



**Universidad  
Norbert Wiener**

**UNIVERSIDAD PRIVADA NORBERT WIENER**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE NUTRICIÓN  
HUMANA**

**“REVISIÓN SISTÉMICA: EFICACIA DE LA SUPLEMENTACIÓN  
CON PROBIÓTICOS EN LA REDUCCIÓN DE DESECHOS  
NITROGENADOS Y TOXINAS URÉMICAS EN PACIENTES CON  
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA”**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN NUTRICIÓN CLÍNICA CON MENCIÓN EN  
NUTRICIÓN RENAL**

Presentado por:

**AUTOR: ROSARIO RENGIFO, PEDRO MIGUEL**

Lima - Perú

2020



Asesor(a)

Dra. Saby Mauricio Alza

## Índice

<b>CAPÍTULO I: EL PROBLEMA</b> .....	1
1.1 Planteamiento del problema .....	1

1.2 Formulación del problema .....	8
1.3 Justificación .....	9
<b>CAPÍTULO II: MATERIALES Y MÉTODOS .....</b>	<b>10</b>
<b>CAPÍTULO III: RESULTADOS .....</b>	<b>11</b>
<b>CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN .....</b>	<b>23</b>
<b>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....</b>	<b>28</b>
<b>ANEXOS</b>	

#### Índice de tablas

Tabla 1: Datos de la publicación .....	13
Tabla 2: Evaluación de la calidad científica .....	17

## RESUMEN

**Objetivo:** Conocer la eficacia de la suplementación con probióticos en la reducción de desechos nitrogenados y toxinas urémicas en pacientes con enfermedad renal. **Materiales y métodos:** Se recopiló estudios de metaanálisis y ensayos controlados aleatorizados de revistas virtuales de salud entre ellas: Lilacs, BVS Minsa, y PubMed. Se incluyeron investigaciones que evaluaban el efecto de los probióticos sobre los desechos nitrogenados y toxinas urémicas en pacientes con enfermedad renal crónica. Para determinar la calidad de las investigaciones recopiladas se utilizó el enfoque GRADE. **Resultados:** La información reportada en relación con la suplementación con probióticos no demostró reducción de desechos nitrogenados o de toxinas urémicas, evidenciándose en 13 de los artículos seleccionados, en los cuales se encontró disminución no significativa o no se observó variación de los metabolitos estudiados. **Conclusiones:** Se concluye que el uso de los probióticos como terapia coadyuvante en el manejo nutricional de la enfermedad renal crónica no ha mostrado efectividad comprobada en la reducción de desechos nitrogenados o toxinas urémicas, por ello no debería utilizarse con ese fin.

Palabras clave: suplementos dietéticos, probióticos, urea, ácido úrico enfermedad renal crónica

SUMMARY

Objective: To determine the efficacy of probiotic supplementation in reducing nitrogenous wastes and uremic toxins in patients with kidney disease. Materials and methods: Meta-analyzes and randomized controlled trials were collected from virtual health journals including: Lilacs, BVS Minsa, and PubMed. Research evaluating the effect of probiotics on nitrogenous wastes and uremic toxins in patients with chronic kidney disease was included. The GRADE approach was used to determine the quality of the collected research. Results: The information reported in relation to the supplementation with probiotics did not demonstrate reduction of nitrogenous wastes or uremic toxins, being evident in 13 of the selected articles, in which no significant decrease was found or no variation of the metabolites studied was observed. Conclusions: It is concluded that the use of probiotics as an adjunctive therapy in the nutritional management of chronic kidney disease has not shown proven effectiveness in reducing nitrogenous wastes or uremic toxins, therefore it should not be used for this purpose.

Keywords: dietary supplements, probiotics, urea, uric acid chronic kidney disease



## CAPITULO I: EL PROBLEMA

### 1.1. Planteamiento del problema

A nivel mundial la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima una prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC) cercana al 10% en la población mundial, esta enfermedad se presenta de manera silenciosa y progresiva en la población debido a que, con frecuencia, se evidencia los síntomas en etapas avanzadas de la enfermedad <sup>(1)</sup>. A nivel nacional, Perú, no posee un registro de prevalencia de ERC; sin embargo, se cuenta con estudios realizados por investigadores que nos muestran una data de prevalencias referenciales en el país de los diferentes estadios que posee la enfermedad <sup>(2)</sup>. En la actualidad, la ausencia de estadística veraz que brinde información en relación con la prevalencia de la enfermedad renal crónica en naciones consideradas con ingresos económicos medios y bajos dificulta precisar la magnitud de la enfermedad y sus consecuencias en estas naciones <sup>(1)</sup>.

Sin embargo, diversos autores reportan que los casos de pacientes con ERC en nuestro país en los últimos años se han incrementado constituyéndose un problema de salud pública debido a las consecuencias en el sistema de salud, sociales y económicas que produce al país y a las familias de los pacientes <sup>(3)</sup>.

En relación con a la ERC, se ha reportado que se produce como consecuencia de complicaciones de enfermedades crónicas degenerativas, principalmente: desencadenada por la fisiopatología de la diabetes mellitus y la hipertensión

arterial, las cuales inician un descenso progresivo de celularidad renal. Esta enfermedad presenta síntomas y signos clínicos que afectan diversos sistemas, causando severas consecuencias que implican la disminución de la función y daño en la estructura renal <sup>(4)</sup>.

Por su parte, la ERC contribuye a que la microbiota intestinal de los pacientes se encuentre deteriorada; induciendo a un incremento de niveles de uremia cercano al 60% en personas con ERC, observándose también anormalidades a nivel de la mucosa gastrointestinal y un desbalance en el ecosistema de la microbiota intestinal. En su mayoría estos cambios se han reportado a nivel del íleon y del colon. Este desequilibrio en la microbiota intestinal se da en consecuencia al incremento de bacterias anaeróbicas, como entre ellas la *Escherichia coli*, la cual incrementa la producción de toxinas urémicas y disminuyen las bacterias aeróbicas como el *Lactobacillus casei* y las *Bifidobacterias longum* <sup>(5)</sup>.

Por su parte, el desbalance de las bacterias que colonizan el intestino se produce debido a factores como el estrés, la restricción dietética, uremia, entre otros; los cuales comprometen la homeostasis intestinal <sup>(6)</sup>. Por ese motivo, el deterioro del epitelio del colon está asociado con inflamación y estrés oxidativo en la enfermedad renal crónica <sup>(7)</sup>. Mediante la fermentación bacteriana del triptófano a nivel del colon se producen los indoles, los cuales son metabolizados a sulfato de p-cresilo, en el intestino; así como a sulfato de indoxilo, en el hígado. Por otro lado, el p-cresol y el sulfato de p-cresilo se obtienen de la fermentación de la tirosina y la fenilalanina, respectivamente <sup>(5)</sup>.

Por otro lado, el proceso de disbiosis intestinal, se dañan las uniones epiteliales estrechas del intestino e incrementa la permeabilidad intestinal produciendo endotoxemia e inflamación sistémica debido al incremento de las toxinas urémicas como el ácido acético indol-3, el sulfato de p-cresilo y el sulfato de indoxilo; como consecuencia las endotoxinas intestinales logran transportarse a la circulación sanguínea, inducen microinflamación a nivel renal, ello lleva a disfunción del endotelio renal, fibrosis y deterioro tubular, lo cual produce disminución de la función renal <sup>(8)</sup>.

Por este motivo, una opción coadyuvante para el tratamiento de la disbiosis intestinal podría ser los probióticos, debido a que algunos investigadores han encontrado un efecto favorable en el uso de los suplementos de probióticos, asociando su actividad con la síntesis de ácidos grasos de cadena corta, los cuales tienen acción moduladora sobre la microbiota intestinal y el bloqueo a la entrada de endotoxinas en la sangre mediante la reducción de la permeabilidad intestinal <sup>(9)</sup>. En relación a los beneficios del uso de suplementos de probióticos, algunos investigadores reportan que post etapa de suplementación se evidencia reducción de toxinas urémicas a nivel sérico. También se han encontrado hallazgos de que ciertas bacterias intestinales a tiempo de suplementación y dosis controlada producen disminución de desechos nitrogenados y toxinas urémicas lo cual produce un efecto favorable en la regulación de estos metabolitos en sangre de los pacientes, esta disminución es atribuida a la capacidad de algunas bacterias anaeróbicas de convertir metabolitos en sustratos <sup>(10)</sup>. Los estudios que han reportado efecto benéfico detallan la importancia de ingerir cantidades suficientes de microorganismos probióticos, sin

embargo, es un tema que aun requiere de mayores investigaciones <sup>(11)</sup>, debido a que también se ha encontrado resultados que no muestran reducciones significativas de urea sérica, ácido úrico y toxinas urémicas, al término de la suplementación <sup>(12)</sup>.

