



Universidad
Norbert Wiener

Powered by **Arizona State University**

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE NUTRICIÓN
HUMANA

Trabajo Académico

Revisión Crítica: efectividad de la suplementación de probióticos en la
disminución de toxinas urémicas en enfermedad renal crónica en hemodiálisis

Para optar el Título de

Especialista en Nutrición Clínica con Mención en Nutrición Renal


Presentado por:

Autora: Lic. Maria Lourdes Vásquez López

Asesora: Mg. Johanna Del Carmen León Cáceres

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7664-2374>

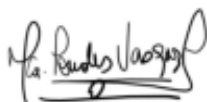
Lima, 2023

 Universidad Norbert Wiener	DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA Y DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN	
	CÓDIGO: UPNW-GRA-FOR-033	VERSIÓN: 01 REVISIÓN: 01

Yo, **María Lourdes Vásquez López** 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 **"EFECTIVIDAD DE LA SUPLEMENTACIÓN DE PREBITICOS EN LA DISMINUCIÓN DE TOXINAS URÉMICAS EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN HEMODIALISIS"** Asesorado por la docente: **Johanna del Carmen León Cáceres** DNI **45804138** ORCID **0000-0001-7664-2374** tiene un índice de similitud de **16 (dieciséis) %** con código **oid:14912:295407967** 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.



.....
 María Lourdes Vásquez López
 DNI: 47145840



.....
 Johanna del Carmen León Cáceres
 DNI: 45804138

DEDICATORIA

A mi papá.

AGRADECIMIENTOS

A César.

A la docente y asesora Mg. Johanna León.

A la Universidad Norbert Wiener y al equipo que conforma la Segunda Especialidad en Nutrición Clínica Renal.

ÍNDICE

	Página
INTRODUCCIÓN	9
CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO	
1.1. Tipo de investigación	19
1.2. Metodología	19
1.3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Población-Situación Clínica)	22
1.4. Viabilidad y pertinencia de la pregunta	23
1.5. Metodología de búsqueda de información	25
1.6. Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas	33
CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO	
1.1. Artículo para revisión	38
1.2. Comentario crítico	39
1.3. Importancia de los resultados	45
1.4. Nivel de evidencia y grado de recomendación	48

1.5. Respuesta a la pregunta	48
RECOMENDACIONES	49
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
ANEXOS	60

RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC) constituye un problema de salud pública con alta prevalencia en los últimos años, así como el aumento de pacientes con algún tipo de terapia de reemplazo renal. La investigación titulada como revisión crítica: Efectividad de la suplementación de prebióticos en la disminución de toxinas urémicas en enfermedad renal crónica en hemodiálisis, con la finalidad de demostrar la efectividad de la suplementación con prebióticos (almidón resistente) en la disminución de toxinas urémicas en pacientes con ERC en HD. La pregunta clínica fue: ¿La suplementación con prebióticos disminuye la producción de toxinas urémicas en pacientes adultos con ERC en Hemodiálisis?. Para lo cual se usó la metodología Nutrición Basada en Evidencia (NuBE). La búsqueda de información se ejecutó mediante Pubmed, Scielo, Cochrane, Dialnet y Redalyc, hallando 598 artículos, de los cuales fueron elegidos 10, que posteriormente a su evaluación por la herramienta para lectura crítica CASPE, resultó seleccionado el Ensayo Clínico Aleatorizado a doble ciego titulado como Resistant starch type-2 enriched cookies modulate uremic toxins and inflammation in hemodialysis patients: a randomized, double-blind, crossover and placebo-controlled trial, el cual posee un nivel de evidencia A1 y Grado de Recomendación fuerte, de acuerdo a la expertise del investigador. El comentario crítico pone en manifiesto que la suplementación

con prebióticos constituye una alternativa innovadora para disminuir las toxinas urémicas y mejorar la calidad de vida en el paciente con ERC en HD.

Palabras clave: toxinas urémicas, prebióticos, disbiosis, microbiota intestinal, ERC, hemodiálisis.

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) constitutes a public health problem with high prevalence in recent years, as well as the increase in patients with some type of renal replacement therapy. The research titled as a critical review: Effectiveness of prebiotic supplementation in reducing uremic toxins in chronic kidney disease on hemodialysis, with the purpose of demonstrating the effectiveness of supplementation with prebiotics (resistant starch) in reducing uremic toxins in patients . with CKD in HD. The clinical question was: Does supplementation with prebiotics decrease the production of uremic toxins in adult patients with CKD on Hemodialysis? For which the Evidence-Based Nutrition (NuBE) methodology was used. The information search was carried out through Pubmed, Scielo, Cochrane, Dialnet and Redalyc, finding 598 articles, of which 10 were chosen, which after their evaluation by the CASPE critical reading tool, the Double-Blind Randomized Clinical Trial was selected. titled Biscuits enriched with type 2 resistant starch modulate uremic toxins and inflammation in hemodialysis patients: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled trial, which has a level of evidence AI and a strong Grade of Recommendation, according to the researcher's experience. The critical commentary shows that supplementation with prebiotics constitutes an innovative alternative to reduce uremic toxins and improve the quality of life of patients with CKD on HD.

Keywords: uremic toxins, prebiotics, dysbiosis, intestinal microbiota, CKD, hemodialysis.

INTRODUCCIÓN

La problemática de la enfermedad renal crónica (ERC) actualmente se considera un punto de agenda pendiente en la salud pública, pues está íntimamente relacionada con complicaciones cardiovasculares así como altos costos al sistema de salud. En los últimos años el número de casos debut así como el ingreso a Terapia de reemplazo renal (TRR) ha aumentado considerablemente.

En el adulto se define como la presencia de alteraciones tanto anatómicas o fisiológicas renal que permanecen más de 3 meses, teniendo o no pérdida de la función renal; o un filtrado glomerular (FG) $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ sin otros signos de enfermedad renal. Algunos autores consideran indicadores de daño renal: Proteinuria elevada, alteraciones en el sedimento urinario, alteraciones electrolíticas u otras alteraciones de origen tubular, alteraciones estructurales histológicas, alteraciones estructurales en pruebas de imagen (2)

Según la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS), para el año 2013 la prevalencia de la enfermedad renal en Latinoamérica fue de 650 pacientes por millón de habitantes y registró un incremento estimado del 10 % anual (3)

En el Perú la prevalencia es del 16.8 % siendo más predominante en mujeres, consumidores de alcohol, personas con un menor nivel educativo y asociado a comorbilidades como diabetes e hipertensión (2). La enfermedad renal en etapa terminal se está incrementado considerablemente, impulsada por el

envejecimiento de la población y el incremento de la prevalencia de diabetes mellitus e hipertensión(3), siendo las regiones con mayor mortalidad: Puno, Apurímac, Huancavelica, Cusco, Ayacucho y Moquegua. Así, el sistema de codificación CIE-10 del MINSA revela que la insuficiencia renal representa el 3,5% de las muertes a nivel nacional (2)

La predominancia de pacientes con ERC en estadios avanzados que se benefician de algún tipo de terapia de reemplazo renal (TRR) ha aumentado exponencialmente en los últimos años. En hemodiálisis (HD) el número de pacientes ha incrementado en forma significativa, teniendo casi 290 mil pacientes en HD (5). Según informes, la HD ha sido la terapia sustitutiva a la que más se ha recurrido últimamente. Comparativamente a ello, la diálisis peritoneal (DP) ha descendido drásticamente, representando el 11% de la población mundial en diálisis, siendo que la mayoría de los pacientes se concentran en países como China, Tailandia, Reino Unido y México. (5)

Teniendo en cuenta la severidad, la ERC se ha clasificado en 5 estadios en función del filtrado glomerular (FG) y 3 categorías teniendo en cuenta la albuminuria (factor pronóstico). Los estadios 3 al 5 presentan una franca disminución de la TFG, sin necesitar otros signos de daño renal; sin embargo en los estadios 1 y 2 además de ello, se necesitan otros signos de daño renal para poder tener un diagnóstico preciso.

