



# **Universidad Norbert Wiener**

**Facultad de Ciencias de la Salud**

**Revisión crítica: efectos de la dieta baja en proteínas y la suplementación con alfa cetoanalogos en la mejora de la microbiota intestinal y la reducción de toxinas urémicas en pacientes con enfermedad renal**

**Trabajo académico para optar el título de Especialista en Nutrición Clínica  
con Mención en Nutrición Renal**

**Autor**

**Lic. Quispe Galvez, Jean Carlos**

**Asesor**

**Mg. Jennifer Estefania Davila Cordova**

**Código orcid: 0000-0003-1153-9397**

**LIMA – PERÚ**

**2023**

 Universidad Norbert Wiener	<b>DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA Y DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN</b>		
	<b>CÓDIGO: UPNW-GRA-FOR-033</b>	<b>VERSIÓN: 01</b> REVISIÓN: 01	<b>FECHA: 08/11/2022</b>

Yo, **Jean Carlos Quispe Galvez** egresado de la Facultad de Ciencias de la Salud y Escuela Académica Profesional de Nutrición y Dietética de la Universidad Privada Norbert Wiener declaro que el trabajo académico **“REVISIÓN CRÍTICA: EFECTOS DE LA DIETA BAJA EN PROTEINAS Y LA SUPLEMENTACIÓN CON ALFA CETOANALOGOS EN LA MEJORA DE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y LA REDUCCIÓN DE TOXINAS URÉMICAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL”** Asesorado por la docente: **Estefanía Dávila Córdova** DNI **70275805** ORCID **0000-0003-1153-9397** tiene un índice de similitud de **2 (DOS) %** con código **oid:14912:230329303** verificable en el reporte de originalidad del software Turnitin.

Así mismo:

1. Se ha mencionado todas las fuentes utilizadas, identificando correctamente las citas textuales o paráfrasis provenientes de otras fuentes.
2. No he utilizado ninguna otra fuente distinta de aquella señalada en el trabajo.
3. Se autoriza que el trabajo puede ser revisado en búsqueda de plagios.
4. El porcentaje señalado es el mismo que arrojó al momento de indexar, grabar o hacer el depósito en el turnitin de la universidad y,
5. Asumimos la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión en la información aportada, por lo cual nos sometemos a lo dispuesto en las normas del reglamento vigente de la universidad.



.....  
 Jean Carlos Quispe Galvez  
 DNI: 76741828



.....  
 Estefanía Dávila Córdova  
 DNI: 70275805

Lima, 19 de mayo de 2023.

## DEDICATORIA

A mis padres, por su amor y ser un ejemplo de perseverancia en mi vida.

A mi novia, por compartir mis alegrías y darme ánimos en todo momento.

A mis hermanos, por su apoyo incondicional.

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios, por guiar mis pasos.

A mi asesora, por su tiempo y conocimientos compartidos.

A mis amigos, por su apoyo y consideración.

## **DOCUMENTO DE APROBACIÓN DEL ASESOR**

## DOCUMENTO DEL ACTA DE SUSTENTACIÓN

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>10</b>
<b>CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO</b>	
1.1. Tipo de investigación	13
1.2. Metodología	13
1.3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Población-Situación Clínica)	15
1.4. Viabilidad y pertinencia de la pregunta	16
1.5. Metodología de búsqueda de información	16
1.6. Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas	21
<b>CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO</b>	
2.1. Artículo para revisión	23
2.2. Comentario crítico	24
2.3. Importancia de los resultados	26
2.4. Nivel de evidencia y grado de recomendación	26
2.5. Respuesta a la pregunta	27
<b>RECOMENDACIONES</b>	<b>27</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>28</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>32</b>

## RESUMEN

Los cambios en la microbiota intestinal y la acumulación de toxinas urémicas son alteraciones frecuentes asociados al aumento de trastornos gastrointestinales en los pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC). La presente investigación secundaria titulada como Revisión Crítica: Efectos de las dietas baja en proteínas y la suplementación de alfa cetoanálogos en la reducción de toxinas urémicas en pacientes con enfermedad renal crónica, tuvo como objetivo identificar los artículos que respondan a la pregunta clínica: ¿La intervención nutricional con dietas baja en proteínas y la suplementación de alfa cetoanálogos reduce los niveles de toxinas urémicas en adultos que padecen de ERC con o sin diálisis? Se utilizó la metodología nutrición Basada en Evidencia (NuBE). La búsqueda de información se realizó en PUBMED, SCIENCE DIRECT, SCOPUS Y SCIELO, por la herramienta para lectura crítica CASPE, seleccionándose finalmente el Ensayo Clínico Aleatorizado titulado como “Ketoanalogs' Effects on Intestinal Microbiota Modulation and Uremic Toxins Serum Levels in Chronic Kidney Disease (Medika2 Study)”<sup>16</sup>, el cual posee un nivel de evidencia A1 y Grado de recomendación Fuerte, de acuerdo a la expertise del investigador. El comentario crítico permitió concluir que la terapia nutricional con dietas baja en proteínas y la suplementación de alfa cetoanálogos ayuda a disminuir una toxina urémica específica en pacientes con ERC y con ello, a reducir las molestias gastrointestinales.

**Palabras clave:** Dieta baja en proteína, Alfa-cetoanálogo, Toxinas urémicas, Microbiota intestinal, Enfermedad renal.

## ABSTRACT

Changes in the intestinal microbiota and the accumulation of uremic toxins are frequent alterations associated with the increase in gastrointestinal disorders in patients with Chronic Kidney Disease (CKD). The present secondary investigation entitled Critical Review: Effects of low protein diets and alpha keto analogue supplementation on the reduction of uraemic toxins in patients with chronic kidney disease, aimed to identify the articles that answer the clinical question: Is the Nutritional intervention with low protein diets and alpha keto analogue supplementation reduce uraemic toxin levels in adults with CKD with or without dialysis? The Evidence-Based Nutrition (NuBE) methodology was used. The information search was carried out in PUBMED, SCIENCE DIRECT, SCOPUS and SCIELO, using the CASPE critical reading tool, finally selecting the Randomized Clinical Trial entitled "Ketoanalogs' Effects on Intestinal Microbiota Modulation and Uremic Toxins Serum Levels in Chronic Kidney Disease (Medika2 Study)", which has an AI level of evidence and Strong grade of recommendation, according to the researcher's expertise. The critical comment allowed us to conclude that nutritional therapy with low-protein diets and alpha-keto analogue supplementation helps reduce a specific uraemic toxin in patients with CKD and thus reduce gastrointestinal discomfort.

