energía**:

En metaanálisis de ECA en adultos sin enfermedad renal, una definición explícita y commonly-cited es:  **$\geq 1,5$  g/kg/día o  $\geq 20\%$  de la energía o  $\geq 100$  g/día**, comparada con dietas con  $\geq 5\%$  menos energía desde proteínas (proteína “normal/baja”).

1

En revisiones sistemáticas orientadas a población sin ERC, se ha definido ingesta “superior a la RDA” como  **$\geq 20\%$  y  $< 35\%$  de energía o  $\geq 10\%$  más** que la ingesta comparadora (con RDA operacionalizada como 0,8 g/kg o 10–15% de energía).

11

En una revisión clínica (JASN) se resume que, aunque sin consenso formal, muchas definiciones sitúan el umbral de “alta” entre **1,2 y 2,0 g/kg/día**, considerando  **$> 1,5$  g/kg/d** como claramente hiperproteica; además, dietas populares de adelgazamiento suelen prescribir **25–35% de calorías** desde proteínas.

12

En grandes cohortes, “alta” suele definirse por cuantiles. En KoGES, el cuartil superior tuvo una media de  **$\sim 1,7$  g/kg/d**, mientras el cuartil inferior rondó  **$\sim 0,6$  g/kg/d**. En PREVEND, los quintiles superiores alcanzaron hasta  **$\sim 3,27$  g/kg**.

14

En guías de ERC se usa con frecuencia eGFR y albuminuria para clasificar enfermedad; por ejemplo, se clasifica la albuminuria como A1/A2/A3 según cociente albúmina/creatinina (ACR)  $< 30$ , 30–300 o  $> 300$  mg/g, respectivamente.

15

# Evidencia experimental en adultos sin ERC: ECA, feeding trials y metaanálisis

## Metaanálisis y revisiones sistemáticas centradas en adultos sin ERC

Metaanálisis de Devries et al. (The Journal of Nutrition, 2018): incluyó 28 estudios (n=1358) en adultos sin enfermedad renal. Definió dietas hiperproteicas como  $\geq 1,5$  g/kg/d o  $\geq 20\%$  energía o  $\geq 100$  g/d. Encontró un efecto trivial hacia GFR “post” más alto con hiperproteína, pero **sin diferencias en el cambio de GFR** entre dietas (SMD 0,11; IC95% -0,05 a 0,27). Reportó que el principal límite fue riesgo poco claro de sesgo de selección en los ensayos. <sup>1</sup>

Metaanálisis de Schwingshackl & Hoffmann (PLOS ONE, 2014): 30 ECA (n=2160), duraciones de 1 semana a 24 meses, en población sin ERC. Halló que dietas hiperproteicas (en muchos casos con predominio animal) se asociaron con incremento del GFR (MD  $\sim 7,18$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) y con aumentos de urea sérica y excreción urinaria de calcio; interpretó estos cambios principalmente como adaptativos, pero advirtió sobre incertidumbre y heterogeneidad. <sup>16</sup>

Revisión sistemática (Advances in Nutrition, 2018) de ingestas por encima de la RDA en adultos sanos: identificó 26 estudios (ECA y observacionales). Concluyó que la evidencia es limitada (duraciones mayoritariamente <6 meses) y con **riesgo de sesgo moderado-alto**; la mayoría de ECA reportaron GFR más alto con mayor proteína pero dentro de rangos normales; poca evidencia de efecto adverso en marcadores sanguíneos, y datos insuficientes para diferenciar por fuente animal vs vegetal. <sup>11</sup>

Umbrella review para guías (European Journal of Nutrition, 2023): examinó revisiones sistemáticas (2008–2022) sobre ingesta “alta” (generalmente por encima de 0,8 g/kg/d) y desenlaces renales. Reportó que para ningún desenlace hubo evidencia “convinciente” de efectos perjudiciales sobre desarrollo de enfermedad renal; sí calificó como “probable” un aumento de calciuria (factor de riesgo de litiasis), pero sin relación clara con nefrolitiasis incidente; enfatiza la ausencia de ensayos >2 años y la imposibilidad de evaluar riesgo a décadas. <sup>8</sup>

## Ensayos clínicos clave y desenlaces renales

OmniHeart (Am J Kidney Dis, 2012; ensayo cruzado de alimentación controlada): 164 adultos sin enfermedad renal, con prehipertensión o HTA estadio 1; media de edad 53,5 años; 45% mujeres. Cada dieta duró 6 semanas, con periodos de lavado 2–4 semanas. Comparó 25% de energía desde proteína vs 15% (carbohidratos o grasa insaturada). La dieta hiperproteica aumentó eGFR basada en cistatina C en  $\sim 4$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (p<0,001) y el efecto fue independiente de cambios de presión arterial; el estudio no puede inferir daño a largo plazo. <sup>17</sup>

