



**Universidad
Norbert Wiener**

UNIVERSIDAD NORBERT WIENER

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

**REVISIÓN CRÍTICA: EFECTO DE LA SUPLEMENTACION CON PROBIOTICOS
EN PACIENTES ADULTOS CON DIABETES MELLITUS II**

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

AUTOR

JUDITH LAGUNA SÁNCHEZ

ASESOR

Mg. MIGUEL ANGEL INOCENTE CAMONES

LIMA, 2021

DEDICATORIA

A mi madre y hermanas, por su amor, consejo y apoyo incondicional; y a mi padre que antes de partir me dejó los mejores consejos para mi crecimiento profesional y personal.

AGRADECIMIENTO

A Dios, por abrir las puertas a nuevas oportunidades en esta etapa; compruebo su amor, acompañamiento, provisión y fortaleza en el presente trabajo.

A mi asesor por su disposición, guía, y apoyo.

A la Universidad Norbert Wiener y al equipo que conforma la Segunda Especialidad en Nutrición Clínica por brindarme la oportunidad de crecer y fortalecer mis competencias como profesional.

ÍNDICE

	Página
INTRODUCCIÓN	7
CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO	11
1.1. Tipo de investigación	11
1.2. Metodología	11
1.3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Población-Situación Clínica)	13
1.4. Viabilidad y pertinencia de la pregunta	13
1.5. Metodología de búsqueda de información	14
1.6. Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas	17
CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO	20
2.1. Artículo para revisión	20
2.2. Comentario crítico	21
2.3. Importancia de los resultados	28
2.4. Nivel de evidencia y grado de recomendación	28
2.5. Respuesta a la pregunta	29
RECOMENDACIONES	30
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
ANEXOS	36

RESUMEN

La Diabetes Mellitus II, es una de las enfermedades no transmisibles de gran prevalencia mundial, los estilos de vida y hábitos alimentarios son las principales causas que originan este mal irreversible. Una intervención nutricional adecuada, contribuye a la progresión de esta enfermedad crónica. Hoy en día se cuenta con evidencia científica, sobre la existencia de alimentos y nutrientes que contribuyen con el tratamiento de esta enfermedad.

La presente investigación secundaria titulada como revisión crítica: Efecto de la suplementación con probióticos en pacientes adultos con Diabetes Mellitus II, tuvo como objetivo identificar los beneficios de la suplementación con probióticos en pacientes adultos con diagnostico confirmado de Diabetes Mellitus II.

Se utilizó la metodología Nutrición Basada en Evidencia (NuBE). La búsqueda de información se realizó en PUBMED, COCHRANE, SCIENCE DIRECT, PLOS ONE, DIALNET, EBSCO, encontrando 47 artículos, siendo seleccionados 9 que han sido evaluados por la herramienta para lectura crítica CASPE, seleccionándose finalmente el Ensayo Clínico Aleatorizado titulado como “Efficacy of UB0316, a multi-strain probiotic formulation in patients with type 2 diabetes mellitus: A double blind, randomized, placebo controlled study” el cual posee un nivel de evidencia I y Grado de Recomendación Fuerte, de acuerdo a la expertise del investigador.

El comentario crítico permitió concluir que el uso de suplementos probióticos de múltiples cepas tiene efectos beneficiosos en el control glucémico en pacientes con Diabetes tipo 2, principalmente en los niveles de la HbA1c, siendo la suplementación con probióticos considerado como tratamiento complementario para el control metabólico de la Diabetes tipo 2.

Palabras clave: intervención nutricional, suplementación, probióticos, efecto de los probióticos, diabetes mellitus 2, adultos.

ABSTRACT

Diabetes Mellitus II is one of the most prevalent non-communicable diseases in the world, lifestyles and eating habits are the main causes that originate this irreversible evil. An adequate nutritional intervention contributes to the progression of this chronic disease. Today there is scientific evidence on the existence of foods and nutrients that contribute to the treatment of this disease.

The present secondary research entitled as a critical review: Effect of probiotic supplementation in adult patients with Diabetes Mellitus II, aimed to identify the benefits of probiotic supplementation in adult patients with a confirmed diagnosis of Diabetes Mellitus II.

The Evidence-Based Nutrition (NuBE) methodology was used. The information search was carried out in PUBMED, COCHRANE, SCIENCE DIRECT, PLOS ONE, DIALNET, EBSCO, finding 47 articles, of which 9 were selected that have been evaluated by the CASPE critical reading tool, finally selecting the Randomized Clinical Trial entitled "Efficacy of UB0316, a multi-strain probiotic formulation in patients with type 2 diabetes mellitus: A double blind, randomized, placebo controlled study" which has a level of evidence I and Degree of Strong Recommendation, according to the expertise of the researcher.

The critical comment allowed to conclude that the use of probiotic supplements of multiple strains has beneficial effects on glycemic control in patients with type 2 diabetes, mainly on HbA1c levels, with probiotic supplementation considered as a complementary treatment for the metabolic control of Type 2 Diabetes.

Key words: nutritional intervention, supplementation, probiotics, effect of probiotics, diabetes mellitus 2, adults.