La desnutrición en la ERC constituye entre el 12 y 75% de la población aquejada con la enfermedad. El deterioro del estado nutricional viene establecido por factores previos a la uremia, factores genéticos, ambientales, enfermedades concomitantes agudas, así como la enfermedad de base propiamente dicha y complicaciones asociadas a ella; a su vez la terapia de reemplazo renal tiene impacto negativo sobre el estado nutricional.

El estado inflamatorio desencadenado por acidosis metabólica, terapia sustitutiva o por la misma enfermedad; contribuyen al desbalance energético proteico precedido por la insuficiente ingesta de nutrientes o por elevado catabolismo proteico. A éste escenario se le denominó en el 2008 como syndrome protein-energy wasting (PEW) o Síndrome de desgaste energético-proteico (DEP) en español, caracterizado por hipermetabolismo y consumo de reservas energético proteicas.

Teniendo en cuenta marcadores bioquímicos (albúmina, pre albúmina, colesterol), masa corporal y muscular (cambios significativos en 3 o 6 meses) e ingesta alimentaria (cambios durante los últimos meses); la Sociedad Internacional de Nutrición Renal y Metabolismo dispone los siguientes criterios diagnósticos de DEP, se necesita al menos tres de éstos para definir el diagnóstico de DEP: **(Ver Tabla 1)**

Tabla 1: Criterios diagnósticos para DEP (2)

CRITERIOS BIOQUIMICOS	Albúmina sérica <3,8 g/dL Prealbúmina/transtiretina <30 mg/dL (solo para pacientes en diálisis) Colesterol sérico <100 mg/dl
MASA CORPORAL	Índice de masa corporal <23 kg/m ² Pérdida de peso no intencionada >5 % del peso en 3 meses o >10 % en 6 meses Porcentaje total de grasa corporal <10 %
MASA MUSCULAR	Reducción del 5 % de la masa muscular en 3 meses o del 10 % en 6 meses Área de la circunferencia muscular del brazo medio reducida (reducción >10 % en relación con el percentil 50 de la población de referencia)
INGESTA DIETARIA	Ingesta proteica dietaría baja no intencional <0,8 g/kg/día al menos durante 2 meses en pacientes en diálisis o <0,6 g/kg/día en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios II-V Ingesta de energía dietaría baja no intencional <25 kcal/kg/día durante al menos 2 meses

Fuente: Lorenzo V, Rodríguez L. Enfermedad Renal Crónica.

La terapia de reemplazo renal (TRR) tiene impacto sobre el estado nutricional, debido a que los pacientes en HD tienen mayor consumo proteico que los sometidos a diálisis peritoneal y mayor riesgo de déficit de vitaminas hidrosolubles y de hierro. Se ha estimado una prevalencia de desnutrición en la población en Hemodiálisis del 18-75 % (6)

Uno de los principales síntomas es la anorexia, que condiciona la ingesta adecuada de proteínas y calorías, contribuyendo al desmedro del estado nutricional y la salud. La anorexia tiene una prevalencia del 35% al 50% en pacientes con ERCA en estadio final (6). Se promueve a través de la génesis y la retención de toxinas urémicas, acidosis metabólica, TRR y enfermedades cardiovasculares.

Además, el deterioro de la función renal viene condicionado por acidosis metabólica que a su vez aumenta el catabolismo proteico, promoviendo la proteólisis muscular y reduciendo la síntesis de albúmina. Paralelamente a ello, la disfunción de la función renal favorece tanto la síntesis de citoquinas proinflamatorias como la deficiente depuración de éstas, viéndose reflejado en la elevación de la PCR.

Por otro lado, las sesiones de diálisis conllevan a alteraciones hormonales como: Resistencia a la insulina, elevación del glucagón y en algunas situaciones, elevación de la PTH, que se han implicado en la génesis de la malnutrición.

El intestino grueso tiene un complejo y diverso ecosistema de microorganismos llamado microbiota intestinal, éste entorno colónico es favorable para su crecimiento puesto que el Ph es casi neutro, tránsito lento y posee alta disponibilidad de nutrientes. En la ERC se producen cambios cuantitativos y cualitativos en la microbiota denominado disbiosis intestinal, esto se debe a factores asociados a la misma enfermedad como a las condiciones externas a ésta por ejemplo la polifarmacia, dieta y TRR.

La uremia y el crecimiento de bacterias productoras que producen ureasa aumentan la producción de amonio, induciendo a cambios en el pH del colon, lo que a su vez aumenta la permeabilidad de la membrana. Se ha evidenciado que las proteínas de unión de membranas como claudina, ocludina y zonulina se encuentran disminuidas.

Diariamente llegan al colon 10g de proteínas, que por acción de las bacterias intestinales producen amonio, aminas, tioles, fenoles e indoles. Éstos metabolitos por lo general son eliminados por los riñones, sin embargo en la ERC son difícilmente eliminados y se acumulan.

La caracterización y población de bacterias puede ser diferente según la TRR que realizan; no obstante, las concentraciones de toxinas urémicas no se distinguieron entre las dos modalidades de TRR. Se ha propuesto que un microbioma alterado en la ERC puede ser responsable de la producción de toxinas urémicas así como de aumentar la permeabilidad intestinal; provocando traslocación bacteriana y de toxinas responsables de inflamación sistémica.

Las toxinas urémicas unidas a proteínas constituyen aproximadamente el 25% de todas las toxinas urémicas identificadas actualmente (7). La mayoría de éstas toxinas derivan del metabolismo de aminoácidos aromáticos por parte de la microbiota intestinal. Dado que estas toxinas urémicas se encuentran altamente unidas a las proteínas plasmáticas se eliminan mal mediante diálisis. A continuación se mencionan las principales toxinas urémicas estudiadas:

1. *Sulfato de indoxilo (IS)*

El indol resulta de la degradación del triptófano por las enzimas bacterianas en el intestino, viaja hasta el hígado donde se produce sulfato de indoxilo; se excreta por la orina y está altamente unido a la albumina.

2. *Sulfato de p-cresilo (PCs)*

Es resultado de la sulfatación de productos obtenidos por degradación bacteriana intestinal de tirosina y fenilalanina, también se encuentra unido a la albumina y al igual que otras toxinas urémicas, no se elimina bien mediante diálisis. Ambas toxinas están relacionadas con daño vascular, por lo que la acumulación crónica de ellas está relacionada a mayor morbimortalidad.

Diversas investigaciones se han orientado a aumentar la frecuencia y/o duración del tratamiento sustitutivo, farmacológico y la eliminación de solutos durante el tratamiento. Una de esas estrategias direccionadas a disminuir la producción de toxinas urémicas es la modulación de la microbiota intestinal mediante la ingesta de prebióticos y fibra.

La principal fuente de carbohidratos en la dieta del ser humano es almidón, el cual está formado por dos componentes principales: amilosa y amilopectina. La amilosa es una molécula lineal que compone al almidón en 15 a 20%, y la amilopectina es una molécula de mayor tamaño y ramificada, componiendo principalmente al polisacárido.

De acuerdo al grado de digestión se clasifican en: a) rápidamente digerible (20 minutos), b) lentamente digerible (de 20 a 120 minutos) y c) almidón resistente (no es digerible). El almidón resistente (AR) se define como el conjunto compuesto por el almidón y productos no digeribles de su degradación en el intestino delgado. Dicha resistencia está asociada con la estructura física así como por la cantidad más alta de amilosa con respecto a amilopectina, ello permite resistir la digestión enzimática. El AR se divide en 5 subgrupos, siendo el 2,3 y 4 los más estudiados por sus efectos prebióticos.