Skov et al. (Int J Obesity, 1999; ECA 6 meses): 65 adultos sanos con sobrepeso/obesidad (BMI 25–34). Comparó dieta baja en grasa con 25% energía de proteína vs 12% proteína. La ingesta proteica aumentó y se observó aumento de GFR (+5,2 mL/min) frente a descenso en el grupo bajo en proteína (-7,1 mL/min), con aumento del volumen renal en hiperproteína y **albuminuria sin cambios**. Interpretación: adaptación renal sin evidencias de daño en 6 meses. <sup>18</sup>

Frank et al. (AJCN, 2009; crossover, medición directa de hemodinámica renal): 24 varones jóvenes sanos, 7 días por dieta, comparando 2,4 g/kg/d vs 1,2 g/kg/d. Se midió GFR por aclaramiento de sinistrina y flujo plasmático renal por PAH. La dieta hiperproteica aumentó GFR ( $\approx 141$  vs 125 mL/min) y fracción de filtración, aumentó BUN, uricemia y **albuminuria urinaria** a corto plazo; los autores llamaron a vigilar potenciales efectos adversos renales. <sup>19</sup>

ECA de 24 meses en obesidad sin enfermedades graves (CJASN, 2012): 307 adultos obesos (BMI 30–40), 18–65 años, sin diabetes ni HTA importante, asignados a dieta “low-carb high-protein” vs dieta baja en grasa durante 24 meses. Evaluó creatinina, cistatina C, aclaramiento de creatinina, albuminuria, volumen urinario, calciuria, solutos séricos. Concluyó que no hubo efectos nocivos apreciables sobre índices de filtración, **albuminuria**, ni balance hidroelectrolítico frente a dieta baja en grasa; sí aumentó urea y calciuria, sin nuevos cálculos clínicos. <sup>20</sup>

ECA de 12 meses con sustitutos de comida enriquecidos en proteína (Nutrition Journal, 2010): 100 adultos obesos >30 años (BMI 27–40). Intervención: 2,2 g de proteína/kg de masa magra/d vs 1,1 g/kg LBM/d. No observó cambios adversos en creatinina sérica, BUN, aclaramiento de creatinina 24h ni excreción urinaria de calcio. <sup>21</sup>

Evidencia en atletas (ECA cruzado, 2016): en varones jóvenes entrenados de fuerza, una fase con ~3,3 g/kg/d vs fase habitual ~2,6 g/kg/d durante 16 semanas no mostró cambios adversos en marcadores renales de panel metabólico, pero es evidencia indirecta (no GFR medido, muestra pequeña, auto-registro). <sup>22</sup>

## Evidencia observacional en población sin ERC: función renal, ERC y enfermedad renal terminal

### Cohortes sobre eGFR y “declive rápido” en adultos con eGFR normal

KoGES / Jhee et al. (Nephrology Dialysis Transplantation, 2020): cohorte comunitaria coreana, 9226 sujetos 40–69 años, sin enfermedad renal ni eGFR <60 al inicio; seguimiento mediano 11,5 años; media de edad 52,0; 48,1% varones; ingesta proteica media 1,1±0,5 g/kg/d. Definió cuartiles de proteína (Q1~0,6; Q2~0,9; Q3~1,1; Q4~1,7 g/kg/d). Definió hiperfiltración renal (RHF) como eGFR residual >percentil 95 tras ajuste; umbral eGFR 94,4 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Definió “declive rápido” como caída anual ≥3 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. En modelos ajustados, el cuartil superior mostró mayor riesgo de declive rápido; y en presencia de RHF, Q4 vs Q1 alcanzó OR ~3,35. <sup>23</sup>

Gubbio study / Cirillo et al. (NDT, 2014): 1522 adultos 45–64 años; proteína estimada por urea urinaria (medida objetiva) y eGFR por CKD-EPI. Asociación transversal: más proteína ↔ eGFR mayor; pero longitudinalmente, más proteína basal ↔ mayor descenso de eGFR a 12 años y mayor riesgo de incidencia de eGFR <60 (RR 1,78; IC95% 1,15–2,78; según su especificación). <sup>6</sup>

### Cohortes con resultados nulos o discordantes sobre declive renal

PREVEND / Halbesma et al. (JASN, 2009): 8461 participantes sin enfermedad renal, seguimiento 6,4 años (screenings repetidos). Ingesta proteica estimada por urea urinaria 24h (fórmula de Maroni) con media 1,20±0,27 g/kg. Reportó **sin asociación** entre proteína basal y tasa de declive de función renal; en una tabla por quintiles (hasta 1,38–3,27 g/kg), el cambio anual en eGFR fue similar y sin tendencia significativa. <sup>5</sup>