INTRODUCCIÓN

Actualmente en el mundo, una de las principales causas de muerte e incapacidad en la población se deben a las enfermedades crónicas no transmisibles (ENT). Estas enfermedades comprenden cánceres, enfermedades cardiovasculares, enfermedades pulmonares crónica y diabetes, las cuales provocan una menor calidad de vida de las personas que las padecen, siendo necesarias atenciones especiales y tratamientos de largo plazo.¹

De acuerdo a los datos de la OMS, una de las 10 principales causas de muerte es la diabetes, su prevalencia ha ido en aumento a través de los años, presentando un significativo crecimiento porcentual del 70% desde 2000.²

La diabetes mellitus se define como una alteración metabólica de varias etiologías, se caracteriza por la elevación de la glucosa en sangre o hiperglucemia, con trastornos en el metabolismo de los macronutrientes, y ello asociado una deficiencia de la acción o secreción de la insulina.³

Existen varios tipos de Diabetes Mellitus, las cuales se determinan por su etiología y fisiopatología, clasificándose en cuatro grupos: Diabetes Mellitus tipo 1, Diabetes Mellitus tipo 2, Diabetes gestacional y tipo de diabetes por otras causas.⁴

La diabetes Mellitus tipo 2, según datos de la OPS-OMS, constituye hasta el 90% de los casos, siendo su mayor prevalencia en la población adulta.⁵

En el Perú, en el año 2020, el 39,9% de las personas mayores de 15 años de edad tiene al menos una comorbilidad como: obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial (ENDES-2020).⁶

Así mismo, los datos informan que la prevalencia de la diabetes mellitus 2, diagnosticada por un médico, se presentó en el 4,5% de la población mayor de 15 años de edad. La prevalencia tiende a ser mayor en las mujeres (4,8%) que en los hombres (4,1%). Y de acuerdo a regiones, en primer lugar, se encuentra la Costa (5,2%), y seguida por las regiones de la Sierra (3,1%) y Selva (3,5%).⁶

La diabetes tipo 2 se asocia con factores de riesgo que se pueden modificar como: el exceso de peso, sedentarismo, y el consumo de alimentos de bajo valor nutricional y altos en calorías. El tratamiento tiene como objetivo lograr un control metabólico, que puedan prevenir las complicaciones agudas y crónicas para mejorar la calidad de vida de los pacientes.⁷

Se requiere de tratamientos médicos permanentes, así como un abordaje multidisciplinario. Desde este aspecto, un adecuado control de la diabetes mellitus tipo 2, nos conlleva a dirigir la mirada hacia la alimentación como parte del tratamiento de esta enfermedad, donde se aporten los nutrientes necesarios, en cantidad adecuada y de buena calidad.

El microbioma humano está siendo estudiado arduamente en los últimos años, ya que es indudable su influencia en el proceso de salud enfermedad, y se le confieren su participación en enfermedades autoinmunes, autoinflamatorias, en cáncer, obesidad, síndrome metabólico y riesgo cardiovascular. La constitución precisa del microbioma humano varía extensamente entre una persona y otra. Los microbios intestinales son considerados una pieza importante para mantener una salud adecuada, Por lo cual es de importancia restituir el equilibrio de la microbiota y el ser humano.⁸

La suplementación con probióticos es considerada como tratamiento médico-nutricional complementario ante enfermedades metabólicas, puesto que impactan y regulan la microbiota intestinal eficazmente y de forma segura, dando un resultado positivo ante la diabetes mellitus. La microbiota intestinal comprende varias especies de probióticos, siendo las del género *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* las que se les atribuye el beneficio ponderal en el manteniendo de una microbiota intestinal sana, creando un ambiente intestinal favorable.^{7, 11}

En la actualidad, existen trabajos de investigación en el cual se hace uso de bacterias probióticas como suplemento dietético para la prevención, intervención y tratamiento de trastornos metabólicos como lo es la diabetes, en los cuales se observa gran impacto.⁸

Los probióticos determinarán una microbiota intestinal saludable, contribuyendo a mantener su homeostasis. Las investigaciones también su participación en la fisiopatología de los trastornos metabólicos, como lo son: la obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes tipo. ⁹

La homeostasis de la microbiota en el intestino es vital para el mantenimiento de la inmunidad del huésped y existen pruebas que demuestran que los cambios en la composición de la microbiota intestinal podrían desempeñar un papel en la patogénesis de la DM2. ¹²

Durante la homeostasis, la barrera intestinal tiene la función de evitar la translocación de los lipopolisacáridos desde la luz intestinal al sistema circulatorio. Esta barrera tiene una permeabilidad intestinal que generalmente está regulada por proteínas de unión estrecha y adhesión entre las células epiteliales del intestino, contribuyendo a impedir el paso bacterias, toxinas hacia la circulación.

Si la barrera intestinal no llegará a obstruir la translocación de lipopolisacárido a la circulación, provocaría una condición inflamatoria, donde el paso al desarrollo de diversas enfermedades, como la diabetes. ¹¹

En este contexto, la microbiota intestinal disbiótica, ocasionaría niveles de glucosa alterada, así como en el metabolismo de los lípidos y la acción de la insulina.

Los estudios muestran que los probióticos mantiene una microbiota intestinal eubiotica, contribuyendo a mantener mejores marcadores glicémicos reduciendo el nivel de glucosa en sangre y la resistencia a la insulina, así como en el perfil lipídico mejorando el colesterol total y los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. y la reducción de los marcadores inflamatorios en pacientes con DM2. ¹²

Estudios demuestran que la suplementación con probióticos tiene impacto beneficioso en las funciones inmunomoduladoras, antiinflamatorias y estimuladoras de hormonas, siendo su uso en el tratamiento nutricional complementario al tratamiento médico-farmacológico en pacientes diabéticos. ⁷

El presente trabajo de investigación se fundamenta en diversos estudios que estudian los efectos de la suplementación con diferentes tipos de probióticos en adultos, en los cuales se observará el impacto de éstos en los marcadores metabólicos relacionados a la diabetes.

