

**UNIVERSIDAD NORBERT WIENER**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE NUTRICIÓN HUMANA**



**Universidad  
Norbert Wiener**

**REVISIÓN CRÍTICA: EFECTOS DE LOS PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS Y/O  
SIMBIÓTICOS PARA MEJORAR LA MICROBIOTA INTESTINAL Y LOS  
NIVELES DE PRODUCTOS NITROGENADOS EN PACIENTES CON ERC**

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

**AUTOR**

**LIC. CYNTHIA LEONOR CHUMPITAZI ALCÁNTARA**

**ASESOR**

**MG. JENNIFER ESTEFANIA DAVILA CORDOVA**

**LIMA, 2022**

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo a toda mi familia por ser quienes me motivaron día a día para seguir adelante en mi formación académica y me brindaron la determinación para poder alcanzar mis metas. A mis profesores y asesora quienes impartieron sus conocimientos, su tiempo y su paciencia en nuestras enseñanzas.

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios, por darme salud, vida y sabiduría.

A la docente y asesora, por brindarme copiosos conocimientos.

A mis compañeros, por su apoyo e inspiración.

## ÍNDICE

	<b>Página</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	7
<b>CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO</b>	
1.1. Tipo de investigación	10
1.2. Metodología	10
1.3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Población-Situación Clínica)	12
1.4. Viabilidad y pertinencia de la pregunta	12
1.5. Metodología de búsqueda de información	13
1.6. Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas	16
<b>CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO</b>	
2.1. Artículo para revisión	19
2.2. Comentario crítico	21
2.3. Importancia de los resultados	26
2.4. Nivel de evidencia y grado de recomendación	27
2.5. Respuesta a la pregunta	27
<b>RECOMENDACIONES</b>	28
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	29
<b>ANEXOS</b>	33

## RESUMEN

La intervención nutricional en pacientes con ERC para disminuir la progresión de la enfermedad renal ha sido poco estudiada, sin embargo, hoy en día se realizan más estudios que permitan generar más opciones a favor del paciente. La presente investigación secundaria titulada como revisión crítica: Efectos de los prebióticos, probióticos y simbióticos para mejorar la microbiota intestinal y los niveles de productos nitrogenados en pacientes con ERC, tuvo como objetivo identificar los artículos que respondan a la pregunta clínica: ¿La intervención nutricional con prebióticos, probióticos y simbióticos mejorará la microbiota intestinal y los niveles de productos nitrogenados en adultos que padecen de ERC con o sin diálisis? Se utilizó la metodología Nutrición Basada en Evidencia (NuBE). La búsqueda de información se realizó en PUBMED, MEDLINE, SCIELO, por la herramienta para lectura crítica CASPE, seleccionándose finalmente el Ensayo Clínico Aleatorizado titulado como Simbióticos que alivian la insuficiencia renal mejorando la microbiología intestinal (SYNERGY): un ensayo aleatorizado, el cual posee un nivel de evidencia A2 y Grado de Recomendación Fuerte, de acuerdo a la expertise del investigador. El comentario crítico permitió concluir que la terapia simbiótica ayuda a disminuir una toxina urémica específica en pacientes con ERR y ayuda a regular la microbiota intestinal.

**Palabras clave:** Enfermedad renal crónica, prebióticos, probióticos, simbióticos, microbiota intestinal, productos nitrogenados, suplementación, efectividad.

## **ABSTRACT**

Nutritional intervention in patients with CKD to reduce the progression of kidney disease has been little studied, however, more studies are being carried out today that allow generating more options in favor of the patient. The present secondary research titled as a critical review: Effects of prebiotics, probiotics and symbiotic to improve the intestinal microbiota and the levels of nitrogenous products in patients with CKD, aimed to identify the articles that answer the clinical question: Does the nutritional intervention with prebiotics, probiotics and symbiotic will improve the intestinal microbiota and the levels of nitrogenous products in adults suffering from CKD with or without dialysis? The Evidence-Based Nutrition (NuBE) methodology was acquired. The information search was carried out in PUBMED, MEDLINE, SCIELO, by the CASPE critical reading tool, finally selecting the Randomized Clinical Trial entitled Symbiotic that relieve renal failure by improving intestinal microbiology (SYNERGY): a randomized trial, which has a level of evidence A2 and Grade of Strong Recommendation, according to the researcher's expertise. The critical commentary concluded that symbiotic therapy helps decrease a specific uremic toxin in patients with RRD and helps regulate the gut microbiota.

**Keywords:** Chronic kidney disease, prebiotics, probiotics, symbiotic, intestinal microbiota, nitrogenous products, supplementation, efficacy.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) persiste en ser un problema de salud mundial debido a que representa una de las más grandes complicaciones en enfermedades metabólicas tales como la diabetes tipo 2 y la obesidad.<sup>1</sup> La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha catalogado a la ERC como una enfermedad con gran impacto mundial a causa de la pérdida de la funcionalidad del riñón de manera constante y progresiva. Así mismo, según lo reportado por la OMS, la prevalencia de la ERC mundial es de 10 al 20% con una mortalidad del 70 a 80%.<sup>2</sup> A nivel de Perú, el Ministerio de Salud (MINSA), ha informado que por cada 1000 pacientes atendidos existe un aumento en la prevalencia de la ERC en nuestro país con una incidencia del 10% lo cual equivale a 3 millones de peruanos.<sup>3</sup>