**Keywords:** Low protein diet, Alpha-keto analogue, Uremic toxins, Intestinal microbiota, Kidney disease.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) representa un problema de salud pública, cuya incidencia, prevalencia y mortalidad es elevada (Global Burden of Disease, 2020). Según las guías K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) y KDIGO 2012 (Kidney Disease Improving Global Outcomes), se define ERC como la presencia durante al menos tres meses de un filtrado glomerular (FG) inferior a 60 ml/ min/1'73 m<sup>2</sup> o lesión renal (definida por la presencia de anormalidades estructurales o funcionales del riñón, que puedan provocar potencialmente un descenso de la filtración glomerular (Kidney Disease Outcome Quality Initiative, 2022; Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 2013).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS), la ERC afecta a una de cada diez personas. Además de reportar un aumento del 8% anual de pacientes con esta patología, se estima que, entre el 60 y 70% son casos asociados con la DM y la HTA (Organización Panamericana de la Salud, 2015).

En el Perú, alrededor del 11 % de la población mayor de 18 años, padece de Enfermedad Renal Crónica (Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades, 2022). Así mismo, se sabe que existe una brecha importante de pacientes que no están recibiendo Terapia de Reemplazo renal (Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades, 2022), siendo una de las causas, la falta de centro de diálisis en algunos hospitales del país (Herrera et al., 2015).

Un gran número de pacientes con ERC manifiestan síntomas gastrointestinales (SGI) que afectan de manera importante la ingestión, digestión y absorción de nutrientes, por lo cual podría afectar su estado nutricional (Strid et al., 2002; Espinosa y Miranda, 2003).

En ese sentido, algunos estudios han reportado una del 32 al 85 % en pacientes con ERC y cerca del 75 % en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) en diálisis. La prevalencia es similar en los dos tipos de terapia de reemplazo renal, siendo entre el 50 a 70 % en hemodiálisis y entre el 62 y 85 % en diálisis peritoneal (Dong et al., 2014; Salamon et al., 2013). Además, se ha observado que a medida que la enfermedad renal va progresando, los pacientes presentan SGI de mayor severidad (Zhang et al., 2015).

La evidencia emergente asocia la disminución de la función renal, al aumento de toxinas urémicas derivadas de la microbiota intestinal, dentro de los que destacan el N-óxido de trimetilamina (TMAO), el sulfato de p-cresil (PCS), el sulfato de indoxilo (IS) y la fenilacetilglutamina (PAG) (Briskey et al., 2017).

Además, según la evidencia científica, el exceso de toxinas urémicas promueve la propagación de bacterias productoras de uremia e inhibe las bacterias beneficiosas que producen ácidos grasos de cadena corta (Wong et al., 2014), aumentando así la disfuncionalidad de la barrera intestinal (Kotanko et al., 2006; Zhao et al., 2015). Las toxinas urémicas también se han visto asociadas a una mayor morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con enfermedad renal crónica (Bammens et al., 2006; Cheng-Jui et al., 2010; Barreto et al., 2009) y cuya eliminación con las técnicas convencionales de hemodiálisis o hemodiafiltración en línea, es muy limitada (Lesaffer et al., 2000).

Ante este panorama, existe un gran número de medidas dietéticas destinadas a reducir los niveles de las toxinas urémicas y los trastornos gastrointestinales, como es el caso de las dietas bajas en proteína y el uso de cetanoálogos.

La prescripción de una dieta baja en proteína es una intervención nutricional basada en la restricción proteica sugerida en pacientes con ERC, para evitar la progresión de la enfermedad renal. La dieta baja en proteínas es aquella en la cual la ingesta proteica equivale al 0,60 g/kg de peso corporal/día (Ikizler et al., 2020). Sin embargo, este régimen dietético viene siendo reemplazado por una dieta aún más baja en proteína (0,30 g/kg de peso corporal/día) acompañado aminoácidos esenciales y cetanoálogos (Cupisti et al., 2018; Di Lorio et al., 2017).

Los alfa-cetanoálogos son análogos estructurales de aminoácidos esenciales, excepto que el grupo amino (NH<sub>2</sub>) es reemplazado por un grupo ceto (C=O). Gracias a ello, los cetanoálogos pueden utilizar el nitrógeno ureico endógeno para generar el aminoácido correspondiente, y de esta forma el aminoácido esencial formado satisface la necesidad de nitrógeno del cuerpo, reduciendo el riesgo de trastornos nutricionales. La dosis de suplementación recomendada en una dieta de 0,3 gr/kg/día es de 0,125 g/kg de peso seco ideal (Ramírez et al., 2020).

Sin embargo, los datos aún son inconsistentes respecto al beneficio de la dieta baja en proteína suplementado con alfa-cetoanálogo en relación a los niveles de toxinas urémicas y en la mejora de la microbiota intestinal.

La evidencia científica obtenida permitirá incrementar los conocimientos del nutricionista en el tratamiento de la enfermedad renal crónica. Siendo esta una revisión crítica de tipo secundaria, con un análisis retrospectivo y descriptivo en diferentes bases de datos; las cuales son actuales y cumplen con todos los criterios de bioética para generar recomendaciones en beneficio de pacientes con ERC.

## **CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO**

### **1.1. Tipo de investigación**

El tipo de investigación es secundaria, debido al proceso de revisión de la literatura científica basada en principios metodológicos y experimentales que selecciona estudios clínicos cuantitativos y/o cualitativos, con la finalidad de dar respuesta a un problema planteado, y previamente abordado por una investigación primaria.

### **1.2. Metodología**

La metodología para la investigación se realizará según las 5 fases de la Nutrición Basada en Evidencias (NuBE) para el desarrollo de la lectura crítica.

#### **a) Formular la pregunta clínica y búsqueda sistemática:**

Se procedió a estructurar y concretar la pregunta clínica que se relaciona con la estrategia PS, donde (S) es la situación clínica con los factores y consecuencias relacionados, de un tipo de paciente (P) con una enfermedad establecida. Asimismo, se desarrolló una búsqueda sistemática de la literatura científica vinculada con palabras clave que derivan de la pregunta clínica. Luego se procedió a realizar la búsqueda sistemática utilizando como bases de datos a Pubmed, Science Direct, Scopus y Scielo.