La investigación presentada se justifica porque permite motivar a los profesionales de la nutrición en cuanto a alternativas nutricionales en el tratamiento de la diabetes mellitus 2 en adultos, que contribuyan a un mejor control de la diabetes y calidad de vida por medio de la nutrición basada en la evidencia.

El objetivo de la revisión crítica presentada es conocer si la suplementación con probióticos conlleva a mejorar los indicadores metabólicos (glicemia, resistencia a la insulina, perfil lipídico, y otros resultados relacionados), en los pacientes adultos con diagnóstico de Diabetes Mellitus II.

Esta investigación orienta a los profesionales de salud a conocer cómo el uso de probióticos puede integrarse a la terapia nutricional como complemento del tratamiento de paciente con diabetes tipo 2.

Finalmente, este estudio se convertirá en referente para otros profesionales de la salud que brindan atención a pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2.

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 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.

Con la finalidad de realizar la búsqueda bibliográfica se utilizaron como motores de búsqueda bibliográfica a Google Académico, Pubmed.

Luego se procedió a realizar la búsqueda sistemática utilizando como bases de datos a Pubmed, Cochrane, Science Direct, Plos One, Dialnet, Ebsco,

- 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.

- c) **Lectura crítica, extracción de datos y síntesis:** mediante la aplicación de la herramienta para la lectura crítica CASPE 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 que se evaluaron por CASPE son evaluados considerando un nivel de evidencia (tabla 1) y un grado de recomendación (tabla 2) para cada uno de ellos.

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

NIVEL DE EVIDENCIA	DESCRIPCION	Preguntas que debe contener obligatoriamente
A I	Ensayos Controlado Aleatorizado	Preguntas del 1 al 11
A II	Revisión Sistemática o metaanálisis.	Preguntas del 1 al 10
B I	Ensayos Controlado Aleatorizados	Preguntas del 1, 2,3, 6, 7, 10,11
B II	Revisión Sistemática o metaanálisis.	Preguntas del 1 al 5, 9, 10
C I	Ensayos Controlado Aleatorizados o no aleatorizado	Preguntas del 1,2,3,11
C II	Revisión Sistemática o metaanálisis.	Preguntas del 1 al 4, 8

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

GRADO DE RECOMENDACIÓN	
FUERTE	Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas 7 y 8, o Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente las preguntas 4 y 6,
DEBIL	Ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados que respondan consistentemente la pregunta 7, o Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente la pregunta 6,

- 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 la tabla 3.

Tabla 3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS

POBLACIÓN (Paciente)	Población adulta de ambos sexos con diagnóstico de Diabetes Mellitus II
SITUACIÓN CLÍNICA	Suplementación con Probióticos para mejorar los indicadores metabólicos relacionados a la Diabetes Mellitus II.
<p>La pregunta clínica es:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿La suplementación con Probióticos mejorará los indicadores metabólicos (glicemia, resistencia a la insulina, perfil lipídico, y otros resultados relacionados), de los pacientes adultos con Diabetes Mellitus II? 	

1.4 Viabilidad y pertinencia de la pregunta

La pregunta clínica es viable debido a que considera el estudio de una enfermedad como la diabetes que a través de los años ha incrementado considerablemente, siendo de gran impacto en la salud pública por el costo socioeconómico que involucra, así como la disminución de la calidad de vida de las personas afectadas con este mal. La pregunta es pertinente debido a que se cuenta con varios estudios clínicos elaborados en el ámbito internacional, y por lo cual se dispone de una amplia base bibliográfica sobre el tema.

1.5 Metodología de Búsqueda de Información

Con la finalidad de realizar la búsqueda bibliográfica se describe las palabras clave (tabla 4), las estrategias de búsqueda (tabla 5) y se procede a la búsqueda de artículos científicos sobre estudios clínicos que respondan la pregunta clínica, mediante el uso de motores de búsqueda como Google Académico.

Luego del hallazgo de los artículos científicos, se procedió a realizar la búsqueda sistemática de artículos a manera precisa y no repetitiva utilizando como bases de datos a Pubmed, Cochrane, Science Direct, Plos One, Dialnet, Ebsco.

Tabla 4. Elección de las palabras clave

PALABRAS CLAVE	INGLÉS	PORTUGUÉS	SIMILARES
Diabetes Mellitus	Diabetes mellitus	Diabetes mellitus	Hiperglicemia
Probióticos	Probiotics	Probioticos	Simbióticos, cepas bacterias.
Suplementación	Supplementation	Suplementação	Uso de probióticos.

Tabla 5. Estrategias de búsqueda en las bases de datos

Base De Datos Consultada	Fecha De La Búsqueda	ESTRATEGIA PARA LA BUSQUEDA	N° de artículos encontrados	N° artículos seleccionados
Pudmed	01/06/2021	Búsqueda de bases de datos virtuales. Internet	25	6
Cochrane	13/07/2021		14	0
Plos One	03/06/2021		1	1
Science Direct	01/06/2021		3	0
Via Medica Journal	01/06/2021		1	1
Ebsco	03/06/2021		1	0
Dialnet	02/08/2021		2	1
TOTAL			47	9

Una vez seleccionados los artículos científicos de las bases de datos descritos en la tabla 5, se procedió a desarrollar una ficha de recolección bibliográfica que contiene la información de cada artículo (tabla 6).