La ERC está directamente relacionada con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, aumento de las toxinas urémicas y alteraciones en la microbiota intestinal. Esto último, desde hace bastante tiempo, se ha considerado un factor importante que se encuentra relacionado con la progresión de la enfermedad renal.<sup>4</sup> Por lo tanto, no es nuevo comentar que en la ERC existe una disbiosis intestinal, la cual está caracterizada por un aumento de la microflora patógena. La producción de fenoles, amonio, aminas, indoles y tioles; producidos por el colon debido a la fermentación de productos no digeridos, son acumulables en la ERC y han sido asociados al aumento de la mortalidad.<sup>5</sup>

En la ERC también podemos encontrar alteraciones en la barrera intestinal. La disminución de la permeabilidad se debe a una disminución en la expresión de las proteínas “tight junctions” los cuales se encuentran en el enterocito. El incremento de los niveles de urea y el recorrido de las bacterias llenas de ureasa provocan el aumento de la producción de amonio en la luz intestinal alterando el pH y a su vez la permeabilidad.<sup>5</sup>

Se han detectado múltiples tipos de toxinas urémicas derivadas de la microflora intestinal; sin embargo, entre las más estudiadas encontramos al p-cresol o p-cresil sulfato (PS) y al indoxil sulfato (IS). El primero, un fenol derivado del metabolismo de la fenilalanina y el segundo, un indole derivado del metabolismo del triptófano. Otra toxina urémica relevante es la trimetilamina N-óxido más conocida como TMAO proveniente de aminos cuaternarias que están presente en las carnes. Aunque esta última, ha sido altamente relacionada con el aumento de enfermedades cardiovasculares, es de fácil eliminación por la diálisis al tener una tendencia baja a la unión de proteínas.<sup>6</sup>

Por el contrario, el PS y el IS son pobremente expulsados a través de la diálisis, lo que probablemente los convierte en las toxinas urémicas más dañinas. Lin & col., demostraron en un estudio realizado en el año 2015 que ambos solutos urémicos mencionados disminuyen la proliferación de las células endoteliales e inhiben la reparación de heridas in vitro, por lo cual, la exposición crónica de estas sustancias a las células endoteliales puede tener efectos mucho más deletéreos, tales como consecuencias cardiovasculares.<sup>7</sup> Liu & col. (2018), también estudiaron el efecto de las toxinas urémicas en pacientes con ERC, encontrando que estos pueden inducir a reacciones inflamatorias y al estrés oxidativo causando esclerosis en el glomérulo y fibrosis intersticial, por lo cual las toxinas urémicas representan una causa importante de la disfunción renal progresiva y la mortalidad cardiovascular.<sup>8</sup>

Estudios recientes han observado que el uso de prebióticos y probióticos durante el desarrollo de la ERC, podría ayudar a ralentizar la progresión de la enfermedad. El consumo de las mismas puede incrementar la producción de bacterias necesarias para el buen funcionamiento intestinal tales como bifidobacterias y lactobacillus; y a su vez, reducir la producción de las toxinas urémicas y sus niveles de concentración en sangre mediante la mejora de la permeabilidad intestinal. También se han encontrado beneficios en la disminución de los biomarcadores de inflamación tales como la IL-6.<sup>9</sup>

Según lo planteado por Hernández & col. (2019), los efectos de los probióticos han sido estudiados, por lo general, sobre las siguientes toxinas urémicas: PS, IS y dimetilamina. Por ejemplo, en un estudio *in vitro* después de obtener una combinación de dos cepas *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus acidophilus* en una combinación de 10:1, se pudo disminuir el PS en un 14% en concentraciones intestinales altas de manera artificial.<sup>10</sup> Otro estudio en paciente con ERC en hemodiálisis demostró una disminución de la toxina urémica IS después del uso de probióticos con contenido de Bifidobacteria longum con una dosis de  $3 \times 10^9$  UFC.<sup>11</sup> En otro estudio, se afirma que el uso combinado de probióticos, prebióticos y simbióticos, podría favorecer la disminución de urea sérica en pacientes con ERC en diálisis.<sup>12</sup>

Son pocos los estudios que se han realizado para poder probar la eficacia de los probióticos, prebióticos y simbióticos sobre la mejoría en el estado de salud de un paciente con ERC, es por ello, que en esta revisión crítica se revisará la evidencia actual sobre este tema, de tal manera que permita conocer los correctos abordajes nutricionales para mejoría sobre la microbiota intestinal, disminución de las toxinas urémicas, mejora de la inflamación y ralentización en el progreso de la enfermedad renal. Así mismo, se buscará conocer los tipos de suplementación de cepas, las dosis y los tiempos de suplementación con la finalidad que sea beneficioso para el paciente y de fácil aplicación para el profesional de la salud.

## CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO

### 1.1 Tipo de investigación

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

### 1.2 Metodología

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

- a) **Formular la pregunta clínica y búsqueda sistemática:** se procedió a estructurar y concretar la pregunta clínica que se relaciona con la estrategia PS, donde (S) es la situación clínica con los factores y consecuencias relacionados, de un tipo de paciente (P) con una enfermedad establecida. Asimismo, se desarrolló una búsqueda sistemática de la literatura científica vinculada con palabras clave que derivan de la pregunta clínica.

Con la finalidad de realizar la búsqueda bibliográfica se utilizaron como motores de búsqueda bibliográfica a Google Académico y Dimensions.

Luego se procedió a realizar la búsqueda sistemática utilizando como bases de datos a Pubmed, Scielo, Cochrane, Lilacs y Scopus.