Uno de los factores que ha mostrado relevancia en los estudios de suplementación con probióticos son, las dosis de unidades formadoras de colonias (UFC) de microorganismos probióticos en el huésped, debido a que se ha observado su importancia para producir efecto en la modificación de la disbiosis intestinal y esto reflejarse en el estado de salud de pacientes que presenta la patología mencionada <sup>(13)</sup>.

Así mismo, la definición de probióticos fue planteada por Metchnikoff a inicios del siglo XX; sin embargo, debido a la relevancia que ha mostrado en las dos últimas décadas, la Organización Mundial de la Salud y la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura concuerdan en definir a los probióticos como la diversa pluralidad de organismos vivos que luego de ser ingeridos evidencian beneficios en la salud del huésped, luego de ser administrados en dosis adecuadas <sup>(14)</sup>, mediante la mejora del ecosistema microbiano intestinal a través de la administración de dosis adecuadas. Para lograr estos beneficios por parte de los probióticos se debe tener evidencia de que los microorganismos a suplementar tengan pH compatible con la de secreciones corporales como la bilis o el jugo pancreático, para luego moverse a nivel intestinal y cumplir su acción moduladora de la inflamación e inmunidad <sup>(15)</sup>.

Debido a esto, el uso de los probióticos como suplemento ha surgido como una terapéutica adyuvante al tratamiento de la ERC en las últimas dos décadas por su bajo costo y mejor aceptabilidad por parte de los pacientes, aunque algunos autores consideran que contribuyen modificando y equilibrando la microbiota intestinal, así como disminuyendo urea sérica; en ensayos controlados aleatorizados, se han encontrado resultados inconsistentes, debido a distintos factores intervinientes en los estudios entre ellos las cepas utilizadas, el tamaño de la muestra, el tiempo de suplementación; lo cual no permite comparar de manera directa los estudios<sup>(16)</sup>.

Así mismo, una de las cepas de probióticos más utilizadas en investigaciones es el *Lactobacillus casei* Shirota, el cual es una bacteria grampositiva que incluye organismos fermentativos que crecen a temperaturas que varían desde los 15° C hasta 41° C, produce ácido L-láctico como su principal producto del metabolismo de sacáridos como: la glucosa, sacarosa, lactosa, fructosa y maltosa. Algunas investigaciones han mostrado los beneficios de esta cepa de probiótico en humanos, modulando la flora intestinal, brindando protección contra infecciones, efecto profiláctico frente al cáncer, entre otros <sup>(4)</sup>.

Por otro lado, la uremia es una de las complicaciones que se presenta en la ERC, ha mostrado asociación con el grado de daño renal, restricción de alimentos y también el estado de hidratación del paciente; además del sistema renina-angiotensina-aldosterona(RAAS), favorece la calcificación vascular, así como la producción de disbiosis e incremento de la permeabilidad intestinal <sup>(4)</sup>. Se ha

encontrado, que el mecanismo mediante el cual se incrementa la urea en sangre es debido al incremento a nivel del lumen intestinal, la cual luego se hidroliza por acción de la enzima ureasa, esta enzima cataliza la síntesis del hidróxido de amonio mediante la hidrólisis de la urea, lo cual incrementa el pH intestinal, deteriora y dificulta la irritación de la mucosa intestinal, favoreciendo el crecimiento de bacterias patógenas a nivel local, estas modificaciones permiten el ingreso a los tejidos subyacentes, de endotoxinas y otros contenidos a la circulación sistémica, contribuyendo a que otras enfermedades se manifiesten (17).

Debido a ello, el incremento de toxinas urémicas como el ácido acético indol-3, el sulfato de indoxilo y el sulfato de p-cresilo se han relacionado con la alteración del contenido de la microbiota intestinal de los pacientes con ERC como el incremento de especies de bacterias que se ven involucradas en la producción de toxinas urémicas en pacientes que han desarrollado enfermedad renal crónica<sup>(18)</sup>, las cuales presentan retención de toxinas urémicas, lo cual conlleva a cambios desfavorables en las funciones corporales, e impacta en el aumento de la mortalidad por evento cardiovascular <sup>(19)</sup>.

Actualmente, el efecto que produce la acción de los suplementos probióticos no está claro, se han realizado escasos estudios sobre su efectividad y se han evidenciado resultados contradictorios, debido a diversos factores que podrían haber influenciado en los resultados<sup>(18)</sup>, lo cual no ha permitido establecer una conclusión respecto a sus efectos, en consecuencia a ello, surge la pregunta PIO

de la presente trabajo de revisión y el interés por contribuir en este tema de investigación, respecto a la efectividad de la suplementación con probióticos y sus posibles beneficios en la población con enfermedad renal crónica.

## 1.2 Formulación del Problema

La pregunta que se formuló para este trabajo de revisión se realizó en base a la metodología PIO, siendo la siguiente:

P = Paciente/ Problema	I = Intervención	O = Outcome o resultados
Pacientes mayores de 18 años con enfermedad renal crónica en estadio 1 al 5	Suplementación con probióticos anaeróbicos	Reducción de desechos nitrogenados y toxinas urémicas

¿Para pacientes mayores de 18 años con enfermedad renal crónica en estadio 1 al 5 es efectiva la suplementación con probióticos anaeróbicos para conseguir la reducción de desechos nitrogenados y toxinas urémicas?



### **1.3. Justificación**

En la actualidad las enfermedades crónicas no trasmisibles(ENNT) por su elevada prevalencia se han convertido en enfermedades que deterioran la salud pública a nivel nacional, resaltando como causa de mortalidad más prevalente en la población, a raíz de las complicaciones que pueden desarrollarse en el curso de cada enfermedad que forma parte del grupo antes mencionado, siendo la enfermedad renal crónica una de ellas, y que viene incrementándose en la última década en el país<sup>(3)</sup>; por lo cual las investigaciones que brinden beneficiosos al tratamiento en esta población han cobrado relevancia en la comunidad científica de la nutrición, entre ellas las investigaciones con uso de bacterias probióticas <sup>(5)</sup>. Desde el campo de la nutrición el tratamiento con suplementos probióticos ha reportado evidencia de promover disminución de desechos nitrogenados y toxinas urémicas en esta población de pacientes, por lo cual, se ha visto conveniente realizar este trabajo de revisión <sup>(18)</sup>. Los resultados de la presente investigación permitirán contrastar los diferentes hallazgos de los investigadores en beneficio de los pacientes que presentan ERC y utilizarlos en beneficio de esta población.

Finalmente, la información que se obtendrá en este estudio podrá dar lugar a nuevas investigaciones para el abordaje nutricional en torno a la suplementación con probióticos en pacientes con enfermedad renal, con el fin de mejorar el manejo nutricional en este grupo de personas.

## CAPÍTULO II: MATERIALES Y MÉTODO

Tipo de estudio, búsqueda sistémica y revisión de literatura científica; se revisaron 36 artículos entre ellos meta-análisis, artículos de revisión y ensayos controlados aleatorizados de los cuales 20 cumplieron con los criterios de selección para incluirlos en la revisión sistemática, se buscó en bases de datos como Medline, Cochrane y ScienceDirect y buscadores como Google Scholar y PubMed. Se utilizó la metodología PIO para precisar la recopilación de literatura científica, así mismo para determinar la calidad de la evidencia se utilizó el modelo GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) el cual se basa en la siguiente clasificación<sup>(27,28)</sup>:

Cuadro 1: Clasificación de calidad de la evidencia según metodología

GRADE<sup>(27)</sup>

<b>Calidad de evidencia</b>
Ensayo aleatorizado = Alto
Estudio observacional = Bajo
Cualquier otra evidencia = Muy bajo

Cuadro 2: Significado de los niveles de evidencia según metodología

GRADE<sup>(28)</sup>

<b>Niveles de calidad de la evidencia</b>
Alto = Es poco probable que más investigaciones cambien nuestra confianza en la estimación del efecto.
Bajo = Es muy probable que la investigación adicional tenga un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y es probable que cambie la estimación.
Muy bajo = Cualquier estimación del efecto es muy incierta.

Otros factores que se consideraron para clasificar la evidencia como alto, bajo o muy bajo son: las limitaciones del estudio, las inconsistencias que pueden presentar la investigación, incertidumbre sobre la franqueza del estudio, datos imprecisos y las evidencias de sesgo en los resultados (la metodología GRADE se detalla en los anexos) <sup>(28)</sup>.