Nurses’ Health Study / Knight et al. (Ann Intern Med, 2003): seguimiento ~11 años; el resumen indica que alta proteína no se asoció a declive renal en mujeres con función renal normal, pero podría acelerar declive en insuficiencia renal leve y especialmente con proteína animal no láctea. <sup>24</sup>

## Desenlaces “duros”: ERCT/ESRD y papel de fuente proteica

Singapore Chinese Health Study / Lew et al. (JASN, 2017): cohorte prospectiva de 63.257 adultos 45–74 años; 951 casos de ERCT en seguimiento medio 15,5 años. En proteína total, los cuartiles superiores combinados vs el más bajo tuvieron HR 1,24 (IC95% 1,05–1,46) sin tendencia lineal significativa (p-trend=0,16). En cambio, la **carne roja** se asoció fuertemente de forma dosis-respuesta con ERCT (HR ~1,40 cuartil alto vs bajo), mientras pollo/pescado/huevos/lácteos no se asociaron; sustituir una ración de carne roja por otras fuentes proteicas se asoció con reducciones relativas sustanciales del riesgo. Además, el riesgo absoluto por cuartiles de carne roja fue ~1,22% (Q1) vs ~1,73% (Q4) a ~15,5 años. <sup>7</sup>

## Síntesis reciente de riesgo de ERC incidente en cohortes

Metaanálisis de cohortes (Frontiers in Nutrition, 2024) halló asociaciones inversas entre ingesta alta de proteína total/vegetal/animal y ERC incidente (p. ej., RR total ~0,82), con heterogeneidad importante para proteína vegetal; los autores reconocen controversia y necesidad de más estudios. <sup>25</sup>

Metaanálisis dosis-respuesta de cohortes (BMC Nutrition, 2025): 10 cohortes, 218.741 participantes, 10.794 eventos de ERC. Encontró **no asociación** para proteína total (RR 0,95; IC95% 0,75–1,19; certeza baja), y asociaciones inversas para proteína vegetal (RR 0,81) y animal (RR 0,87). Estos resultados, aunque con GRADE reportado, deben leerse con cautela por potencial de confusión/residual y causalidad inversa (poblaciones que reducen proteína por riesgo subclínico). <sup>26</sup>

## Mecanismos fisiopatológicos propuestos, efectos adversos y problemas de medición

### Relaciones hemodinámicas y “hiperfiltración”

La hiperfiltración glomerular “absoluta” puede presentarse en personas sanas tras ingesta alta de proteína; además, incrementos persistentes de filtración por nefrona asociados a hipertensión glomerular pueden conducir a proteinuria y declive de función renal. <sup>3</sup> Esto armoniza con hallazgos experimentales de aumento de GFR con dietas hiperproteicas (OmniHeart; Skov; Frank) y con la hipótesis de que en subgrupos con hiperfiltración basal o factores predisponentes el efecto podría ser más perjudicial (KoGES). <sup>27</sup>

### Daño glomerular y albuminuria/proteinuria

En humanos, la señal más preocupante sería la aparición o aumento persistente de albuminuria. En un estudio cruzado corto (7 días), la dieta hiperproteica aumentó la excreción urinaria de albúmina junto con cambios hemodinámicos. <sup>19</sup> Sin embargo, en intervenciones más largas (6 meses; 24 meses) no se observaron cambios en albuminuria en contextos de adelgazamiento/isocalóricas, lo que sugiere que, al menos en algunos escenarios, los cambios hemodinámicos pueden no traducirse en daño detectable en ese horizonte temporal. <sup>28</sup>

### Fuente de proteína: acid load, fósforo y carne roja

Revisiones clínicas resaltan que dietas hiperproteicas pueden inducir hipertensión intraglomerular/hiperfiltración y potencial proteinuria, y que la calidad/fuente de proteína puede modular el riesgo: se proponen como mediadores el **carga ácida**, contenido de **fósforo**, disbiosis del microbioma e inflamación, especialmente con proteína animal. <sup>12</sup> El patrón observacional de mayor riesgo con

carne roja respecto a otras fuentes (Singapore Chinese Health Study) es congruente con esta preocupación por “fuente” más que por “gramos totales”. <sup>7</sup>

