



**Universidad  
Norbert Wiener**

Powered by **Arizona State University**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE NUTRICIÓN HUMANA**

**Trabajo académico**

“Revisión crítica: Efecto de la suplementación con probióticos, prebióticos y/o simbióticos en la inflamación en adultos con enfermedad renal crónica”

**Para optar el título de**

Especialista en Nutrición Clínica con mención en Nutrición Renal

**Autora:** Lic. Pariona Ortega, Delcy Alcira

**Código ORCID:** 0009-0006-3463-9162

**Asesora:** Dra. Bohórquez Medina, Andrea Lisbet

**Código ORCID:** 0000-0001-8764-8587

**LIMA – Perú**

**2023**

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

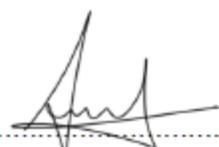
Yo, **Delcy Alcira Pariona Ortega** egresado de la Facultad de Ciencias de la Salud y Escuela Académica Profesional de Nutrición Humana de la Universidad Privada Norbert Wiener declaro que el trabajo académico **“REVISIÓN CRÍTICA: EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS Y/O SIMBIÓTICOS EN LA INFLAMACIÓN EN ADULTOS CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA”** Asesorado por el docente: **Dra. Andrea Lisbet Bohórquez Medina DNI 45601279 ORCID 0000-0001-8764-8587** tiene un índice de similitud de 9 (nueve) % con código oid:14912:282945484 verificable en el reporte de originalidad del software Turnitin.

Así mismo:

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



.....  
 Delcy Alcira Pariona Ortega  
 DNI: 47767224.



.....  
 Dra. Andrea Lisbet Bohórquez Medina  
 DNI: 45601279

Lima, 13 de noviembre del 2023



## DEDICATORIA

*A mis padres, por ser mi ejemplo de tenacidad y perseverancia para continuar con mis propósitos y brindarme su apoyo incondicional a lo largo de mi formación.*

## **AGRADECIMIENTO**

*Agradezco a Dios por permitirme seguir especializándome, cumplir mis objetivos y llegar a donde estoy.*

*Agradezco a todos los profesores que tuve durante mi etapa de formación de especialista, a mi asesora por apoyarme y orientarme en la elaboración de esta investigación.*

## RESUMEN

La inflamación sistémica y la alteración de la microbiota intestinal juega un rol importante en la progresión de Enfermedad Renal Crónica y en la morbimortalidad, es por esta razón la presente investigación secundaria titulada como “Revisión crítica: efecto de la suplementación con probióticos, prebióticos y/o simbióticos en la inflamación en adultos con enfermedad renal crónica”, tuvo como objetivo esclarecer el efecto de la suplementación con bióticos en los marcadores inflamatorios en pacientes adultos con Enfermedad Renal Crónica. La pregunta clínica fue: ¿La suplementación con probióticos, prebióticos y/o simbióticos reduce los niveles de marcadores inflamatorios en los pacientes adultos con Enfermedad Renal Crónica? Se utilizó la metodología Nutrición Basada en la Evidencia (NuBE). La búsqueda de información se realizó en bases de datos como Science Direct, Pubmed (MeSH), Embase, Scopus y Scielo. Como resultado de esta búsqueda se seleccionaron 13 artículos que fueron evaluados con la herramienta para lectura crítica CASPE. Para esta revisión crítica se eligió la revisión sistemática y metaanálisis titulado como “Efecto de los probióticos, prebióticos y simbióticos en las toxinas urémicas, inflamación y estrés oxidativo en pacientes en hemodiálisis”, el cual tiene un nivel de evidencia A1 y grado de evidencia FUERTE. La revisión crítica permite concluir que la suplementación con estos bióticos ayuda a reducir los niveles de PCR y de IL-6 en pacientes en hemodiálisis.

**Palabras clave:** probióticos, prebióticos, simbióticos, inflamación, enfermedad renal crónica.

## ABSTRACT

Systemic inflammation and alteration of the intestinal microbiota play an important role in the progression of Chronic Kidney Disease and morbidity and mortality, for this reason the present secondary research entitled “Critical review: effect of supplementation with probiotics, prebiotics and/or synbiotics on inflammation in adults with chronic kidney disease”, aimed to clarify the effect of biotic supplementation on inflammatory markers in adult patients with Chronic Kidney Disease. The clinical question was: Does supplementation with probiotics, prebiotics and/or synbiotics reduce the levels of inflammatory markers in adult patients with Chronic Kidney Disease? The Evidence-Based Nutrition (NuBE) methodology was used. The information search was carried out in databases such as Science Direct, Pubmed (MeSH), Embase, Scopus and Scielo. As a result of this search, 13 articles were selected that were evaluated with the CASPE critical reading tool. For this critical review, the systematic review and meta-analysis titled “Effect of probiotics, prebiotics and synbiotics on uremic toxins, inflammation and oxidative stress in patients on hemodialysis” was chosen, which has a level of evidence A1 and grade of evidence STRONG. . The critical review allows us to conclude that supplementation with these biotics helps to reduce CRP and IL-6 levels in patients on hemodialysis.

Keywords: probiotics, prebiotics, synbiotics, inflammation, Chronic Kidney Disease

## INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es una patología crónica, progresiva e irreversible ligada frecuentemente a enfermedades no transmisibles (casi el 70.5% de casos de ERC en el Perú están ligadas a la Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus <sup>(1)</sup>), se caracteriza por una reducción en cantidad y capacidad funcional de las nefronas, donde se presenta una menor tasa de filtración glomerular según la evolución de la enfermedad, así como daño micro vascular, inflamación crónica, estrés oxidativo y está relacionado a complicaciones como enfermedades cardiovasculares, siendo una de las primeras causas de muerte en estos pacientes.

Se estima que casi el 14% de la población mundial (alrededor de 850 millones de personas) padece de ERC; en el Perú según el boletín epidemiológico 2022 del Ministerio de Salud, existen aproximadamente 3 060 794 millones de personas mayores de 18 años que tienen esta patología entre los estadios I a IV, y se estima que 23 418 pacientes deberían estar recibiendo terapias de reemplazo renal (TRR). <sup>(1,2)</sup>.

La microbiota intestinal ejerce una importante función en procesos metabólicos, fisiológicos e inmunológicos a través del mantenimiento de la integridad de las uniones estrechas en el intestino, evitando el traslape de microorganismos patógenos a la circulación sistémica, promueve la degradación de polisacáridos no digeridos en el intestino delgado, produciendo butirato (ácido grado de cadena corta) como resultado de su degradación gracias a bacterias saludables presentes en este medio como las Bifidobacterium y Lactobacillus; esta producción de ácidos grasos de cadena corta contribuye a la reducción del pH intestinal inhibiendo el crecimiento de bacterias patógenas que podrían alterar el balance de la microbiota intestinal. <sup>(3)</sup>

Se ha reportado que desde los diferentes estadios de la ERC, los pacientes presentan alteraciones de la microbiota intestinal (disbiosis) y que juegan un rol importante en la progresión de la ERC debido a sus consecuencias en el organismo; se ha descrito en ensayos clínicos la alteración en la variedad de la microbiota

intestinal en paciente con enfermedad renal crónica incluso desde los primeros estadios de la enfermedad. El estudio realizado por Vaziri et al, observó que los pacientes en hemodiálisis tenían menor cantidad de Lactobacillus y Prevotella (bacterias beneficiosas) y por el contrario mayor cantidad de Actinobacterias, Firmicutes, en especial Clostridium, así como las Proteobacterias <sup>(4)</sup>; el estudio publicado por Xu (2020) donde se examina las heces de un mayor número de participantes, encontró alteraciones significativas en la diversidad de la microbiota incluso desde el primer estadio de la ERC a comparación de los controles, además se observó un aumento de Proteobacterias y disminución de Synergistetes en pacientes con ERC, en especial en los que se encontraban en el estadio V. <sup>(5)</sup>