Para la clasificación de la fuerza de recomendación de las investigaciones recopiladas, se utilizó el enfoque GRADE, el cual indica que puede ser categorizado de 2 maneras: fuerte o débil, según la significancia estadística (valor p) siendo fuerte para los estudios que presentaron valor  $p < 0.05$  (estadísticamente significativo) y débil, para estudios con valor  $p > 0.05$  (estadísticamente no significativo) <sup>(29)</sup>.

Así mismo, se consideró que para que un estudio sea clasificado como fuerte, la inmensa mayoría de pacientes deben de coincidir en que estarían de acuerdo (o en contra) respecto a la acción recomendada. Mientras que para sea considerado débil, la mayoría de los pacientes aceptarían (o rechazarían) la acción recomendada, pero un número importante de ellos no lo estarían (la metodología GRADE se detalla en los anexos) <sup>(27)</sup>.

Por otro lado, se consideraron como instrumentos de medición a los artículos científicos, en el caso de los estudios de revisión sistemática; mientras que para los ensayos clínicos aleatorizados se consideró como instrumento de medición los resultados de urea sérica, creatinina, ácido úrico, sulfato de indoxilo, 3-metil-indol, p-cresol, 3-metil-indol pre y post investigación.

En los estudios recopilados los investigadores reportan que se respetó los principios éticos de justicia, beneficencia, autonomía y no maleficencia, y se guardó la confidencialidad de la información obtenida de los participantes del estudio por lo cual se consideró que se respetaron los aspectos éticos<sup>(29)</sup>.

## CAPÍTULO III: RESULTADOS

Tabla 1: Datos de la publicación

Autor(es)	Título del artículo	Revista y URL del artículo	Año de publicación	Volumen y número	Población y muestra	Instrumentos	Aspectos éticos
<b>Stampini R, Pereira K, De Paula M, Queiroz A, Stampini H, Gonçalves R</b> <sup>(5)</sup> .	Modulation of intestinal microbiota, control of nitrogen products and inflammation by pre/probiotics in chronic kidney disease: a systematic review	Nutrición Hospitalaria. URL: <a href="http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&amp;pid=S0212-16112018000300722&amp;lng=es&amp;nrm=iso">http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&amp;pid=S0212-16112018000300722&amp;lng=es&amp;nrm=iso</a>	2018	Vol. 35. Núm. 3.	22 artículos científicos	Artículos científicos	Se respetaron
<b>Jia L, Jia Q, Yang J, Rufu Y, Jia R, Zhang H</b> <sup>(8)</sup> .	Efficacy of Probiotics Supplementation On Chronic Kidney Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis	Kidney Blood Pressure Research. URL: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30380555">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30380555</a>	2018	Vol. 43. Núm. 5.	8 artículos científicos	Artículos científicos	Se respetaron
<b>Borges N, Carmo F, Stockler M, De Brito J, Dolenga C, Ferreira D, Nakao L, Rosado A, Fouque D, Mafra D</b> <sup>(9)</sup> .	Probiotic Supplementation in Chronic Kidney Disease: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial	National Kidney Foundation. URL: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28888762">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28888762</a>	2018	Vol. 28. Núm. 1.	Pacientes con ERC. Muestra 34 pacientes	Resultados de urea sérica y sulfato de indoxilo pre y post investigación	Se respetaron
<b>Bandeira R, Soder T, Castro K, Benetti F, Hack R</b> <sup>(10)</sup> .	Probiotics in the treatment of chronic kidney disease: a systematic review	Jornal Brasileiro de Nefrologia. URL: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29958304">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29958304</a>	2018	Vol. 40. Núm. 3.	8 artículos científicos	Artículos científicos	Se respetaron
<b>Miranda P, Urbina R, Obet C, Espinoza M</b> <sup>(11)</sup> .	Effect of probiotics on human blood urea levels in patients with chronic renal failure	Nutrición Hospitalaria. URL: <a href="http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-16112014000300018&amp;script=sci_abstract&amp;lng=en">http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-16112014000300018&amp;script=sci_abstract&amp;lng=en</a>	2014	Vol. 29. Núm. 3.	Pacientes en estadio 3 y 4 de ERC. Muestra 34 pacientes	Resultados de urea sérica pre y post investigación	Se respetaron
<b>Ranganathan N, Pechenyak B, Vyas U, Ranganathan P, Weinberg A, Liang P, Mallappallil M, Norin A</b> <sup>(12)</sup> .	Randomized Controlled Trial of Strain-Specific Probiotic Formulation (Renadyl) in Dialysis Patients	BioMed Research International. URL: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25147806">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25147806</a>	2014	Vol. 11. Núm. 5.	Pacientes con ERC. Muestra 22 pacientes	Resultados de sulfato de indoxilo pre y post investigación	Se respetaron

<b>Pisano A, D'Arrigo G, Coppolino G, Bolignano D</b> <sup>(13)</sup> .	Biotic Supplements for Renal Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis	Journal List. URL: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6165363/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6165363/</a>	2018	Vol. 10. Núm. 9.	17 artículos científicos	Artículos científicos	Se respetaron
<b>Simeone M, Citraro M, Cerantonio A, Deodato F, Provenzano M, Cianfrone P, Capria M, Corrado S, Libri E, Comi A, Pujia A, Abenavoli L, Andreucci M, Cocchi M, Montalcini T, Fuiano G</b> <sup>(14)</sup> .	An open-label, randomized, placebo-controlled study on the effectiveness of a novel probiotics administration protocol (ProbiotiCKD) in patients with mild renal insufficiency (stage 3a of CKD)	European Journal of Nutrition. URL: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30076458">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30076458</a>	2019	Vol. 58. Núm. 5.	Pacientes con ERC. Muestra 28 pacientes	Resultados de 3-metil-indol pre y post investigación	Se respetaron
<b>De Faria A, Borges N, Nakao L, Dolenga C, Lima F, De Carvalho, Stenvinkel P, Bergman P, Lindholme B, Mafra D</b> <sup>(15)</sup> .	Effects of probiotic supplementation on inflammatory biomarkers and uremic toxins in non-dialysis chronic kidney patients: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial	Journal of Functional Foods. URL: <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1756464618302354">https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1756464618302354</a>	2018	Vol. 46. Núm. 9.	Pacientes con ERC. Muestra 30 pacientes	Resultados de urea sérica y p-cresil sulfato pre y post investigación	Se respetaron
<b>Mafra D, Alvarenga N, Nakau L, Dolenga C, Bergman P, Stenvinkel P</b> <sup>(16)</sup> .	Effects of probiotic supplementation on uremic toxins levels in non-dialysis ckd patients	Nephrology Dialysis Transplantation URL: <a href="https://academic.oup.com/ndt/article/32/suppl_3/iii587/3854213">https://academic.oup.com/ndt/article/32/suppl_3/iii587/3854213</a>	2017	Vol. 32. Núm. 3.	Pacientes con ERC. Muestra 20 pacientes	Resultados de ácido úrico, p-cresil sulfato y ácido indol-3-acético pre y post investigación	Se respetaron
<b>Tao S, Tao S, Cheng Y, Liu J, Ma L</b> <sup>(17)</sup> .	Effects of probiotic supplements on the progression of chronic kidney disease: A meta-analysis	Clinical Nephrology. URL: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30561114">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30561114</a>	2019	Vol. 24. Núm. 11.	10 artículos científicos	Artículos científicos	Se respetaron
<b>Firouzi S, Haghightdoost F</b> <sup>(18)</sup>	The effects of prebiotic, probiotic, and synbiotic supplementation on blood parameters of renal function: A systematic review and meta-analysis of clinical trials	Nutrition. URL: <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899900718300224">https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899900718300224</a>	2018	Vol. 52. Núm. 13.	13 artículos científicos	Artículos científicos	Se respetaron