## Litiasis renal y metabolismo (urea, ácido úrico, calciuria)

Los aumentos en urea sérica y calciuria aparecen repetidamente en metaanálisis y ECA, lo cual refleja mayor carga nitrogenada y cambios en excreción mineral. <sup>29</sup> La evidencia de traducción a “piedras” clínicas es menos clara; una umbrella review para guías consideró “probable” el aumento de calciuria pero no encontró relación con nefrolitiasis incidente. <sup>8</sup>

## Sesgo de medición en creatinina/eGFR

Muchos estudios usan creatinina como marcador de filtración. Es importante recordar que el eGFR basado en creatinina puede alterarse por dieta y masa muscular. Estudios poblacionales señalan que el consumo de carne cocinada puede elevar transitoriamente creatinina sérica y sesgar el eGFR, recomendándose su interpretación con medidas en ayuno si no hay marcadores alternativos. <sup>30</sup> Esto introduce incertidumbre adicional cuando se comparan estudios con cistatina C vs creatinina o cuando se usan ecuaciones de eGFR cerca del rango normal alto.

flowchart TD

A[Ingesta proteica alta\n(g/kg/d o %E)] --> B[Aumento de AA/urea\nseñales hormonales (p.ej. glucagón)]

B --> C[Vasodilatación aferente / cambios hemodinámicos]

C --> D[↑ GFR (hiperfiltración)\n↑ presión intraglomerular]

D --> E[Si persistente + susceptibilidad:\n↑ estrés biomecánico]

E --> F[Albuminuria/proteinuria]

F --> G[Glomeruloesclerosis / fibrosis\n↓ eGFR]

A --> H[Fuente proteica (carne roja,\nprocesados) y cofactores]

H --> I[Carga ácida, fósforo,\nmetabolitos/microbiota]

I --> E

J[Factores de susceptibilidad:\nobesidad, HTA, diabetes,\nhiperfiltración basal,\nmenor número de nefronas] --> E

## Calidad metodológica, síntesis cuantitativa y estimación del riesgo

### Evaluación crítica de calidad y riesgo de sesgo

Los ECA de dietas hiperproteicas suelen estar limitados por: tamaños muestrales modestos, dificultades de cegamiento, adherencia, y duración insuficiente para captar ERC incidente. Un metaanálisis en adultos sanos explicitó riesgo poco claro de sesgo de selección como limitación destacada. <sup>1</sup> La revisión de Advances in Nutrition remarcó que la mayoría de estudios incluidos tuvieron riesgo de sesgo moderado–alto y que casi todos fueron <6 meses. <sup>11</sup>

Las cohortes aportan potencia y horizonte temporal, pero enfrentan: error de medición dietaria (FFQ), confusión residual por patrones dietéticos (fibra, sodio, ultraprocesados), estilo de vida, y posible causalidad inversa (personas con riesgo renal reducen proteína). La discrepancia entre KoGES (señal de riesgo en hiperfiltración) y PREVENI (nulo) ilustra probable heterogeneidad por medición, población y confusión. <sup>31</sup>

La umbrella review para guías concluye que no hay evidencia convincente de daño, pero enfatiza explícitamente que no puede evaluarse riesgo a décadas y pide estudios >2 años. <sup>8</sup>

## “Forest plot” simulado de riesgo de ERC (cohortes): inconsistencias a favor de neutralidad/protección

Aunque la comparación directa es imperfecta (definiciones distintas de “alto” y poblaciones heterogéneas), los metaanálisis de cohortes recientes tienden a no mostrar un aumento claro de ERC incidente con proteína total:

- Frontiers 2024: RR proteína total alta vs baja  $\approx 0,82$  (IC95% 0,71–0,94). <sup>25</sup>
- BMC Nutrition 2025: RR proteína total alta vs baja  $\approx 0,95$  (IC95% 0,75–1,19). <sup>26</sup>

Interpretación: estos resultados **no apoyan** una nefrotoxicidad poblacional robusta, pero pueden estar afectados por confusión (p. ej., proteína vegetal como marcador de dieta saludable, o reducción de proteína en pre-ERC).