#### **b) Fijar los criterios de elegibilidad y seleccionar los artículos:**

Se fijaron los criterios para la elección preliminar de los artículos de acuerdo con la situación clínica establecida. Considerando las fechas de publicación, idioma español o inglés, y se seleccionará el artículo con mayor puntaje según CASPe y el nivel de evidencia de cada artículo.

#### **c) Lectura crítica, extracción de datos y síntesis:**

Mediante la aplicación de la herramienta para la lectura crítica CASPe (Critical Appraisal Skills Programme Español) se valoró cada uno de los artículos científicos seleccionados anteriormente, según el tipo de estudio publicado.

**d) Pasar de las pruebas (evidencias) a las recomendaciones:**

Los artículos científicos han sido evaluados por CASPE, considerando un nivel de evidencia (tabla 1) y un grado o fuerza de recomendación (tabla 2) para cada uno de ellos.

**Tabla 1. Nivel de Evidencia para evaluación de los artículos científicos**

<b>Nivel de Evidencia</b>	<b>Categoría</b>	<b>Preguntas que debe contener obligatoriamente</b>
<b>A I</b>	Ensayo clínico aleatorizado	Preguntas del 1 al 7
<b>A II</b>	Metaanálisis o Revisión sistemática	Preguntas del 1 al 7
<b>A III</b>	Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado	Preguntas del 1 al 3 y preguntas 6 y 7
<b>B II</b>	Metaanálisis o Revisión sistemática	Preguntas del 1 al 5
<b>B III</b>	Estudios prospectivos de cohorte	Preguntas del 1 al 8
<b>C I</b>	Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado	Preguntas del 1 al 3 y pregunta 7
<b>C II</b>	Metaanálisis o Revisión sistemática	Preguntas del 1 al 4
<b>C III</b>	Estudios prospectivos de cohorte	Preguntas del 1 al 6

**Tabla 2. Grado de Recomendación para evaluación de los artículos científicos**

Grado de Recomendación	Estudios evaluados
FUERTE	Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas 7 y 8. Revisiones sistemáticas o meta-análisis que respondan consistentemente las preguntas 4 y 6. Estudios de cohorte, que respondan consistentemente las preguntas 6 y 8.
DEBIL	Ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados que respondan consistentemente la pregunta 7. Revisiones sistemáticas o meta-análisis que respondan consistentemente la pregunta 6. Estudios de cohorte, que respondan consistentemente la pregunta 8

**e) Aplicación, evaluación y actualización continua:**

De acuerdo con la búsqueda sistemática de la literatura científica y selección de un artículo que responda la pregunta clínica, se procedió a desarrollar el comentario crítico según la experiencia profesional sustentada con referencias bibliográficas actuales; para su aplicación en la práctica clínica, su posterior evaluación y la actualización continua al menos cada dos años calendarios.

**1.3 Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Población Situación Clínica):**

Se identificó el tipo de paciente y su situación clínica para estructurar la pregunta clínica, descrito en siguiente tabla.

**Tabla 3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS**

<b>POBLACIÓN (Paciente)</b>	<b>Pacientes adultos con enfermedad renal crónica</b>
<b>SITUACIÓN CLÍNICA</b>	Intervención nutricional con dietas bajas en proteínas suplementadas con alfa cetoanálogos puede mejorar la microbiota intestinal y reducir los niveles de las toxinas urémicas.
La pregunta clínica es: ¿Las dietas bajas en proteínas suplementadas con alfa cetoanálogos son efectivas para mejorar la microbiota intestinal y reducir los niveles de las toxinas urémicas?	

#### **1.4 Viabilidad y pertinencia de la pregunta**

La pregunta clínica es viable debido a que se fomenta a la investigación en población con afección renal; siendo este grupo poblacional que viene en aumento debido al desarrollo y progreso de las enfermedades crónicas no transmisibles. Esta revisión crítica en base a los estudios científicos genera evidencia robusta como recomendación para los pacientes con enfermedad renal crónica y de esta manera favorecer en la reducción de toxinas urémicas, las cuales se encuentran asociadas a la presencia de trastornos gastrointestinales y, en algunas investigaciones ha sido asociado a un desfavorable pronóstico de la enfermedad renal.

#### **1.5 Metodología de Búsqueda de Información**

Se utilizaron las palabras claves para la búsqueda bibliográfica de los estudios científicos (tabla 4) y las estrategias empleadas en la búsqueda y selección de estos mismos (tabla 5); posteriormente se realizó la búsqueda de estudios clínicos y metaanálisis de intervención que contesten la pregunta clínica. Se utilizaron los motores de búsqueda bibliográfica Google Académico y Dimensiones. A continuación, se desarrolla la búsqueda sistemática y detallada en las bases de datos Pubmed, Science Direct, Scopus y Scielo.

**TABLA 4. Elección de las palabras clave**

PALABRAS CLAVE	INGLES	PORTUGUES	ALTERNATIVOS
CETOANÁLOGO	KETO ANALOGUE	CETO ANÁLOGO	CETOÁCIDO
TOXINAS UREMICAS	UREMIC TOXINS	TOXINAS URÉMICAS	METABOLITOS UREMICOS
MICROBIOTA	MICROBIOTA	MICROBIOTA	MICROFLORA INTESTINAL
DIETA BAJA EN PROTEINA	LOW PROTEIN DIET	DIETA DE BAIXA PROTEÍNA	INGESTA BAJA EN PROTEINA
ENFERMEDAD RENAL	RENAL DISEASE	DOENÇA RENAL	FALLA RENAL, INSUFICIENCIA RENAL

**TABLA 5. Estrategias de la búsqueda en la base de datos**

BASE DE DATOS CONSULTADA	FECHA DE BUSQUEDA	ESTRATEGIA DE LA BUSQUEDA	Nº ARTICULOS ENCONTRADOS	Nº ARTICULOS SELECCIONADOS
PUBMED	16/01/2023	Búsqueda en base de datos virtuales, internet	15	7
SCIELO	12/02/2023		0	0
SCOPUS	12/02/2023		1	0
SCIENCE DIRECT	05/02/2023		3	1
TOTAL			19	8