- 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 (Critical Appraisal Skills

Programme Español) se valoró cada uno de los artículos científicos seleccionados anteriormente, según el tipo de estudio publicado.

- d) **Pasar de las pruebas (evidencias) a las recomendaciones:** los artículos científicos 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	Categoría	Preguntas que debe contener obligatoriamente
<b>A1</b>	Ensayo clínico aleatorio	1-3, 4-6, 7-8, 9-11
<b>A2</b>	Ensayo clínico aleatorio	1-3, 4, 7-8, 11
<b>A3</b>	Ensayo clínico aleatorio	1-3, 4
<b>B1</b>	Revisión sistemática y metaanálisis	1-2, 3-5, 6-7, 8-10
<b>B2</b>	Revisión sistemática y metaanálisis	1-2, 6-7, 8-10
<b>B3</b>	Revisión sistemática y metaanálisis	1-2, 9, 10
<b>C1</b>	Estudio de casos y controles	1-2, 3-6, 7-9, 10,11
<b>C2</b>	Estudio de casos y controles	1-2, 7-9, 10,11
<b>C3</b>	Estudio de casos y controles	1-2, 7

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

Grado de Recomendación	Estudios evaluados
<b>FUERTE</b>	Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas 4, 6, 7, 8 y 10. Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente las preguntas 3, 4, 6, 7 y 9. Estudios de casos y controles que responda consistentemente las preguntas 3, 4, 5, 7, 8 y 11
<b>DEBIL</b>	Ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados que respondan consistentemente la pregunta 7 y 8. Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente la pregunta 6 y 7. Estudios de casos y controles que responda consistentemente las preguntas 7 y 8.

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

### 1.3 Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Paciente-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**

<b>PACIENTE</b>	Adultos con enfermedad renal crónica con o sin diálisis
<b>SITUACIÓN CLÍNICA</b>	Intervención nutricional con prebióticos, probióticos y simbióticos para mejorar la microbiota intestinal y controlar los niveles de productos nitrogenados en pacientes con ERC.
<p>La pregunta clínica es:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ¿La intervención nutricional con prebióticos, probióticos y simbióticos mejorará la microbiota intestinal y los niveles de productos nitrogenados en adultos que padecen de ERC con o sin diálisis?</li> </ul>	

### 1.4 Viabilidad y pertinencia de la pregunta

La pregunta planteada se considera viable, dado que, actualmente la ERC es una enfermedad definida como una de las causas más frecuentes de mortalidad en el Perú. El número de casos ha aumentado progresivamente entre los años 2003 al 2015 y estudios sugieren diversas medidas para detener su incremento.

Así mismo, la pregunta también es pertinente porque encontramos conocimientos disponibles y adecuadamente fundamentados lo cual nos brinda una base bibliográfica completa y sólida.

## 1.5 Metodología para la 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 bibliográfica 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 y Scielo

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

<b>PALABRAS CLAVE</b>	<b>INGLÉS</b>	<b>PORTUGUÉS</b>	<b>SIMILARES</b>
Enfermedad Renal Crónica	Chronic Kidney disease	doença renal crônica	ERC
Prebioticos	Prebiotics	Prebióticos	-
Probióticos	Probiotics	Probioticos	-
Simbióticos	Synbiotics	Simbiótico	-
Microbiota intestinal	Gut microbiota	Microbiota intestinal	Microbiota
Productos nitrogenados	Nitrogen products	Productos nitrogenados	Productos de desecho
Suplementación	Supplementation	Suplementação	-
Efectividad	Effectiveness	Eficacia	-

**Tabla 5. Estrategias de búsqueda en las bases de datos**

Base de datos consultada	Fecha de la búsqueda	Estrategia para la búsqueda	N° artículos encontrados	N° artículos seleccionados
Pubmed	20/01/2022	Búsqueda bases de datos virtuales, Internet	20	8
Cochrane	24/01/2022		12	0
Scielo	31/01/2022		5	1
<b>TOTAL</b>			37	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**

N°	Autor (es)	Título del artículo en idioma original	Revista (año, volumen, número)	Link del artículo
1	Jia L, et al	Efficacy of Probiotics Supplementation On Chronic Kidney Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis	Kidney Blood Pressure Research, 2018;43(5):1623-1635 [Pubmed]	<a href="https://doi.org/10.1159/000494677">10.1159/000494677</a>
2	McFarlane C, et al	Prebiotic, Probiotic, and Synbiotic Supplementation in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis.	Journal Renal Nutr. 2019 May;29(3):209-220.	<a href="https://doi.org/10.1053/j.jrn.2018.08.008">10.1053/j.jrn.2018.08.008</a>