Los prebióticos se estudian desde los años 80 en donde se denominan por primera vez como componentes alimentarios no digeribles que profieren beneficios al huésped, provocando el crecimiento y actividad de una o algunas especies bacterianas colónicas, mejorando la salud. Del amplio grupo de carbohidratos, los no digeribles son los que mayor acción prebiótica tienen ya que las bacterias colonicas las fermentan en metabolitos beneficiosos como el butirato.

Los carbohidratos no digeribles se clasifican en dos grupos: los colónicos (fibra alimentaria) y prebióticos; los colónicos son aquellos que llegan al cólon y sirven como fuente de energía para los colonocitos, originan sustratos metabólicos y micronutrientes para el huésped. Los del tipo prebiótico realizan todas las actividades que los colónicos y también estimulan el crecimiento de ciertas especies bacterianas que benefician al huésped, entre ellas se encuentran: GOS (galactooligosacaridos), FOS (fructooligosacaridos), fructanos tipo inulina, lactulosa y oligosacáridos de la leche humana.

La presente investigación se basa en evidenciar la efectividad de la suplementación de prebióticos para disminuir las toxinas urémicas en el paciente con ERC en HD.

Ésta investigación se justifica ya que la población abordada tiene un bajo consumo de alimentos fuentes de prebióticos, los cuales desempeñan un papel crucial en la modulación del microbioma intestinal. Es importante que las investigaciones futuras orienten su atención a éste gran y muchas veces olvidado componente, para generar recomendaciones a partir de evidencia de estrategias o intervenciones en beneficio de esta población y crear impacto en la calidad de vida.

Del mismo modo, ésta investigación concederá añadir un criterio de elección del artículo más idóneo correspondiente a estudios clínicos vinculados con la efectividad de la suplementación de prebióticos en la disminución de toxinas urémicas en enfermedad renal crónica en hemodiálisis.

El objetivo de la presente investigación fue desarrollar el comentario crítico profesional teniendo en cuenta la revisión de artículos científicos de estudios clínicos para evaluar si la suplementación con almidón resistente (prebióticos) puede ser efectiva en la reducción de toxinas urémicas producidas por la microbiota intestinal en pacientes en HD.

Ésta investigación orienta a los nutricionistas a conocer las intervenciones nutricionales y dietoterapéuticas disponibles a fin de disminuir la generación de toxinas urémicas a través de la modulación de la microbiota intestinal en el paciente

con ERC en HD, dado que numerosos estudios asocian la mayor producción y acumulación de toxinas urémicas con la progresión de la enfermedad y complicaciones a futuro.

Por último, ésta investigación servirá como referencia para nuevos estudios dentro del amplio campo de la microbiota intestinal, así como para el beneficio de los pacientes que padecen ERC y se encuentran en hemodiálisis.

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 Safari.

Luego se procedió a realizar la búsqueda sistemática utilizando como bases de datos a Pubmed, Scielo, Cochrane, Dialnet, Redalyc.

- 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
A I	Ensayo clínico aleatorizado	Preguntas del 1 al 7
A II	Metaanálisis o Revisión sistemática	Preguntas del 1 al 7

B I	Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado	Preguntas del 1 al 3 y preguntas 6 y 7
B II	Metaanálisis o Revisión sistemática	Preguntas del 1 al 5
B III	Estudios prospectivos de cohorte	Preguntas del 1 al 8
C I	Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado	Preguntas del 1 al 3 y pregunta 7
C II	Metaanálisis o Revisión sistemática	Preguntas del 1 al 4
C III	Estudios prospectivos de cohorte	Preguntas del 1 al 6

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

Grado de Recomendación	Estudios evaluados
FUERTE	<p>Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas 7 y 8, O</p> <p>Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente las preguntas 4 y 6, O</p> <p>Estudios de cohorte, que respondan consistentemente las preguntas 6 y 8.</p>
DEBIL	<p>Ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados que respondan consistentemente la pregunta 7, O</p>

	<p>Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente la pregunta 6, O</p> <p>Estudios de cohorte, que respondan consistentemente la pregunta 8</p>
--	--

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

PACIENTE	Pacientes adultos con ERC en Hemodiálisis
SITUACIÓN CLÍNICA	Efecto de la suplementación con prebióticos en la reducción de toxinas urémicas del paciente con ERC en Hemodialisis
<p>La pregunta clínica es:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿La suplementación con prebióticos disminuye la producción de toxinas urémicas en pacientes adultos con ERC en Hemodialisis? 	

1.4 Viabilidad y pertinencia de la pregunta

La acumulación de toxinas urémicas muestra efectos tóxicos, que inducen a estrés oxidativo y fibrosis renal contribuyendo a la progresión de la enfermedad. En pacientes en HD, se observó que los que tenían altos niveles séricos de PCs tenían mayor incidencia de presentar placas ateroscleróticas. El IS mostró efectos nefrotóxicos a la genesis de factores inflamatorios como fibróticos, además de estar relacionado con la disfunción endotelial a través de la calcificación y rigidez vascular, lo cual impactaría negativamente en la función de la función renal.

El PCs induce estrés oxidativo y fibrosis o inflamación renal asociados a progresión de la enfermedad; también se ha demostrado en diversos estudios que puede causar mayor acumulación de toxinas.

La pregunta clínica es viable debido a que considera el estudio de una enfermedad como la enfermedad renal crónica en hemodialisis, que es de interés debido a que su prevalencia en etapa terminal ha incrementado considerablemente haciendo más frecuente el uso de terapia de reemplazo renal. Si bien en la insuficiencia renal se presenta disbiosis asociados a la farmacoterapia y dietas restrictivas, el tratamiento sustitutivo perpetua la disbiosis generando aún más toxinas urémicas.

La pregunta es pertinente debido a que se dispone de diversos estudios clínicos desarrollados a nivel internacional, lo cual genera una base bibliográfica completa sobre el tema.

Las toxinas urémicas son originadas por la microbiota intestinal al metabolizar algunos precursores presentes en la dieta, y se han asociado a toxicidad en tejidos extrarrenales así como la progresión de la ERC; reportándose aumento en la concentración de éstas cuando la tasa de filtrado glomerular disminuye.

Últimamente la mirada a los prebióticos ha resultado concluyente en reducir la inflamación y la producción de toxinas urémicas, propiciando la simbiosis; con lo cual mejora la función renal y retrasa la progresión de la enfermedad.

El entender y por supuesto investigar los beneficios y la eficacia de la suplementación con prebióticos como coadyuvante del tratamiento del paciente renal, apoyado en evidencia científica que abale y recomiende su uso con la finalidad de promover su incorporación en la terapéutica, dada la alta prevalencia de pacientes en nuestro país.

Es importante tener en cuenta que disminuyendo las concentraciones de toxinas urémicas estaremos mejorando la calidad de vida del paciente, lo cual se verá reflejado en el pronóstico y retardo en la progresión de la enfermedad.

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 y Safari.

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, Scielo, Cochrane, Dialnet y Redalyc.