**TABLA 6. Ficha de recolección de datos bibliográfico**

AUTOR (ES)	TÍTULO DEL ARTÍCULO	REVISTA (AÑO,VOLUMEN,NUMERO)	LINK	IDIOMA	MÉTODO
Cheng-Kai Hsu, Shih-Chi Su, Lun-Ching Chang, Shih-Chieh Shao, Kai-Jie Yang, Chun-Yu Chen, et al.	Effects of Low Protein Diet on Modulating Gut Microbiota in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of International Studies	International Journal of Medical Sciences. 2021. 18(16): 3839-50.	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34790060/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34790060/</a>	INGLÉS	RECOLECCIÓN DE LA WEB
Ana Paula Black , Juliana S Anjos, Ludmila Cardozo, Flávia L Carmo, Carla J Dolenga, Lia S Nakao, et al.	Does Low-Protein Diet Influence the Uremic Toxin Serum Levels From the Gut Microbiota in Nondialysis Chronic Kidney Disease Patients?	J Ren Nutr. 2018; 28(3): 208-214.	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1051227617302832">https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1051227617302832</a>	INGLÉS	RECOLECCIÓN DE LA WEB

Stefania Marzocco, Fabrizio Dal Piaz, Lucia Di Micco, Serena Torraca, Maria Luisa Sirico, Domenico Tartaglia, et al.	Very low protein diet reduces indoxyl sulfate levels in chronic kidney disease	Blood Purif. 2013; 35(1-3): 196-201.	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23485887/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23485887/</a>	INGLÉS	RECOLECCIÓN DE LA WEB
Maria Teresa Rocchetti, Biagio Raffaele Di Iorio, Mirco Vacca, Carmela Cosola, Stefania Marzocco, Ighli di Bari, et al.	Ketoanalogs' Effects on Intestinal Microbiota Modulation and Uremic Toxins Serum Levels in Chronic Kidney Disease (Medika2 Study)	J Clin Med. 2021; 10(4): 840.	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33670711/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33670711/</a>	INGLÉS	RECOLECCIÓN DE LA WEB
Mikhailova N.A.	The value of a low-protein diet and ketoanalogues of essential amino acids in the control of protein carbamylation and toxic effects of urea	Terapevticheskii arkhiv. 2021. 93(6): 729-35.	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36286841/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36286841/</a>	RUSO	RECOLECCIÓN DE LA WEB

	in chronic kidney disease				
Vladimir Teplan, Otto Schück, Jaroslav Racek, Olga Mareckova, Milena Stollova, Vladimir Hanzal, Jan Malý.	Reduction of plasma asymmetric dimethylarginine in obese patients with chronic kidney disease after three years of a low-protein diet supplemented with keto-amino acids: a randomized controlled trial	Wien Klin Wochenschr. 2008; 120(15-16): 478-85.	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18820852/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18820852/</a>	INGLÉS	RECOLECCIÓN DE LA WEB
Biagio R Di Iorio, Stefania Marzocco, Antonio Bellasi, Emanuele De Simone, Fabrizio Dal Piaz, Maria Teresa Rocchetti, et al.	Nutritional therapy reduces protein carbamylation through urea lowering in chronic kidney disease	Nephrology Dialysis Transplantation. 2018. 33(5): 804–813.	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28992314/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28992314/</a>	INGLÉS	RECOLECCIÓN DE LA WEB
Laetitia Koppe, Mariana Cassani de Oliveira, Denis Fouque	Ketoacid Analogues Supplementation in Chronic Kidney Disease	Nutrients. 2019. 11(9): 2071.	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31484354/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31484354/</a>	INGLÉS	RECOLECCIÓN DE LA WEB

	and Future Perspectives				
--	-------------------------	--	--	--	--

### 1.6 Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas

A partir de los artículos científicos seleccionados (tabla 6) se evalúa la calidad de la literatura mediante la lista de chequeo de “Critical Appraisal Skills Programme España” (CASPe) (tabla 7).

**TABLA 7. Análisis de los artículos mediante la lista de chequeo CASPE**

TÍTULO DEL ARTÍCULO	TIPO DE INVESTIGACIÓN	LISTA DE CHEQUEO EMPLEADO	NIVEL DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACION
Effects of Low Protein Diet on Modulating Gut Microbiota in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of International Studies	REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS	CASPe	AII	FUERTE
Does Low-Protein Diet Influence the Uremic Toxin Serum Levels From the Gut Microbiota in Nondialysis Chronic Kidney Disease Patients?	ESTUDIO PROSPECTIVO DE COHORTE	CASPe	CIII	DEBIL
Very low protein diet reduces indoxyl sulfate levels in chronic kidney disease	ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO	CASPe	CI	FUERTE
Ketoanalogs' Effects on Intestinal Microbiota Modulation and Uremic Toxins Serum Levels in	ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO	CASPe	AI	FUERTE

Chronic Kidney Disease (Medika2 Study)				
The value of a low-protein diet and ketoanalogues of essential amino acids in the control of protein carbamylation and toxic effects of urea in chronic kidney disease	REVISIÓN SISTEMÁTICA	CASPe	CII	DEBIL
Reduction of plasma asymmetric dimethylarginine in obese patients with chronic kidney disease after three years of a low-protein diet supplemented with keto-amino acids: a randomized controlled trial	ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO	CASPe	AIII	DEBIL
Nutritional therapy reduces protein carbamylation through urea lowering in chronic kidney disease	ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO	CASPe	CI	FUERTE
Ketoacid Analogues Supplementation in Chronic Kidney Disease and Future Perspectives	REVISIÓN SISTEMÁTICA	CASPe	CII	DEBIL

## CAPITULO II. DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO

### 2.1 ARTÍCULO PARA REVISIÓN

**a) Título:** Ketoanalogs' Effects on Intestinal Microbiota Modulation and Uremic Toxins Serum Levels in Chronic Kidney Disease (Medika2 Study).

**b) Revisor:** Licenciado Quispe Galvez Jean Carlos

**c) Institución:** Universidad Norbert Wiener, provincia y departamento de Lima-Perú

**d) Dirección para correspondencia:** quispegalvezjk@gmail.com

**e) Referencia completa del artículo seleccionado para revisión:**

Rocchetti MT, Di Iorio BR, Vacca M, Cosola C, Marzocco S, di Bari I, Calabrese FM, Ciarcia R, De Angelis M, Gesualdo L. Ketoanalogs' Effects on Intestinal Microbiota Modulation and Uremic Toxins Serum Levels in Chronic Kidney Disease ( Estudio Medika2). Revista de Medicina Clínica. 2021; 10(4):840.