3	Miranda P, et al	Effect of probiotics on human blood urea levels in patients with chronic renal failure.	Nutrición Hospitalaria, 2014; 29(3). [Scielo]	<a href="https://dx.doi.org/10.3305/NH.2014.29.3.7179">https://dx.doi.org/10.3305/NH.2014.29.3.7179</a>
4	Guida B, et al	Effect of short-term symbiotic treatment on plasma p-cresol levels in patients with chronic renal failure: a randomized clinical trial	Nutritional Metabolism Cardiovascular Disease, 2014;24(9):1043-9.	<a href="https://doi.org/10.1016/j.numecd.2014.04.007">10.1016/j.numecd.2014.04.007</a>
5	Natarajan R, et al	Randomized Controlled Trial of Strain-Specific Probiotic Formulation (Renadyl) in Dialysis Patients	BioMed Research International, 2014; 2014: 568571. [Pubmed]	<a href="https://doi.org/10.1155/2014/568571">10.1155/2014/568571</a>
6	Rossi M, et al	Symbiotics Easing Renal Failure by Improving Gut Microbiology (SYNERGY): A Randomized Trial	Clinical Journal of American Society Nephrology, 2016 Feb 5; 11(2): 223–231.	<a href="https://doi.org/10.2215/CJN.05240515">10.2215/CJN.05240515</a>
7	Borges N, et al	Probiotic Supplementation in Chronic Kidney Disease: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial	Journal of Renal Nutrition, 2017; 28(1):28-36.	<a href="https://doi.org/10.1053/j.jrn.2017.06.010">10.1053/j.jrn.2017.06.010</a>
8	Poesen R, et al	The Influence of Prebiotic Arabinoxylan Oligosaccharides on Microbiota Derived Uremic Retention Solutes in Patients	Plos One Journal, 2016;11(4).	<a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153893">10.1371/journal.pone.0153893</a>

		with Chronic Kidney Disease: A Randomized Controlled Trial		
9	Pavan M, et al	Influence of prebiotic and probiotic supplementation on the progression of chronic kidney disease	Minerva Urológica y Nefrológica 2016; 68(2):222-6. [Pubmed]	<a href="https://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-urology-nephrology/article.php?cod=R19Y2016N02A0222">https://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-urology-nephrology/article.php?cod=R19Y2016N02A0222</a>

### 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 Español” (CASPe) (tabla 7).

**Tabla 7. Análisis de los artículos mediante la lista de chequeo CASPe**

Nº	Título del artículo de la tabla 6	Tipo de investigación metodológica	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
1	Efficacy of Probiotics Supplementation On Chronic Kidney Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis	Revisión sistemática y meta-análisis	B2	DÉBIL

<b>2</b>	Prebiotic, Probiotic, and Synbiotic Supplementation in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis.	Revisión sistemática y meta-análisis	B3	DÉBIL
<b>3</b>	Effect of probiotics on human blood urea levels in patients with chronic renal failure.	Ensayo clínico aleatorio	ARTÍCULO DESCARTADO	-
<b>4</b>	Effect of short-term synbiotic treatment on plasma p-cresol levels in patients with chronic renal failure: a randomized clinical trial	Ensayo clínico aleatorio, doble ciego	A2	FUERTE
<b>5</b>	Randomized Controlled Trial of Strain-Specific Probiotic Formulation (Renadyl) in Dialysis Patients	Ensayo aleatorio, doble ciego, controlado	A3	DÉBIL
<b>6</b>	Synbiotics Easing Renal Failure by Improving Gut Microbiology (SYNERGY): A Randomized Trial	Ensayo aleatorio, doble ciego, controlado	A2	FUERTE
<b>7</b>	Probiotic Supplementation in Chronic Kidney Disease: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial	Ensayo aleatorio, doble ciego, controlado	A3	DÉBIL

8	The Influence of Prebiotic Arabinoxylan Oligosaccharides on Microbiota Derived Uremic Retention Solutes in Patients with Chronic Kidney Disease: A Randomized Controlled Trial	Ensayo aleatorio, doble ciego, controlado	A3	DÉBIL
9	Influence of prebiotic and probiotic supplementation on the progression of chronic kidney disease	Observacional prospectivo, aleatorio	C3	DÉBIL

## CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO

### 2.1 Artículo para revisión

- a) **Título:** Symbiotics Easing Renal Failure by Improving Gut Microbiology (SYNERGY): A Randomized Trial
- b) **Revisor:** Cynthia Leonor Chumpitazi Alcántara
- c) **Institución:** Universidad Norbert Wiener, provincia y departamento de Lima-Perú
- d) **Dirección para correspondencia:** [cynthia.chumpitazi831@gmail.com](mailto:cynthia.chumpitazi831@gmail.com)
- e) **Referencia completa del artículo seleccionado para revisión:**

Rossi M, Johnson DW, Morrison M, et al. Symbiotics Easing Renal Failure by Improving Gut Microbiology (SYNERGY): A Randomized Trial. Clinical Journal of American Society of Nephrology. 2016 Feb 5;11(2):223-31.

- f) **Resumen del artículo original:**

**Antecedentes y objetivos:** La generación de toxinas nefrovasculares urémicas clave, indoxil sulfato (IS) y p-cresil sulfato (PCS), se atribuye a la microbiota intestinal disbiótica en la ERC. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar si la terapia simbiótica (pre y probiótica) altera la microbiota intestinal y reduce las concentraciones séricas de toxinas urémicas generadas por microbioma, IS y PCS, en pacientes con ERC.

**Diseño, escenario, participantes y medidas:** Participantes adultos antes de la diálisis con ERC (TFGe = 10-30 ml / min por 1,73 m<sup>2</sup>) fueron reclutados entre el 5 de enero de 2013 y el 12 de noviembre de 2013 para un ensayo cruzado, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de terapia simbiótica durante 6 semanas (lavado de 4 semanas).