<b>Thongprayoon C, Kaewput W, Hatch ST, Bathini T, Sharma K, Wijarnpreecha K, Ungprasert P, D'Costa M, Mao MA, Cheungpasitpor W<sup>(19)</sup>.</b>	Effects of Probiotics on Inflammation and Uremic Toxins Among Patients on Dialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis	Digestive Diseases and Sciences. URL: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30099652">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30099652</a>	2019	Vol. 64. Núm. 2.	7 artículos científicos	Artículos científicos	Se respetaron
<b>Wang IK, Wu YY, Yang YF, Ting IW, Lin CC, Yen TH, Chen JH, Wang CH, Huang CC, Lin HC<sup>(20)</sup>.</b>	The effect of probiotics on serum levels of cytokine and endotoxin in peritoneal dialysis patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.	Benef Microbes. URL: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25609654">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25609654</a>	2015	Vol. 6. Núm. 4.	Pacientes con ERC en terapia de reemplazo renal en versión diálisis peritoneal. Muestra 39 pacientes	Resultado de sulfato de indoxilo pre y post investigación	Se respetaron
<b>Ranganathan N, Ranganathan P, Friedman EA, Joseph A, Delano B, Goldfarb DS, Tam P, Rao AV, Anteyi E, Musso CG<sup>(21)</sup>.</b>	Pilot study of probiotic dietary supplementation for promoting healthy kidney function in patients with chronic kidney disease.	Advances in Therapy. URL: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20721651">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20721651</a>	2010	Vol. 27. Núm. 9.	Pacientes en estadio 3 y 4 de ERC. Muestra 46 pacientes	Resultado de creatinina y ácido úrico pre y post investigación	Se respetaron
<b>McFarlane C, Ramos C, David W, Johnson D, Campbell K<sup>(22)</sup>.</b>	Prebiotic, Probiotic, and Synbiotic Supplementation in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis	Journal of Renal Nutrition. URL: <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1051227618301912">https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1051227618301912</a>	2019	Vol. 51. Núm. 52.	16 artículos científicos	Artículos científicos	Se respetaron
<b>Eidi F, Poor-Reza F, Ostadrahimi A, Dalili N, Samadian F, Barzegari A<sup>(23)</sup>.</b>	Effect of Lactobacillus Rhamnosus on serum uremic toxins (phenol and P-Cresol) in hemodialysis patients: A double blind randomized clinical trial	Clinical Nutrition ESPEN. URL: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30390875">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30390875</a>	2018	Vol. 28. Núm. 4.	Pacientes con ERC. Muestra 46 pacientes	Resultados de p-cresol pre y post investigación	Se respetaron
<b>Ringel Y, Ringel-Kulka T, Maier D, Carroll I, Galanko J, Leyer G, Pálsson O<sup>(24)</sup>.</b>	Clinical trial: Probiotic Bacteria Lactobacillus acidophilus NCFM and Bifidobacterium lactis Bi-07 Versus Placebo for the Symptoms of Bloating in Patients with Functional Bowel Disorders - a Double-Blind Study	Journal of Clinical Gastroenterology URL: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4372813/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4372813/</a>	2011	Vol. 45. Núm. 6.	Pacientes con ERC. Muestra 60 pacientes	Examen de ácido úrico pre y post investigación	Se respetaron

<b>Shariaty Z, Reza G, Shan M, Farajollahi M, Amerian M, Behnam N<sup>(25)</sup>.</b>	The effects of probiotic supplement on hemoglobin in chronic renal failure patients under hemodialysis: A randomized clinical trial	Journal of research in medical sciences URL: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28717371">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28717371</a>	2017	Vol. 22. Núm. 1.	Pacientes con ERC. Muestra 36 pacientes	Examen de ácido úrico pre y post investigación	Se respetaron
<b>Rossi M, Klein K, Johnson D, Campbell K<sup>(26)</sup>.</b>	Pre-, Pro-, and Synbiotics: Do They Have a Role in Reducing Uremic Toxins? A Systematic Review and Meta-Analysis	International Journal of Nephrology URL: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23316359">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23316359</a>	2012	Vol. 29. Núm. 3.	19 artículos científicos	Artículos científicos	Se respetaron



Tabla 2: Evaluación de la calidad científica

Título del artículo	Diseño de investigación	Resultados	Conclusiones	Calidad de evidencia	Fuerza de recomendación
<b>Modulation of intestinal microbiota, control of nitrogen products and inflammation by pre/probiotics in chronic kidney disease: a systematic review</b> <sup>(5)</sup>	Revisión sistemática	Se evidenció que la suplementación con probióticos de Lactobacillus casei Shirota a dosis de 16 mil millones de UFC/día durante 2 meses y dosis de 9 mil millones de UFC/día de Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium longum y Streptococcus thermophilus durante tres meses reduce la uremia. Así mismo, los pacientes que recibieron suplementación con Bifidobacterium longum a dosis de 16 mil millones de UFC/día mostraron reducción de la fosfatemia. Por otro lado, los probióticos no tuvieron efecto sobre los niveles de toxinas urémicas en pacientes que se suplementaron durante tres meses con S. thermophilus, L. acidophilus y B. longum a dosis de $1.8 \times 10^{11}$ UFC.	La información recabada indica que los probióticos de Lactobacillus casei Shirota reduce la uremia y toxinas urémicas, en consecuencia, pueden disminuir la inflamación sistémica y estrés oxidativo en pacientes con enfermedades renales crónicas, sin embargo, varía según la dosis y cepa que se ingiera.	Bajo	Fuerte
<b>Efficacy of Probiotics Supplementation On Chronic Kidney Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis</b> <sup>(6)</sup>	Revisión sistemática	Se halló evidencia de disminución significativa de p-cresil-sulfato (PCS) en pacientes con ERC que se suplementaban con probióticos a diferencia de los grupos placebo que se reportaban en los artículos.	La evidencia encontrada indica concluye que el uso de suplementos probióticos es efectivo en la reducción de toxinas urémicas.	Bajo	Fuerte
<b>Probiotic Supplementation in Chronic Kidney Disease: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial</b> <sup>(9)</sup>	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	Al concluir la suplementación con probióticos a dosis de 3 capsulas de 30 mil millones de UFC x día con las cepas: Streptococcus thermophilus, Lactobacillus acidophilus y Bifidobacterium longum, se halló incremento en las concentraciones de urea sérica y potasio en prediálisis en los participantes que se suplementaron, así como también incremento de niveles plasmáticos de sulfato de indoxilo luego de la suplementación.	Se concluye en base a la información obtenida que la suplementación con probióticos incrementa los desechos nitrogenados como la urea sérica, y las toxinas urémicas como el sulfato de indoxilo, por lo cual se requiere mayor evidencia científica para su uso en el tratamiento de la ERC.	Alta	Débil

<b>Probiotics in the treatment of chronic kidney disease: a systematic review</b> <sup>(10)</sup>	Revisión sistemática	Se encontró que los suplementos de probióticos de <i>Lactobacillus acidophilus</i> y <i>Bifidobacterium longum</i> en el tratamiento de la ERC, disminuyen las concentraciones de uremia, nitrógeno ureico, amoníaco, sulfato de p-cresol y sulfato de indoxil observándose que está relacionados con la mejora de la función renal; sin embargo, no había una disminución significativa de ácido úrico, nitrógeno ureico, amonio, p-cresol plasmático. Mientras que cepas como <i>S. thermophilus</i> KB, <i>L. acidophilus</i> HB, <i>B. longum</i> no demostraron efectos beneficiosos para la salud humana.	Se concluye que determinadas cepas de bacterias probióticas favorecen en la disminución de desechos nitrogenados como: urea sérica, amoníaco y nitrógeno ureico; entre otras toxinas endógenas como el sulfato de p-cresil y sulfato de indoxil. Sin embargo, no todas las cepas de probióticos muestran disminución de desechos nitrogenados y toxinas endógenas.	Bajo	Fuerte
<b>Effect of probiotics on human blood urea levels in patients with chronic renal failure</b> <sup>(11)</sup>	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	Se encontró que el uso de probióticos de <i>Lactobacillus casei</i> Shirota a dosis de 16 mil millones de UFC durante 8 semanas causa una reducción mayor al 10% de urea sérica en pacientes con ERC estadios 3 y 4. Mientras que al utilizar dosis de 8 mil millones de UFC no se demostró disminución significativa.	La información encontrada permite concluir que el uso de probióticos de <i>Lactobacillus casei</i> Shirota favorece a la disminución de desechos nitrogenados como la urea sérica.	Alta	Débil
<b>Randomized Controlled Trial of Strain-Specific Probiotic Formulation (Renadyl) in Dialysis Patients</b> <sup>(12)</sup>	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	La suplementación con probióticos Renadyl la cual contenía 30 mil millones de UFC de <i>S. thermophilus</i> KB 19, <i>L. acidophilus</i> KB 27 y <i>B. longum</i> KB 31, durante 2 meses, en participantes que presentaban terapia de remplazo renal en versión hemodiálisis (HD) demostró disminución en sulfato de indoxilo total, sin embargo, este resultado no mostró significación estadística ( $P = 0,058$ ).	La información obtenida permite concluir que el uso de probióticos Renadyl no induce a disminución significativa de toxinas endógenas como sulfato de indoxilo en pacientes con terapia de remplazo renal en versión hemodiálisis (HD).	Alta	Débil
<b>Biotic Supplements for Renal Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis</b> <sup>(13)</sup>	Revisión sistemática	La revisión no reportó disminución significativa de creatinina sérica en pacientes en HD al término de la suplementación, mientras que algunos estudios en personas con ERC moderada y severa se observó disminución de p-cresol en suero; mientras que	Se concluyó que no se cuenta con evidencia científica suficiente para afirmar que la suplementación con probióticos disminuye los desechos nitrogenados en pacientes con	Bajo	Fuerte