**f) Resumen del artículo original:**

#### ANTECEDENTES

La terapia nutricional (TN) es una opción terapéutica en el tratamiento conservador de pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) para retrasar el inicio de diálisis. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto específico de las dietas suplementadas con cetoanálogos (KA) para la modulación de la microbiota intestinal. En un estudio previo, observamos que la dieta mediterránea (DM) y una dieta muy baja en proteínas suplementada con KA (VLPD+KA) modulaban de manera beneficiosa la microbiota intestinal, reduciendo los niveles séricos de indoxil y p-cresil-sulfato (IS, PCS), además de mejorar la permeabilidad intestinal en pacientes con ERC. En el estudio actual, agregamos un tercer régimen de dieta que consiste en MD complementado con KA.

Cuarenta y tres pacientes con ERC grado 3B-4 que continuaron con el ensayo clínico cruzado fueron asignados a seis meses de MD complementado con KA (MD + KA). En comparación con MD, la suplementación con KA en (MD + KA) determinó (i) una disminución de Clostridiaceae, Methanobacteriaceae, Prevotellaceae y Lactobacillaceae mientras que Bacteroidaceae y Lachnospiraceae aumentaron; (ii) una reducción de IS y PCS totales y libres en comparación con una dieta libre (FD), más que la MD, pero no tan eficaz como la VLPD. Estos resultados aclaran aún más el papel impulsor de los niveles de urea en la regulación de la integridad intestinal y demuestran que la reducción de la azotemia producida por VLPD complementado con KA fue más eficaz que MD complementado con KA en la modulación de la microbiota intestinal, principalmente debido al efecto de la reducción drástica de la ingesta de proteínas en lugar del efecto de KA.

## 2.2 Comentario Crítico

El artículo presenta como título “Efectos de los cetanoálogos sobre la modulación de la microbiota intestinal y los niveles séricos de toxinas urémicas en la enfermedad renal crónica”, lo cual se relaciona directamente con el objetivo del estudio; sin embargo, una de las limitaciones que presento el estudio es el reducido tamaño de la muestra (43 participantes), siendo esto importante para poder seguir demostrando el efecto y seguridad de la dieta baja en proteínas y suplementación con cetanoálogos en la mejora de la microbiota intestinal en el paciente con ERC; así como también continuar con el desarrollo de más ensayos clínicos en este grupo de pacientes y corroborar los resultado positivos de este estudio.

El tema abordado por el autor plantea lo que estudios previos habían esclarecido sobre la dieta muy baja en proteínas suplementada, la cual es utilizada en la terapia dietético-nutricional frecuentemente adoptada en el tratamiento conservador de pacientes con ERC y a menudo integrada con tratamientos farmacológicos para mantener un estado nutricional óptimo y prevenir las complicaciones relacionadas con la insuficiencia renal. Siendo este estudio importante en el manejo de la terapia nutricional, debido a los beneficios en la manipulación de la microbiota intestinal y en la reducción de la azoemia y los niveles séricos de toxinas urémicas unidas a proteínas en pacientes con ERC.

En relación con los aspectos teóricos y antecedentes expresados en la introducción del artículo, indican que el VLPD suplementado con KA previene el hiperparatiroidismo, la

resistencia a la insulina y la acumulación de solutos de retención urémica, mejorando la función renal y el estado nutricional. En ese sentido, se puede mencionar que en la actualidad existe poca evidencia con relación a la suplementación de cetanoálogos no asociada con dietas bajas en proteínas sobre las alteraciones metabólicas en la ERC. Es por ello, que el autor sugiere la inclusión de los cetanoálogos en la dieta baja en proteínas como parte de la intervención nutricional en pacientes con enfermedad renal.

Estudios más actuales han demostrado ampliamente que la acumulación de toxinas urémicas unidas a proteínas como el sulfato de indoxilo (IS) y el sulfato de p-cresil (PCS) en pacientes con ERC produce daño orgánico debido a su alta afinidad de unión a la albúmina, no pueden eliminarse de manera eficiente mediante hemodiálisis convencional, lo que provoca su progresión en la ERC. Por lo tanto, las estrategias dirigidas a disminuir su producción intestinal son muy necesarias.

De acuerdo con la metodología planteada por el autor, describe que el presente estudio fue un ensayo clínico aleatorizado, controlado de forma cruzada; que cumplió con los criterios de inclusión y exclusión, basándose en la aleatorización, comparando los grupos al inicio, durante y después de la suplementación con cetanoálogos. 43 pacientes de ERC en estadio 3b a 4 estaban dispuestos a continuar el ensayo. Divididos en 2 grupos de tratamiento (A, B). Al final del estudio se obtuvo que el VLPD es muy eficaz para reducir el D-lactato en pacientes con ERC (266,6 uM), en comparación con MD [590,8 uM,  $p = 0,01$ ]. Asimismo, la VLPD redujo la presión arterial sistólica y diastólica, la creatinina sérica, la urea, el sodio, el fósforo, la hormona paratiroidea, la proteinuria y la proteína C reactiva de manera más efectiva que MD o MD suplementado con KA. A nivel sérico, la VLPD se asoció con un aumento de bicarbonato y eGFR (tasa de filtración glomerular estimada), mientras que, a nivel de orina, la VLPD se asoció con un aumento de potasio y una disminución de sodio y fosfato.

En la discusión de resultados, se compara adecuadamente con otros estudios acordes con la temática planteada, quienes afirman que la permeabilidad intestinal mejora cuando los niveles de urea disminuyen, después de una dieta muy baja en proteínas suplementado con cetanoálogos, pero no después de la dieta mediterránea suplementada con cetanoálogos. Más bien, los KA parecen actuar más a nivel metabólico sobre el estado glucémico, los niveles de lípidos y el patrón de hierro, como se evidencia en el grupo MD +

KA por la mejora de los niveles de HbA1c y transferrina y por el aumento de los triglicéridos séricos, este último probablemente relacionado con el metabolismo de la microbiota intestinal.

El autor concluye que el ensayo clínico respalda lo siguiente, una dieta muy baja en proteínas (0.3g proteína por kg peso corporal) suplementado con cetoanálogos (dosis de 1 tableta de cetoanálogo por cada 5 kg de peso ideal durante desayuno, almuerzo y cena), actúan sinérgicamente en la modulación de la microbiota y en la mejora de los niveles de toxinas urémicas unidas a proteínas. Esto evidenciado en los resultados de las pruebas de función renal y composición de la microbiota intestinal. Por lo tanto, es una opción terapéutica válida en el tratamiento conservador de pacientes con enfermedad renal crónica para retrasar el inicio de diálisis.