El resultado primario fue IS sérico. Los resultados secundarios incluyeron PCS sérico, perfil de microbiota fecal, TFG<sub>e</sub>, proteinuria-albuminuria, molécula 1 de lesión renal urinaria, biomarcadores inflamatorios séricos (IL-1B, IL-6, IL-10 y TNF- $\infty$ ), biomarcadores séricos de estrés oxidativo (F<sub>2</sub> isoprostanos y glutatión peroxidasa), LPS sérico, estado de salud informado por el paciente, puntuación de síntomas gastrointestinales e ingesta dietética. Un análisis de subgrupos preespecificado exploró el efecto del uso de antibióticos sobre el efecto del tratamiento.

**Resultados:** De 37 individuos aleatorizados (edad = 69 $\pm$ 10 años; 57% hombres; eGFR = 24 $\pm$ 8 ml / min por 1,73 m<sup>2</sup>), 31 completaron el estudio. La terapia simbiótica no redujo significativamente el IS sérico (-2 $\mu$ mol/L; Intervalo de confianza del 95% [IC del 95%], -5 a 1  $\mu$ mol/L) pero redujo significativamente el PS sérico (-14 $\mu$ mol/L; IC del 95%, -27 a -2  $\mu$ mol/L).

Las disminuciones en las concentraciones de PCS e IS fueron más pronunciadas en los pacientes que no recibieron antibióticos durante el estudio (n =21; suero PS, -25  $\mu$ mol/L; IC del 95%, -38 a -12  $\mu$ mol/L; suero IS, -5  $\mu$ mol/L; IC del 95%, -8 a -1  $\mu$ mol/L). Los simbióticos también alteraron el microbioma de las heces, particularmente con el enriquecimiento de Bifidobacteria y el agotamiento de Ruminococcaceae. Excepto por un aumento de la albuminuria de 38 mg / 24 h (P =0,03) en el grupo simbiótico, no se observaron cambios en los otros resultados secundarios.

**Conclusión:** En pacientes con ERC, los simbióticos no redujeron significativamente el IS sérico, pero disminuyeron el PS sérico y modificaron favorablemente el microbioma de las heces. Los ensayos clínicos a gran escala están justificados.

## 2.2 Comentario Crítico

El artículo seleccionado presenta como título: Simbióticos que alivian la insuficiencia renal mejorando la microbiología intestinal (SYNERGY): un ensayo aleatorizado, en donde se explica la relevancia que puede tener un tratamiento con simbióticos en pacientes con ERC no dializados.

Este tema se argumenta como importante por el hecho que durante el pasar de los años han existido muchos enfoques terapéuticos orientados a la reducción de las toxinas urémicas; sin embargo, ninguna ha tenido un resultado clínico comprobado.

Este artículo se trata de un *ensayo clínico cruzado aleatorizado, controlado con placebo de un solo centro y doble ciego* que propone como objetivo estudiar la efectividad del uso de simbióticos en la disminución de las toxinas urémicas, así como la alteración del microbioma intestinal en las heces. Además de ello, el estudio también propone estudiar biomarcadores inflamatorios, los biomarcadores de estrés oxidativo y el LPS sérico, lo cual le brinda una novedosa perspectiva.

El enfoque de este estudio recae principalmente en 2 toxinas urémicas provenientes del intestino grueso: indoxil sulfato (IS) y el P-cresol (PS), las cuales tienen una relación directa con el riesgo de enfermedad cardiovascular, poniendo como adecuada opción la terapia con prebióticos y probióticos. A partir de ello, los autores respaldan con diferentes hallazgos los beneficios de la suplementación con formulaciones probióticas y prebióticas.

En cuanto a los aspectos teóricos y antecedentes expresados, al comienzo del artículo, los autores identifican un problema importante: La calidad limitada en cuanto a metodología que se encuentran dentro de los

estudios clínicos de base. Sin embargo, cabe resaltar también que este criterio es respaldado por el mismo autor con sus propios estudios: el primero, una revisión sistemática con metaanálisis realizada en el año 2012 y el segundo, se trata del protocolo de control del estudio SYNERGY realizado en el año 2014.

Respecto a la metodología, el artículo plantea claramente la intervención nutricional en donde el componente prebiótico se trata de un combinado de inulina, fructooligosacáridos, galactooligosacáridos (GOS); y el componente probiótico abarca 9 cepas distintas de lactobacillus, bifidobacterias y estreptococos géneros. También se menciona la dosis administrada (15 g de polvo prebióticos + 2 cápsulas de probióticos), lo cual es importante que el nutricionista tenga en consideración para buscar la mejor opción en nuestro medio y aplicarla en la atención hospitalaria o ambulatoria.

Las mediciones de los resultados han sido detalladas en un material complementario al final del estudio lo cual brinda mayor confiabilidad. Tanto los resultados primarios como los secundarios han sido especificados en la metodología.

Algo importante que mencionar sobre la parte metodológica es que hubo bastante énfasis en el seguimiento y cumplimiento de la dieta establecida. Se menciona las especificaciones en la alimentación, en donde debía haber una estabilización de proteínas y fibra. También existen especificaciones sobre la cena de los pacientes en el estudio, la cual era muy importante antes del ayuno nocturno y posterior extracción de sangre dado que, a través de esto, se buscaba minimizar el predominio de las comidas en los niveles de IS y PS en sangre. Se utilizó un software especial para el análisis de los datos dietéticos.

Se determinó que era muy probable que hubiera variaciones en el estudio debido a la terapia con antibióticos, es por ello que, se realizó un análisis de sensibilidad para determinar una posible interacción significativa entre antibióticos y el tratamiento con simbióticos. Adicionalmente, se hicieron análisis de sensibilidad extras en las concentraciones basales de toxinas para evaluar efectos de arrastre tal como se describe en una de sus revisiones bibliográficas (Jones, B. et al. 2003).