Esta disbiosis podría deberse a un conjunto de factores como el incremento de la urea a nivel intestinal, la acidosis metabólica, la farmacoterapia (consumo de hierro vía oral, quelantes de fosforo y/o antibioticoterapia) y también al menor consumo de fibra dietética producto de necesidad de cambio en los hábitos alimentarios (en específico las restricciones de consumo de verduras/frutas crudas). <sup>(3,6)</sup> Estas alteraciones promueven el crecimiento y la actividad de bacterias con ureasa, debido al aumento de la concentración de urea en el organismo de estos pacientes, ésta pasa hacia el lumen intestinal siendo metabolizada por la ureasa bacteriana generando amonio con la posterior formación de otros compuestos y a su vez alterando el pH intestinal, esto produce un aumento de la permeabilidad intestinal generando la ruptura de las uniones estrechas del intestino y promoviendo la inflamación local, lo que genera una puerta de entrada de productos bacterianos, infecciones e inflamación sistémica, repercutiendo en la evolución y pronóstico del paciente. Otras situaciones que aumentarían deterioro en la función de la barrera intestinal son la presencia de edemas e hipervolemia, así también, en aquellos pacientes que reciben hemodiálisis, los episodios de hipotensión durante la terapia podrían causar episodios de isquemia intestinal transitoria. <sup>(3,4)</sup>

La filtración aumentada de derivados de bacterias, las endotoxinas y las toxinas urémicas desde el lumen intestinal hacia la circulación activa la inmunidad innata y favorece a la inflamación sistémica en la ERC, se ha descrito que el factor de

transcripción antiinflamatorio Nrf2 está disminuido en el intestino de ratas con ERC.<sup>(7)</sup>

La inflamación crónica es el mayor contribuyente a la aparición de aterosclerosis, presente en 30-50% de los pacientes con ERC en terapia de reemplazo renal, además la inflamación aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares y disminuyendo el pronóstico de vida.<sup>(8)</sup> Además, los pacientes en hemodiálisis presentan inflamación sistémica crónica (interpretada por valores elevados de la proteína C reactiva y la interleucina 6, los cuales son predictores de accidentes cerebrovasculares y mortalidad.<sup>(9,10)</sup> otros estudios aseguran que la malnutrición y la inflamación en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis, está asociada a la progresión de la aterosclerosis y a un mayor riesgo de morbimortalidad cardiovascular. <sup>(11,12)</sup> Esta disbiosis en pacientes con ERC está tomando cada vez más importancia, pudiendo ser considerado uno de los objetivos en la terapia de estos pacientes.

Se han buscado terapias alternativas que puedan mitigar o revertir la alteración en la microbiota intestinal y su repercusión en la inflamación sistémica en pacientes con ERC, es así que en los últimos años se han investigado la acción de la suplementación con probióticos, prebióticos y simbióticos.

Los probióticos son definidos como microorganismos vivos que al ser administrados en cantidades adecuadas brindan beneficios en la salud del hospedador. Los probióticos consisten en bacterias vivas, como las Bifidobacterias, Lactobacillus y Streptococcus que pueden alterar la microbiota intestinal repercutiendo favorablemente en el estado inflamatorio. <sup>(13,14,15)</sup> El uso de los probióticos es cada vez más documentado, mostrando en ciertos estudios posibles respuestas positivas al mejorar la variedad y calidad de la microbiota, mantiene la función de la barrera intestinal, compiten por nutrientes contra bacterias patógenas, algunas mejoran el metabolismo del huésped contribuyendo a su vez la reducción de toxinas urémicas y reduciendo las proteínas inflamatorias sistémicas. Estimulan al sistema inmune innato mediante el señalamiento de las células dendríticas, que luego viajan a los ganglios linfáticos mesentéricos donde promueven la expresión de citoquinas

antiinflamatorias (como la IL10 y el factor nuclear kappa b).<sup>(16)</sup> Los probióticos como los Lactobacilos y las Bifidobacterias mejoran la microbiota promoviendo el crecimiento de otras especies como las bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta.<sup>(17)</sup> Asimismo, el metanálisis conducido por Mazidi señala la administración con probióticos puede reducir significativamente el valor sérico del PCR, sin embargo, en el estudio no se encontraron cambios significativos respecto a la IL10 y al TNFalfa.<sup>(18)</sup>

Los prebióticos son definidos como sustratos no digeribles que son utilizados selectivamente por los microorganismos del huésped y confiere un beneficio para la salud.<sup>(19)</sup> Los más conocidos son los oligo o polisacáridos de fructosa (FOS e inulina respectivamente) o de galactosa (GOS); se conocen otras como la lactulosa y naturalmente se encuentran en diversas frutas, cereales, vegetales, y en la leche materna. Estimulan el crecimiento y a actividad de microorganismos intestinales beneficiosos incluidos los microorganismos existentes y de las cepas probióticas como los Lactobacillus y las Bifidobacterias, entre otras que ayudan a reducir la producción de toxinas proinflamatorias a través de su fermentación microbiana de hidratos de carbono no digeribles y la consecuente producción de ácidos grasos de cadena corta, ente ellos, el butirato conocido como una importante fuente de energía del colonocito.<sup>(20)</sup> a través de estudios se muestra su acción favorable en la mejoría de la resistencia al insulina, la glucosa, reducción del pH intestinal, atenúan los efectos inmunomoduladores, así como de reestablecen la integridad de la barrera intestinal y reducen la inflamación.<sup>(21)</sup> Se ha demostrado que el consumo de amilosa en la dieta de animales con ERC atenúa significativamente la inflamación y el estrés oxidativo así como retrasa la progresión de la enfermedad renal.<sup>(17)</sup>

Los simbióticos con una mezcla de uno o varios probióticos con uno o varios compuestos prebióticos, dado que las cepas probióticas se alimentan de sustratos prebióticos, los simbióticos se combinan en un suplemento para brindar un efecto sinérgico y promover la salud gastrointestinal del huésped. Se considera que los simbióticos deben tener un efecto favorable mayor que al de la suma de los efectos de sus compuestos de forma individual, una de las mezclas más comunes es la de

los *Lactobacillus* y/o *Bifidobacterium* con los fructooligosacáridos, los que tienen el efecto de potenciar el crecimiento de estas cepas. <sup>(21)</sup> Un ensayo clínico aleatorio doble ciego determinó que la suplementación con simbióticos por 6 semanas en pacientes en etapa predialítica alteró el microbiota de los participantes especialmente en el enriquecimiento de las *Bifidobacterias*, sin embargo, no se encontraron cambios significativos en los marcadores inflamatorio (como el IL6 y el TNF alfa) <sup>(22)</sup>

El presente trabajo de investigación se justifica debido a que a través de la revisión de artículos científicos se genera un comentario crítico que permite incentivar la investigación así como orientar al profesional de salud nutricionista respecto al efecto de los bióticos en la inflamación en pacientes con enfermedad renal crónica con la revisión desde la evidencia científica, donde se consideran los ensayos clínicos aleatorizados y a los metanálisis, siendo los de mayor nivel de evidencia.

La presente revisión sistemática, busca esclarecer el efecto de la suplementación con probióticos, prebióticos y/o simbióticos en los marcadores inflamatorios en pacientes adultos con Enfermedad Renal Crónica

## CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO

### 1.1 Artículo para revisión

- a) **Título:** Efectos de los probióticos, prebióticos y simbióticos sobre las toxinas urémicas, la inflamación y el estrés oxidativo en pacientes en hemodiálisis: Una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos controlados aleatorios
- b) **Revisor:** Licenciada Delcy Alcira Pariona Ortega
- c) **Institución:** Universidad Norbert Wiener, provincia y departamento de Lima-Perú
- d) **Dirección para correspondencia:** a2021801497@uwiener.edu.pe
- e) **Referencia completa del artículo seleccionado para revisión:**

“Nguyen TTU, Kim HW, Kim W. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Uremic Toxins, Inflammation, and Oxidative Stress in Hemodialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Clin Med. 2021;10(19):4456”

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

**Objetivo:** El objetivo de esta revisión sistemática y metanálisis fue evaluar los efectos de la suplementación con probióticos, prebióticos y simbióticos sobre las toxinas urémicas circulatorias, los biomarcadores de inflamación y el estrés oxidativo en pacientes en hemodiálisis.

**Métodos:** Se realizaron búsquedas en las bases de datos EMBASE, MEDLINE, Web of Science y Cochrane Library hasta el 8 de agosto de 2021. Se incluyeron ensayos controlados aleatorios que evaluaron a pacientes adultos que recibían hemodiálisis.