### **2.3 Importancia de los resultados**

Los hallazgos obtenidos resultan importantes porque brinda una terapia alternativa a los profesionales de salud, de fácil aplicación, aceptabilidad y adherencia, que puede ayudar a disminuir la progresión de la enfermedad renal y sus molestias gastrointestinales. Además, se destacan también los siguientes puntos de relevancia en el artículo:

El régimen VLPD+KA obtuvo mejores resultados en la terapia nutricional en comparación a los regímenes dietéticos (MD, MD+KA) en los siguientes puntos:

- Disminución las toxinas urémicas (sulfato de p-cresil y del sulfato de indoxilo).
- Cambio apreciable en la microbiota intestinal, evidenciado en el aumento de la abundancia de la Bifidobacteriaceae y la disminución de las Proteobacterias.
- Reducción eficaz en los niveles de D-lactato, encontrando también una correlacionaron positiva entre de D-lactato y los niveles de nitrógeno ureico en sangre.

### **2.4 Nivel de evidencia y grado de recomendación**

Según la experiencia profesional se ha visto conveniente desarrollar una categorización del nivel de evidencia y grado de recomendación, considerando como aspectos principales que el nivel de evidencia se vincule con las preguntas del cuestionario Caspe elegido y el grado de recomendación se categorice como Fuerte o Débil. El artículo seleccionado para el

comentario crítico resultó con un nivel de evidencia alto como A1 y un grado de recomendación Fuerte, por lo cual se eligió para evaluar cada una de las partes del artículo y relacionarlo con la respuesta que otorgaría a la pregunta clínica planteada inicialmente.

## **2.5 Respuesta a la pregunta**

Según la pregunta clínica planteada ¿Las dietas bajas en proteínas suplementadas con alfa cetoanálogos son efectivas para mejorar la microbiota intestinal y los niveles de las toxinas urémicas?

El ensayo clínico aleatorizado seleccionado para responder la pregunta reporta que existen pruebas suficientes para determinar el efecto positivo de las dietas bajas en proteínas suplementadas con alfa cetoanálogos en la mejora de la microbiota intestinal y la reducción de los niveles de las toxinas urémicas de pacientes con enfermedad renal.

## **RECOMENDACIONES**

1. La difusión de la presente revisión sistemática a los profesionales de la salud que traten con pacientes con ERC, así como a toda la comunidad científica.
2. La importancia de la evaluación ecológica en el paciente con ERC, así como monitorización de las toxinas urémicas.
3. Desarrollar ensayos clínicos aleatorizados que analicen el efecto de los cetoanálogos junto a la dieta baja en proteínas sobre la microbiota intestinales y las toxinas urémicas en muestra poblacional peruana, para una posterior implementación en la intervención nutricional.
4. El uso de una dieta muy baja en proteínas suplementado con cetoanálogos ha demostrado lograr efectos positivos en la evolución clínica del paciente con enfermedad renal crónica, sin embargo; se deben de continuar realizando estudios a fin de descartar efectos no deseados asociados al uso prolongado.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

Bammens, B., Evenepoel, P., Keuleers, H., Verbeke, K., & Vanrenterghem, Y.(2006). Free serum concentrations of the protein-bound retention solute p-cresol predict mortality in hemodialysis patients. *Kidney International*, 69(6), 1081-7.

<https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000115>

Barreto, F., Barreto, D., Liabeuf, S., Meert, N., Glorieux, G., Temmar, M., Choukroun, G., Vanholder, R., & Massy, Z. (2009). Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 4(10), 1551-8. <https://doi.org/10.2215/CJN.03980609>

Briskey, D., Tucker, P., Johnson, D., & Coombes, J. (2017). The role of the gastrointestinal tract and microbiota on uremic toxins and chronic kidney disease development. *Clinical and Experimental Nephrology*, 21(1), 7–15. <https://doi.org/10.1007/s10157-016-1255-y>

Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. (2022). Boletín epidemiológico Volumen 31 Semana Epidemiológica SE 10 del Centro Nacional de Epidemiología.

[https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/boletin/boletin\\_202210\\_30\\_230802.pdf](https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/boletin/boletin_202210_30_230802.pdf)

Cheng-Jui, L., Chih-Jen, W., Chi, P., Yi, C., Fang-Ju, S., & Han-Hsiang, C. (2010). Serum protein-bound uraemic toxins and clinical outcomes in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 25(11), 3693-700. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq251>

Cupisti, A., Brunori, G., Di Iorio, B., D'Alessandro, C., Pasticci, F., Cosola, C., Bellizzi, V., Bolasco, P., Capitanini, A., Fantuzzi, A., Gennari, A., Piccoli, G., Quintaliani, G., Salomón, M., Sandrini, M., Santoro, D., Babini, P., Fiaccadori, E., Gambaro, G., ... Gesualdo, L. (2018). Nutritional treatment of advanced CKD: twenty consensus statements. *Journal of Nephrology*, 31, 457–473. <https://doi.org/10.1007/s40620-018-0497-z>

Di Iorio, B., Di Micco, L., Marzocco, S., De Simone, E., De Blasio, A., Sirico, M., & Nardone, L. (2017). Very Low-Protein Diet (VLPD) Reduces Metabolic Acidosis in Subjects with Chronic Kidney Disease: The “Nutritional Light Signal” of the Renal Acid Load. *Nutrients*, 9(1), 69. <https://doi.org/10.3390/nu9010069>

Dong, R., Guo, Z., Ding, J., Zhou, Y., & Wu H. (2014). Gastrointestinal symptoms: A comparison between patients undergoing peritoneal dialysis and hemodialysis. *World Journal of Gastroenterology*, 20(32), 11370. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i32.11370>

Espinosa, M., & Miranda, P. (2003). Evaluación del estado de nutrición en el paciente nefrótico. *Nutrición Clínica*, 6(3), 237-51. <http://angelesespinosa.com.mx/publicaciones/10.pdf>

Global Burden of Disease. (2020). Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 395(10225), 709-733. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3)