Se han detallado el flujo de pacientes en el estudio, en el cual iniciaron con una elección de 407 participantes, se excluyeron 236 debido a los criterios de exclusión y 134 claudicaron de continuar; es decir, que el total de pacientes reclutados fueron de 37 personas; sin embargo, solo 31 culminaron el estudio. Dentro del artículo se ha evaluado la muestra final y el nivel de error, reconociendo que el estudio podría permitirse una deserción del 20% y un nivel de error de 0.05 para detectar la reducción de IS si 24 pacientes terminaban el estudio.

El período de realización del estudio fue de 16 semanas divididas en 2 periodos de intervención cada uno de 6 semanas incluyendo un periodo de “washout” de 4 semanas a la mitad del estudio. Tanto el tamaño de la muestra como el periodo de intervención se han considerado como limitaciones debido a que el pequeño tamaño de la muestra y la duración limitan la detección de cambios en los resultados.

Se logró el resultado secundario del estudio que consistía en la reducción sérica de la toxina urémica PS, mas no se disminuyeron las concentraciones séricas de IS, la cual era la variable primaria del estudio.

En este apartado, se menciona un dato curioso sobre que al excluir a los pacientes que llevaban terapia con antibióticos, las concentraciones séricas totales redujeron en un margen de 22 al 28% de ambas toxinas; no obstante, al evaluar la progresión durante el tiempo, nuevamente la única toxina que se mantuvo en descenso fue el PS. Los efectos de la terapia simbiótica no se mantuvieron al pasar del tiempo en ninguna de las toxinas.

En cuanto a otros resultados clínicos, no se observaron cambios significativos en la TFG, en la molécula 1 de lesión renal, biomarcadores inflamatorios (IL-1, IL-6, IL-10 y TNF- $\infty$ ), biomarcadores de estrés oxidativo (isoprostanos y glutatión peroxidasa), endotoxina sérica (LPS), informe abreviado de salud detallado por el paciente, síntomas gastrointestinales, ingesta dietética de energía, proteínas y fibra.

Otro resultado significativo del estudio fue el incremento acentuado de *Bifidobacterium* spp. en las heces de las personas con terapia simbiótica (5 veces más que las personas con placebo). Así mismo, se halló una relación inversa entre las concentraciones de toxinas urémicas y la abundancia de la *Bifidobacterium* spp, lo cual indicaría que las bifidobacterias regulan el aumento de las concentraciones de toxinas urémicas IS y PS. Cabe mencionar que, al retirar la terapia simbiótica también cesó la abundancia de *Bifidobacterium* spp.

Entre otras bacterias encontradas en la microbiota de las heces, también se identificó un aumento de la abundancia del *Lactobacillus* spp, sin embargo, este no fue significativo. La *Lachnospiraceae* también mostró un aumento, pero solamente en pacientes que no llevaban una terapia con antibióticos. Los antibióticos detienen el crecimiento de bacterias perjudiciales, pero al mismo tiempo destruyen los componentes de la

microbiota intestinal. Por otro lado, entre las bacterias que disminuyeron se encontraron los Clostridiales y los Ruminococcaceae.

En la discusión de los resultados, se plantean los hallazgos principales de manera específica los cuales son respaldados por estudios recientes. Se expone un metanálisis, 1 estudio controlado en pacientes en predialisis y 1 estudio no controlado en pacientes con hemodiálisis en donde la medición de las variables era similar al estudio SYNERGY. Aunque los estudios recabados han concordado con la temática planteada, los autores exponen que han existido limitaciones en ellos, tales como: calidad subóptima, falta de ensayos clínicos aleatorios, heterogeneidad de los estudios, información confiable sobre el uso de antibióticos y muestras con baja representatividad.

Otro punto discutido fue sobre la relevancia que presentan las toxinas urémicas sobre el riesgo cardiovascular. Se presentan estudios de los últimos 8 años en donde se verifica que el aumento de ambas toxinas se encuentra relacionado con mayor riesgo cardiovascular y por el otro lado, su disminución se relaciona directamente con la reducción en los marcadores cardiovasculares y en la disminución de la progresión de la enfermedad renal.

Es validada la hipótesis sobre la relación de la *Bifidobacterium* spp. y la regulación del crecimiento de especies bacterianas que llegan a producir IS y PS tales como las Clostridiales y Ruminococcaceae; dado que, ambos, disminuyeron después de la terapia simbiótica. Esto también ha sido valorado con estudios en donde aplicaron la terapia simbiótica con Bifidobacterias y *Lactobacillus* + GOS (Guida et. al. 2014) y otro en donde se usaron Bifidobacterias + inulina, presentándose en ambos casos la disminución de la concentración de PS (Nakabayashi et.al. 2011)

Ha existido una descripción completa de las discusiones. Así mismo, la comparativa entre los resultados obtenidos con los hallazgos bibliográficos ha sido ordenada y se ha generado un buen análisis de los datos lo cual ha permitido tener conclusiones claras y precisas que pueden ser de gran utilidad y aplicabilidad para los profesionales de nutrición. Tal vez una tarea pendiente se trate de abordar las limitaciones de este estudio en futuras investigaciones.