Tabla 6. Ficha de recolección de datos bibliográfica

Autor (es)	Título De Artículo	Revista (Año, Volumen, Numero)	Link	Idioma
Faezeh S, et al	The effect of Familact probiotic supplement in patients with diabetes Evaluation of Blood Glucose Parameters, Lipid Profile	Academin Journal of Health Sciences 2021;36 (3): 52-63	https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8012348	Inglés
Ismail A, et al	Impact of probiotic intake on the glycemic control, lipid profile and inflammatory markers among patients with type 2 diabetes mellitus	Clinical Diabetology 2021	https://journals.viamedica.pl/clinical_diabetology/article/view/72590	Inglés
Sudha R, et al	Efficacy of UB0316, a multi-strain probiotic formulation in patients with type 2 diabetes mellitus: A double blind, randomized, placebo controlled study	PLoS ONE, 2019; 14(11): e0225168	https://journals.plos.org/plosone/article/comments?id=10.1371/journal.pone.0225168	Inglés
Sabico S, et al	Effects of a 6-month multi-strain probiotics	Clinical Nutrition, 2019;	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30170781/	Inglés

	supplementation in endotoxemic, inflammatory and cardiometabolic status of T2DM patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial	38(4): 1561-1569		
Firouzi S, et al	Effect of multi-strain probiotics (multi-strain microbial cell preparation) on glycemic control and other diabetes-related outcomes in people with type 2 diabetes: a randomized controlled trial	Eur J Nutr, 2017; 56(4): 1535-1550.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26988693/	Inglés
Rittiphairoj T, et al	Probiotics Contribute to Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis	Adv Nutr, 2021;12(3): 722-734	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33126241/	Inglés
Kocsis T, et al	Probiotics have beneficial metabolic effects in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized clinical trials	Sci Rep, 2020; 10(1): 11787	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32678128/	Inglés

Tao Y, et al	Efects of probiotics on type II diabetes mellitus: a meta-analysis	J Transl Med. 2020; 18(1): 30	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31952517/	Inglés
Yao K, et al	Effect of Probiotics on Glucose and Lipid Metabolism in Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of 12 Randomized Controlled Trials	Med Sci Monit. 2017; 23: 3044-3053.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28638006/	Inglés

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

Nº	Título De Artículo	Tipo De Investigación Metodológica	Lista De Chequeo Empleada	Nivel De Evidencia	Grado De Recomendación
1	The effect of Familact probiotic supplement in patients with diabetes Evaluation of Blood Glucose Parameters, Lipid Profile	Ensayo clínico	CASPE	CI	Fuerte
2	Impact of probiotic intake on the glycemic control, lipid profile and inflammatory markers among patients with type 2 diabetes mellitus	Ensayo clínico	CASPE	BI	Fuerte

3	Efficacy of UB0316, a multi-strain probiotic formulation in patients with type 2 diabetes mellitus: A double blind, randomized, placebo controlled study	Ensayo clínico	CASPE	AI	Fuerte
4	Effects of a 6-month multi-strain probiotics supplementation in endotoxemic, inflammatory and cardiometabolic status of T2DM patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Ensayo clínico	CASPE	AI	Fuerte
5	Effect of multi-strain probiotics (multi-strain microbial cell preparation) on glycemic control and other diabetes-related outcomes in people with type 2 diabetes: a randomized controlled trial	Ensayo clínico	CASPE	AI	Fuerte
6	Probiotics Contribute to Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis	Revisión sistemática y metaanálisis.	CASPE	All	Débil
7	Probiotics have beneficial metabolic effects in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized clinical trials	Metaanálisis	CASPE	All	Fuerte
8	Effects of probiotics on type II diabetes	Metaanálisis	CASPE	All	Fuerte

	mellitus: a meta-analysis				
9	Effect of Probiotics on Glucose and Lipid Metabolism in Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of 12 Randomized Controlled Trials	Metaanálisis	CASPE	CII	Fuerte

CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO

2.1 Artículo para revisión

- a) **Título:** Efficacy of UB0316, a multi-strain probiotic formulation in patients with type 2 diabetes mellitus: A double blind, randomized, placebo controlled study.
- b) **Revisor:** Licenciada Judith Laguna Sánchez
- c) **Institución:** Universidad Norbert Wiener, provincia y departamento de Lima-Perú
- d) **Dirección para correspondencia:** judith.laguna.nut@gmail.com
- e) **Referencia completa del artículo seleccionado para revisión:**

Madempudi RS, Ahire JJ, Neelamraju J, Tripathi A, Nanal S. Efficacy of UB0316, a multi-strain probiotic formulation in patients with type 2 diabetes mellitus: A double blind, randomized, placebo controlled study. PLoS One. 2019 Nov 13;14(11): e0225168.
- f) **Resumen del artículo original:**

Introducción: Rara vez se ha informado el papel de las formulaciones de probióticos de múltiples cepas en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). En el presente estudio, se presentará los efectos de la formulación probiótica UB0316 (*L. salivarius* UBLS22, *L. casei* UBLC42, *L. plantarum* UBPL40, *L. acidophilus* UBLA34, *B. breve* UBBr01, *B. coagulans* UBL IS2, 15 mil millones de UFC cada una y fructooligosacárido, 100 mg) en pacientes con DM2.

Métodos: Un total de 79 sujetos elegibles (de 18 a 65 años, en terapia estable con metformina) fueron asignados al azar para recibir UB0316 o placebo, dos veces al día durante 12 semanas. El criterio de valoración principal fue el cambio en la hemoglobina glucosilada (HbA1c), los secundarios fueron la evaluación de los niveles de glucosa en sangre,

HOMA-IR (evaluación del modelo homeostático de resistencia a la insulina), insulina, peso corporal y lípidos en sangre. También se evaluó la calidad de vida, los signos vitales, las investigaciones físicas, la seguridad y la evaluación global del médico/sujeto.