Herrera, P., Benites, V. A., León, L., Huarcaya, R., & Silveira, M. (2015). Chronic kidney disease in Peru: a challenge for a country with an emerging economy. *Brazilian Journal of Nephrology*, 37(4), 507-8. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20150081>

Ikizler, T., Burrowes, J., Byham, L., Campbell, K., Carrero, J., Chan, W., Fouque, D., Friedman, A., Ghaddar, S., Goldstein-Fuchs, J., Kaysen, G., Kopple, J., Teta, D., Wang, A., & Cuppari, L. (2020). KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *American Journal of Kidney Diseases*, 76(3), S1–107. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.05.006>

Kidney Disease Outcome Quality Initiative. (2022). K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American Journal of Kidney Diseases*, 39(S1), S1-266. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-2-200307150-00013>

Kidney Disease: Improving Global Outcomes. (2013). 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International*, 3(1), 1-308. <https://www.guidelinecentral.com/guideline/25092/>

Kotanko, P., Carter, M., & Levin, N. (2006). Intestinal bacterial microflora-a potential source of chronic inflammation in patients with chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 21(8), 2057-60. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl281>

Lesaffer, G., De Smet, R., Lameire, N., Dhondt, A., Duym, P., & Vanholder, R. (2000). Intradialytic removal of protein-bound uraemic toxins: role of solute characteristics and of dialyser membrane. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 15(1), 50-7. <https://doi.org/10.1093/ndt/15.1.50>

Organización Panamericana de la Salud. (2015). La OPS/OMS y la Sociedad Latinoamericana de Nefrología llaman a prevenir la enfermedad renal y a mejorar el acceso al tratamiento. [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=10542%3A2015-opsoms-sociedad-latinoamericana-nefrologia-enfermedadrenal-mejorar-tratamiento&catid=740%3Apress-releases&Itemid=1926&lang=pt](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10542%3A2015-opsoms-sociedad-latinoamericana-nefrologia-enfermedadrenal-mejorar-tratamiento&catid=740%3Apress-releases&Itemid=1926&lang=pt)

Ramírez, R., Aroca, G., González, C., Pertuz, A., Collazos, J., Galeano, J., & Galeano, J. (2020). Efectividad y seguridad del uso de alfa-cetoanálogos en el manejo de la enfermedad renal crónica avanzada: recomendaciones para la práctica clínica. *Revista Colombiana de Nefrología*, 8(1), e465. <https://doi.org/10.22265/acnef.8.1.465>

Salamon, K., Woods, J., Paul, E., & Huggins, C. (2013). Peritoneal dialysis patients have higher prevalence of gastrointestinal symptoms than hemodialysis patients. *Journal of Renal Nutrition*, 23(2), 114-8. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2012.02.007>

Strid, H., Simre, M., Johansson, A., Svedlund, J., Samuelsson, O., & Björnsson, E. (2002). The prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with chronic renal failure is increased and associated with impaired psychological general well-being. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 17(8), 1434-1439. <https://doi.org/10.1093/ndt/17.8.1434>

Wong, J., Piceno, Y., DeSantis, T., Pahl, M., Andersen, G., & Vaziri, N. (2014). Expansion of urease- and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of short-chain fatty acid-producing intestinal microbiota in ESRD. *American Journal of Nephrology*, 39(3), 230–237. <https://doi.org/10.1159/000360010>

Zhang, X., Bansal, N., Go, A., & Hsu, C. (2015). Gastrointestinal symptoms, inflammation and hypoalbuminemia in chronic kidney disease patients: a cross-sectional study. *BMC Nephrology*, 16(1), 211. <https://doi.org/10.1186/s12882-015-0209-z>

Zhao, J., Ning, X., Liu, B., Dong, R., Bai, M., & Sun, S. (2021). Specific alterations in gut microbiota in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review. *Renal Failure*, 43(1), 102-112. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2020.1864404>

## ANEXOS

Listas de chequeo de los artículos seleccionados con las evaluaciones según las tablas CASPE:

REVISIÓN SISTEMÁTICA O METAANÁLISIS:

	ARTICULO		
	TÍTULO: "Effects of Low Protein Diet on Modulating Gut Microbiota in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of International Studies"		
	SI	NO SE	NO
<b>A/ ¿Los resultados de la REVISIÓN son válidos?</b>			
<b>Preguntas "de eliminación"</b>			
1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	<b>X</b>		
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	<b>X</b>		
<b>Preguntas detalladas</b>			
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	<b>X</b>		

4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	X		
5 si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	X		
<b>B/ ¿Cuáles son los resultados?</b>			
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	X		
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	X		
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	X		
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	X		
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	X		
<b>NIVEL DE EVIDENCIA</b>		<b>AII</b>	
<b>GRADO DE RECOMENDACIÓN</b>		<b>FUERTE</b>	

	<b>ARTÍCULO</b>		
	<b>TÍTULO:</b> “The value of a low-protein diet and ketoanalogues of essential amino acids in the control of protein carbamylation and toxic effects of urea in chronic kidney disease. 2021”		
	<b>SI</b>	<b>NO SE</b>	<b>NO</b>
<b>A/ ¿Los resultados de la REVISIÓN son válidos?</b>			
<b>Preguntas "de eliminación"</b>			
1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	<b>X</b>		
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	<b>X</b>		
<b>Preguntas detalladas</b>			
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	<b>X</b>		
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	<b>X</b>		
5 si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un			<b>X</b>

resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?			
<b>B/ ¿Cuáles son los resultados?</b>			
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?			<b>X</b>
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?			<b>X</b>
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	<b>X</b>		
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?			<b>X</b>
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	<b>X</b>		
<b>NIVEL DE EVIDENCIA</b>		<b>CII</b>	
<b>GRADO DE RECOMENDACIÓN</b>		<b>DEBIL</b>	

	<b>ARTICULO</b>		
	<b>TÍTULO: “Ketoacid Analogues Supplementation in Chronic Kidney Disease and Future Perspectives. 2019”</b>		
	<b>SI</b>	<b>NO SE</b>	<b>NO</b>
<b>A/ ¿Los resultados de la REVISIÓN son válidos?</b>			
<b>Preguntas "de eliminación"</b>			
1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	<b>X</b>		
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	<b>X</b>		
<b>Preguntas detalladas</b>			
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	<b>X</b>		
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	<b>X</b>		
5 si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?			<b>X</b>