El autor concluye que la intervención nutricional con simbióticos en pacientes con ERC no dializados es efectiva para reducir los niveles séricos de la toxina urémica PS y en menor medida de la toxina IS sobre todo si no existe una prescripción farmacológica con antibióticos; así mismo, la terapia con simbióticos mejora la microbiota de las heces, lo cual es justificado con ensayos clínicos dentro del estudio.

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

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

- *Disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular* gracias a la disminución de la concentración de la toxina urémica PS.
- *Cambio apreciable en el microbioma de las heces* con el aumento de la abundancia de la *Bifidobacterium spp.* y el consecuente agotamiento de la *Ruminococcaceae* y *Clostridiales*.

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

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

El artículo seleccionado para el comentario crítico resultó con un nivel de evidencia alto como A2 y un grado de recomendación Fuerte, compitiendo con el artículo N°6 que tuvo la misma categorización. Sin embargo, la elección del artículo elegido se determinó a través de la comparación del número de muestra tomada, así como el tiempo de ejecución de ambos estudios, teniendo como resultado la elección del artículo N°8 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 intervención nutricional con prebióticos, probióticos y simbióticos mejorará la microbiota intestinal y los niveles de productos nitrogenados en adultos que padecen de ERC con o sin diálisis?

El artículo seleccionado presenta pruebas suficientes para dar respuesta a la pregunta, aunque se debe reconocer que aún se necesitan más ensayos clínicos aleatorios con un mayor tamaño de muestra y mayor tiempo de duración para verificar el efecto simbiótico en otras toxinas urémicas.

Así mismo, existe un artículo de la misma categoría A2 con grado de recomendación fuerte que apoya los resultados del artículo discutido.

## RECOMENDACIONES

Se recomienda:

1. La difusión de los resultados de la presente investigación en revistas médicas y nutricionales certificadas; así como a los centros de salud renales existentes.
2. La implementación de la intervención nutricional con simbióticos en pacientes con ERC no dializados.
3. Toma de muestras periódicas de las toxinas urémicas IS y PS en pacientes con ERC para realizar un control de las concentraciones de estas durante la terapia simbiótica.
4. El desarrollo de investigaciones clínicas mucho más grandes sobre la temática abordada para confirmar los estudios pequeños previamente realizados.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Herrera P, Atamari N, Flores V. Número de nefrólogos, servicios de hemodiálisis y tendencia de la prevalencia de la enfermedad renal crónica en el Ministerio de Salud del Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*. 2019; 36 (1): 62-67. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342019000100009&lng=en](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342019000100009&lng=en).
2. Organización Mundial de la Salud. La enfermedad renal crónica (ERC) una epidemia de gran impacto en el mundo. Ginebra: OMS; 2018. Disponible en: <https://www.who.int/es>
3. Ministerio de Salud del Perú. Prevalencia y tasa de mortalidad de la enfermedad renal crónica (ERC) en el Perú. Lima: MINSA; 2018. Disponible en: <https://www.minsa.gob.pe/>
4. Plata C, Cruz C, Cervantes LG, Ramírez V. The gut microbiota and its relationship with chronic kidney disease. *International Urology and Nephrology*. 2019;51(12):2209-2226. Disponible en: [10.1007/s11255-019-02291-2](https://doi.org/10.1007/s11255-019-02291-2)
5. Cigarran S, González E, Casos A. Microbiota intestinal en la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2017; 37 (1): 9-19. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0211-69952017000100009&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952017000100009&lng=es).
6. Osuna IA, Leal G. Alteraciones del eje intestino-riñón durante la enfermedad renal crónica: causas, consecuencias y propuestas de tratamiento. *Revista Española de Nutrición Humana y Dietética*. 2017; 21 (2): 174-183. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.14306/renhyd.21.2.244>.
7. Lin CJ, Wu V, Wu PC, Wu CJ. Meta-Analysis of the Associations of p-cresyl Sulfate (PCS) and Indoxyl Sulfate (IS) with Cardiovascular Events and All-

- Cause Mortality in Patients with Chronic Renal Failure. PLoS One. 2015;10(7). Disponible en: [10.1371/journal.pone.0132589](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132589).
8. Liu WC, Tomino Y, Lu KC. Impacts of Indoxyl Sulfate and p-Cresol Sulfate on Chronic Kidney Disease and Mitigating Effects of AST-120. *Toxins (Basel)*. 2018;10(9):367. Disponible en: [10.3390/toxins10090367](https://doi.org/10.3390/toxins10090367).
  9. Cavalcanti Neto MP, et al. Gut microbiota and probiotics intervention: A potential therapeutic target for management of cardiometabolic disorders and chronic kidney disease? *Pharmacological Research*. 2018;130:152-163. Disponible en: [10.1016/j.phrs.2018.01.020](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.01.020).
  10. Hernández J, et al. Evaluación in vitro del potencial probiótico de *Lactobacillus acidophilus* SS80 y *Streptococcus thermophilus* SS77. *Revista de Salud Animal*. 2019; 41(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0253570X201900010001&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0253570X201900010001&lng=es).
  11. Iwashita Y, et al. Dietary Changes Involving *Bifidobacterium longum* and Other Nutrients Delays Chronic Kidney Disease Progression. *American Journal of Nephrology*. 2018; 47:325-332. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000488947>
  12. Lopes R, et al. Modulation of intestinal microbiota, control of nitrogen products and inflammation by pre/probiotics in chronic kidney disease: a systematic review. *Nutrición Hospitalaria*. 2018;35(3):722-730. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112018000300722&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112018000300722&lng=es).
  13. Jia L, Jia Q, Yang J, Jia R, Zhang H. Efficacy of Probiotics Supplementation On Chronic Kidney Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney & Blood Pressure Research*. 2018;43(5):1623-1635. Disponible en: [10.1159/000494677](https://doi.org/10.1159/000494677)