Resultados: La suplementación de doce semanas con probióticos de múltiples cepas (UB0316) redujo significativamente la HbA1c ($7.70 \pm 0,79\%$; $p = 0,0023$) y peso ($67,00 \pm 8,82$ kg; $p < 0,001$) en comparación con placebo (HbA1c: $8,30 \pm 1,35\%$; peso: $67.60 \pm 9,46$ kg). Sin embargo, los cambios registrados en los niveles de glucosa en sangre en ayunas (FBG), HOMA-IR, insulina, TC, TG, HDL y LDL no se alteraron significativamente en comparación con el placebo. No se informaron eventos adversos graves, signos vitales y físicos anormales. La calidad de vida de T2DM mejoró significativamente.

Conclusiones: La suplementación con UB0316 mejoró significativamente el control glucémico como lo indica la disminución de los niveles de HbA1c. También hubo una disminución significativa de peso en los sujetos tratados con probióticos en comparación con el placebo.

2.2 Comentario Crítico

El artículo presenta como título "Efficacy of UB0316, a multi-strain probiotic formulation in patients with type 2 diabetes mellitus: A double blind, randomized, placebo controlled study"; lo cual se relaciona directamente con el objetivo del estudio, conocer los efectos de la suplementación con probióticos en pacientes con diabetes mellitus 2.

El tema abordado por el autor establece cambios beneficiosos significativos en los valores de la hemoglobina glicosilada y el peso de la población de estudio, no obstante, también se observan cambios beneficiosos, pero no significativos

en otros marcadores metabólicos analizados como en los niveles de glucosa en ayunas, HOMA-IR, insulina y el perfil lipídico.

En relación a los aspectos teórico y antecedentes expresados en la introducción del artículo, el autor presenta a los probióticos como tratamiento nutricional complementario para mejorar los indicadores metabólicos (glicemia, resistencia a la insulina, perfil lipídico, y otros resultados relacionados), de los pacientes adultos con Diabetes Mellitus II, los beneficios se plasman en un mejor control de la enfermedad, lo cual contribuye a una mejor calidad de vida.

De acuerdo con la metodología planteada por el autor, describe la intervención nutricional dietética durante un periodo de 12 semanas. Se incluyeron a 79 participantes elegibles de ambos sexos, entre las edades de 18 a 65 años de edad. Dentro de los criterios de inclusión se encuentran: diagnóstico de diabetes tipo 2 controlada, en tratamiento con metformina (500mg) durante 8 semanas antes de la intervención. Se consideró un índice de masas corporal (IMC) entre 23 a 32 kg/m². Valores de Hemoglobina glicosilada, entre 7-9%.

Todos los participantes recibieron la suplementación en cápsulas, las cepas de probióticos multi-cepa UB0316 contenían: *L. salivarius* UBLS22, *L. casei* UBLC42, *L. plantarum* UBLP40, *L. acidophilus* UBLA34, *B. breve* UBBR01, and *B. coagulans* Unique IS2, recibiendo 15 mil millones de UFC cada una y fructooligosacárido, 100 mg) en pacientes con DM2; y las cápsulas de placebo contenía un excipiente maltodextrina.

A los participantes se le indicó tomar 2 cápsulas al día, después de cualquier comida principal. Se realizaron llamadas a los participantes para 3 visitas cada 4 semanas desde el inicio para la evaluación de los resultados. Para comprobar el cumplimiento se realizó el registro de los datos sobre las cápsulas usadas (botellas vacías) y no utilizadas en los respectivos sitios de estudio.

En la discusión de resultados, se esclarece que, los resultados obtenidos se evaluaron tanto para la población por intención de tratar (ITT) como para la Población por protocolo (PP), ello con la finalidad de dar conjeturas propensas al sesgo por las desviaciones y abandonos del protocolo.

En cuanto a los participantes que se consideraron en la investigación, 79 se inscribieron y fueron asignados al azar, recibiendo el tratamiento previsto (UB0316 n=40 o placebo n=39) y analizados después de la línea de base. Este grupo fue considerado como la población por intención de tratar (ITT) (n = 79). Mientras que, los participantes suplementados y que completaron todas las visitas programadas del estudio fueron 74, siendo incluidos en la población por protocolo (PP) (UB0316 n=37 y placebo n=37). El análisis ITT se consideró primario y se utilizó alrededor del 93,67% de la población para realizar el análisis de PP.

De acuerdo a los resultados obtenidos, el resultado primario se observó en la hemoglobina glicosilada (HbA1c) después de las 12 semanas de la intervención. Los niveles de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) ($7,70 \pm 0,79\%$) en el grupo de estudio disminuyó significativamente ($p=0,0150$) comparando con el inicial ($8,20 \pm 0,70\%$). Para el caso del placebo, se observó un aumento insignificante ($p = 0,1878$) de HbA1c ($8,30 \pm 1,35\%$) en comparación con su línea de base ($7,90 \pm 0,72\%$).

Así también, se observó un similar resultado en la reducción de la HbA1c con el tratamiento con UB0316 en la población con intención a tratar (ITT), siendo significativa ($p = 0,0023$), en comparación con el placebo. Y en la población por Protocolo (PP), la suplementación con UB0316 disminuyó de manera significativa la HbA1c ($p < 0,001$) en comparación con placebo.