		en otro estudio se encontró un incremento en el sulfato de indoxilo luego de 12 semanas de suplementación con probióticos a comparación del grupo placebo, así como otra investigación indicó que no se observa reducción del ácido acético indol luego de 12 semanas de tratamiento en participantes con ERC en HD.	enfermedad renal crónica.		
<b>An open-label, randomized, placebo-controlled study on the effectiveness of a novel probiotics administration protocol (ProbiotiCKD) in patients with mild renal insufficiency (stage 3a of CKD) <sup>(14)</sup></b>	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	Los resultados indican que la suplementación con probióticos ProbiotiCKD (el cual contenía cepas de bacterias Ramnoselle, Bifiselle y Enterelle) a los participantes (n=28) al finalizar la investigación evidenció que el 89,2%(n=24) de los participantes presentó una disminución significativa del 3-metil-indol.	El estudio permite concluir que los suplementos probióticos de bacterias Ramnoselle, Bifiselle y Enterelle permiten disminuir los niveles de toxinas urémicas como 3-metil-indol.	Alta	Fuerte
<b>Effects of probiotic supplementation on inflammatory biomarkers and uremic toxins in non-dialysis chronic kidney patients: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial <sup>(15)</sup></b>	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	Se halló que la suplementación con probióticos (Streptococo thermophilus, Lactobacillus acidophilus y Bifidobacteria longum) diaria a dosis de 90 mil millones de UFC por día a 30 participantes con enfermedad renal crónica sin diálisis mostró correlación positiva (p=0.02; r =0.55) entre p-cresil y urea; como entre TMAO y CRP (r=0.46; p=0.05).	Los investigadores concluyeron en que suplementación con probióticos no evidenció beneficios en la disminución de desechos nitrogenados en los participantes.	Alta	Fuerte
<b>Effects of probiotic supplementation on uremic toxins levels in non-dialysis ckd patients <sup>(16)</sup></b>	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	En este estudio participaron 20 personas con ERC sin diálisis, en el cual a 10 de ellos se les administró probióticos (Bifidobacteria longum, Lactobacillus acidophilus y Streptococcus thermophilus) a dosis de 90 mil millones de UFC durante 3 meses de manera diaria, no evidenció cambio significativo sobre los niveles de ácido úrico, p-cresil sulfato y ácido indol-3-acético.	La información recopilada permitió concluir que la suplementación con probióticos (Bifidobacteria longum, Lactobacillus acidophilus y Streptococcus thermophilus) no evidencia sustento científico de disminución de desechos nitrogenados y toxinas urémicas.	Alta	Débil

<b>Effects of probiotic supplements on the progression of chronic kidney disease: A meta-analysis</b> <sup>(17)</sup>	Revisión sistemática	Se halló que el efecto de los suplementos de probióticos en pacientes con enfermedad renal produjo reducción significativa (P = 0.03) en los niveles de urea sérica en pacientes con ERC sin diálisis, mientras que en los pacientes en diálisis no se observó cambio significativo (P = 0.98). Por otro lado, no se observó ningún efecto sobre el ácido úrico posterior a la suplementación (P = 0.27).	Los resultados encontrados permitieron concluir que el uso de probióticos presenta beneficios en la reducción de desechos nitrogenados como urea sérica en pacientes sin diálisis, no siendo así en pacientes con diálisis.	Bajo	Débil
<b>The effects of prebiotic, probiotic, and synbiotic supplementation on blood parameters of renal function: A systematic review and meta-analysis of clinical trials</b> <sup>(18)</sup>	Revisión sistemática	La investigación reportó que el efecto de la suplementación con probióticos sobre parámetros como urea y ácido úrico mostró disminución significativa en niveles de urea (P <0.0001) e incremento significativo de ácido úrico (P <0.0001). en los participantes.	Se concluyó que el uso de probióticos debe limitarse en personas con función renal disminuida, hasta que ensayos controlados aleatorizados sean correctamente diseñados a gran escala y estos suplementos demuestren beneficios, seguridad y eficacia sobre la función renal.	Bajo	Fuerte
<b>Effects of Probiotics on Inflammation and Uremic Toxins Among Patients on Dialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis</b> <sup>(19)</sup>	Revisión sistemática	Esta investigación basada en ensayos controlados aleatorizados que reunió a un total de 178 participantes en terapia de remplazo renal en versión hemodiálisis, reportando que luego brindar suplementación con probióticos se observó una disminución significativa (p=0.03) de desechos nitrogenados entre ellos: urea, p-cresyl sulfato, indoxil sulfato y homocisteína en los participantes.	El estudio concluyó que la suplementación con probióticos permite disminuir niveles de desechos nitrogenados y toxina urémicas como: urea, p-cresyl sulfato, indoxil sulfato y homocisteína en personas con enfermedad renal crónica.	Bajo	Fuerte
<b>The effect of probiotics on serum levels of cytokine and endotoxin in peritoneal dialysis patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial</b> <sup>(20)</sup>	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	El estudio realizado con suplementación de probióticos entre ellos Bifidobacterium longum, Bifobacterium bifidum, Bifidobacterium catenulatum y Lactobacillus plantarum a dosis diaria de 10 000 UFC cada una en pacientes terapia de remplazo renal en versión diálisis peritoneal reportó disminución significativa de toxinas urémicas en quienes recibieron suplementación.	Los investigadores concluyeron que la suplementación con probióticos podría disminuir los valores de toxinas urémicas en pacientes con enfermedad renal crónica, sin embargo, agregaron que se requiera mayor investigación sobre el tema.	Alta	Fuerte

<b>Pilot study of probiotic dietary supplementation for promoting healthy kidney function in patients with chronic kidney disease</b> <sup>(21)</sup>	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	Los resultados demostraron luego de 6 meses de suplementación con un probiótico que contenía cepas bacterianas ( <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> y <i>Lactobacillus acidophilus</i> ) a dosis de 90 millones de UFC por día los pacientes ambulatorios que presentaban ERC en estadio 3 y 4, mostraron disminución significativa de BUN ( $p < 0.05$ ) y no significativa de creatinina; respecto al ácido úrico, los participantes mostraron disminución no significativa.	Se concluyó que la suplementación con probióticos presenta muestra beneficios en la salud de pacientes con ERC debido a la disminución de desechos nitrogenados, sin embargo, se requiere mayor evidencia científica para su uso como parte del tratamiento coadyuvante en la ERC.	Alta	Débil
<b>Prebiotic, Probiotic, and Synbiotic Supplementation in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis</b> <sup>(22)</sup>	Revisión sistemática	Los resultados indicaron que la suplementación con probióticos de <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> y <i>Bifidobacterium catenulatum</i> en pacientes con ERC durante al menos 1 semana de tratamiento, al termino reportaron disminución no significativa ( $p = 5,76$ ) en los niveles de urea sérica.	La revisión permitió concluir que se cuenta con evidencia limitada que permita sustentar beneficios en la disminución de desechos nitrogenados como la urea sérica y por este motivo se reportó que el uso de suplementos de probióticos no mostró beneficios en pacientes con ERC.	Bajo	Débil