## Estimación de riesgo absoluto y relativo en adultos sin ERC

Dado que faltan ECA con ERC incidente como desenlace, las mejores aproximaciones provienen de cohortes y de desenlaces intermedios (declive rápido de eGFR). Las estimaciones deben expresarse con incertidumbre:

Riesgo de declive rápido de eGFR: en KoGES, el desenlace ( $\geq 3$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>/año) tuvo una frecuencia aproximada de ~16–18% por cuartil a ~11,5 años; el cuartil alto de proteína ( $\approx 1,7$  g/kg/d) mostró OR ajustada >1 frente al cuartil bajo y, crucialmente, OR ~3,35 en el subgrupo con hiperfiltración basal. Esto sugiere un **riesgo relativo aumentado en susceptibles**, más que una toxicidad universal para todos. <sup>32</sup>

Riesgo de ERCT (ESRD): en Singapore Chinese Health Study, el riesgo absoluto de ERCT fue ~1,5% a 15,5 años en la cohorte total (951/60.198). Por cuartiles de carne roja, se observó ~1,22% (Q1) vs ~1,73% (Q4), con HR ~1,40. En términos absolutos, esto equivale a ~0,5 puntos porcentuales adicionales a 15 años entre extremos de consumo, aunque con posible confusión por patrón dietético (menos frutas/verduras, etc.). <sup>7</sup>

Riesgo de ERC incidente (eGFR <60): los estudios difieren en cómo miden y reportan este desenlace. El Gubbio study reportó un incremento de riesgo (RR  $\approx 1,78$  para incidencia de eGFR <60 asociado a mayor ingesta según su unidad), mientras KoGES encontró señal para alcanzar eGFR <60 en análisis Cox, pero lo reportó en material suplementario no visible en el texto principal consultado. <sup>33</sup> Por otra parte, PREVEND no apoya aceleración del declive bajo cuantiles altos de ingesta. <sup>5</sup>

## Recomendaciones prácticas (basadas en evidencia y precaución)

En adultos sanos, sin ERC, sin hiperfiltración conocida y sin factores de riesgo mayores, una dieta hiperproteica **moderada** (p. ej., ~1,2–1,6 g/kg/d o 20–30% energía) parece compatible con función renal estable a corto-medio plazo, aunque se observa hiperfiltración adaptativa. <sup>34</sup>

Evitar extrapolar seguridad a décadas o a ingestas extremas (>2 g/kg/d) como “garantizada”: incluso revisiones para guías enfatizan la brecha de evidencia >2 años y la imposibilidad de evaluar riesgo a largo plazo. <sup>8</sup>

Considerar la **fuer**te proteica: si se incrementa proteína, priorizar fuentes con mejor perfil (pescado, legumbres, frutos secos, lácteos según tolerancia) y limitar carne roja/procesada, dado el vínculo con ERCT en/desde una gran cohorte y la plausibilidad mecanística. <sup>35</sup>

En personas “aparentemente sanas” pero con mayor susceptibilidad (obesidad importante, prediabetes/diabetes, hipertensión, hiperfiltración, antecedentes familiares de ERC, riñón único, nefrolitiasis recurrente), la evidencia sugiere más incertidumbre y señales de riesgo (p. ej., KoGES en hiperfiltración); en estos grupos, la hiperproteína debería individualizarse y monitorizarse. <sup>36</sup>

Monitorización razonable si se adopta hiperproteína sostenida: creatinina y eGFR en ayuno, ACR (albuminuria) y presión arterial. La clasificación de albuminuria (A1/A2/A3) aporta un marco útil para interpretar cambios. <sup>15</sup>

flowchart LR

A[1999\ECA 6 meses\n(25%E proteína)] --> B[2009\Crossover 7 días\n(2,4 vs 1,2 g/kg/d)]

B --> C[2010\ECA 12 meses\n(proteína por kg LBM)]

C --> D[2012\OmniHeart 6 semanas\n(25%E vs 15%E)]

D --> E[2012\ECA 24 meses\nlow-carb/high-protein vs low-fat]

E --> F[2014\Metaanálisis ECA]

F --> G[2018\Metaanálisis ECA\n(definición ≥1,5 g/kg/d o ≥20%E)]

G --> H[2020\KoGES 11,5 años\n(1,7 g/kg/d cuartil alto)]

H --> I[2023\Umbrella review\n(DGE guideline)]

I --> J[2025\Metaanálisis cohortes\nERC incidente]

## Tablas comparativas de estudios clave

### Revisiones sistemáticas, metaanálisis y umbrella reviews

Autor (año)	Diseño	Estudios / n	Definición de “hiperproteica”	Población (salud)	Duración típica	Desenlaces renales	Hallazgos principales
Devries (2018)	SR + MA de ECA	28 ECA; n=1358	≥ 1,5 g/kg/d o ≥ 20%E o ≥ 100 g/d; comparador con ≥ 5%E menos	Adultos sin enfermedad renal	>4 días (variable)	GFR (principal)	GFR “post” algo mayor <b>sin diferencia cambio de GFR</b>
Schwingshackl & Hoffmann (2014)	SR + MA de ECA	30 ECA; n=2160	No umbral único; extrae g/kg/d o %E	Adultos sin ERC	1 semana–24 meses	GFR, creatinina, urea, albuminuria, calciuria, pH urinario	↑ GFR (~+7 mL/min/1,7 m <sup>2</sup> ) ↑ urea y calciuria; incertidum sobre daño