Tabla 4. Elección de las palabras clave

PALABRAS CLAVE	INGLÉS	PORTUGUÉS	SIMILARES
Enfermedad renal cronica	Chronical Kidney disease	Doença renal crônica	Enfermedad renal, insuficiencia renal
Prebióticos	Prebiotics, biotic suplements	Prebióticos	Simbióticos, probioticos
Toxinas Urémicas	Uremic toxins	Toxinas urêmicas	p-cresil, TMO
Hemodiálisis	Hemodialysis		Diálisis, diálisis peritoneal, terapia sustitutiva, TRR

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	10/11/2023	Búsqueda de bases de datos virtuales, Internet	239	9
Scielo	19/11/2023		3	1
Cochrane	20/11/23		1	0
Redalyc	20/11/23		355	0
TOTAL			598	10

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

Tabla 6. Ficha de recolección de datos bibliográfica

Autor (es)	Título del artículo en idioma original	Revista (año, volumen, número)	Link del artículo
De Cássia R, et al	Modulation of intestinal microbiota, control of nitrogen products and inflammation by pre/probiotics in chronic kidney disease: a systematic review	Nutr Hosp 2018; 35(3)	33_REV_1642_Cas sia_ing.indd (isci.es)
Pissano A, et al	Biotic Supplements for Renal Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis	Nutrients, 2018;10(9)	Nutrients Free Full-Text Biotic Supplements for Renal Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis (mdpi.com)

Liu J, et al	Biotic Supplements in Patients With Chronic Kidney Disease: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	J Ren Nutr. 2021 16;S	Biotic Supplements in Patients With Chronic Kidney Disease: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials - PMC (nih.gov)/
Thi Thuy J, et al	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 Sep 28;10(19):4456.	JCM Free Full-Text 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 (mdpi.com)
Ishikawa C, et al	Effect of prebiotic (fructooligosaccharide) on uremic toxins of chronic kidney disease patients: a randomized controlled trial	Nephrology Dialysis Transplantation, 2019; 34(11)	Effect of prebiotic (fructooligosaccharide) on uremic toxins of chronic kidney disease patients: a randomized controlled trial Nephrology Dialysis Transplantation Oxford Academic (oup.com)
Esgalhado M, et al	Resistant starch type-2 enriched cookies modulate uremic toxins and inflammation in hemodialysis patients: a randomized, double-blind, crossover and placebo-controlled trial	Food Funct. 2020;11(3)	Resistant starch type-2 enriched cookies modulate uremic toxins and inflammation in hemodialysis patients: a randomized, double-blind,

			crossover and placebo-controlled trial - Food & Function (RSC Publishing)
Li L, et al	Inulin-type fructan intervention restricts the increase in gut microbiome-generated indole in patients with peritoneal dialysis: a randomized crossover study	Am J Clin Nutr. 2020;111(5)	Inulin-type fructan intervention restricts the increase in gut microbiome-generated indole in patients with peritoneal dialysis: a randomized crossover study - ScienceDirect
Lai S, et al	Effect of Low-Protein Diet and Inulin on Microbiota and Clinical Parameters in Patients with Chronic Kidney Disease	Nutrients. 2019; 11(12)	Effect of Low-Protein Diet and Inulin on Microbiota and Clinical Parameters in Patients with Chronic Kidney

			Disease - PMC (nih.gov)
Birquete A, et al	Effect of Dietary Inulin Supplementation on the Gut Microbiota Composition and Derived Metabolites of Individuals Undergoing Hemodialysis: A Pilot Study	J Ren Nutr. 2021 Sep;31(5):512-522.	Effect of Dietary Inulin Supplementation on the Gut Microbiota Composition and Derived Metabolites of Individuals Undergoing Hemodialysis: A Pilot Study - PMC (nih.gov)

Ebrahim Z, et al	<p>The Effect of β-Glucan Prebiotic on Kidney Function, Uremic Toxins and Gut Microbiome in Stage 3 to 5 Chronic Kidney Disease (CKD) Predialysis</p> <p>Participants: A</p> <p>Randomized Controlled Trial</p>	<p>Nutrients. 2022</p> <p>Feb 14;14(4):805</p>	<p>The Effect of β-Glucan Prebiotic on Kidney Function, Uremic Toxins and Gut Microbiome in Stage 3 to 5 Chronic Kidney Disease (CKD) Predialysis</p> <p>Participants: A</p> <p>Randomized Controlled Trial - PMC (nih.gov)</p>
------------------	--	--	--

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

Título del artículo de la tabla 6	Tipo de investigación metodológica	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Modulation of intestinal microbiota, control of nitrogen products and inflammation by pre/probiotics in chronic kidney disease: a systematic review	Revisión Sistemática	CII	DÉBIL
Biotic Supplements for Renal Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis	Revision Sistemática y Metaanálisis	CII	DÉBIL
Biotic Supplements in Patients With Chronic Kidney Disease: Meta-	Metaanálisis	BII	FUERTE

Analysis of Randomized Controlled Trials			
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	Revisión Sistemática y Metaanálisis	CII	FUERTE
Effect of prebiotic (fructooligosaccharide) on uremic toxins of chronic kidney disease patients: a randomized controlled trial	Ensayo Clínico	CI	DÉBIL
Resistant starch type-2 enriched cookies modulate uremic toxins and inflammation in hemodialysis	Ensayo Clínico	AI	FUERTE

patients: a randomized, double-blind, crossover and placebo-controlled trial			
Inulin-type fructan intervention restricts the increase in gut microbiome-generated indole in patients with peritoneal dialysis: a randomized crossover study	Ensayo Clinico	AI	FUERTE
Effect of Low-Protein Diet and Inulin on Microbiota and Clinical Parameters in Patients with Chronic Kidney Disease	Ensayo Clinico	BI	FUERTE
Effect of Dietary Inulin Supplementation on the Gut Microbiota Composition and	Ensayo Clinico	CI	DÉBIL

<p>Derived Metabolites of Individuals Undergoing Hemodialysis: A Pilot Study</p>			
<p>The Effect of β-Glucan Prebiotic on Kidney Function, Uremic Toxins and Gut Microbiome in Stage 3 to 5 Chronic Kidney Disease (CKD) Predialysis Participants: A Randomized Controlled Trial</p>	<p>Ensayo Clinico</p>	<p>BI</p>	<p>FUERTE</p>

CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO

2.1 Artículo para revisión

a) Título: Resistant starch type-2 enriched cookies modulate uremic toxins and inflammation in hemodialysis patients: a randomized, double-blind, crossover and placebo-controlled trial

b) Revisor: María Lourdes Vásquez López

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

d) Dirección para correspondencia: marialourdes.5844@gmail.com

e) Referencia completa del artículo seleccionado para revisión:

Esgalhado M, Kemp JA, et al. Resistant starch type-2 enriched cookies modulate uremic toxins and inflammation in hemodialysis patients: a randomized, double-blind, crossover and placebo-controlled trial. Food Funct. 2020; 11(3):2617-2625.

f) Resumen del artículo original:

Antecedentes: El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la suplementación con galletas enriquecidas con almidón resistente (RS) sobre la expresión de ARNm de factores de transcripción nuclear (factor relacionado con el eritroide nuclear 2, Nrf2; factor nuclear kappa-B, NF-κB), implicados con

la inflamación y sobre los niveles de toxinas urémicas producidas por la microbiota intestinal en pacientes en hemodiálisis (HD).

Métodos: Se realizó un estudio cruzado aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con 26 pacientes en HD. Los pacientes fueron asignados a galletas enriquecidas con almidón resistente (16 g de RS por día) o suplementos de galletas de placebo durante las primeras cuatro semanas. Después del período de lavado, los pacientes recibieron suplementos nuevamente, en forma de cruce, durante otras 4 semanas. La expresión de ARNm de Nrf2, NF-κB y enzimas antioxidantes se midió mediante rt-PCR y la expresión de proteínas mediante un ensayo de transferencia Western a partir de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) aisladas. Se evaluaron biomarcadores de estrés oxidativo e inflamatorio, así como toxinas urémicas. Se realizó un análisis por intención de tratar, utilizando el procedimiento mixto proc en SAS.

Resultados: En el grupo RS, la expresión media de ARNm Nrf2 después del tratamiento aumentó con respecto a los valores iniciales, asociada con una alta expresión de la proteína NQO1. Además, los niveles plasmáticos de IS se redujeron en el grupo RS. No se observaron diferencias significativas en el grupo de placebo.