<b>Effect of Lactobacillus Rhamnosus on serum uremic toxins (phenol and P-Cresol) in hemodialysis patients: A double blind randomized clinical trial</b> <sup>(23)</sup>	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	Los resultados encontrados indican que los efectos de los probióticos en pacientes con terapia de reemplazo renal en versión hemodiálisis durante 4 semanas, no mostró variación significativa en los niveles de p-cresol entre el grupo control y el placebo, sin embargo, se evidenció una mayor disminución en el grupo suplementado.	Se concluyó que la suplementación con probióticos no demostró beneficios en la disminución de toxinas urémicas en paciente con ERC en HD por lo cual no se recomendó su uso hasta comprobar su utilidad en esta población.	Alta	Fuerte
<b>Clinical trial: Probiotic Bacteria <i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM and <i>Bifidobacterium lactis</i> Bi-07 Versus Placebo for the Symptoms of Bloating in Patients with Functional Bowel Disorders - a Double-Blind Study</b> <sup>(24)</sup>	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	La investigación reportó que los participantes con trastornos funcionales del intestino y ERC luego de ser suplementados con probióticos que contenían cepas de bacterias de <i>Lactobacillus acidophilus</i> y <i>Bifidobacterium lactis</i> durante 8 semanas a dosis de 2 mil millones de UFC / día, encontrando disminución de síntomas gastrointestinales y de ácido úrico en el grupo de pacientes suplementados con probióticos.	El estudio concluyó que la suplementación con probióticos evidencia disminución de síntomas gastrointestinales y desechos nitrogenados como ácido úrico en el grupo de pacientes que recibieron suplementos de probióticos.	Alta	Fuerte
<b>The effects of probiotic supplement on hemoglobin in chronic renal failure patients under hemodialysis: A randomized clinical trial</b> <sup>(25)</sup>	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	Los resultados del estudio indicaron que la suplementación con probióticos a dosis de 300 mg durante 3 meses a pacientes con ERC en hemodiálisis evidenció disminución no significativa de niveles de ácido úrico posterior al periodo de suplementación a comparación de sus valores iniciales.	Se concluyó que la suplementación que se llevó a cabo no demostró reducción de desechos nitrogenados como el ácido úrico, por lo cual sugirieron continuar investigaciones con un mayor número de muestra y tiempo de suplementación.	Alta	Débil
<b>Pre-, Pro-, and Synbiotics: ¿Do They Have a Role in Reducing Uremic Toxins? A Systematic Review and Meta-Analysis</b> <sup>(26)</sup>	Revisión sistemática	Se encontró que la suplementación con probióticos a los participantes con ERC demostró efectividad y disminución significativa de urea sérica, indoxil sulfato y p-cresil sulfato al finalizar la investigación.	La información obtenida permitió concluir que la suplementación con probióticos permite reducir desechos nitrogenados y toxinas urémicas, como urea sérica y p-cresil sulfato e indoxil sulfato, respectivamente.	Bajo	Fuerte

## CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN

Mediante el presente trabajo de revisión se buscó conocer la eficacia de la suplementación con probióticos en la reducción de desechos nitrogenados y toxinas urémicas en pacientes con enfermedad renal, para ello se realizó una extensa revisión de artículos publicados en revistas indexadas de los últimos 5 años, así como bases de datos entre ellas Lilacs, Cochrane, y PubMed de los cuales se revisó 36, siendo 20 artículos los que cumplieron con los criterios de búsqueda. Se consideró que ningún artículo presente conflicto de intereses para evitar sesgos de información. Las investigaciones recopiladas fueron de países como: Brasil, Estados Unidos, Australia, Italia, China, México, Malasia e Inglaterra.

Dentro de los artículos recopilados 11 fueron estudios aleatorizados, doble ciego, controlado con placebo y 9 fueron revisiones sistemáticas, debido a esto la calidad de la evidencia fue considerada alta para 11 estudios y baja para 9 de ellos.

Se recopiló publicaciones con antigüedad no mayor a 5 años, sin embargo, las publicaciones respecto al tema de revisión son escasos por lo cual se incluyó determinados artículos que hayan mostrado relevancia en los últimos diez años y metodología confiable.

El sustento fisiológico que presentan los investigadores para utilizar probióticos como método coadyuvante de suplementación en personas que presentan enfermedad renal crónica está basado en los hallazgos en cuales se han

reportado que las bacterias anaeróbicas presentan acción favorable a nivel de la microbiota intestinal, debido a su efecto sobre la disminución de toxinas urémicas, desechos nitrogenados y simbiosis con el número de bacterias aeróbicas, esta capacidad es atribuida a la conversión de metabolitos en sustratos.

En base a lo detallado, Stampini y cols <sup>(5)</sup> reportaron disminución de desechos nitrogenado como la urea, luego de tres meses de suplementación con *Lactobacillus casei* Shirota, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, y *Streptococcus thermophilus*; así como también se evidenció eficacia en la disminución de niveles de toxinas urémicas. Miranda y cols <sup>(11)</sup> luego de utilizar la cepa *Lactobacillus casei* Shirota a dosis de 16 mil UFC de manera diaria por 8 semanas, encontró hallazgos similares a los de Stampini y cols <sup>(5)</sup> debido a que obtuvo una disminución mayor al 10% de úrea sérica en los participantes de su investigación. Así mismo, Jia y cols <sup>(8)</sup> evidenciaron disminución de la toxina urémica, sulfato de p-cresilo, resultados que concuerdan con los de Stampini obtenidos en el año 2018. Mientras que, Borges y cols <sup>(9)</sup> quienes luego de suplementar con las mismas cepas bacterianas que Stampini y cols <sup>(5)</sup> hallaron un incremento en las concentraciones de urea sérica y niveles plasmáticos de toxinas urémicas como el sulfato de indoxilo, efecto que pudo ser atribuido a las diferentes dosis de probióticos que se utilizó en ambas investigaciones resultados inversos a los hallados por Stampini<sup>(5)</sup> y Miranda<sup>(11)</sup>.

Por otra parte, Bandeira y cols<sup>(10)</sup> en su estudio encontraron que luego de brindar suplementación con probióticos de *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium*



longum a pacientes con ERC disminuye significativamente los niveles de desechos nitrogenados entre ellos: urea, nitrógeno ureico, amoniaco; así como de tóxicas urémicas: sulfato de p-cresil y sulfato de indoxil. Así mismo, los resultados obtenidos en el estudio de Ranganathan y cols<sup>(12)</sup> muestran concordancias con los de Bandeira<sup>(10)</sup> en el año 2018 debido a que en ambos se encontró disminución de la toxina urémica sulfato de indoxilo, sin embargo en la investigación de Ranganathan<sup>(12)</sup> esta disminución no fue significativa. De manera similar, Thongprayoon y cols <sup>(19)</sup> en su metaanálisis evidenciaron disminución significativa de urea, p-cresil sulfato y indoxil sulfato, posterior a un periodo de suplementación con probióticos resultados similares a los hallados por Bandeira<sup>(10)</sup>. Sin embargo, Pisano y cols <sup>(13)</sup> hallaron luego de suplementar con probióticos durante 12 semanas, incremento del sulfato de indoxilo, este resultado se observa que contradice lo reportado por Bandeira<sup>(9)</sup>, Ranganathan<sup>(12)</sup> y Thongprayoon<sup>(19)</sup>, sin embargo, coincide con el de Borges y cols <sup>(9)</sup>.

Así mismo, Simeoni y cols <sup>(14)</sup> en su investigación encontró que suplementar con probióticos de cepas de bacterias Ramnoselle, Bifiselle y Enterelle se produjo reducción significativa de la toxina urémica 3 – metil – indol.

Mientras que De Faria y cols<sup>(15)</sup> posterior a la suplementación con Streptococo thermophilus, Lactobacillus acidophilus y Bifidobacteria longum a dosis de 90 mil millones de UFC por día, no evidenció disminución de desechos nitrogenados como urea y toxina urémica como p-cresil sulfato en los participantes de su estudio. Resultados que coinciden con los de Mafra <sup>(16)</sup> quien luego de intervenir

con suplementación con probióticos en pacientes con enfermedad renal crónicas sin diálisis no evidenció disminución significativa sobre los niveles de desecho nitrogenado ácido úrico y toxinas urémicas p-cresil sulfato y ácido indol-3-acético.

De igual manera, Tao y cols<sup>(17)</sup> en su estudio de suplementación con probióticos encontró reducción significativa de desechos nitrogenados como urea sérica e pacientes con ERC sin diálisis, sin disminución de ácido úrico. En el año 2018 Firouzi y cols<sup>(18)</sup> hallaron resultados similares a los de Tao<sup>(17)</sup>, tras una intervención en la cual se utilizó suplementos de probióticos los resultados no evidenciaron efectividad en la disminución de ácido úrico, mientras que sí un efecto significativo en la disminución de urea sérica.

Así mismo, el estudio de Wang y cols<sup>(20)</sup> reportará disminución significativa de toxinas urémicas en quienes recibieron suplementación con *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium catenulatum* y *Bifobacterium bifidum* a dosis diaria de 10 mil UFC y se encontraban en terapia de reemplazo renal en versión diálisis peritoneal.

La investigación de Ranganathan y cols<sup>(21)</sup> evidenció resultados incompatibles con los encontrados por Mafra, en el cual encontró que los participantes mostraron disminución no significativa respecto al ácido úrico al finalizar su intervención con un probióticos que contenían cepas de *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium longum* y *Lactobacillus casei*.