Autor (año)	Diseño	Estudios / n	Definición de "hiperproteica"	Población (salud)	Duración típica	Desenlaces renales	Hallazgos principales
Van Elswyk (2018)	SR (ECA + OBS)	26 estudios	$\geq 20\% < 35\% E$ o $\geq 10\%$ más que control; RDA 0,8 g/kg o 10–15%E	Adultos sanos (algunos con factores metabólicos)	Mayoría <6 meses	GFR (frecuente), marcadores sanguíneos, litiasis	GFR a veces ↑ pero normal; poca evidencia de daño en sangre; fuente animal/vegetal incierta
Siener/DGE (2023)	Umbrella review (SR de ECA/ cohortes)	SR 2008–2022	"HPI" generalmente >0,8 g/kg/d	Adultos población general	ECA cortos; cohorts variables	GFR, albuminuria, nefrolitiasis, etc.	Sin evidencia "convinciente" de daño; probable ↑ calciuria; falta evidencia > 5 años
Talebi (2025)	SR + MA cohortes (dosis-respuesta)	10 cohortes; 218.741; 10.794 eventos	Cuantiles de ingesta (variable)	Adultos "sanos" al inicio	Variable	ERC incidente	Proteína total no asociada (RR 0,95); vegetal/ animal inversas

### Ensayos clínicos en población sin ERC (selección de alta relevancia)

Autor (año)	Diseño	n	Definición hiperproteica	Duración	Comparador	Desenlaces renales	Resultado renal clave
Juraschek/ OmniHeart (2012)	Crossover feeding	164	25%E proteína	6 semanas por dieta	15%E proteína (carbo/ grasa insat.)	eGFR (cistatina C), creatinina, $\beta 2M$	↑ eGFR ~+4 mL/min/1,73 corto plazo
Skov (1999)	ECA	65	25%E proteína (dieta baja grasa)	6 meses	12%E proteína	GFR, volumen renal, albuminuria	↑ GFR y ↑ volumen renal; albuminuria sin cambios
Frank (2009)	Crossover	24	2,4 g/kg/d	7 días	1,2 g/kg/d	GFR medido, RPF, albuminuria	↑ GFR y ↑ albuminuria en 7 días

Autor (año)	Diseño	n	Definición hiperproteica	Duración	Comparador	Desenlaces renales	Resultado renal clave
Friedman (2012)	ECA paralelo (análisis renal)	307	Dieta low-carb "high-protein" (Atkins-like)	24 meses	Low-fat 15%E proteína	Creatinina, cistatina C, CrCl, albuminuria, calciuria	Sin daño en GFR/ albuminuria; ↑ urea/ calciuria; sin piedras clínicas
Li (2010)	ECA	100 (70 completan)	2,2 g/kg LBM/d	12 meses	1,1 g/kg LBM/d	Cr sérica, BUN, CrCl 24h, calciuria	Sin cambios adversos en marcadores renales
Antonio (2016)	Crossover	12	>3 g/kg/d (≈3,3 g/kg/d)	16 semanas	Dieta habitual (≈2,6 g/kg/d)	Panel metabólico (no GFR medido)	Sin cambios adversos en marcadores rutinarios

### Grandes cohortes (selección de alta relevancia)

Autor (año)	Cohorte / país	Diseño	n	"Alta proteína"	Seguimiento	Desenlaces renales	Hallazgos clave	Riesgo de sesgo (síntesis)
Jhee (2020)	KoGES / Corea	Cohorte	9226	Q4 ≈1,7 g/kg/d	Mediana 11,5 años	Declive rápido eGFR; RHF; eGFR<60 (suplemento)	OR ↑ declive rápido en Q4; OR~3,35 en RHF	Confusión residual; FFQ; fuerte ajuste
Cirillo (2014)	Gubbio / Italia	Cohorte	1522	Ingesta por urea (métrica propia)	12 años	Cambio eGFR; incidencia eGFR<60	Más proteína ↔ más declive; RR~1,78 eGFR<60	Medición objetiva de proteína; acceso limitado a detalles <sup>6</sup>
Halbesma (2009)	PREVEND / Países Bajos	Cohorte	8461	Quintil alto 1,38–3,27 g/kg	~6,4 años	Declive eGFR	Nulo: no aceleración del declive con más proteína	Medición por urea 24h; buen tamaño <sup>5</sup>