El autor compara estos resultados con otros estudios similares, donde se suplementó con probióticos de múltiples cepas, los resultados también muestran cambios significativos en los niveles de HbA1c en un periodo de 8

semanas de tratamiento. Aunque su población fue menor (n =53 pacientes, probióticos (n = 31) o placebo (n = 22), aunque no hubo datos sobre el uso de metformina de los participantes. ¹³

La suplementación con probióticos muestran sus beneficios en una mejora modesta de la HbA1c en personas con diabetes tipo 2, conclusión a la que llegó Firouzi S et al, en un estudio con la misma temática, donde consideró a diabéticos tipo 2 que estaban moderadamente bien controlados, siendo su población mayor (136 pacientes) y durante un periodo de 12 semanas. También resaltan en sus resultados que, los participantes de peso normal experimentaron una mejora significativa en HbA1c con la suplementación de probióticos en comparación con los participantes con sobrepeso u obesidad. ¹⁴

Así mismo, Rittiphairoj T et al, en un metaanálisis con el mismo objetivo de estudio, concluyen que los probióticos son capaces de reducir la HbA1c; pero los datos obtenidos no muestran diferencias con estadísticas significativas. ¹⁵

En el estudio analizado, se midieron también otros indicadores relacionados con la diabetes mellitus 2, donde se obtuvieron resultados secundarios.

En cuanto a los valores de glicemia en ayunas (FBG), en el caso de la población ITT, se redujo significativamente ($p= 0.0174$) en comparación con línea de base. La reducción de glicemia en ayunas, comparando el grupo de tratamiento con el placebo fue insignificante ($p = 0,0709$). Sin embargo, en la población PP, el análisis realizado mostró que el tratamiento con UB0316 ($p = 0,0169$) reduce significativamente la glucosa en sangre en ayunas en comparación con placebo.

Estos resultados los podemos contrastar con estudios en los cuales, en el cual Ruan Y et al, en un metaanálisis de ECAs, determinaron que la suplementación con probióticos tiene efectos reductores significativos cuando se administra junto con un fármaco antidiabético. ¹⁶

Así mismo, Ardeshirlarijani E, et al, concluyen es su metaanálisis, que los probióticos tienen un efecto beneficioso sobre la glucosa en ayunas en adultos con Diabetes Tipo 2, comprobando que este efecto fue más fuerte en los participantes con diabetes mal controlada que en los participantes que estaban en tratamiento con insulina.¹⁷

Entre los marcadores secundarios, también se evaluó la variación del modelo homeostático de resistencia a la insulina (HOMA-IR) e insulina. En el estudio analizado, se determinó que, en los resultados en la población ITT, los niveles de HOMA-IR e insulina presentaron una reducción insignificante ($p = 0,1412$; $0,3126$) comparado con su línea de base. Así también, los cambios de HOMA-IR e insulina no fue significativa ($p = 0,2944$; $p = 0,2084$) al comparar a los individuos con el tratamiento con el placebo. El análisis en la población de PP, mostró resultados insignificantes similares ($p = 0,1549$; $p = 0,1686$) en comparación con placebo.

Si bien en el presente estudio, no fue significativo el cambio en el HOMA-IR, hay ensayos que nos muestran cambios favorables. Sabico S et al, llevaron a cabo la suplementación en paciente diabéticos en un periodo de 6 meses, un tiempo mayor si lo comparamos con el estudio en cuestión, con una participación de 61 adultos. Concluyen que una suplementación diaria de probióticos de múltiples cepas durante 6 meses puede mejorar significativamente el HOMA-IR¹⁸, y también estudios similares manifiestan efectos beneficiosos en los niveles de la insulina en ayunas con la suplementación de probióticos.¹⁴

Otro de los resultados secundarios resaltantes fue el cambio en el peso corporal. En la población ITT, se redujo de forma insignificante ($p = 0,3890$) comparando el inicial ($69,20 \pm 9,31$) con el valor final ($67,00 \pm 8,82$). Y en cuanto el análisis de la población PP, se da un cambio importante, ya que la reducción de peso fue significativa ($p < 0,001$) en comparación con el placebo.

Estudios muestran, que los probióticos afectan el peso, además del índice de masa corporal y la circunferencia de la cintura de pacientes con DM2. Sugiriendo que, el consumo de probióticos influye en la ingesta dietética, observándose una disminución significativa de éstos indicadores en el grupo de intervención en comparación con el grupo de placebo.¹⁹

Los resultados observados en el perfil lipídico de sangre en ayunas, muestran que, los participantes del grupo ITT suplementados mostraron una reducción insignificante en los niveles de colesterol total (CT) y lipoproteínas de baja densidad (LDL) en comparación con los valores iniciales. Los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) aumentaron de manera insignificante desde la línea de base. En el grupo placebo, los niveles de CT y Triglicéridos (TG) aumentaron y los niveles de HDL y LDL disminuyeron desde su respectivo valor inicial.

El resultado del perfil lípido en ayunas, en este estudio, muestra que el tratamiento con UB0316 no mejoró significativamente (CT: $p=0,2601$; TG: $p=0,2246$; HDL: $p=0,1541$; LDL: $p=0,8718$) en comparación con placebo.