Conclusión: Nuestros resultados sugieren que las galletas enriquecidas con almidón resistente pueden ser una buena estrategia nutricional para reducir los

niveles de sulfato de indoxil derivados de la microbiota intestinal y también atenuar la inflamación en pacientes en hemodiálisis.

2.2 Comentario Crítico

El artículo presenta como título Resistant starch type-2 enriched cookies modulate uremic toxins and inflammation in hemodialysis patients: a randomized, double-blind, crossover and placebo-controlled trial: el estudio se orienta hacia una pregunta claramente definida. El objetivo fue evaluar si la suplementación con almidón resistente puede atenuar la expresión de factores inflamatorios y reducir los niveles plasmáticos de toxinas urémicas en pacientes con ERC en hemodiálisis, siendo la población objetivo pacientes adultos con ERC en hemodiálisis. La asignación de pacientes se llevo a cabo aleatoriamente al grupo placebo y al grupo control, los cuales luego de 4 semanas de lavado recibieron la suplementación contraria. Los investigadores se mantuvieron cegados hasta el final del estudio.

Éste ensayo se basa en un estudio piloto publicado 15 meses antes con una población de 26 pacientes con ERC en hemodiálisis, cuyo objetivo era evidenciar la efectividad de la suplementación con prebióticos (almidón resistente) para disminuir las toxinas urémicas y mejorar los estados inflamatorios en el paciente con ERC en hemodiálisis. Se muestra que posterior a la suplementación se redujeron los niveles plasmáticos de sulfato de indoxil así como los niveles plasmáticos de peroxidación de lípidos e IL-6, sin embargo

no tuvo impacto sobre el sulfato de p-cresilo. (moverlo casi al final), Cabe resaltar que la población incluida en el estudio piloto también se incluyó en el estudio posterior.

Se evidenció que el perfil de toxinas urémicas, específicamente de IS, disminuyó luego de la suplementación; también, el aumento de la expresión de genes relacionados con actividad antiinflamatoria (Nrf2 y NQO1). Ambos hallazgos se relacionan entre sí ya que al modular el microbioma intestinal disminuiría la producción de toxinas urémicas contribuyendo a atenuar la inflamación característica en los pacientes con ERC en hemodialisis.

La mayoría de la población estudiada padecía nefroesclerosis hipertensiva (83%). En éste escenario también se presenta disbiosis intestinal, cuya responsable sería la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2) por mecanismos que aún se desconocen.

Se sabe que en pacientes hipertensos existe un aumento en la población bacteriana productora de lactato y disminución en las bacterias productoras de acetato y butirato. Asimismo, se ha propuesto que la población de *Firmicutes* y *Bacteroidetes* se encuentra aumentada en ratas hipertensas. Es importante acotar que la microbiota intestinal puede regular hasta la décima parte de transcripción del huésped, especialmente la relacionada con la inmunidad, la proliferación celular y el metabolismo; se le atribuye a la disbiosis

intestinal la disregulación de factores asociados al aumento de inflamación sistémica.

Se ha documentado la importancia de la mayor proporción del índice proteína: fibra, ya que se asocia significativamente con los niveles séricos de IS y PCs.

La disponibilidad de nutrientes es un regulador del metabolismo colónico bacteriano, específicamente nitrógeno: carbohidrato, ambos nutrientes influyen en la fermentación sacarolítica o proteolítica; sin embargo cuando las fuentes de carbohidrato son limitadas, predomina la fermentación proteolítica. Por ello un entorno colónico en donde la relación nitrógeno: carbohidratos es alta, refleja una alimentación con alto índice proteína: fibra en donde la cantidad proteica es mayor y el aporte de fibra es deficiente. En el estudio se encontró que el índice proteína: fibra disminuyó luego de la suplementación y el consumo de fibra aumentó en un 85% en comparación a la medición inicial realizada a los pacientes, ello asociado a la disminución de toxinas urémicas demuestra que evidentemente existe una asociación directa entre el consumo de fibra y el papel de la disbiosis intestinal en la genesis de toxinas urémicas.

Se sabe que ciertas familias de bacterias son más dominantes en la ERC, incluidas Clostridiaceae y Enterobacteriaceae.

En cuanto a los aspectos teóricos y antecedentes descritos en la introducción del artículo; se atribuye a la disbiosis intestinal como uno de los orígenes de

inflamación y estrés oxidativo, contribuyendo al progreso de la enfermedad y con ello, al aumento de la comorbilidad cardiovascular en pacientes con ERC.

Según el método sugerido por el autor, describe la intervención nutricional en un tiempo de 12 semanas, divididas en 4 momentos: a) línea de base, b) final de la primera suplementación e inicio del lavado, c) final del lavado e inicio de la segunda suplementación y d) fin de la suplementación.

Luego de la 8va semana se intercambiaban las intervenciones entre si es decir, el grupo que inicio con almidón resistente recibiría en las siguientes semanas la suplementación con placebo y viceversa. El hecho de incluir a la población antes estudiada en el ensayo piloto pudo haber tenido cierta repercusión durante la respuesta o los resultados. A ello se le podría sumar el hecho de haber tenido cierto tiempo de lavado entre cada una de las suplementaciones, lo cual no se sabe si afecto en alguna medida los resultados obtenidos.

Diversos estudios han investigado la duración de la suplementación de almidón resistente y han demostrado que suplementando 10g de AR durante 8 semanas en mujeres con Diabetes mellitus 2 redujeron los niveles de IL 6. Otro estudio llevado a cabo en el 2014 por Sirichet et al determinaron que con suplementación por 2 semanas de 15g de almidón resistente en pacientes en HD disminuyeron los niveles de IS.

Según los resultados obtenidos, se denota de manera descriptiva y el análisis estadístico que se muestra perfila adecuadamente los criterios, sin embargo, la muestra utilizada para este estudio no fue representativa.

Al discutir los resultados, se hacen comparaciones apropiadas con otros estudios relevantes para el tema de discusión, por lo cual se evidencia que efectivamente la suplementación con prebióticos durante 4 a 8 semanas reduce los marcadores inflamatorios y los niveles de toxinas urémicas en la sangre, aun no se sabe si ésta disminución de toxinas urémicas se contribuye en su totalidad a este efecto antiinflamatorio o si es que lo complementa.

En cuanto a limitaciones, el tamaño de la muestra fue pequeño, ya que cerca del 30% de los pacientes abandonó el estudio y no logró culminar la suplementación. Tampoco se estudió ni se caracterizó la microbiota intestinal, lo cual hubiera dado mayor exactitud al efecto de la suplementación y relacionar las especies de bacterias predominantes tanto al inicio como al final con los resultados obtenidos. Se menciona también el “efecto arrastre” que consiste en que el primer tratamiento persista cuando se administre el segundo y erradamente se puede asumir que los resultados son producto de la última suplementación y no de la primera por lo que 4 semanas de “lavado” no parecieron ser suficientes y aun quedaba dicho efecto.

Los autores deducen que la intervención nutricional constituye una alternativa no farmacológica para mejorar la calidad de vida del paciente; sin

embargo, de acuerdo a la experiencia profesional en la que las medidas dietéticas excesivamente restrictivas en este grupo de pacientes tales como reducir el consumo de alimentos fuentes de fibra por temor a incrementar la hiperpotasemia; se ha previsto conveniente impulsar el consumo de frutas y verduras que generalmente está limitada en estos pacientes. Sin embargo, el autor sugiere que se realicen estudios con mayor población y menores limitaciones para poder evidenciar resultados a gran escala y proponerlo como una alternativa para mejoras en la calidad de vida del paciente con ERC a fin de retrasar el progreso de la enfermedad y las comorbilidades asociadas.