En tanto, McFarlane y cols<sup>(22)</sup> en su estudio de revisión encontró que la suplementación con cepas de *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus plantarum*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus casei*, no produjo disminución de desechos nitrogenados ni toxinas urémicas en los participantes. Los resultados obtenidos por McFarlane<sup>(22)</sup> son reforzados por los hallazgos de Eidi y cols<sup>(23)</sup> en su ensayo clínico en el cual utilizó *Lactobacillus rhamnosus* diariamente durante 4 semanas sin encontrar hallazgos de disminución de la toxina urémica, p-cresil sulfato.

Mientras que Ringel y cols<sup>(24)</sup>, en su investigación con suplemento de probiótico de las cepas *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium lactis* a dosis de 2 millones de UFC durante 8 semanas evidenció disminución de ácido úrico, Shariaty y cols<sup>(25)</sup> en su ensayo clínico encontraron que la suplementación con probióticos en dosis de 30 mg durante 3 meses en pacientes en tratamiento de reemplazo renal en versión hemodiálisis no presentó efecto en la disminución de ácido úrico. De igual manera, Rossi y cols<sup>(26)</sup> no se halló disminución de urea sérica, sulfato de indoxil y sulfato de p-cresil en los pacientes que recibieron suplementos de probióticos, resultados que se asemejan a los de Shariaty<sup>(25)</sup> sin embargo se contraponen a los obtenidos por Ringel<sup>(24)</sup>.

## **CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **CONCLUSIONES**

1. Según las 20 evidencias científicas revisadas concluimos que, en 13 de los 20 artículos se evidencia que para pacientes con enfermedad renal crónica es no efectiva la suplementación con probióticos para conseguir la reducción de desechos nitrogenados y toxinas urémicas.

### **RECOMENDACIONES**

1. Los estudios encontrados en relación con el tema de investigación utilizan más de una cepa de probiótico anaeróbico a la vez, en dosis variables según cada investigación reportada, sin embargo, el posible efecto reductor en los desechos nitrogenados o en las toxinas urémicas no se le podría atribuir a alguna bacteria en específica ya que los participantes en las investigaciones ingieren más de una cepa de probiótico, por lo cual, tan solo se podría reportar que las bacterias anaeróbicas trabajando sinérgicamente podrían favorecer en algunos casos la disminución de desechos nitrogenados y de toxinas urémicas<sup>(5,9,10,12,14)</sup>, aunque no en la mayoría de ellos, por lo cual una sugerencia sería realizar investigaciones de tipo ensayo clínico aleatorizado utilizando cepas de probióticos de manera aislada para conocer a detalle que probióticos anaeróbicos en específico son los que podrían tener un efecto beneficioso en la salud del huésped, similar a lo realizado por Miranda y cols<sup>(11)</sup> quienes solo utilizaron el *Lactobacillus casei* Shirota en su investigación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Panamericana de la Salud. Estrategia de cooperación de país OPS/OMS 2017 – 2020. 3rd rev. ed. Organización Mundial de la Salud. El Salvador:Oficina regional para las américas;2017. 6 -18 p.
2. Herrera-Añazco P, Pacheco-Mendoza J, Taype-Rondan A. La enfermedad renal crónica en el Perú. Una revisión narrativa de los artículos científicos publicados. Acta Med Peru. 2016 Oct;33(2):130-7.
3. Ministerio de Salud del Perú. Análisis de la situación de la enfermedad renal crónica en el Perú, 2015. 1era rev ed. Dirección de Epidemiología. Lima: Biblioteca Nacional del Perú;2015. 37 – 53 p.
4. Porth C. Fisiopatología Salud-enfermedad: un enfoque conceptual. 9ª ed. Grossman S, Madrid: Editorial Medica Panamericana; 2014. 837-844 p.
5. Stampini R, Pereira K, De Paula M, Queiroz A, Stampini H, Gonçalves R. Modulation of intestinal microbiota, control of nitrogen products and inflammation by pre/probiotics in chronic kidney disease: a systematic review. Nutr Hosp. 2018 Mar;35(3):722-730.
6. Martins A, Moreira A, Avesani C. Ingestão alimentar de idosos em hemodiálise. Rev HUPE. 2015 Set;14(3):50-7.

7. Riella M, Martins C. Nutrición y Riñón. 2ª ed. Cortés J, Madrid: Editorial Medica Panamericana. 2016; 345-67 p.
8. Jia L, Jia Q, Yang J, Rufu Y, Jia R, Zhang H. Efficacy of Probiotics On Chronic Kidney Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res.* 2018 Oct;43(5):1623-1635.
9. Borges N, Carmo F, Stockler M, De Brito J, Dolenga C, Ferreira D, Nakao L, Rosado A, Fouque D, Mafra D. Probiotic Supplementation in Chronic Kidney Disease: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial. *Journal of Renal Nutrition.* 2017 Ene;28(1):28-36.
10. Bandeira R, Soder T, Castro K, Benetti F, Hack R. Probiotics in the treatment of chronic kidney disease: a systematic review. *Braz. J. Bras. Nefrol.* 2018 Jun; 40(3):1-9.
11. Miranda P, Urbina R, Obet C, Espinoza M. Effect of probiotics on human blood urea levels in patients with cuhronic renal failure. *Nutr Hosp.* 2014 Nov;29(3):582-590.
12. Ranganathan N, Pechenyak B, Vyas U, Ranganathan P, Weinberg A, Liang P, Mallappallil M, Norin A, Friedman E, Saggi S. Randomized Controlled Trial of Strain-Specific Probiotic Formulation (Renadyl) in Dialysis Patients. *BioMed Research International.* 2014 Jun;11(5):1-10.

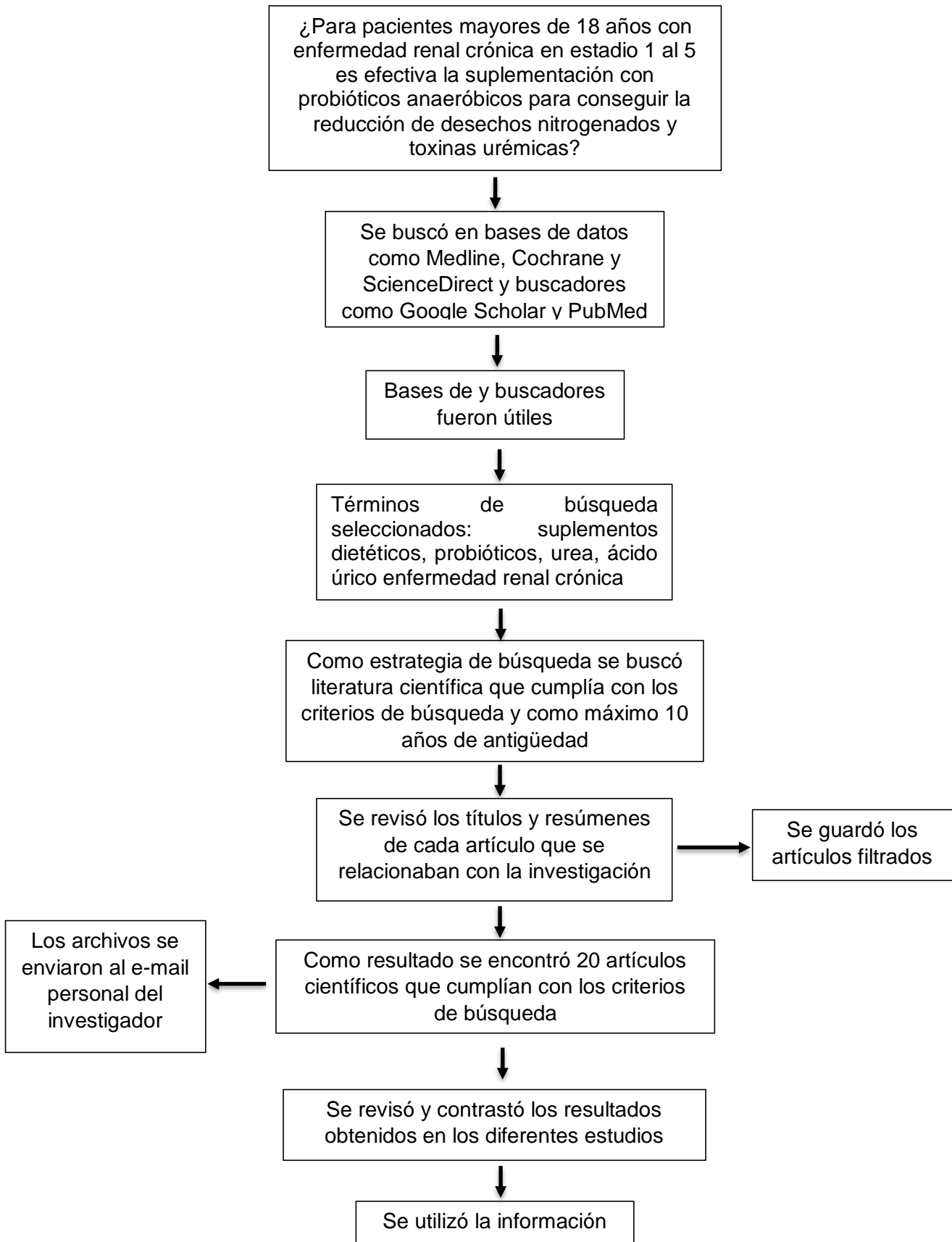
13. Pisano A, D'Arrigo G, Coppolino G, Bolignano D. Biotic Supplements for Renal Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018 Set;10(9):1-25.
14. Simeoni M, Citraro M, Cerantonio A, Deodato F, Provenzano M, Cianfrone P, Capria M, Corrado S, Libri E, Comi A, Pujia A, Abenavoli L, Andreucci M, Cocchi M, Montalcini T, Fuiano G. An open-label, randomized, placebo-controlled study on the effectiveness of a novel probiotics administration protocol (ProbiotiCKD) in patients with mild renal insufficiency (stage 3a of CKD). *European Journal of Nutrition*. 2019 Ago;58(5):2145–2156.
15. De Faria A, Borges N, Nakao L, Dolenga C, Lima F, De Carvalho, Stenvinkel P, Bergman P, Lindholme B, Mafra D. Effects of probiotic supplementation on inflammatory biomarkers and uremic toxins in non-dialysis chronic kidney patients: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Functional Foods*. 2018 Jul;46(9):378-383.
16. Mafra D, Alvarenga N, Nakau L, Dolenga C, Bergman P, Stenvinkel P. Effects of probiotic supplementation on uremic toxins levels in non-dialysis ckd. *Neph Dial Transp*. 2017 Dic;32(3):427-439.
17. Tao S, Tao S, Cheng Y, Liu J, Ma L. Effects of probiotic supplements on the progression of chronic kidney disease: A meta-analysis. 2019 Nov;24(11):75 -83.