En contraste a ello, existen estudios donde se demuestran cambios resaltantes en el perfil lipídico, en cual se concluye que la suplementación diaria con *B. coagulans* IS2 único, durante 60 días y *L. salivarius* UBLS-22 durante 42 días mejora el hipercolesterolemia en pacientes con Diabetes Tipo 2.²⁰

Así también, Kocsis, T. et al, en su metaanálisis de ECAS, concluyen que la suplementación con probióticos en pacientes con DM2, tiene efectos significativos en la reducción del colesterol total y los niveles de triglicéridos, a la vez que aumentan el nivel de HDL, aunque sin un efecto significativo en la disminución del LDL.²¹

Es importante resaltar que los efectos beneficiosos en los valores de la HbA1c, se dieron por una suplementación de múltiples cepas de probióticos, reforzándose este resultado con otros estudios similares donde se utilizaron productos probióticos de múltiples cepas también se pudo observar mejoras en la HbA1c, y además, a diferencia de nuestro estudio, también se observó efectos beneficiosos en los niveles de la insulina en ayunas. ¹⁴

En contraste, en un Eca realizado con probióticos de una sola cepa (*Lactobacillus Reuteri* DSM 17938) se observó que no hubo efectos en los valores de la HbA1c en los pacientes con DM2 en tratamiento de metformina. ²³. Sugiriéndose que los probióticos de múltiples cepas tiene alta efectividad en la reducción de HbA1c. ²²

Cabe resaltar, que otra variante de los estudios mencionados, es el tiempo de duración de las intervenciones. Por lo que, se sugiere que los resultados deben confirmarse mediante la realización de ECAs más fiables, más grandes, bien diseñados y de larga duración antes de hacer una recomendación concluyente en pacientes con diabetes tipo 2. ¹⁷

El autor concluye que, la UB0316 es una formulación de múltiples cepas probióticas segura y bien tolerada, que, junto con metformina, en el periodo de 12 semanas da como resultados la reducción significativa de la Hemoglobina Glicosilada (HbA1c) en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. Así mismo, la reducción del peso también resulta ser significativa en este grupo de pacientes en tratamiento en comparación con el placebo.

En cuanto a los indicadores de la glicemia en ayunas, HOMA-IR, insulina y perfil lipídico, no se muestran cambios significativos, pero sí se observa una tendencia a mejorar estos niveles.

Por lo tanto, el presente estudio, justifican que es necesario desarrollar más estudios clínicos, en la cual se considere un mayor número de población, con periodos más amplios de la intervención, así como plantear una dieta personalizada y estandarizada a llevar a cabo durante el estudio, así como llevar a cabo la medición del estilo de vida del individuo, para poder llegar a conclusiones más firmes en cuanto a los beneficios del uso de probióticos en pacientes adultos con diabetes mellitus 2.

2.3 Importancia de los resultados

A pesar que todos los marcadores metabólicos evaluados no presentaron resultados significativos, sí se observan cambios beneficiosos los cuales podrían ser mejor analizados en estudios con grupos de participantes más grande y periodo de intervención mayor.

La importancia de los resultados radica en que la suplementación con probióticos de múltiples cepas tiene efectos beneficiosos en el control de los indicadores metabólicos de los pacientes adultos con diabetes mellitus tipos 2, siendo considerado como tratamiento médico-nutricional complementario.

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 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10 y 11 del CASPE 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 AI y un grado de recomendación Fuerte, por lo cual se eligió para evaluar adecuadamente 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

De acuerdo a la pregunta clínica formulada ¿La suplementación con Probióticos mejorará los indicadores metabólicos (hemoglobina glicosilada, glicemia en ayunas, resistencia a la insulina, perfil lipídico, y otros resultados relacionados), de los pacientes adultos con Diabetes Mellitus II?

El ensayo clínico aleatorizado seleccionado para responder la pregunta reporta que existen pruebas suficientes para determinar que la suplementación con probióticos mejora los indicadores metabólicos de los pacientes adultos con Diabetes Mellitus II

RECOMENDACIONES

Se recomienda:

1. La difusión de los resultados de la presente investigación
2. La implementación del tratamiento nutricional complementario con probióticos en pacientes adultos con diabetes mellitus 2
3. Demostrar que la intervención nutricional complementaria con probióticos puede mejorar los niveles de la hemoglobina glicosilada, siendo este un indicador confiable en el control de la diabetes.
4. El desarrollo de estudios clínicos en el cual la población y periodo de intervención sea mayor para lograr determinar la amplitud de los beneficiosos que ofrece la suplementación con probióticos en pacientes con diabetes tipo 2.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Enfermedades no transmisibles [Internet]. Paho.org. [cited 2021 Sep 5]. Available from: <https://www.paho.org/es/temas/enfermedades-no-transmisibles>
2. The top 10 causes of death [Internet]. Who.int. [cited 2021 Sep 5]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
3. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Revistaalad.com. [cited 2021 Sep 5]. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2019. https://revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf
4. Diabetes Symptoms, Causes, & Treatment [Internet]. Diabetes.org. [cited 2021 Sep 5]. Available from: <https://www.diabetes.org/diabetes>
5. Diabetes [Internet]. Paho.org. [cited 2021 Sep 5]. Available from: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>
6. PERÚ Instituto Nacional de Estadística e Informática [Internet]. Gob.pe. [cited 2021 Sep 5]. Available from: <https://www.inei.gob.pe/>
7. Estrada-Riega I, Vizzuett-Cienfuegos KA, Carinka Cruz-Vidaños J, Ortega-Pérez AQ, García-Domínguez RI, Garduño-Alanís A. Uso de probióticos para el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Rev Hosp Jua Mex 2019; 86(4): 202-205. <https://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2019/ju194f.pdf>
8. Moreno del Castillo MC, Valladares-García J, Halabe-Cherem J. Microbioma humano. Rev Fac Med Univ Nac Auton Mex. 2018; 61 (6): 7–19. Disponible

en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422018000600007&lng=es.