**Resultados:** Los resultados combinados de 23 estudios con 931 pacientes en hemodiálisis indicaron que las intervenciones redujeron significativamente los niveles circulantes de sulfato de p-cresil (diferencia de medias estandarizada (DME): 0,38; IC del 95 %: -0,61, -0,15; p = 0,001), endotoxinas (DME: -0,58; IC del 95 %: -0,99, -0,18; p = 0,005), malondialdehído (DME: -1,16; IC del 95 %: -1,81, -0,52; p = 0,0004), proteínas C reactivas (PCR) ( DME: -0,61; IC 95%: -0,99, -0,23; p = 0,002) e interleucina 6 (DME: -0,92; IC 95%: -1,51, -0,33; p = 0,002), y mejoró la capacidad antioxidante total. (DME: 0,89; IC del 95%: 0,49, 1,30; p < 0,0001) y glutatión (DME: 0,40; IC del 95%: 0,14, 0,66; p = 0,003) en comparación con el grupo de placebo.

**Conclusión:** Los resultados sugieren que el tratamiento con probióticos, prebióticos y simbióticos puede ayudar a aliviar los niveles de toxinas urémicas, el estrés oxidativo y el estado inflamatorio en pacientes en hemodiálisis.

## 1.2 Comentario Crítico

El estudio elegido para la revisión crítica sobre el efecto de los bióticos en los marcador inflamatorios en pacientes con enfermedad renal crónica es una revisión sistemática y metaanálisis, estudio que brinda la mejor calidad de la evidencia científica, debido a que sintetiza de forma estadística el efecto de un tratamiento para poder generar una inferencia. Cumple con todas las preguntas de la plantilla del programa de lectura CASPe, por lo que, se trata de una revisión y meta análisis de alta evidencia científica.

Fue elaborado por tres investigadores, teniendo igual participación para la elaboración del estudio los doctores Nguyen y Kim, los cuales laboran en países de Asia (Vietnam y Korea) en departamentos de Histología, Embriología y Patología así como de Medicina interna en universidades de estos países.

El título otorgado por los investigadores denota claramente el objetivo de la revisión, “Efecto de los probióticos, prebióticos y simbióticos en las toxinas urémicas, inflamación, y estrés oxidativa en paciente en hemodiálisis: una revisión sistemática y meta análisis de ensayos clínicos aleatorizados”, en la introducción otorgan una definición a los probióticos, prebióticos y simbióticos muy similar a la de esta revisión.

Este estudio se registró en la base de datos de registro prospectivo internacional de revisiones sistemáticas PROSPERO y fue realizado siguiendo la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) que permite a los investigadores redactar una revisión sistemática que brinde información completa y precisa sobre su estudio. <sup>(36)</sup>

El estudio hace uso de la estructura PICO para delimitar a su población de estudio, la intervención y su resultado, sin embargo, se debe expresar que este estudio delimita a su población de estudio a pacientes que se encuentran recibiendo hemodiálisis exclusivamente, lo cual no difiere de nuestra población objetivo (pacientes con enfermedad renal crónica); además se detalla la razón por la cual decidieron limitar su población de estudio a pacientes en hemodiálisis, esto se debe a que los pacientes que presenta mayor deterioro de la función renal, especialmente aquellos que cursan el ultimo estadio de la enfermedad renal presentan un mayor grado de disbiosis, como lo muestra el estudio de Xu en el 2020 <sup>(5)</sup>; se debe tener en cuenta que aquellos pacientes que reciben hemodiálisis presentan mayor grado de estrés e inflamación, presentan mayor restricción dietaría, posibles edemas y pueden presentar durante las sesiones de diálisis lapsos de tiempo donde se genera una menor irrigación intestinal por la terapia de reemplazo renal, generando una isquemia transitoria, contribuyendo al deterioro de la barrera intestinal <sup>(3)</sup>, así también el tipo de modalidad podría generar cierta variación en el cambio del microbioma; aunque son pocos los estudios que comparan la microbiota de los

pacientes con hemodiálisis (HD) y diálisis peritoneal (DP), se ha encontrado menor cantidad de Proteobacterias en paciente en HD a comparación de los que reciben DP; esto puede asociarse a debido a que estas bacterias son hierro oxidantes, y pueden estar relacionadas a la suplementación oral que requieren pacientes en DP, así también los pacientes en DP presentan una absorción intestinal de glucosa mayor del dializado que promueve el desarrollo de las bacterias fermentadoras de glucosa. <sup>(37)</sup>

Los criterios de elegibilidad que usaron para la elección de artículos entonces responden a la pregunta PICO, la cual es detallada en el punto 2.2 del artículo, donde se expresa que los participantes debían ser pacientes adultos con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) en hemodiálisis regular, como intervención que incluya la suplementación con probiótico, prebiótico o simbiótico, que se compara con un placebo y que incluya como resultados: a las toxinas urémicas, endotoxinas, biomarcadores de la inflamación (específicamente al PCR y la IL6, y estrés oxidativo (MDA, TAC). Aunque cumple con los criterios de búsqueda similares a los realizados para esta revisión crítica, respecto a otros estudios de meta análisis los criterios de inclusión y exclusión no se encuentran tan detallados, por ejemplo, sería beneficioso considerar el tiempo mínimo de la intervención en los grupos de estudio; estudios con criterios de exclusión e inclusión definidos por ejemplo si consumían previamente el suplemento biótico por alguna indicación médica, se recomienda como parte de los criterios de exclusión, no incluir a pacientes inmunosuprimidos, como los pacientes con artritis reumatoide, cáncer o VIH, debido a la influencia de sus patologías sumadas a la de la enfermedad renal en la inflamación.

Uno de los aspectos tomados a consideración que aportan a la calidad de la revisión es la elección de un mismo tipo de estudio, siendo este el de los ensayos clínicos aleatorizados.

Se realizó la búsqueda de los artículos en cuatro bases de datos: EMBASE, MEDLINE, Web of Science y Cochrane Library; por lo que se puede decir que el meta análisis cumple con el criterio de exhaustividad al incluir a bases de datos representantes de los principales continentes; perteneciendo MEDLINE al continente americano y EMBASE al continente europeo; lo que ayuda incrementar la representatividad de la muestra; sin embargo, aunque no lo menciona no se puede determinar si se excluyeron estudios en otro idioma a parte del inglés; todos los estudios elegidos para este meta análisis fueron publicados en dicho idioma. Esta búsqueda fue realizada en todas las bases de datos mencionadas, sin tener un rango de fecha de los artículos, por lo que se incluyeron todos aquellos artículos hasta agosto del 2021; evitar la restricción de fecha de publicación respectando los criterios de inclusión y exclusión planteados por los investigadores resulta favorecedor respecto a los estudios que intervienen con los bióticos debido a que son tratamientos nuevos que carecen de amplia investigación.

Las palabras clave o términos MeSH utilizados para la búsqueda electrónica fueron “probiotics”, “prebiotics”, “dietary fiber”, “resistant starch”, “synbiotics” and “hemodialysis”.

En la figura 1 del artículo elegido se muestra el diagrama de flujo PRISMA usado para la selección de artículos, se siguieron 4 fases: identificación, screening, elegibilidad e inclusión. Se obtuvieron al final 23 artículos incluidos para la síntesis cualitativa, 20 de ellos para la síntesis cuantitativa (meta análisis). La lectura completa de los artículos seleccionados en la fase de elegibilidad fueron llevados a cabo por dos investigadores independientes, así también, se tuvo a un tercer investigador por si había algún desacuerdo entre los dos investigadores; esto denota la exhaustividad de la búsqueda.

Además se evaluó la calidad de los estudios a través del análisis de riesgo de sesgo con el Cochrane risk of bias tool for randomized trials versión 2

(RoB2), la cual se basa en 5 dominios para evaluar la calidad de los ensayos clínicos incluidos en el estudio, cabe aclarar que este análisis fue realizado por los dos investigadores externos encargados de la elegibilidad de los estudios. En la figura 2 del artículo, se expone a detalle los cinco dominios a evaluar y el resultado de cada estudio, como resultado se obtuvo que el 42.6% de los ensayos incluidos presentaba un “bajo riesgo de sesgo”, el 46.6% “algunas consideraciones” y el 10.8% presentaba “alto riesgo de sesgo”. Los estudios (3) considerados con mayor riesgo de sesgo presentaban falencias ante datos de resultados faltantes.