Autor (año)	Cohorte / país	Diseño	n	"Alta proteína"	Seguimiento	Desenlaces renales	Hallazgos clave	Riesgo de sesgo (síntesis)
Lew (2017)	Singapore Chinese	Cohorte	63.257	Cuartiles; foco en carne roja	15,5 años	ERCT/ESRD	Carne roja HR~1,40; proteína total HR~1,24 (cuartiles altos combinados)	Confusión dietética posible; desenlace duro <sup>7</sup>
Knight (2003)	Nurses' Health Study / EEUU	Cohorte	1624	Cuantiles (FFQ)	11 años	Declive eGFR	Nulo en función normal; señal en insuficiencia leve (animal no láctea)	Medición dietaria por FFQ; subgrupo <sup>24</sup>

## Lagunas de evidencia y recomendaciones para investigación futura

Falta el tipo de evidencia más decisiva: ECA pragmáticos de larga duración ( $\geq 3-5$  años) en adultos sin ERC al inicio, con asignación sostenida a rangos de proteína bien definidos (p. ej., 0,8 vs 1,2 vs 1,6 vs 2,0 g/kg/d), comparando fuentes (vegetal vs animal; carne roja vs blanca; lácteos vs legumbres), y con desenlaces clínicos (incidencia ERC definida por persistencia  $\geq 3$  meses y albuminuria). La propia evidencia para guías destaca explícitamente que la mayoría de estudios no superan 2 años y que así no puede evaluarse riesgo a décadas. <sup>8</sup>

Necesidad de fenotipar susceptibilidad: KoGES sugiere que la hiperfiltración basal modifica el efecto (interacción). Se requieren ensayos o cohortes con medición de "reserva renal"/hiperfiltración y análisis de interacción pre-especificado. <sup>37</sup>

Mejorar medición de función renal: incorporar cistatina C (menos dependiente de masa muscular) y, en submuestras, GFR medido; controlar efecto de dieta (carne) sobre creatinina. <sup>38</sup>

Separar "proteína alta" de "patrón dietético": el riesgo observado con carne roja y la posible neutralidad/protección con proteína vegetal sugieren que los componentes no proteicos y el contexto dietético importan mucho; futuros estudios deben modelar sustituciones isocalóricas y patrones dietéticos completos. <sup>39</sup>

## Bibliografía (formato Vancouver)

- Devries MC, Sithamparapillai A, Brimble KS, Banfield L, Morton RW, Phillips SM. Changes in Kidney Function Do Not Differ between Healthy Adults Consuming Higher- Compared with Lower- or Normal-Protein Diets: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Nutr. 2018;148(11):1760-1775. <sup>1</sup>

2. Schwingshackl L, Hoffmann G. Comparison of High vs. Normal/Low Protein Diets on Renal Function in Subjects without Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014;9(5):e97656. <sup>2</sup>
3. Van Elswyk ME, Weatherford CA, McNeill SH. A Systematic Review of Renal Health in Healthy Individuals Associated with Protein Intake above the US Recommended Daily Allowance in Randomized Controlled Trials and Observational Studies. *Adv Nutr*. 2018. <sup>11</sup>
4. Siener R. Protein intake and risk of urolithiasis and kidney diseases: an umbrella review of systematic reviews for the evidence-based guideline of the German Nutrition Society. *Eur J Nutr*. 2023;62:1957–1975. <sup>8</sup>
5. Juraschek SP, Appel LJ, Anderson CAM, Miller ER III. Effect of a High-Protein Diet on Kidney Function in Healthy Adults: Results From the OmniHeart Trial. *Am J Kidney Dis*. 2012. <sup>17</sup>
6. Skov AR, Toubro S, Bülow J, Krabbe K, Parving H-H, Astrup A. Changes in renal function during weight loss induced by high vs low-protein low-fat diets in overweight subjects. *Int J Obes*. 1999;23:1170–1177. <sup>18</sup>
7. Frank H, Graf J, Amann-Gassner U, Bratke R, Daniel H, Heemann U, Hauner H. Effect of short-term high-protein compared with normal-protein diets on renal hemodynamics and associated variables in healthy young men. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(6):1509–1516. <sup>19</sup>
8. Friedman AN, Ogden LG, Foster GD, Klein S, Stein R, Miller B, et al. Comparative Effects of Low-Carbohydrate High-Protein Versus Low-Fat Diets on the Kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(7):1103–1111. <sup>20</sup>
9. Li Z, Treyzon L, Chen S, Yan E, Thames G, Carpenter CL. Protein-enriched meal replacements do not adversely affect liver, kidney or bone density: an outpatient randomized controlled trial. *Nutr J*. 2010;9:72. <sup>21</sup>
10. Jhee JH, et al. High-protein diet with renal hyperfiltration is associated with rapid decline rate of renal function: a community-based prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(1):98–106. <sup>4</sup>
11. Cirillo M, Lombardi C, Chiricone D, De Santo NG, Zanchetti A, Bilancio G. Protein intake and kidney function in the middle-age population: contrast between cross-sectional and longitudinal data. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(9):1733–1740. <sup>6</sup>
12. Halbesma N, Bakker SJL, Jansen DF, Stolk RP, De Zeeuw D, De Jong PE, Gansevoort RT; PREVEND Study Group. High Protein Intake Associates with Cardiovascular Events but not with Loss of Renal Function. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(8):1797–1804. <sup>5</sup>
13. Lew QJ, Jafar TH, Koh HWL, Jin A, Chow KY, Yuan JM, Koh WP. Red Meat Intake and Risk of ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(1):304–312. <sup>7</sup>
14. Talebi S, Sadeghi Majd S, Zeraattalab-Motlagh S, Rahimlou M, Mohammadi H. Dietary intake of total, animal, and plant proteins and risk of chronic kidney disease: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Nutr*. 2025;11:231. <sup>26</sup>
15. Glomerular hyperfiltration. *Nat Rev Nephrol*. 2022. <sup>3</sup>
16. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre guías KDIGO: clasificación de albuminuria A1/A2/A3 mediante ACR. *Nefrología*. 2014. <sup>15</sup>