9. Nazarii Kobylak, Tetyana Falalyeyeva, Galyna Mykhalchyshyn, Nataliia Molochek, Olexii Savchuk, Dmytro Kyriienko, Iuliia Komisarenko, La suplementación con probióticos y ácidos grasos poliinsaturados omega-3 reduce la resistencia a la insulina, mejora los parámetros de glucemia y obesidad en personas con diabetes tipo 2: un ensayo controlado aleatorizado 19,2020,100248,ISSN 2451-8476, <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2020.100248>.
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2451847620300683>)
10. Sun Z, Sun X, Li J, Li Z, Hu Q, Li L, et al. Uso de probióticos para la intervención de la diabetes mellitus tipo 2: avances, preguntas y potencial. Crit Rev Food Sci Nutr. 2020; 60 (4): 670–83. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30632770/>
11. Salgaço MK, Oliveira LGS, Costa GN, Bianchi F, Sivieri K. Relación entre la microbiota intestinal, los probióticos y la diabetes mellitus tipo 2. Appl Microbiol Biotechnol. 2019; 103 (23–24): 9229–38. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31664483/>
12. Ismail A, Darwish O, Tayel D, Elneily D, Elshaarawy G. Impacto de la ingesta de probióticos en el control glucémico, el perfil lipídico y los marcadores inflamatorios en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Clin Diabetol [Internet]. 2021 [consultado el 5 de septiembre de 2021]; 0 (0). Disponible en: https://journals.viamedica.pl/clinical_diabetology/article/view/72590
13. Kobylak N, Falalyeyeva T, Mykhalchyshyn G, Kyriienko D, Komissarenko I. Efecto del probiótico vivo sobre la resistencia a la insulina en pacientes con

diabetes tipo 2: ensayo clínico aleatorizado. *Diabetes Metab Syndr: Clin Res Rev.*2018; 12: 617–624.

Firouzi S, Majid HA, Ismail A, Kamaruddin NA, Barakatun-Nisak MY. Efecto de los probióticos de múltiples cepas (preparación de células microbianas de múltiples cepas) sobre el control glucémico y otros resultados relacionados con la diabetes en personas con diabetes tipo 2: un ensayo controlado aleatorio. *Eur J Nutr.* 2017 Jun;56(4):1535-1550. doi: 10.1007/s00394-016-1199-8. Epub 2016 Mar 17. PMID: 26988693.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26988693/>

14. Rittiphairoj T, Pongpirul K, Janchot K, Mueller NT, Li T. Probiotics Contribute to Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr.* 2021 Jun 1;12(3):722-734. doi: 10.1093/advances/nmaa133. PMID: 33126241; PMCID: PMC8166562.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33126241/>

15. Ruan Y, Sun J, He J, Chen F, Chen R, Chen H. Efecto de los probióticos en el control glucémico: una revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorios. *PloSOne* 2015; 10: e0132121. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132121> PMID: 26161741

16. Ardeshirlarijani E, Tabatabaei-Malazy O, Mohseni S, Qorbani M, Larijani B, Baradar Jalili R. Effect of probiotics supplementation on glucose and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *Daru.* 2019 Dec;27(2):827-837. doi: 10.1007/s40199-019-00302-2. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31691101; PMCID: PMC6895351.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31691101/>

17. Sabico S, Al-Mashharawi A, Al-Daghri NM, Wani K, Amer OE, Hussain DS, Ahmed Ansari MG, Masoud MS, Alokail MS, McTernan PG. Effects of a 6-

month multi-strain probiotics supplementation in endotoxemic, inflammatory and cardiometabolic status of T2DM patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Nutr. 2019 Aug;38(4):1561-1569. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.009. Epub 2018 Aug 17. PMID: 30170781.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30170781>

18. Khalili, L., Alipour, B., Asghari Jafarabadi, M. et al. Control de peso asistido por probióticos como factor principal para el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: un ensayo controlado aleatorio. Diabetol Metab Syndr 11, 5 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0400-7>
<https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13098-019-0400-7>
19. SudhaMR, Radkar N, Maurya A. Efecto de la suplementación de probióticos Bacillus coagulans Unique IS-2 (ATCC PAT-11748) en sujetos hipercolesterolémicos: un estudio clínico. Int J Probióticos y Prebióticos. 2011; 6: 89–93.
20. Kocsis, T., Molnár, B., Németh, D. et al. Los probióticos tienen efectos metabólicos beneficiosos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: un metanálisis de ensayos clínicos aleatorios. Sci Rep 10, 11787 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68440-1>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32678128/#:~:text=Our%20data%20clearly%20suggest%20that,in%20type%20%20diabetes%20mellitus.>
21. Mohamadshahi M, Veissi M, Haidari F, Javid AZ, Mohammadi F, Shirbeigi E. Efectos del consumo de yogur probiótico en el perfil lipídico en pacientes diabéticos tipo 2: un ensayo clínico controlado aleatorizado. J Res Med Sci. 2014; 19: 531–536. PMID:25197295
22. Mobini R, Tremaroli V, Stahlman M, Karlsson F, Levin M, LjungbergM, et al. Efectos metabólicos de Lactobacillus reuteri DSM 17938 en personas con

diabetes tipo 2: un ensayo controlado aleatorio. Diabetes Obes Metab.
2017;19: 579–589.<https://doi.org/10.1111/dom.12861> PMID: 28009106

ANEXOS

Se adjunta los formularios de la pregunta según el esquema PS y las listas de chequeo de cada uno de los artículos seleccionados. Dividir en dos grupos las evaluaciones según las tablas CASPE, por ejemplo dos tablas de evaluación en una hoja.