En la tabla 1 del artículo resumen las características de los ensayos incluidos, todos ellos son ensayos clínicos aleatorizados todos doble ciego a excepción de 3 (single blind); desde el año 2014 hasta el 2021; realizados en diversos países como USA, México, China, Irán, Brasil y Taiwán. La mayoría de estudios fue realizado en Irán (47.8%), seguido de Brasil (26%), esta diferencia entre naciones donde se realizaron los ensayos podrían generar cierta alteración en la respuesta de la suplementación con bióticos, dado que se considera como uno de los factores para la modulación de la microbiota intestinal la alimentación propia de las costumbres de cada país y región; sin embargo, cabe aclarar que la guía alimentaria de Irán (pirámide de alimentos) es similar a la de nuestro país. (38).

Respecto a la suplementación, 7 de los ensayos incluidos en este metaanálisis evaluaron el efecto de la suplementación con probióticos, el más utilizado fue el *Lactobacillus acidophilus*, el cual es un probiótico frecuentemente usado debido que ofrece una óptima resistencia al pH ácido y resistencia a las sales biliares, esto determina su supervivencia y facilita su proliferación, generando mayores oportunidades de brindar su efecto favorable en el organismo. Producto del metabolismo de este probiótico se obtiene ácido láctico que reduce el pH intestinal e inhibe así

el crecimiento de la patobiota, además se ha demostrado que hay competencia por los sitios de adhesión del probióticos con bacterias patógenas. <sup>(39)</sup> Este metanálisis no consideró la información sobre la dosis usada de probióticos por cada ensayo clínico, no está especificada en la tabla 1 (características de los reportes incluidos en la revisión sistemática), en la actualidad no hay literatura científica disponible respecto a la dosis o rango de referencia a usar, se cree que diferentes proporciones de ufc de los probióticos brindarían diferentes efectos, Ouwehand realizó una revisión respecto a las dosis de probióticos en estudios en humanos concluyendo que no existe una imagen clara respecto la dosis mediante la cual los probióticos brinden un efecto beneficiador, esto debido a que se carece de estudios que investiguen la dosis mínima con la cual no se observen efectos benéficos, dosis bajas (menos a los  $10^8$  UFC no se investigan, es por esto que no se conoce una dosis limite efectiva. El rango común de suplementación experimentada es desde los  $10^8$  a  $10^{11}$  ufc. <sup>(40)</sup>

Respecto a los prebióticos, fueron 8 los ensayos incluidos en este metaanálisis que investigaron su efecto en los pacientes en hemodiálisis, el prebiótico más usado fue el almidón resistente, un polisacárido capaz de resistir la degradación por la amilasa hasta llegar al colon donde es fermentado por ciertos microorganismos, produciendo ácidos grasos de cadena corta, dentro de ellos el butirato es el más destacado debido a que ayuda a mejorar la barrera intestinal y reduce la inflamación. Estudios han demostrado que el almidón resistente modula positivamente al microbioma, incrementando las bacterias beneficiosas y reforzando el revestimiento intestinal. <sup>(41)</sup> El meta análisis resume la cantidad de prebióticos usada en cada ensayo clínico, las dosis son variables con un rango que va desde 10g a 25g. Según la Asociación Internacional científica de Probióticos y Prebióticos, refiere que se requiere de una dosis mínima de 3 gramos de prebióticos al día para que pueda producir un efecto, y aquellos productos que tengan una dosis menor a esta no deben ser llamados prebióticos a menos que dosis menores a 3g haya probado un

efecto selectivo.<sup>(42)</sup> No hay un consenso sobre la dosis a usar en suplementación, ni sobre la fuente de fibra recomendable; se ha establecido que las fibras dietarias presentan propiedades fisicoquímicas como la solubilidad, la viscosidad y la fermentabilidad, que determinan su respuesta en el organismo. La calidad y la cantidad de información científica disponible es aún limitada, y se requiere de mayores investigaciones.

Respecto a los simbióticos, se incluyeron 6 ensayos clínico aleatorizados que investigaron su efecto en los pacientes en hemodiálisis, cada uno con distinto perfil de composición entre probióticos y prebióticos, y con dosis propias. Según la literatura disponible, no existe un consenso sobre la dosificación mínima ni máxima que debe componer como límite sea de los probióticos y de los prebióticos; generalmente los probióticos más usados en los estudios son los del género *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Streptococcus* mientras que los prebióticos más usados para la elaboración de simbióticos son los galactooligosacáridos, inulina y fructooligosacáridos cuyas dosis varían considerablemente entre 100mg hasta 10 a 15g al día <sup>(43)</sup>; en este metaanálisis la tabla 1 muestra la composición de los simbióticos proporcionando información sobre el gramaje de los prebióticos, sin embargo, se excluyeron la cantidad usada de probióticos. Por último dos estudios usaron tanto probióticos como simbióticos en sus intervenciones.

En relación a la duración de la intervención, el metaanálisis en revisión no expresa dentro de sus criterios de inclusión el tiempo mínimo de suplementación, la diferencia entre los tiempos de suplementación con bióticos de los ensayos clínicos incluidos en este estudio va desde las 4 semanas hasta los 6 meses. Actualmente no hay un acuerdo respecto al tiempo de suplementación con bióticos, Asha y Khalil, quienes realizaron un meta análisis sobre la eficacia y seguridad de los bióticos en el síndrome de intestino irritable, sugiere que las intervenciones con bióticos

deben ser mayores a las 4 semanas, aunque en su metanálisis no todos los estudios cumplían este periodo. <sup>(44)</sup> Es probable que la duración del tratamiento con un simbiótico sea específica a los objetivos del estudio, se conoce que los cambios en la microbiota pueden ser rápidos pero el tiempo de intervención dependerá de los resultados que se desean observar. <sup>(43)</sup>

En el metanálisis elegido para la revisión, muestran los resultados respecto al efecto de la suplementación con bióticos en el gráfico de Forest plot, además usaron la estadística de  $I^2$  para definir la heterogeneidad, siendo un  $I^2 \leq 40\%$  baja heterogeneidad baja, un  $40\% < I^2 \leq 70\%$  moderada heterogeneidad y un  $I^2 > 70\%$  alta heterogeneidad. Así como un p-valor  $\geq 0.1$  fue considerado como baja heterogeneidad. Lo acertado e interesante de este artículo es que desglosa y evalúa a través de la estadística el efecto que produce cada suplementación (probiótico, prebiótico y simbiótico) en el valor de PCR y la IL-6 respectivamente, y además realiza un metanálisis de todos los estudios en conjunto.

Respecto a la proteína C reactiva, se determinó que la suplementación con los bióticos logró una reducción significativa en los valores de PCR en pacientes en hemodiálisis (SMD = -0.61; 95% IC: -0.99, -0.23; p = 0.002,  $I^2 = 86\%$ ); así mismo, se observa en este diagrama de bosque el análisis del subgrupo de los probióticos (con 7 estudios) el cual muestra que la suplementación con probióticos no reduce significativamente el valor del PCR (p=0.10); el análisis del subgrupo de los prebióticos (con 6 estudios) tampoco logró reducción significativa de este marcador inflamatorio (p=0.18); sin embargo, en el análisis del subgrupo de los simbióticos (con 6 estudios) se muestra la reducción significativa del PCR (p=0.008). Cabe aclarar que todos los subgrupos fueron heterogéneos siendo el subgrupo de los prebióticos el que presentó mayor heterogeneidad ( $I^2 = 92\%$ ; p<0.00001). En un ensayo clínico reciente realizado por Mitrović et al, también se observó el efecto reductor del valor del PCR tras la

suplementación con simbióticos en pacientes con enfermedad renal crónica en etapa predialítica (-39.5 vs. -8.5%, P=0.001).<sup>(34)</sup>

Respecto a la interleucina 6, se determinó que la suplementación con los bióticos logró una reducción significativa en los valores de IL-6 en pacientes en hemodiálisis (SMD = -0.92; 95% CI: -1.51, -0.33; p = 0.002, I<sup>2</sup> = 88%); así mismo, se observa en este diagrama de bosque el análisis del subgrupo de los probióticos (con 4 estudios) el cual muestra que la suplementación con probióticos no reduce significativamente el valor del IL-6 (p=0.21); sin embargo, en análisis del subgrupo de los prebióticos (con 5 estudios) se logró una reducción significativa con un p<0.0001; en el análisis del subgrupo de los simbióticos (con 3 estudios) no se obtuvo una reducción significativa del IL-6 (p=0.39). Cabe aclarar que todos los subgrupos fueron heterogéneos siendo el subgrupo de los prebióticos el que presentó mayor heterogeneidad (I<sup>2</sup> =83%; p<0.0001). No se encontraron estudios actuales fuera de los estudios con prebióticos incluidos para este metanálisis que respalden su efecto positivo.