2.3 Importancia de los resultados

A pesar de que existen pruebas suficientes para respaldar la recomendación de incluir la suplementación de prebióticos como una alternativa no farmacológica en el paciente con ERC en HD, el artículo sugiere realizar un estudio con mayor población a fin de lograr resultados a gran escala y determinar dosis, tiempo y establecer recomendaciones generales.

La importancia radica en la disminución de toxinas urémicas usando suplementos de prebióticos, lo cual se correlaciona directamente con la disminución de la inflamación y retraso en la progresión de la enfermedad.

Por otro lado, sería de gran utilidad valorar el contenido de almidón resistente en las fuentes de carbohidratos, con la finalidad de incluirlos en las prescripciones dietetoterapéuticas. Por ahora se conoce que algunos alimentos

contienen cierta cantidad de almidón resistente, sin embargo durante la cocción este pierde casi la mitad de su contenido (**Ver tabla 2**); por ello se debería impulsar la generación de tablas o referencias de su contenido para su uso.

Tal y como menciona el estudio, la ingesta de fibra en los pacientes con ERC es limitada, y esto podría estar asociado al desequilibrio en la microbiota intestinal, lamentablemente el estreñimiento en la población con ERCA es muy común debido a las técnicas culinarias de sancochado o dializado para eliminar el potasio de los alimentos. Se ha reportado que la incidencia de estreñimiento era más prevalente en la diálisis peritoneal (DP) que en hemodiálisis (HD).

Tabla 2: Contenido de almidón resistente (AR) en alimentos (17):

PRODUCTO	CONTENIDO DE AR	REFERENCIA
Harina de plátano verde	16 – 24	16, 17
Plátano verde	8,5	18
Poroto blanco	6.6 – 9,0	19, 20
Camote	4,0 – 4,4	21
Poroto negro (procesado)	3,9 (5,5%)	21
Lenteja (procesado)	3,5 (1,6 – 9,1%)	19, 22

Arveja fresca (procesada)	2,2% (6,9%)	21
Arroz integral (procesado)	1,7% (1,9%)	18, 22
Papa (procesada)	1,3% (20%)	22, 23
Arroz blanco (procesado)	1,2% (1,9%)	18, 22
Plátano maduro	1,2%	18
Avena (procesado)	0,8% (0,5%)	21
Garbanzo (procesado)	0,6% (2,6%)	21
Haba fresca (procesada)	0,6% (1,45%)	21
Trigo (procesado)	0,3% (0,6%)	21
Harina de trigo	0,2%	17
Maiz crudo (procesado)	0,1% (0,4%)	21
Yuca cruda (procesada)	0,1% (0,4%)	21

*Porcentaje de almidón resistente por cada 100g de alimento en crudo y procesado

Cabe resaltar que teniendo en cuenta que los pacientes con ERC no tienen buena adherencia a la alimentación, el crear un producto innovador que tuvo aceptabilidad entre los pacientes del estudio; constituye una herramienta poderosa a fin de no sólo administrar nutrientes deficientes como fibra y

prebióticos sino que también abriría un abanico de posibilidades dietéticas. Como nutricionistas, éste tipo de investigaciones nos impulsan al desarrollo de nuevas estrategias dietéticas en pro de la mejor nutrición y calidad de vida del paciente.

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 1 al 7 y el grado de recomendación se categorice como Fuerte o Débil.

El artículo seleccionado para el comentario crítico resultó con un nivel de evidencia alto como A1 y un grado de recomendación Fuerte, por lo cual se eligió para evaluar 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 de suplementación de prebióticos mejorará la calidad nutricional expresado en disminución de toxinas urémicas en pacientes con ERC en Hemodialisis?

El ensayo clínico aleatorizado a doble ciego seleccionado para responder la pregunta reporta que existen pruebas suficientes para determinar el efecto de

la intervención nutricional de suplementación de prebióticos en la disminución de las toxinas urémicas de pacientes con ERC en HD.

RECOMENDACIONES

Se sugiere:

1. La divulgación de los resultados de la investigación.
2. La aplicación de la suplementación con prebióticos 16g por 8 semanas.
3. Aumento en el consumo de fibra para optimizar las recomendaciones diarias de 30 – 35g/d.
4. Socializar que la intervención nutricional puede tener impacto en la reducción de las toxinas urémicas y atenuar la inflamación.
5. Realizar estudios con mayor población a fin de evidenciar la efectividad en colectivo.
6. Realizar estudios en población peruana con la finalidad de determinar si extrapolar esos resultados logra mejorar la situación de los pacientes con ERC.
7. Establecer directrices para el uso de prebióticos dentro de la terapia nutricional para el paciente en HD.

8. Incentivar el estudio de las ciencias alimentarias con la finalidad de determinar la cantidad de AR y evaluar pérdidas de éste por técnicas culinarias.
9. Innovar preparaciones a base de prebióticos para lograr adherencia al suplemento.
10. Investigar si en estadios tempranos de ERC pueden utilizarse los suplementos de prebióticos para retrasar la progresión de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mora-Gutiérrez JM, Slon M, Castaño F, Izquierdo D, Arteaga J, Martínez N. [Enfermedad renal crónica en el paciente anciano | Revista Española de Geriatría y Gerontología \(elsevier.es\)](#). 2017; 52(3): 152 – 158
2. Lorenzo V, Rodríguez L. Enfermedad Renal Crónica. En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). Nefrología al día. ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/136>
3. Loza CA, Ramos WC, Valencia ME, Revilla L, López TT. Análisis de la situación de la enfermedad renal crónica en el Perú, 2015. 2016. 1ª edición, Lima, MINSA. 96 pgs. ISBN: 978-612-4222-24-5. Disponible en: <https://www.spn.pe/archivos/SITUACION-DE-LA-ENFERMEDAD-RENAL-CRONICA-EN-EL-PERU-2020-2021.pdf>
4. Pillajo Sánchez BL, Guacho Guacho JS, Moya Guerrero IR. Enfermedad renal crónica. Revisión de la literatura La experiencia local en una ciudad de Ecuador: La enfermedad renal crónica. Revisión de la literatura y experiencia local en una ciudad de Ecuador. Reverendo Colomb. Nefrol. [Internet]. 2021 Agosto 18 [citado 2023 Agosto 22];8(3):E396.
5. Herrera P, Pacheco J, Taype A. La enfermedad renal crónica en el Perú. Una revisión narrativa de los artículos científicos publicados. *Acta méd. Peruana*. 2016; 33(2): 130 – 137
6. De Luis Román D, Bustamante J. Aspectos nutricionales en la insuficiencia renal. 2008; 28(3): 241 – 359

7. Mas S, Gracia Iguacel C, González-Parra E. Toxinas Urémicas. En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). Nefrología al día. ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/603>
8. Cigarran S, González E, Cases A . Microbiota intestinal en la enfermedad renal crónica Gut microbiota in chronic kidney disease. Revista de la Sociedad Española de Nefrología. 2017; 37(1): 9–19 ([Microbiota intestinal en la enfermedad renal crónica \(isciii.es\)](#))
9. (145)Aguilera A, Marrón B, Ortiz A. Patogénesis de la malnutrición en pacientes en diálisis con énfasis en los aspectos más específicos de la diálisis peritoneal. Revista Española de Diálisis y trasplante. 2009; 30(2): 57-62 ([Patogénesis de la malnutrición en pacientes en diálisis con énfasis en los aspectos más específicos de la diálisis peritoneal | Diálisis y Trasplante \(elsevier.es\)](#))
10. Leal G, Osuna IA, Vásquez E, Cano KB. Nutrición y diálisis peritoneal: fundamentos y aspectos prácticos para la prescripción dietética. Revista Medica del Instituto Mexicano del Seguro Social. 2021; 59(4): 330-338. (<https://www.redalyc.org/journal/4577/457769668005/html/>)
11. Olayo VM, Alemán SJ, Rodríguez G, Castillo O. Almidón resistente como prebiótico y sus beneficios en el organismo humano. TIP Rev.Esp.Cienc.Quím.Biol. 2021; 24: 1-7 ([1405-888X-tip-24-e406.pdf \(scielo.org.mx\)](#))