18. Firouzi S, Haghghatdoost F. The effects of prebiotic, probiotic, and synbiotic supplementation on blood parameters of renal function: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. 2018 Ago;51(52):104-113.
19. Thongprayoon C, Kaewput W, Hatch ST, Bathini T, Sharma K, Wijarnpreecha K, Ungprasert P, D'Costa M, Mao MA, Cheungpasitpor W. Effects of Probiotics on Inflammation and Uremic Toxins Among Patients on Dialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Dig Dis Sci. 2019 Feb;64(2):469-479.
20. Wang IK, Wu YY, Yang YF, Ting IW, Lin CC, Yen TH, Chen JH, Wang CH, Huang CC, Lin HC. The effect of probiotics on serum levels of cytokine and endotoxin in peritoneal dialysis patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Benef Microbes. 2015 Feb; 6(4):128-140.
21. Ranganathan N, Ranganathan P, Friedman EA, Joseph A, Delano B, Goldfarb DS, Tam P, Rao AV, Anteyi E, Musso CG. Pilot study of probiotic dietary supplementation for promoting healthy kidney function in patients with chronic kidney disease. Adv Ther. 2010 Jun;27(9):27-42.
22. McFarlane C, Ramos C, David W, Johnson D, Campbell K. Prebiotic, Probiotic, and Synbiotic Supplementation in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. Journal of Renal Nutrition. 2019 Ago;51(52):104-113.



23. Eidi F, Poor-Reza F, Ostadrahimi A, Dalili N, Samadian F, Barzegari A. Effect of Lactobacillus Rhamnosus on serum uremic toxins (phenol and P-Cresol) in hemodialysis patients: A double blind randomized clinical trial. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2018 Dic;28(4):158-164.
24. Ringel Y, Ringel-Kulka T, Maier D, Carroll I, Galanko J, Leyer G, Palsson O. Clinical trial: Probiotic Bacteria Lactobacillus acidophilus NCFM and Bifidobacterium lactis Bi-07 Versus Placebo for the Symptoms of Bloating in Patients with Functional Bowel Disorders - a Double-Blind Study. *J Clin Gastroenterol*. 2015 Mar;45(6):377-401.
25. Shariaty Z, Reza G, Shan M, Farajollahi M, Amerian M, Behnam N. The effects of probiotic supplement on hemoglobin in chronic renal failure patients under hemodialysis: A randomized clinical trial. *J Res Med Sci*. 2017 Jun;22(1):74-92.
26. Rossi M, Klein K, Johnson D, Campbell K. Pre-, Pro-, and Synbiotics: Do They Have a Role in Reducing Uremic Toxins? A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Nephrology*. 2012 Jul;29(3):546-553.
27. Oxman A. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun;32(8):1490-4.

28. Aguayo-Albasini J, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. CIR ESP. 2014 Dec; 92(2):82 – 88
29. Hernández R, Fernández-Collado C, Baptista P. Metodología de la Investigación. 5ta ed. México D.F: McGraw-Hill Interamericana. 2006. 521-525.



## **Metodología o modelo GRADE para evaluar calidad de evidencia y fuerza de recomendación**

Para determinar la calidad de la evidencia en este trabajo de académico se tomó como referencia la metodología GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) la cual evalúa los siguientes criterios para asignar el grado de calidad de la evidencia, los cuales se detallan a continuación<sup>(28)</sup>:

<b>Calidad de evidencia</b>
Ensayo aleatorizado = Alto
Estudio observacional = Bajo
Cualquier otra evidencia = Muy baja

La calificación de la calidad de la evidencia disminuye, según la metodología GRADE si hay:

- Limitación grave (- 1) o muy grave (- 2) de la calidad del estudio
- Inconsistencia importante (- 1)
- Alguna (- 1) o gran (- 2) incertidumbre sobre la franqueza
- Datos imprecisos o escasos (- 1)
- Alta probabilidad de sesgo de notificación (- 1)<sup>(28)</sup>

Mientras que la calificación de la de calidad de la evidencia aumenta, según la metodología GRADE si hay<sup>(28)</sup>:

- Fuerte evidencia de asociación: riesgo relativo significativo de  $> 2$  ( $<0.5$ ) basado en evidencia consistente de dos o más estudios observacionales, sin factores de confusión plausibles (+1)
- Evidencia muy sólida de asociación: riesgo relativo significativo de  $> 5$  ( $<0.2$ ) basado en evidencia directa sin amenazas importantes para la validez (+2)
- Evidencia de un gradiente de respuesta a la dosis (+1)
- Todos los factores de confusión plausibles habrían reducido el efecto (+1)

<b>Niveles de calidad de la evidencia</b>
Alto = Es poco probable que más investigaciones cambien nuestra confianza en la estimación del efecto.
Bajo = Es muy probable que la investigación adicional tenga un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y es probable que cambie la estimación.
Muy bajo = Cualquier estimación del efecto es muy incierta.

Por otro lado, para asignar la calificación de fuerza de recomendación de cada investigación incluida en este trabajo de revisión, se tomó como referencia la metodología GRADE la cual indica que, las recomendaciones se gradúan de forma binaria en: fuerte (grado 1) o débil (grado 2), bien a favor o en contra<sup>(27)</sup>.

Lo cual indica que una recomendación fuerte supone que la inmensa mayoría de los pacientes estarían de acuerdo (o en contra) respecto a la acción recomendada. Por lo cual, los clínicos deberían implementar la acción en la mayor parte de los pacientes y las autoridades sanitarias habrían de adoptar la recomendación como política sanitaria en la mayoría de las situaciones<sup>(28)</sup>.

Mientras que, una recomendación débil supone que la mayoría de los pacientes aceptarían (o rechazarían) la acción recomendada, pero un número importante de ellos no lo estarían, por lo cual los clínicos deberían reconocer que hay diferentes opciones apropiadas para distintos pacientes y, en este caso habría que ayudar a cada paciente a alcanzar la decisión más consistente con sus valores y preferencias; y en este caso las autoridades sanitarias deberían debatir la puesta en marcha de la recomendación con los grupos de interés<sup>(28)</sup>.

Detallado esto, se le asignó la calificación de fuerte a los estudios que fueron recopilados como evidencia literaria y presentaron valor  $p < 0.05$  (estadísticamente significativo) y débil a los estudios con valor  $p > 0.05$  (estadísticamente no significativo)<sup>(28)</sup>.