En la discusión respecto a los marcadores inflamatorios, el estudio señala similar resultado con el estudio de Zheng et al, donde se encontró una reducción significativa de los valores de PCR; sin embargo su muestra estuvo compuesta de pacientes sin y con diálisis, siendo un público objetivo distinto al de este metaanálisis. Respecto a esto, el metaanálisis realizado por Chen et al, al igual que el metaanálisis escogido para ésta revisión investigó el efecto de los prebióticos, probióticos y simbióticos en los pacientes en diálisis (se incluyeron ensayos clínicos realizados en pacientes recibiendo diálisis peritoneal y hemodiálisis), encontró similares resultados, obteniendo una reducción significativa tras la suplementación con bióticos en el valor del PCR (SMD, -0.38; 95% CI, -0.68 a -0.08; P = .01) y en el nivel de la IL-6 en comparación con el grupo control (SMD, -0.48; 95% CI, -0.76 a -0.20; P =.00), cabe descartar que al igual que este estudio, se obtuvo una heterogeneidad alta. (30) La revisión sistemática y

metanálisis realizado por Chen y colaboradores, muestra similares resultados respecto a la reducción en los niveles de PCR tras la suplementación con bióticos en pacientes en diálisis (para fines de estadística se incluyó en su análisis al conjunto de estudios con probióticos, prebióticos y simbióticos); es así que se obtuvo una reducción significativa del PCR ( $P = 0.01$ ), al igual que una reducción significativa de la interleucina 6 ( $P = 0.00$ ) tras la suplementación con bióticos en pacientes en diálisis (recibiendo hemodiálisis o diálisis peritoneal); un dato extra que ofrece este estudio es el análisis de la variación del factor de necrosis alfa (TNF- $\alpha$ ), donde se observa una tendencia a la reducción de su valor sin llegar a ser significativa ( $P = 0.27$ ).

Uno de los aspectos interesantes que brinda el estudio, es el desglose del efecto que produce individualmente y grupalmente de los probióticos, prebióticos y simbióticos respecto a los marcadores inflamatorios (PCR, IL6), nos permite identificar que los simbióticos muestran mejor efecto para la reducción del PCR mientras que los prebióticos destacan en reducir significativamente la IL6 en pacientes en hemodiálisis, similares resultados también se han detallado en el metanálisis en red elaborado por Yu et al <sup>(45)</sup> en el cual se encontró que los prebióticos fueron superiores para la reducción de la interleucina 6 (SMD  $-0,74$ , IC del 95 %  $[-1,32, -0,16]$ ) y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (SMD  $-0,59$ , IC del 95 %  $[-1,09, -0,08]$ ), así mismo el efecto de los simbióticos fue más eficaz en la reducción de la proteína C reactiva (SMD  $-0,69$ , IC del 95 %  $[-1,14, -0,24]$ ).

Una de las limitantes del estudio a pesar de que los resultados fueron estadísticamente significativos es la heterogeneidad moderada – alta en los resultados, esto limita la validez de los resultados. Esta heterogeneidad puede deberse a la variedad de las características de los estudios como el tiempo de intervención que, como lo reportado anteriormente, no existe aún un consenso respecto a este parámetro para ningún biótico; la variedad en la dosis de tratamiento, el número de participantes de los

estudios. Así mismo, otra limitante es la variedad extensa variedad de pre y probióticos en el mercado. Cabe resaltar que una de las limitantes es que la suplementación con prebióticos, probióticos y simbióticos es aún relativamente nueva, y gran parte de la investigación se ha visto limitada en su desarrollo debido a la pandemia por Covid, una muestra de ellos es que el ensayo clínico más antiguo incluido en este estudio es del 2014.

Debido a que los resultados obtenidos son estadísticamente significativos el metaanálisis concluye que el tratamiento con probióticos, prebióticos y simbióticos puede ser favorable para la reducción del estado inflamatorio en pacientes en hemodiálisis.

Un aspecto favorable es que este estudio declara ser libre de conflictos de interés, debido a que los financiadores no infringieron decisión en el diseño de estudio, en la interpretación de resultados ni en su publicación.

### **1.3 Importancia de los resultados**

Los resultados señalan que la suplementación con probióticos, prebióticos y simbióticos reducen de forma significativa a algunos marcadores de la inflamación como el PCR y la IL-6 en pacientes en hemodiálisis.

Estos resultados son relevantes debido a que los pacientes que cursan en los últimos estadios de la enfermedad renal crónica, en especial, aquellos que reciben terapia de reemplazo renal, presentan mayores niveles de inflamación que a su vez agrava la progresión de la enfermedad y aumenta el riesgo de morbimortalidad por complicaciones cardiacas y vasculares; por lo que, un efecto cuantificado, probado y notorio resulta esperanzador para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Es preciso mencionar que actualmente se cuenta con un pequeño número de ensayos clínicos de alta calidad sobre la suplementación con bióticos y su rol en la enfermedad renal, el número de estudios que conformaron este

metaanálisis se puede considerar aún reducido y con una heterogeneidad alta, sin embargo, se ha determinado que genera un cambio positivo significativo.

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

Según el nivel de evidencia, el metaanálisis se encuentra en la cúspide de la pirámide de la investigación, este metaanálisis fue evaluado según CASPe y cumplió con las preguntas necesarias e indicativas de ser un estudio con una evidencia alta y un fuerte grado de recomendación, 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.

#### **1.5 Respuesta a la pregunta**

De acuerdo a la pregunta clínica formulada ¿La suplementación con probióticos, prebióticos y/o simbióticos reduce los niveles de marcadores inflamatorios en los pacientes adultos con Enfermedad Renal Crónica? Se concluye que la suplementación con estos bióticos ayuda a reducir los niveles de PCR y de IL-6 en pacientes en hemodiálisis.

## RECOMENDACIONES

Se recomienda:

1. Ampliar la evidencia científica sobre el efecto de la suplementación con probióticos, prebióticos, y simbióticos con la ayuda de una guía metodológica para reducir la heterogeneidad de los resultados y brindar datos más consistentes.
2. Se recomienda a la comunidad de investigadores el abordaje de estudios que comparen distintas dosis de un mismo biótico a fin de determinar rangos adecuados de suplementación con efectos satisfactorios.
3. Se recomienda ensayos clínicos aleatorizados doble ciego con un tamaño de muestra amplia y que usen una misma variedad de cepa (en los probióticos) o tipo de prebióticos para evitar la posible variedad de resultados, debido a que las distintas variedades podrían presentar distintos mecanismos de acción.
4. Prestar mayor relevancia al efecto desventajoso que ejerce una restricción importante de la ingesta de fibra dietaria como parte de la intervención nutricional, se sugiere, evaluar si es meritoria esta restricción alimentaria según cada paciente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Loza Munarriz César, Ramos Muñoz Willy. Análisis de la situación de la enfermedad renal crónica en el Perú, 2015. Dirección General de Epidemiología. Ministerio de salud. 1 era edición. Perú. 2016
2. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades, de la Red Nacional de Epidemiología (RENACE). Boletín Epidemiológico del Perú Semana Epidemiológica 10-2022. 2022;31:309
3. Cigarran Guldris S, González Parra E, Cases Amenós A. Microbiota intestinal en la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2017;37(1):9–19. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.05.008>
4. Vaziri ND, Wong J, Pahl M, et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int*. 2013;83(2):308-315.
5. Hu X, Ouyang S, Xie Y et al. Characterizing the gut microbiota in patients with chronic kidney disease. *Postgraduate Medicine*. 2020; 132(6): 495-505.
6. Amini Khiabani S, Asgharzadeh M, Samadi Kafil H. Chronic kidney disease and gut microbiota. *Heliyon*. 2023;9(8):e18991. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e18991
7. Lau WL, Kalantar-Zadeh K, Vaziri ND. The Gut as a Source of Inflammation in Chronic Kidney Disease. *Nephron*. 2015;130(2):92-98
8. Epifânio APS, Balbino KP, Ribeiro SMR, Franceschini SCC, Hermsdorff HHM. Clinical-nutritional, inflammatory and oxidative stress predictors in hemodialysis mortality: a review. Predictores clínico-nutricionales, inflamatorios y de estrés oxidativo en la mortalidad por hemodiálisis: una revisión. *Nutr Hosp*. 2018;35(2):461-468
9. Bazeley, J.; Bieber, B.; Li, Y.; Morgenstern, H.; de Sequera, P.; Combe, C.; Yamamoto, H.; Gallagher, M.; Port, F.K.; Robinson, B.M. C-reactive protein and prediction of 1-year mortality in prevalent hemodialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2011, 6, 2452–2461.
10. Panichi, V.; Maggiore, U.; Taccola, D.; Migliori, M.; Rizza, G.M.; Consani, C.; Bertini, A.; Sposini, S.; Perez-Garcia, R.; Rindi, P.; et al. Interleukin-6 is a

- stronger predictor of total and cardiovascular mortality than C-reactive protein in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004, 19, 1154–1160.
11. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, et al. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:864–881.
  12. Stenvinkel P, Heimburger O, Lindholm B, et al. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial*
  13. Nallu A, Sharma S, Ramezani A, Muralidharan J, Raj D. Gut microbiome in chronic kidney disease: challenges and opportunities. *Transl Res [Internet].* 2017;179:24–37.
  14. Rossi M, Johnson DW, Morrison M, et al. SYNbiotics easing renal failure by improving gut microbiology (SYNERGY): a protocol of placebo-controlled randomised cross-over trial. *BMC Nephrol.* 2014;15:106
  15. Al Khodor S, Shatat IF. Gut microbiome and kidney disease: a bidirectional relationship. *Pediatr Nephrol.* 2017;32:921–931
  16. Koppe L, Mafra D, Fouque D. Probiotics and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2015;88(5):958-966. doi:10.1038/ki.2015.255
  17. Kanbay M, Onal EM, Afsar B, et al. The crosstalk of gut microbiota and chronic kidney disease: role of inflammation, proteinuria, hypertension, and diabetes mellitus. *Int Urol Nephrol.* 2018;50(8):1453-1466. doi:10.1007/s11255-018-1873-2
  18. Mazidi M, Rezaie P, Ferns GA, Vatanparast H. Impact of Probiotic Administration on Serum C-Reactive Protein Concentrations: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Nutrients.* 2017; 9(1):20.
  19. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, Scott K, Stanton C, Swanson KS, Cani PD, Verbeke K, Reid G. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of

- prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Aug;14(8):491-502. doi: 10.1038/nrgastro.2017.75. Epub 2017 Jun 14. PMID: 28611480.
20. Mafra D, Lobo JC, Barros AF, Koppe L, Vaziri ND, Fouque D. Role of altered intestinal microbiota in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Future Microbiol*. 2014;9(3):399-410. doi:10.2217/fmb.13.165
21. Mafra D, Borges N, Alvarenga L, Esgalhado M, Cardozo L, Lindholm B, Stenvinkel P. Dietary Components That May Influence the Disturbed Gut Microbiota in Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2019 Feb 27;11(3):496. doi: 10.3390/nu11030496.
22. Rossi M, Johnson DW, Morrison M, et al. Synbiotics Easing Renal Failure by Improving Gut Microbiology (SYNERGY): A Randomized Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(2):223-231
23. Bohlouli J, Namjoo I, Borzoo-Isfahani M, Hojjati Kermani MA, Balouch Zehi Z, Moravejolahkami AR. Effect of probiotics on oxidative stress and inflammatory status in diabetic nephropathy: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Heliyon*. 2021;7(1):e05925. Published 2021 Jan 10. doi:10.1016/j.heliyon.2021.e05925
24. Zheng HJ, Guo J, Wang Q, et al. Probiotics, prebiotics, and synbiotics for the improvement of metabolic profiles in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;61(4):577-598. doi:10.1080/10408398.2020.1740645
25. Thongprayoon C, Kaewput W, Hatch ST, et al. Effects of Probiotics on Inflammation and Uremic Toxins Among Patients on Dialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2019;64(2):469-479. doi:10.1007/s10620-018-5243-9
26. Nguyen TTU, Kim HW, Kim W. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Uremic Toxins, Inflammation, and Oxidative Stress in Hemodialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med*. 2021;10(19):4456. doi:10.3390/jcm10194456

27. Lopes R, CSO, Balbino KP, Jorge MP, Ribeiro AQ, Martino HSD, Alfnas RCG. Modulation of intestinal microbiota, control of nitrogen products and inflammation by pre/probiotics in chronic kidney disease: a systematic review. *Modulación de microbiota intestinal, control de productos de nitrógeno e inflamación por pre/probióticos en la enfermedad renal crónica: una revisión sistemática.* *Nutr Hosp.* 2018;35(3):722-730. Published 2018 Apr 27. doi:10.20960/nh.1642
28. Liu J, Zhong J, Yang H, et al. Biotic Supplements in Patients With Chronic Kidney Disease: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Ren Nutr.* 2022;32(1):10-21. doi:10.1053/j.jrn.2021.08.005
29. Pisano A, D'Arrigo G, Coppolino G, Bolignano D. Biotic Supplements for Renal Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2018;10(9):1224. Published 2018 Sep 4. doi:10.3390/nu10091224
30. Chen C, Wang J, Li J, Zhang W, Ou S. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics for Patients on Dialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Ren Nutr.* 2023;33(1):126-139. doi:10.1053/j.jrn.2022.04.001
31. Liu T, Wang X, Li R, Zhang ZY, Fang J, Zhang X. Effects of Probiotic Preparations on Inflammatory Cytokines in Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Pharm Biotechnol.* 2021;22(10):1338-1349. doi:10.2174/1389201021666201119124058
32. de Faria Barros A, Borges NA, Nakao LS, Dolenga CJ, do Carmo FL, de Carvalho Ferreira D, et al. Effects of probiotic supplementation on inflammatory biomarkers and uremic toxins in non-dialysis chronic kidney patients: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Funct Foods* 2018; 2018(46):378–383. Doi:10.1016/j.jff.2018.05.018.
33. Lim P, Wang H, Lee M et al. The Efficacy of Lactobacillus-Containing Probiotic Supplementation in Hemodialysis Patients: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Renal Nutrition* 2021; 31 (2): 189-198. Doi: 10.1053/j.jrn.2020.07.002

34. Mitrović M, Stanković-Popović V, Tolinački M, et al. The Impact of Synbiotic Treatment on the Levels of Gut-Derived Uremic Toxins, Inflammation, and Gut Microbiome of Chronic Kidney Disease Patients-A Randomized Trial. *J Ren Nutr.* 2023;33(2):278-288. doi:10.1053/j.jrn.2022.07.008
35. Mirzaeian S, Saraf-Bank S, Entezari M et al. Effects of synbiotic supplementation on microbiota-derived protein-bound uremic toxins, systemic inflammation, and biochemical parameters in patients on hemodialysis: A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Nutrition* 2020, 73: 110713. Doi: 10.1016/j.nut.2019.110713
36. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71
37. Simões-Silva L, Araujo R, Pestana M, Soares-Silva I, Sampaio-Maia B. The microbiome in chronic kidney disease patients undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis. *Pharmacol Res.* 2018;130:143-151. doi:10.1016/j.phrs.2018.02.011
38. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Food-based dietary guidelines – Iran. 2015. Disponible en: <https://www.fao.org/nutrition/education/food-dietary-guidelines/regions/countries/iran/en/>
39. Gao H, Li X, Chen X, Hai D, Wei C, Zhang L, Li P. The Functional Roles of *Lactobacillus acidophilus* in Different Physiological and Pathological Processes. *J Microbiol Biotechnol.* 2022 Oct 28;32(10):1226-1233. doi: 10.4014/jmb.2205.05041.
40. Ouwehand AC. A review of dose-responses of probiotics in human studies. *Benef Microbes.* 2017 Apr 26;8(2):143-151. doi: 10.3920/BM2016.0140.
41. DeMartino P, Cockburn DW. Resistant starch: impact on the gut microbiome and health. *Curr Opin Biotechnol.* 2020 Feb;61:66-71. doi: 10.1016/j.copbio.2019.10.008.
42. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, Scott K, Stanton C, Swanson KS, Cani PD, Verbeke K, Reid G. Expert

- consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Aug;14(8):491-502. doi: 10.1038/nrgastro.2017.75. Epub 2017 Jun 14. PMID: 28611480.
43. Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, Reimer RA, Reid G, Verbeke K, Scott KP, Holscher HD, Azad MB, Delzenne NM, Sanders ME. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Nov;17(11):687-701. doi: 10.1038/s41575-020-0344-2.
44. Asha MZ, Khalil SFH. Efficacy and Safety of Probiotics, Prebiotics and Synbiotics in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2020 Feb;20(1):e13-e24. doi: 10.18295/squmj.2020.20.01.003.
45. Yu Z, Zhao J, Qin Y, Wang Y, Zhang Y, Sun S. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics Improve Uremic, Inflammatory, and Gastrointestinal Symptoms in End-Stage Renal Disease With Dialysis: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Nutr*. 2022 Apr 4;9:850425. doi: 10.3389/fnut.2022.850425.

## ANEXOS

### Evaluación con la herramienta CASPE: Revisiones sistémicas y metaanálisis

| <b>Effect of probiotics on oxidative stress and inflammatory status in diabetic nephropathy: A systematic review and meta-analysis of clinical trials</b> |  |
|---|--|
| 1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?  | Sí   |
| 2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?   | Sí   |
| 3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?   | Sí   |
| 4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?                                 | Sí   |
| 5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?                       | No   |
| 6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?   | Los probióticos podrían mejorar el PCRhs y marcadores del estrés oxidativo en pacientes con nefropatía diabética |
| 7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?   | Los probióticos redujeron significativamente el PCRhs (WMD =-1.53 mg/L; 95% CI = -2.38, -0.69; P < 0.001)        |
| 8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?   | No   |
| 9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?   | Sí   |

|   |    |
|---|----|
| 10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes? | Sí |
|---|----|

**Probiotics, prebiotics, and synbiotics for the improvement of metabolic profiles in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials**

|   |  |
|---|--|
| 1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?  | Sí   |
| 2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?   | Sí   |
| 3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?   | Sí   |
| 4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?           | Sí   |
| 5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso? | Sí   |
| 6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?   | El consumo de prebióticos, probióticos y simbióticos en paciente con ERC tiene efectos beneficiosos reduciendo significativamente PCR, MDA, TC y LDL |
| 7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?   | Disminución significativa en el valor de PCR después del consumo de probióticos, prebióticos y simbióticos (SMD =-0.75; 95% CI, -1.03 a -0.47; p=0). |
| 8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?   | sí   |

|   |    |
|---|----|
| 9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión? | Sí |
| 10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?           | Sí |

| <b>Effects of Probiotics on Inflammation and Uremic Toxins Among Patients on Dialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis</b>    |   |
|---|---|
| 1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?  | Sí  |
| 2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?   | Sí  |
| 3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?   | Sí  |
| 4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?           | Sí  |
| 5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso? | No, debido a que mezclan resultados de estudios aleatorizados, doble ciego, con grupo control para el análisis  |
| 6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?   | Se encontró una reducción significativa en el nivel de PCR después de la intervención con probióticos   |
| 7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?   | Reducción significativa del valor de PCR (SMD) of - 0.42 (95% CI - 0.68 to - 0.16, p = 0.002, I2 = 0%<br>Así también se encontró reducción significativa en el PCR en el grupo comparativo entre placebo y de |

|   |  |
|---|--|
|   | intervención SMDs of - 0.37 (95% CI - 0.72 to 0.03, p = 0.04, I2 = 0%)     |
| 8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?                               | Sí   |
| 9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión? | No, el estudio no incluye el grafico forest plot de la Proteina C reactiva |
| 10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?           | No   |

| <b>Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on uremic toxins, inflammation, and oxidative stress in hemodialysis patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials</b> |   |
|---|---|
| 1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?  | Sí  |
| 2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?   | Sí  |
| 3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?   | Sí  |
| 4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?   | Sí  |
| 5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?   | Sí  |
| 6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?   | El tratamiento con probióticos, prebióticos, y simbióticos podrían ayudar a aliviar los niveles de toxinas urémicas, es estado inflamatorio en pacientes con hemodiálisis |

|  |  |
|--|--|
| <p>7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?</p>                                       | <p>El resultado del análisis de 19 ensayos clínicos aleatorizados indican que la suplementación con probióticos, prebióticos y simbióticos contribuyen a reducir los niveles de PCR (SMD = -0.61; 95% CI: -0.99, -0.23; p = 0.002, I<sup>2</sup> = 86%) y de IL-6 (SMD = -0.92; 95% CI: -1.51, -0.33; p = 0.002, I<sup>2</sup> = 88%) en pacientes recibiendo hemodiálisis</p> |
| <p>8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?</p>                               | <p>Sí</p>  |
| <p>9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?</p> | <p>Sí</p>  |
| <p>10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?</p>           | <p>Sí</p>  |

| <b>Modulation of intestinal microbiota, control of nitrogen products and inflammation by pre/probiotics in chronic kidney disease: A systematic review</b> |   |
|--|---|
| 1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?   | Sí  |
| 2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?  | Sí  |
| 3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?  | Sí  |
| 4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?                                  | Sí  |
| 5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?                        | No se obtuvieron resultados al ser una revisión sistemática |
| 6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?  | No se obtuvieron resultados                                 |
| 7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?  | No aplica   |
| 8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?  | No  |
| 9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?  | No  |
| 10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?  | No  |

| <b>Biotic Supplements in Patients With Chronic Kidney Disease: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials</b>                    |  |
|---|--|
| 1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?  | Sí   |
| 2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?   | Sí   |
| 3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?   | Sí   |
| 4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?           | Sí   |
| 5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso? | Sí   |
| 6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?   | Los resultados destacan la influencia favorable de los bióticos en creatinina, estrés oxidativo, inflamación y toxinas urémicas.   |
| 7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?   | No se mostraron diferencias significativas en el valor del PCR entre los grupos tratados y placebo en pacientes en etapa pre dialíticas y en diálisis (SMD = -0.22, 95% CI: -0.55, 0.12, P = .20) IL-6 solo fue reportado en paciente en hemodiálisis, el metanálisis mostro que los bióticos disminuyeron el nivel del il6 (SMD = -0.30, 95% CI: -0.54, -0.06, P = .01) |
| 8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?   | Sí   |

|   |   |
|---|---|
| 9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión? | No, algunos resultados globales no obtuvieron resultados significativos |
| 10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?           | No  |

| <b>Biotic supplements for renal patients: A systematic review and meta-analysis</b>   |   |
|---|---|
| 1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?  | Sí  |
| 2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?   | Sí  |
| 3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?   | Sí  |
| 4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?           | Sí  |
| 5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso? | Sí  |
| 6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?   | La información actual disponible de ensayos clínicos no provee una justificación clara para que se sugiere el uso generalizado de suplementos bióticos para mejorar resultados en pacientes renales |
| 7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?   | No cambios significativos en el nivel del PCR fueron reportados después de la suplementación con bióticos a   |

|   |   |
|---|---|
|   | comparación del placebo (MD 0.75 mg/dL; 95% CI -1.54, 3.03) |
| 8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?                               | No  |
| 9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión? | Sí  |
| 10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?           | No  |