12. [DeMartino P](#), [Cockburn D](#). **Resistant starch: impact on the gut microbiome and health.** 2020; 61: 66-71 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31765963/>)
13. Zheng HJ, Guo J, Wang Q, Wang L, Wang Y, Zhang F, 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. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32329633/>)
14. 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 Press Res. 2018;43(5):1623-1635. ([Efficacy of Probiotics Supplementation On Chronic Kidney Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis - PubMed \(nih.gov\)](#))
15. Villarroel P, Gómez C , Vera C , Torres J. Almidón resistente: Características tecnológicas e intereses fisiológicos. Rev Chil Nutr. 2018; 45(3): 271-278. (https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182018000400271)
16. Cavalcanti Neto MP, Aquino JS, Romão da Silva LF, de Oliveira Silva R, Guimarães KSL, de Oliveira Y, de Souza EL, Magnani M, Vidal H, de Brito Alves JL. Gut microbiota and probiotics intervention: A potential therapeutic target for management of cardiometabolic disorders and chronic kidney disease? Pharmacol Res. 2018. Apr(130); 152-163. ([Gut microbiota and](#)

[probiotics intervention: A potential therapeutic target for management of cardiometabolic disorders and chronic kidney disease? - PubMed \(nih.gov\)](#)

17. Pei M, Wei L, Hu S, Yang B, Si J, Yang H, Zhai J. Probiotics, prebiotics and synbiotics for chronic kidney disease: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018; Jul 28; 8(7)
18. Wang X, Yang S, Li S, Zhao L, Hao Y, Qin J, et al. Aberrant gut microbiota alters host metabolome and impacts renal failure in humans and rodents. *Gut*. 2020; 69(12):2131-2142. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32241904/>)
19. Ardalan M, Vahed SZ. Gut microbiota and renal transplant outcome. *Biomed Pharmacother*. 2017; 90: 229-236. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28363168/>)
20. Lopes RCSO, Balbino KP, Jorge MP, Ribeiro AQ, Martino HSD, Alfenas RCG. Modulation of intestinal microbiota, control of nitrogen products and inflammation by pre/probiotics in chronic kidney disease: a systematic review. *Nutr Hosp*. 2018; 35(3): 722-730. ([Modulation of intestinal microbiota, control of nitrogen products and inflammation by pre/probiotics in chronic kidney disease: a systematic review - PubMed \(nih.gov\)](#))
21. Rukavina Mikusic NL, Kouyoumdzian NM, Choi MR. Gut microbiota and chronic kidney disease: evidences and mechanisms that mediate a new communication in the gastrointestinal-renal axis. *Pflugers Arch*. 2020; 472(3): 303-320. ([Gut microbiota and chronic kidney disease: evidences and mechanisms that mediate a new communication in the gastrointestinal-renal axis - PubMed \(nih.gov\)](#))

22. Hu X, Ouyang S, Xie Y, Gong Z, Du J. Characterizing the gut microbiota in patients with chronic kidney disease. *Postgrad Med.* 2020; 132(6): 495-505. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32241215/>)
23. microbiota, hypertension and kidney diseases: The role of short-chain fatty acids. *Pharmacol Res.* 2019; 141: 366-377. ([The interplay among gut microbiota, hypertension and kidney diseases: The role of short-chain fatty acids - PubMed \(nih.gov\)](#))
24. Li F, Wang M, Wang J, Li R, Zhang Y. Alterations to the Gut Microbiota and Their Correlation With Inflammatory Factors in Chronic Kidney Disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019 Jun 12;9:206. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31245306/>)
25. Gryp T, De Paepe K, Vanholder R, Kerckhof FM, Van Biesen W, Van de Wiele T, Verbeke F, Speeckaert M, Joossens M, Couttenye MM, Vaneechoutte M, Glorieux G. Gut microbiota generation of protein-bound uremic toxins and related metabolites is not altered at different stages of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2020 Jun;97(6):1230-1242. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32317112/>)
26. 2Kidney Disease: A Systematic Review. *Adv Nutr.* 2019 Sep 1;10(5):888-901. ([Gastrointestinal Microbiota in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review - PubMed \(nih.gov\)](#))
27. Mafra D, Borges N, Alvarenga L, Esgalhadó 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. ([Dietary Components That May Influence the Disturbed Gut Microbiota in Chronic Kidney Disease - PubMed \(nih.gov\)](#))
28. Liu Y, Li J, Yu J, Wang Y, Lu J, Shang EX, Zhu Z, Guo J, Duan J. Disorder of gut amino acids metabolism during CKD progression is related with gut microbiota dysbiosis and metagenome change. J Pharm Biomed Anal. 2018 Feb 5;149:425-435. ([Disorder of gut amino acids metabolism during CKD progression is related with gut microbiota dysbiosis and metagenome change - PubMed \(nih.gov\)](#))
29. Glucan Prebiotic on Kidney Function, Uremic Toxins and Gut Microbiome in Stage 3 to 5 Chronic Kidney Disease (CKD) Predialysis Participants: A Randomized Controlled Trial. Nutrients. 2022 Feb 14;14(4):805. doi: 10.3390/nu14040805. ([The Effect of \$\beta\$ -Glucan Prebiotic on Kidney Function, Uremic Toxins and Gut Microbiome in Stage 3 to 5 Chronic Kidney Disease \(CKD\) Predialysis Participants: A Randomized Controlled Trial - PubMed \(nih.gov\)](#))
- 30.101. Lim YJ, Sidor NA, Tonial NC, Che A, Urquhart BL. Uremic Toxins in the Progression of Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Mechanisms and Therapeutic Targets. Toxins (Basel). 2021 Feb 13;13(2):142. [Uremic Toxins in the Progression of Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Mechanisms and Therapeutic Targets - PubMed \(nih.gov\)](#)
31. Azevedo R, Esgalhão M, Kemp JA, Regis B, Cardozo LF, Nakao LS, Brito JS, Mafra D. Resistant starch supplementation effects on plasma indole 3-

acetic acid and aryl hydrocarbon receptor mRNA expression in hemodialysis patients: Randomized, double blind and controlled clinical trial. J Bras Nefrol. 2020 Jul-Sep;42(3):273-279. ([Resistant starch supplementation effects on plasma indole 3-acetic acid and aryl hydrocarbon receptor mRNA expression in hemodialysis patients: Randomized, double blind and controlled clinical trial - PubMed \(nih.gov\)](#))

32. Ramos CI, Armani RG, Canziani MEF, Dalboni MA, Dolenga CJR, Nakao LS, Campbell KL, Cuppari L. Effect of prebiotic (fructooligosaccharide) on uremic toxins of chronic kidney disease patients: a randomized controlled trial. Nephrol Dial Transplant. 2019 Nov 1;34(11):1876-1884. [Effect of prebiotic \(fructooligosaccharide\) on uremic toxins of chronic kidney disease patients: a randomized controlled trial - PubMed \(nih.gov\)](#)

33. Lai S, Molfino A, Testorio M, Perrotta AM, Currado A, Pintus G, Pietrucci D, Unida V, La Rocca D, Biocca S, Desideri A. Effect of Low-Protein Diet and Inulin on Microbiota and Clinical Parameters in Patients with Chronic Kidney Disease. Nutrients. 2019 Dec 9;11(12):3006. [Effect of Low-Protein Diet and Inulin on Microbiota and Clinical Parameters in Patients with Chronic Kidney Disease - PubMed \(nih.gov\)](#)