<b>B/ ¿Cuáles son los resultados?</b>			
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?			<b>X</b>
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?			<b>X</b>
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	<b>X</b>		
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?			<b>X</b>
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	<b>X</b>		
<b>NIVEL DE EVIDENCIA</b>		<b>CII</b>	
<b>GRADO DE RECOMENDACIÓN</b>		<b>DEBIL</b>	

Listas de chequeo de los artículos seleccionados con las evaluaciones según las tablas CASPE:

ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO:

	<b>ARTICULO</b>		
	<b>TÍTULO: “Very low protein diet reduces indoxyl sulfate levels in chronic kidney disease. 2013”</b>		
	<b>SI</b>	<b>NO SE</b>	<b>NO</b>
<b>A/ ¿Son válidos los resultados del ENSAYO?</b>			
<b>Preguntas "de eliminación"</b>			
1 ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	<b>X</b>		
2 ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	<b>X</b>		
3 ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	<b>X</b>		
<b>Preguntas de detalle</b>			
4 ¿Se mantuvo el cegamiento a los pacientes, los clínicos, el personal del estudio?	<b>X</b>		

5 ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?		<b>X</b>	
6 ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?		<b>X</b>	
7 ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	<b>X</b>		
8 ¿Cuál es la precisión de este efecto?	<b>X</b>		
9 ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	<b>X</b>		
10 ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	<b>X</b>		
11 ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	<b>X</b>		
<b>NIVEL DE EVIDENCIA</b>		<b>CI</b>	
<b>GRADO DE RECOMENDACIÓN</b>		<b>FUERTE</b>	

	ARTÍCULO		
	TÍTULO: “Ketoanalogs’ Effects on Intestinal Microbiota Modulation and Uremic Toxins Serum Levels in Chronic Kidney Disease (Medika2 Study). 2021”		
	SI	NO SE	NO
<b>A/ ¿Son válidos los resultados del ENSAYO?</b>			
<b>Preguntas "de eliminación"</b>			
1 ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	X		
2 ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	X		
3 ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	X		
<b>Preguntas de detalle</b>			
4 ¿Se mantuvo el cegamiento a los pacientes, los clínicos, el personal del estudio?	X		

5 ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	<b>X</b>		
6 ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	<b>X</b>		
7 ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	<b>X</b>		
8 ¿Cuál es la precisión de este efecto?	<b>X</b>		
9 ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	<b>X</b>		
10 ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	<b>X</b>		
11 ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	<b>X</b>		
<b>NIVEL DE EVIDENCIA</b>		<b>AI</b>	
<b>GRADO DE RECOMENDACIÓN</b>		<b>FUERTE</b>	

	<b>ARTICULO</b>		
	<b>TÍTULO:</b> “Reduction of plasma asymmetric dimethylarginine in obese patients with chronic kidney disease after three years of a low-protein diet supplemented with keto-amino acids: a randomized controlled trial . 2008”		
	<b>SI</b>	<b>NO SE</b>	<b>NO</b>
<b>A/ ¿Son válidos los resultados del ENSAYO?</b>			
<b>Preguntas "de eliminación"</b>			
1 ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	<b>X</b>		
2 ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	<b>X</b>		
3 ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	<b>X</b>		
<b>Preguntas de detalle</b>			
4 ¿Se mantuvo el cegamiento a los pacientes, los clínicos, el personal del estudio?		<b>X</b>	

5 ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?		<b>X</b>	
6 ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	<b>X</b>		
7 ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	<b>X</b>		
8 ¿Cuál es la precisión de este efecto?	<b>X</b>		
9 ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?			<b>X</b>
10 ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	<b>X</b>		
11 ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	<b>X</b>		
<b>NIVEL DE EVIDENCIA</b>		<b>AIII</b>	
<b>GRADO DE RECOMENDACIÓN</b>		<b>DEBIL</b>	

	<b>ARTICULO</b>		
	<b>TÍTULO:</b> “Nutritional therapy reduces protein carbamylation through urea lowering in chronic kidney disease. 2018”		
	<b>SI</b>	<b>NO SE</b>	<b>NO</b>
<b>A/ ¿Son válidos los resultados del ENSAYO?</b>			
<b>Preguntas "de eliminación"</b>			
1 ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	<b>X</b>		
2 ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	<b>X</b>		
3 ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	<b>X</b>		
<b>Preguntas de detalle</b>			
4 ¿Se mantuvo el cegamiento a los pacientes, los clínicos, el personal del estudio?		<b>X</b>	
5 ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	<b>X</b>		
6 ¿Al margen de la intervención en estudio los		<b>X</b>	

grupos fueron tratados de igual modo?			
7 ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	<b>X</b>		
8 ¿Cuál es la precisión de este efecto?	<b>X</b>		
9 ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	<b>X</b>		
10 ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	<b>X</b>		
11 ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	<b>X</b>		
<b>NIVEL DE EVIDENCIA</b>		<b>CI</b>	
<b>GRADO DE RECOMENDACIÓN</b>		<b>FUERTE</b>	

Listas de chequeo de los artículos seleccionados con las evaluaciones según las tablas CASPE:

ESTUDIO DE COHORTES:

	<b>ARTICULO</b>		
	<b>TÍTULO:</b> “Does Low-Protein Diet Influence the Uremic Toxin Serum Levels From the Gut Microbiota in Nondialysis Chronic Kidney Disease Patients?. 2018”		
	<b>SI</b>	<b>NO SE</b>	<b>NO</b>
<b>A/ ¿Son los resultados del estudio válidos?</b>			
<b>Preguntas "de eliminación"</b>			
1 ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?	<b>X</b>		
2 ¿La cohorte se realizó de la manera más adecuada?	<b>X</b>		
<b>Preguntas de detalle</b>			
3 ¿El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?	<b>X</b>		
4 ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión en el diseño y/o análisis del estudio?	<b>X</b>		

5 ¿El seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y completo?	<b>X (6 MESES)</b>		
<b>B/ ¿Cuáles son los resultados?</b>			
6 ¿Cuáles son los resultados de este estudio?	<b>X</b>		
7 ¿Cuál es la precisión de los resultados?	<b>X</b>		
8 ¿Te parecen creíbles los resultados?			<b>X</b>
9 ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?	<b>X</b>		
10 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	<b>X</b>		
11 ¿Va a cambiar esto tu decisión clínica?			<b>X</b>
<b>NIVEL DE EVIDENCIA</b>		<b>CIII</b>	
<b>GRADO DE RECOMENDACIÓN</b>		<b>DEBIL</b>	