14. McFarlane C, Ramos CI, Johnson DW, Campbell KL. Prebiotic, Probiotic, and Synbiotic Supplementation in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal Renal Nutrition*. 2019;29(3):209-220. Disponible en: [10.1053/j.jrn.2018.08.008](https://doi.org/10.1053/j.jrn.2018.08.008)
15. Miranda PV, Urbina R, Gómez OC, Espinosa MA. Effect of probiotics on human blood urea levels in patients with chronic renal failure. *Nutr. Hosp*. 2014 Mar; 29 (3): 582-590. Disponible en: [10.3305/NH.2014.29.3.7179](https://doi.org/10.3305/NH.2014.29.3.7179)
16. Guida B, Germanò R, Trio R, Russo D, Memoli B, Grumetto L, Barbato F, Cataldi M. Effect of short-term symbiotic treatment on plasma p-cresol levels in patients with chronic renal failure: a randomized clinical trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014 Sep;24(9):1043-9. Disponible en: [10.1016/j.numecd.2014.04.007](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2014.04.007)
17. Natarajan R, Pechenyak B, Vyas U, Ranganathan P, Weinberg A, Liang P, Mallappallil MC, Norin AJ, Friedman EA, Saggi SJ. Randomized controlled trial of strain-specific probiotic formulation (Renadyl) in dialysis patients. *Biomed Res Int*. 2014;2014:568571. Disponible en: [10.1155/2014/568571](https://doi.org/10.1155/2014/568571)
18. Rossi M, Johnson DW, Morrison M, Pascoe EM, Coombes JS, Forbes JM, Szeto CC, McWhinney BC, Ungerer JP, Campbell KL. Synbiotics Easing Renal Failure by Improving Gut Microbiology (SYNERGY): A Randomized Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Feb 5;11(2):223-31. Disponible en: [10.2215/CJN.05240515](https://doi.org/10.2215/CJN.05240515)
19. Borges NA, Carmo FL, Stockler-Pinto MB, de Brito JS, Dolenga CJ, Ferreira DC, Nakao LS, Rosado A, Fouque D, Mafra D. Probiotic Supplementation in Chronic Kidney Disease: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial. *J Ren Nutr*. 2018 Jan;28(1):28-36. Disponible en: [10.1053/j.jrn.2017.06.010](https://doi.org/10.1053/j.jrn.2017.06.010)
20. Poesen R, Evenepoel P, de Loor H, Delcour JA, Courtin CM, Kuypers D, Augustijns P, Verbeke K, Meijers B. The Influence of Prebiotic Arabinoxylan

Oligosaccharides on Microbiota Derived Uremic Retention Solutes in Patients with Chronic Kidney Disease: A Randomized Controlled Trial. Plos One Journal. 2016 Apr 21;11(4):e0153893. Disponible en: [10.1371/journal.pone.0153893](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153893)

21. Pavan M. Influence of prebiotic and probiotic supplementation on the progression of chronic kidney disease. Minerva Urol Nefrol. 2016 Apr;68(2):222-6. Disponible en: <https://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-urology-nephrology/article.php?cod=R19Y2016N02A0222>

## ANEXOS

ARTÍCULO	TIPO	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	TOTAL	NIVEL DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
Efficacy of Probiotics Supplementation On Chronic Kidney Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis	Revisión sistemática y meta-análisis	2	2	1	2	2	2	2	8	2	2	-	19	B2	DÉBIL
Prebiotic, Probiotic, and Synbiotic Supplementation in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis.	Revisión sistemática y meta-análisis	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	-	19	B3	DÉBIL
Effect of probiotics on human blood urea levels in patients with chronic renal failure.	Ensayo clínico aleatorio	2	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	ARTÍCULO DESCARTADO	-
Effect of short-term synbiotic treatment on plasma p-cresol levels in patients with chronic renal failure: a randomized clinical trial	Ensayo clínico aleatorio, doble ciego	2	2	2	2	0	2	2	2	2	2	2	20	A2	FUERTE
Randomized Controlled Trial of Strain-Specific Probiotic Formulation (Renadyl) in Dialysis Patients	Ensayo aleatorio, doble ciego, controlado	2	2	1	2	1	1	0	0	0	2	0	11	A3	DÉBIL

Synbiotics Easing Renal Failure by Improving Gut Microbiology (SYNERGY): A Randomized Trial	Ensayo aleatorio, doble ciego, controlado	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	21	A2	FUERTE
Probiotic Supplementation in Chronic Kidney Disease: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial	Ensayo aleatorio, doble ciego, controlado	2	2	2	2	1	2	0	2	2	2	2	0	17	A3	DÉBIL
The Influence of Prebiotic Arabinosyloligosaccharides on Microbiota Derived Uremic Retention Solutes in Patients with Chronic Kidney Disease: A Randomized Controlled Trial	Ensayo aleatorio, doble ciego, controlado	2	2	2	2	2	2	0	2	2	2	2	0	18	A3	DÉBIL
Influence of prebiotic and probiotic supplementation on the progression of chronic kidney disease	Observacional prospectivo, aleatorio	2	2	1	2	1	0	1	2	0	2	2	2	15	C3	DÉBIL