34. Li L, Xiong Q, Zhao J, Lin X, He S, Wu N, Yao Y, Liang W, Zuo X, Ying C. Inulin-type fructan intervention restricts the increase in gut microbiome-generated indole in patients with peritoneal dialysis: a randomized crossover study. Am J Clin Nutr. 2020 May 1;111(5):1087-1099. [Inulin-type fructan intervention restricts the increase in gut microbiome-generated indole in](#)

[patients with peritoneal dialysis: a randomized crossover study - PubMed \(nih.gov\)](#)

35. Esgalhado M , Kemp JA , Azevedo R , Paiva BR , Stockler-Pinto MB , Dolenga CJ , Borges NA , Nakao LS , Mafra D . Could resistant starch supplementation improve inflammatory and oxidative stress biomarkers and uremic toxins levels in hemodialysis patients? A pilot randomized controlled trial. Food Funct. 2018 Dec 13;9(12):6508-6516. [Could resistant starch supplementation improve inflammatory and oxidative stress biomarkers and uremic toxins levels in hemodialysis patients? A pilot randomized controlled trial - PubMed \(nih.gov\)](#)
36. Esgalhado M, Kemp JA, Paiva BR, Brito JS, Cardozo LFMF, Azevedo R, Cunha DB, Nakao LS, Mafra D. Resistant starch type-2 enriched cookies modulate uremic toxins and inflammation in hemodialysis patients: a randomized, double-blind, crossover and placebo-controlled trial. Food Funct. 2020 Mar 26;11(3):2617-2625. [Resistant starch type-2 enriched cookies modulate uremic toxins and inflammation in hemodialysis patients: a randomized, double-blind, crossover and placebo-controlled trial - PubMed \(nih.gov\)](#)
37. Rossi M, Johnson DW, Xu H, Carrero JJ, Pascoe E, French C, Campbell KL. Dietary protein-fiber ratio associates with circulating levels of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate in chronic kidney disease patients. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2015 Sep;25(9):860-865. [Dietary protein-fiber ratio](#)

[associates with circulating levels of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate in chronic kidney disease patients - PubMed \(nih.gov\)](#)

38. Stampini R, Pereira K, Jorge M, Queiroz A, Stampini H, Gonçalves R. Modulation of intestinal microbiota, control of nitrogen products and inflammation by pre/probiotics in chronic kidney disease: a systematic review. *Nutr Hosp.* 2018; 35(3): 722-730. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0212-16112018000300722
39. Aranda-Rivera AK, Cruz-Gregorio A, Pedraza-Chaverri J, Scholze A. Nrf2 Activation in Chronic Kidney Disease: Promises and Pitfalls. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Jun 3;11(6):1112. [Nrf2 Activation in Chronic Kidney Disease: Promises and Pitfalls - PubMed \(nih.gov\)](#)
40. Meijers BK, De Preter V, Verbeke K, Vanrenterghem Y, Evenepoel P. p-Cresyl sulfate serum concentrations in haemodialysis patients are reduced by the prebiotic oligofructose-enriched inulin. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Jan;25(1):219-24. [p-Cresyl sulfate serum concentrations in haemodialysis patients are reduced by the prebiotic oligofructose-enriched inulin - PubMed \(nih.gov\)](#)
41. Pavan M. Influence of prebiotic and probiotic supplementation on the progression of chronic kidney disease. *Minerva Urol Nefrol.* 2016 Apr;68(2):222-6. Epub 2014 Jul 3. PMID: 24990390. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24990390/>

42. Pisano A, D'Arrigo G, Coppolino G, Bolignano D. Biotic Supplements for Renal Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018 Sep 4;10(9):1224. doi: 10.3390/nu10091224. PMID: 30181461; PMCID: PMC6165363. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6165363/>
43. Carrillo R, Bernabé A. Mortalidad por enfermedad renal crónica en el Perú: tendencias nacionales 2003-2015. *Rev. perú. med. exp. salud publica* 2018; 35(3): 1726 - 4634
44. Gómez de la Torre A, Bocanegra A, Guinetti K, Mayta P, Valdivia R. Mortalidad precoz en pacientes con enfermedad renal crónica que inician hemodiálisis por urgencia en una población peruana: Incidencia y factores de riesgo. 2018; 38(4): 347 – 458
45. Dobranowski PA, Stintzi A. Resistant starch, microbiome, and precision modulation. *Gut Microbes*. 2021 Jan-Dec;13(1):1926842. doi: 10.1080/19490976.2021.1926842. PMID: 34275431; PMCID: PMC8288039.
46. Lim YJ, Sidor NA, Toniai NC, Che A, Urquhart BL. Uremic Toxins in the Progression of Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Mechanisms and Therapeutic Targets. *Toxins (Basel)*. 2021 Feb 13;13(2):142. doi: 10.3390/toxins13020142. PMID: 33668632; PMCID: PMC7917723.

ANEXOS

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

1. REVISION SISTEMATICA Y META ANALISIS

ARTÍCULO CIENTÍFICO	PREGUNTAS DE EVALUACION											TOTAL
	CASPE PARA REVISION SISTEMATICA Y META ANALISIS											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	

Modulation of intestinal microbiota, control of nitrogen products and inflammation by pre/probiotics in chronic kidney disease: a systematic review	2	2	2	2	1	0	0	2	1	2		14
Biotic Supplements for Renal Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis	2	2	2	2	0	0	1	1	2	0		12
Biotic Supplements in Patients With Chronic Kidney Disease: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	2	2	2	2	2	2	0	1	0	1		14

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	2	2	2	2	1	2	1	2	1	2		17
--	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--	----

2. ENSAYOS CLINICOS:

ARTÍCULO CIENTÍFICO	PREGUNTAS DE EVALUACION											TOTAL
	CASPE PARA ENSAYOS CLINICOS											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Effect of prebiotic (fructooligosaccharide) on uremic toxins of chronic kidney disease patients: a randomized controlled trial	2	2	2	1	2	2	0	1	2	2	2	18

Resistant starch type-2 enriched cookies modulate uremic toxins and inflammation in hemodialysis patients: a randomized, double-blind, crossover and placebo-controlled trial (n=26)	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	22
Inulin-type fructan intervention restricts the increase in gut microbiome-generated indole in patients with peritoneal dialysis: a randomized crossover study (n=15)	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	22
Effect of Low-Protein Diet and Inulin on Microbiota and Clinical Parameters in Patients with Chronic Kidney Disease	2	1	2	1	2	2	2	2	1	2	2	17
Effect of Dietary Inulin Supplementation on the Gut Microbiota Composition and Derived Metabolites of	2	2	2	1	2	1	0	0	1	2	0	13

Individuals Undergoing Hemodialysis: A Pilot Study												
The Effect of β -Glucan Prebiotic on Kidney Function, Uremic Toxins and Gut Microbiome in Stage 3 to 5 Chronic Kidney Disease (CKD) Predialysis Participants: A Randomized Controlled Trial	2	1	2	2	2	2	2	2	1	1	2	19

Reporte de similitud TURNITIN

● 16% de similitud general

Principales fuentes encontradas en las siguientes bases de datos:

- 14% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 7% Base de datos de trabajos entregados
- 6% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

FUENTES PRINCIPALES

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

1	repositorio.uwiener.edu.pe Internet	4%
2	scielo.conicyt.cl Internet	2%
3	Johana Ramírez Castaño, César A Restrepo Valencia, Clara Helena Go... Crossref	2%
4	academic.oup.com Internet	1%
5	nefrologiaaldia.org Internet	<1%
6	Luis Garrido Pérez, María Sanz Turrado, Carmen Caro Domínguez. "Var... Crossref	<1%
7	Brenda Lorena Pillajo Sánchez, Juan Sebastián Guacho Guacho, Iván R... Crossref	<1%
8	Universidad Wiener on 2023-05-03 Submitted works	<1%