---

<sup>1</sup> <sup>10</sup> <sup>34</sup> <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022316622109454>  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022316622109454>

<sup>2</sup> <sup>16</sup> <sup>29</sup> <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371%2Fjournal.pone.0097656>  
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371%2Fjournal.pone.0097656>

<sup>3</sup> <https://www.nature.com/articles/s41581-022-00559-y.pdf>  
<https://www.nature.com/articles/s41581-022-00559-y.pdf>

<sup>4</sup> <sup>9</sup> <sup>13</sup> <sup>23</sup> <sup>31</sup> <sup>32</sup> <sup>36</sup> <sup>37</sup> <https://academic.oup.com/ndt/article/35/1/98/5511599>  
<https://academic.oup.com/ndt/article/35/1/98/5511599>

- 5 14 [https://pure.rug.nl/ws/files/6735432/Halbesma\\_2009\\_J\\_Am\\_Soc\\_Nephrol.pdf](https://pure.rug.nl/ws/files/6735432/Halbesma_2009_J_Am_Soc_Nephrol.pdf)  
[https://pure.rug.nl/ws/files/6735432/Halbesma\\_2009\\_J\\_Am\\_Soc\\_Nephrol.pdf](https://pure.rug.nl/ws/files/6735432/Halbesma_2009_J_Am_Soc_Nephrol.pdf)
- 6 33 <https://academic.oup.com/view-large/42785603>  
<https://academic.oup.com/view-large/42785603>
- 7 35 39 <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5198288/>  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5198288/>
- 8 <https://link.springer.com/article/10.1007/s00394-023-03143-7>  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00394-023-03143-7>
- 11 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2161831322012388>  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2161831322012388>
- 12 <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7460905/>  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7460905/>
- 15 [https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0211-69952014000300005&script=sci\\_arttext](https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0211-69952014000300005&script=sci_arttext)  
[https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0211-69952014000300005&script=sci\\_arttext](https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0211-69952014000300005&script=sci_arttext)
- 17 27 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272638612013935>  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272638612013935>
- 18 28 <https://www.nature.com/articles/0801048.pdf>  
<https://www.nature.com/articles/0801048.pdf>
- 19 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002916523265971>  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002916523265971>
- 20 <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3386674/>  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3386674/>
- 21 <https://link.springer.com/article/10.1186/1475-2891-9-72>  
<https://link.springer.com/article/10.1186/1475-2891-9-72>
- 22 <https://link.springer.com/article/10.1186/s12970-016-0114-2>  
<https://link.springer.com/article/10.1186/s12970-016-0114-2>
- 24 <https://europepmc.org/article/MED/12639078>  
<https://europepmc.org/article/MED/12639078>
- 25 <https://www.frontiersin.org/journals/nutrition/articles/10.3389/fnut.2024.1408424/full>  
<https://www.frontiersin.org/journals/nutrition/articles/10.3389/fnut.2024.1408424/full>
- 26 <https://link.springer.com/article/10.1186/s40795-025-01204-0>  
<https://link.springer.com/article/10.1186/s40795-025-01204-0>
- 30 38 <https://link.springer.com/article/10.1007/s40620-022-01409-7>  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s40620-022-01409-7>