| <b>Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics for Patients on Dialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials</b> |   |
|---|---|
| 1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?  | Sí  |
| 2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?   | Sí  |
| 3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?   | Sí  |
| 4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?                     | Sí  |
| 5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?           | Sí  |
| 6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?   | La administración de probióticos, prebiótico y simbióticos puede reducir el nivel de PCR, interleucina 6 y el indoxil sulfato, así como aumentar la HDL |

|   |   |
|---|---|
| 7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?                                       | <p>Se encontró una reducción significativa en el PCR a comparación del grupo control (SMD, -0.38; 95% CI, -0.68 a -0.08; P = .01), con heterogeneidad sustancial entre los estudios (<math>I^2= 74.1\%</math>, <math>P=.00</math>).</p> <p>Se encontró una reducción significativa en los niveles de IL-6 en comparación con el grupo control (SMD,-0.48; 95% CI, -0.76 a -0.20; P =.00), la heterogeneidad fue moderada (<math>I^2 = 48.5\%</math>, <math>P = .04</math>)</p> <p>Los resultados revelaron una reducción no significativa de los niveles de TNF-alfa (SMD, 20.28; 95% CI, 20.79 to 0.22; P = .27)</p> |
| 8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?                               | Sí  |
| 9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión? | Sí  |
| 10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?           | Sí  |

| <b>Effects of Probiotic Preparations on Inflammatory Cytokines in Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis</b> |    |
|--|----|
| 1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?   | Sí |
| 2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?  | Sí |
| 3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?  | Sí |

|   |   |
|---|---|
| 4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?           | Sí  |
| 5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso? | No  |
| 6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?   | Las preparaciones con probióticos disminuyen los niveles de citoquinas inflamatorias en paciente con enfermedad renal crónica pero no afectan los niveles de toxinas urémicas   |
| 7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?   | Las preparaciones con probióticos pudieron reducir los niveles de PCR (WMD, -12.29, 95% CI, -16.41 to -8.16, p = 0). Solo la intervención con prebióticos pudo reducir el nivel de IL6 (SMD, -0.73, 95% CI, -1.3 to -0.16, p = 0.012) |
| 8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?   | Sí  |
| 9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?   | No  |
| 10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?   | No  |

### Evaluación con la herramienta CASPE: Ensayos clínicos

| Effects of probiotic supplementation on inflammatory biomarkers and uremic toxins in non-dialysis chronic kidney patients: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial |   |
|---|---|
| 1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?  | Sí  |
| 2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?  | Sí  |
| 3. ¿Se mantuvo la comparabilidad de los grupos a través del estudio?  | Sí  |
| 4. ¿Fue adecuado el manejo de las pérdidas durante el estudio?  | Sí  |
| 5. ¿Fue adecuada la medición de los desenlaces?   | Sí  |
| 6. ¿Se evitó la comunicación selectiva de resultados?   | Sí  |
| 7. ¿cuál es el efecto del tratamiento para cada desenlace?  | Se encontró un incremento en los niveles de IL-6 después de la suplementación probiótica. Los otros parámetros (Incluido el PCR) no presentaron cambios significativos. |
| 8. ¿Cuál es la precisión de los estimadores del efecto?   | Los valores de IL-6 incrementaron significativamente de 15.6 (14.8–20.8) pg/mL a 23.0 (17.6–29.6) pg/mL, $p=0.01$ .   |
| 9. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?   | Sí  |
| 10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados y su importancia clínica?   | Sí  |
| 11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?  | No  |

| <b>The Efficacy of Lactobacillus-Containing Probiotic Supplementation in Hemodialysis Patients: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial</b> |   |
|--|---|
| 1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?   | Sí  |
| 2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?   | Sí  |
| 3. ¿Se mantuvo la comparabilidad de los grupos a través del estudio?   | Sí  |
| 4. ¿Fue adecuado el manejo de las pérdidas durante el estudio?   | Sí  |
| 5. ¿Fue adecuada la medición de los desenlaces?  | Sí  |
| 6. ¿Se evitó la comunicación selectiva de resultados?  | Sí  |
| 7. ¿cuál es el efecto del tratamiento para cada desenlace?   | No se observaron cambios significativos en los marcadores inflamatorios (hs-CRP-IL-6, yTNF-a)   |
| 8. ¿Cuál es la precisión de los estimadores del efecto?  | No se obtuvo variación significativa después de la suplementación con probióticos en los niveles de PCR-hs ( $p=0.612$ ), IL-6 ( $p=0.86$ ) y TNF-a ( $p=0.903$ ) |
| 9. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?  | No  |
| 10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados y su importancia clínica?  | Sí  |
| 11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?   | No  |

| <b>The Impact of Synbiotic Treatment on the Levels of Gut-Derived Uremic Toxins, Inflammation, and Gut Microbiome of Chronic Kidney Disease Patients—A Randomized Trial</b> |  |
|---|--|
| 1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?  | Sí   |
| 2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?  | Sí   |
| 3. ¿Se mantuvo la comparabilidad de los grupos a través del estudio?  | Sí   |
| 4. ¿Fue adecuado el manejo de las pérdidas durante el estudio?  | Sí   |
| 5. ¿Fue adecuada la medición de los desenlaces?   | Sí   |
| 6. ¿Se evitó la comunicación selectiva de resultados?   | Sí   |
| 7. ¿cuál es el efecto del tratamiento para cada desenlace?  | Los simbióticos podrían ser disponibles, seguros y proveer efecto terapéutico que pueda ser usado diariamente en la práctica para reducir los niveles de toxinas urémicas y micro inflamación en pacientes con ERC |
| 8. ¿Cuál es la precisión de los estimadores del efecto?   | Se redujo significativamente el nivel de PCRhs (-39.5 vs. -8.5%, P= .001) en pacientes suplementados con simbiótico. Sin embargo, no se obtuvieron cambios significativos en el nivel de IL-6                      |
| 9. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?   | Sí   |
| 10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados y su importancia clínica?   | No   |
| 11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?  | No   |

| <b>Effects of synbiotic supplementation on microbiota-derived protein-bound uremic toxins, systemic inflammation, and biochemical parameters in patients on hemodialysis: A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial</b> |   |
|---|---|
| 1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?  | Sí  |
| 2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?  | Sí  |
| 3. ¿Se mantuvo la comparabilidad de los grupos a través del estudio?  | Sí  |
| 4. ¿Fue adecuado el manejo de las pérdidas durante el estudio?  | Sí  |
| 5. ¿Fue adecuada la medición de los desenlaces?   | Sí  |
| 6. ¿Se evitó la comunicación selectiva de resultados?   | Sí  |
| 7. ¿cuál es el efecto del tratamiento para cada desenlace?  | No se observaron cambios significativos después de la suplementación con simbióticos en el valor del PCR.             |
| 8. ¿Cuál es la precisión de los estimadores del efecto?   | No se observaron cambios significativos después de la suplementación con simbióticos en el valor del PCR ( $p=0.12$ ) |
| 9. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?   | Sí  |
| 10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados y su importancia clínica?   | Sí  |
| 11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?  | No  |

## Turnitin

### ● 9% de similitud general

Principales fuentes encontradas en las siguientes bases de datos:

- 8% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 4% Base de datos de trabajos entregados
- 2% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossr

---

#### FUENTES PRINCIPALES

Las fuentes con el mayor número de coincidencias dentro de la entrega. Las fuentes superpuestas no se mostrarán.

|   |  |     |
|---|--|-----|
| 1 | <b>repositorio.uwiener.edu.pe</b><br>Internet              | 3%  |
| 2 | <b>scribd.com</b><br>Internet                              | <1% |
| 3 | <b>Universidad Wiener on 2023-06-25</b><br>Submitted works | <1% |
| 4 | <b>mdpi.com</b><br>Internet                                | <1% |
| 5 | <b>hdl.handle.net</b><br>Internet                          | <1% |
| 6 | <b>Universidad Wiener on 2023-06-26</b><br>Submitted works | <1% |
| 7 | <b>fundacionfemeba.org.ar</b><br>Internet                  | <1% |
| 8 | <b>Universidad Wiener on 2023-06-11</b><br>Submitted works | <1% |